



HAL
open science

**Synthèse par cycloaddition 1,3-dipolaire d'hétérocycles
et spiro-hétérocycles glycosylés comme inhibiteurs de la
glycogène phosphorylase et agents
anti-hyperglycémiants : évaluation et tests biologiques**

David Goyard

► **To cite this version:**

David Goyard. Synthèse par cycloaddition 1,3-dipolaire d'hétérocycles et spiro-hétérocycles glycosylés comme inhibiteurs de la glycogène phosphorylase et agents anti-hyperglycémiants : évaluation et tests biologiques. Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10351 . tel-00957789

HAL Id: tel-00957789

<https://theses.hal.science/tel-00957789>

Submitted on 11 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre 351 – 2011

Année 2011

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Présentée devant

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité Chimie

(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 15 Décembre 2011 par

David GOYARD

**Synthèse par cycloaddition 1,3-dipolaire d'hétérocycles et
spiro-hétérocycles glycosylés comme inhibiteurs de la
glycogène phosphorylase et agents anti-hyperglycémiantes :
Evaluation et tests biologiques**

Pr Jean-Marc LANCELIN (Université Lyon 1)	Président
Pr Yves CHAPLEUR (Université de Nancy / CNRS)	Rapporteur
Pr Carmen ORTIZ-MELLETT (Université de Séville)	Rapporteur
Dr Jacqueline AZAY-MILHAU (Université Montpellier 1)	Examinatrice
Dr Jean-Pierre PRALY (Université Lyon 1 / CNRS)	Directeur de thèse
Dr Sébastien VIDAL (Université Lyon 1 / CNRS)	Co-encadrant

Thèse préparée au LCO2GLYCO (ICBMS – Lyon 1)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. A. Bonmartin

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur G. Annat

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur D. Simon

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur J-F. Mornex

Secrétaire Général

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Faculté de Médecine et de Maïeutique
Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie
Humaine

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. Fleury

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Département GEP

Directeur : M. N. Siauve

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Département Physique

Directeur : Mme S. Fleck

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme le Professeur I. Daniel

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. Collignon

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Directeur : M. P. Fournier

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. Pignault

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. R. Bernard

REMERCIEMENTS

L'écriture d'un manuscrit de thèse est à mon avis une épreuve qui nécessite beaucoup d'humilité, soumettre son travail à l'évaluation et à la critique n'est pas une chose facile quand celui-ci a occupé une place prédominante durant trois ans. Cependant c'est aussi la conclusion indispensable à un projet et c'est pourquoi mes premiers remerciements vont au Pr. Carmen Ortiz-Mellet et au Dr. Yves Chapleur pour avoir accepté de juger mon travail. Je remercie aussi le Pr. Jean-Marc Lancelin de présider mon jury ainsi que le Dr. Jacqueline Azay-Milhau d'apporter son regard de biologiste indispensable à ce genre de sujet.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Dr. Jean-Pierre Praly, qui m'a fait confiance et m'a confié le dernier sujet de thèse de sa carrière. Merci Jean-Pierre pour toutes les libertés que vous m'avez accordé et toutes les fois où vous m'avez permis de mettre en pratique mes idées et d'explorer de nouvelles pistes.

J'ai effectué cette thèse dans un environnement formidable. J'ai connu le LCO2 pendant mon stage de master 2 et ai immédiatement senti une atmosphère unique. La population de doctorants et post doctorants évolue de manière cyclique dans un groupe de recherche et j'ai eu une chance énorme d'avoir pu travailler avec des thésards exceptionnels. Je me suis fait des amis que j'espère garder le plus longtemps possible. A Cédric, Benjamin, Loïc et Jojo, merci de m'avoir accueilli et intégré si chaleureusement et d'avoir fait de ces trois ans une expérience unique. Cette ambiance ne serait pas possible sans une équipe de permanents dont la bonne humeur et la disponibilité font du LCO2 un lieu riche scientifiquement et humainement. Merci David, Peter et Dominique d'être là pour faire partager votre expérience.

Je souhaite aussi remercier toutes les personnes extérieures au LCO2 que j'ai côtoyé et avec qui j'ai partagé une partie de cette thèse. Les services communs de RMN et de masse, les personnels et étudiants des autres labos ont eux aussi joué un rôle dans la dynamique positive de ces trois ans. Merci donc à eux, dont le nombre impliquerait un chapitre à part entière dans ce manuscrit si ils devaient tous être remerciés un par un.

Une pensée particulière va à ma famille et particulièrement à mère qui m'a soutenue durant mes longues études qui ont eu un peu de mal à démarrer. Je remercie aussi mon père qui m'a initié très tôt à la puissance des sciences et m'a placé sur un chemin où je m'épanoui depuis plusieurs années.

Ce projet multidisciplinaire a impliqué de nombreuses personnes, merci à tous ceux qui y ont contribué : Le Dr. Evangelia Chrysina, les équipes du Pr. Pierre Petit et du Dr. Patrick Maurel à Montpellier, mais aussi le groupe de recherche du Pr. Laszlo Somsák à Debrecen (Hongrie).

Enfin, pour conclure, deux personnes ont joué un rôle primordial pour moi pendant la durée de cette thèse. Ils ont été les catalyseurs de tout ce qui s'est passé de positif tant du point de vue scientifique que du point de vue humain. Merci donc au Dr. Sébastien Vidal pour toutes ses suggestions scientifiques, mais aussi son humour sa bonne humeur et ses conseils, merci du fond du cœur Seb. Merci aussi à toi Samy (et Clém évidemment) avec qui j'ai partagé la plus grande partie de mon temps et de mes fous rires, tant au labo que sur le plateau de la croix rousse, je sais que nous nous retrouverons et aurons l'occasion de collaborer à un stade plus avancé de nos carrières, Ykse mon zeepon.

« Cesser d'apprendre c'est commencer à vieillir. »

Socrate

LISTE DES ABBREVIATIONS

μW	Micro-ondes
EtOAc	Acétate d'éthyle
AMP	Adénosine monophosphate
APCI	Ionisation chimique à pression atmosphérique
ATP	Adénosine triphosphate
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI	Ionisation chimique
CuAAC	Cycloaddition 1,3-dipolaire entre azoture et alcyne catalysée par le cuivre
DBU	Diazabicycloundécène
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DCM	Dichlorométhane
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DRX	Diffraction de rayons X
éq.	Equivalent
ESI	Electrospray
FBG	Glycémie à jeûn
GP	Glycogène phosphorylase
Hb1A_c	Taux de glycation de l'hémoglobine A
HLGP	Glycogène phosphorylase du foie humain
HOMO	Orbitale moléculaire occupée de plus basse énergie
HRMS	Spéctroscopie de masse haute résolution
IC₅₀	Concentration inhibitrice de 50%
IDDM	Diabète insulino-dépendant
K_i	Constante d'affinité
kDa	Kilo Dalton
LUMO	Orbitale moléculaire vacante de plus haute énergie
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
OGTT	Test de tolérance au glucose oral
PDB	Protein data bank
PLP	Pyridoxal 5'-phosphate
PE	Ether de pétrole
R_f	Rapport frontal
RMGP	Glycogène phosphorylase du muscle du lapin
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RuAAC	Cycloaddition 1,3-dipolaire entre azoture et alcyne catalysée par le ruthénium
T2DM	Diabète de type 2
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
THF	Tétrahydrofurane

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	13
-----------------------------------	-----------

CHAPITRE I : INTRODUCTION – LES DIABETES, LA GLYCOGENE PHOSPHORYLASE	15
---	-----------

I. Les diabètes.....	15
-----------------------------	-----------

I.1 Le diabète de type 1 (IDDM)	16
---------------------------------------	----

I.2 Le diabète de type 2 (T2DM)	17
---------------------------------------	----

I.2.1 Les thérapies disponibles.....	18
--------------------------------------	----

I.2.2 Les nouvelles cibles	24
----------------------------------	----

II. La glycogène phosphorylase (GP).....	32
---	-----------

II.1 Généralités et fonction catalytique.....	32
---	----

II.2 Conformations et activité.....	35
-------------------------------------	----

II.3 Les sites de liaison de la GP.....	38
---	----

II.3.1 Le site allostérique.....	39
----------------------------------	----

II.3.2 Le site inhibiteur	41
---------------------------------	----

II.3.3 Le nouveau site allostérique.....	42
--	----

II.3.4 Le site de stockage du glycogène	44
---	----

II.3.5 Le site catalytique.....	45
---------------------------------	----

CHAPITRE II : SYNTHÈSE D'INHIBITEURS SPIRO-BICYCLIQUES DERIVES DU D- GLUCOSE	49
---	-----------

I. La cycloaddition 1,3 dipolaire	49
--	-----------

I.1 Les principaux dipôles-1,3.....	50
-------------------------------------	----

I.2 La régiosélectivité.....	52
------------------------------	----

I.3 La stéréospécificité.....	54
-------------------------------	----

II. Synthèse de C-glucoopyranosylidène-spiro-isoxazolines issues d'exo-glycals	55
---	-----------

II.1 Synthèse de spiro-isoxazolines par cycloaddition sur des sucres 4,5- et 5,6-insaturés	56
--	----

II.2 Synthèse de spiro-isoxazolines par cycloaddition sur des <i>exo</i> -glycals	57
---	----

II.2.1 <i>Exo</i> -glycals électro-appauvris	57
--	----

II.2.2 <i>Exo</i> -glycals électro-enrichis	59
---	----

II.2.3 Synthèse du dipôle et du dipolarophile, réaction de cycloaddition.....	61
---	----

III. Synthèse de spiro-oxathiazoles	77
III.1 Essais de synthèse de la <i>gluco</i> -thionolactone	77
III.2 Synthèse de spiro-oxathiazoles par cyclisation de thiohydroximates.....	82
IV. Synthèse de spiro-oxazines par cycloaddition [4+2]	85
IV. Conclusions	87

CHAPITRE III : SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES C- ET N-GLYCOSYLÉS 89

I. Synthèse d'oxadiazoles C-glucosylés	90
II. Synthèse de 3-C-glucosyl-5-amino-1,2,4-oxadiazoles	93
III. Synthèse de 1,2,3-triazoles N-glycosylés	96
III.1 Le concept de « click chemistry »	97
III.2 La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne	99
III.2.1 Version non catalytique	99
III.2.2 Versions catalytiques (CuAAC).....	100
III.2.3 Sources de cuivre et ligands	104
III.2.4 Réactions secondaires	106
III.2.5 Régiosélectivité inverse : RuAAC	109
III.3 Synthèse de 1-(β-D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles substitués en position 4	110
III.4 Synthèse de 1-(β-D-xylopyranosyl)-1,2,3-triazoles et 1-(5-thio-β-D-xylopyranosyl)-1,2,3-triazoles substitués en position 4	114
III.4.1 Essais d'alkylation de l'atome de soufre endocyclique	117
III.4.2 Oxydation du soufre en sulfoxyde et sulfone	121
III.5 Synthèse de 1-(β-D-glucopyranosyl)-5-halogéno-1,2,3-triazoles substitués en position 4.....	127
III.5.1 Cycloaddition catalysée au cuivre entre un azoture et un alcyne halogéné en position terminale.....	127
III.5.2 Formation de 5-iodo-1,2,3-triazoles par réaction CuAAC stœchiométrique en cuivre(I).....	131
III.5.3 Synthèse de 5-halogéno-1,2,3-triazoles inhibiteurs potentiels de la GP.....	134
IV. Conclusions	143

CHAPITRE IV : FONCTIONNALISATION EN POSITION 5 DE 1-B-D-GLUCOPYRANOSYL-1,2,3-TRIAZOLES-4-SUBSTITUÉS PAR COUPLAGES PALLADO-CATALYSES 145

I. Réaction de Suzuki-Miyaura	147
I.1 Mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura	148

I.1.1 Formation de l'espèce active.....	148
I.1.2 Addition oxydante	149
I.1.3 Rôle de la base.....	150
I.1.4 Transmétallation.....	151
I.1.5 Elimination réductrice	152
I.1.6 Isomérisation des intermédiaires	153
I.2 Synthèse de 1-(β-D-glucopyranosyl)-5-phényle-1,2,3-triazoles 4-substitués.....	155
II. Réaction de Sonogashira.....	157
II.1 Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée au cuivre	158
II.1.1 Formation de l'espèce active.....	159
II.1.2 Cycle catalytique.....	160
II.2 Mécanisme de la réaction de Sonogashira sans cuivre	162
II.3 Synthèse de 1-(β-D-glucopyranosyl)-5-alcynyle-1,2,3-triazoles 4-substitués par couplage de Sonogashira	164
III. Réaction de Heck.....	167
IV. Fonctionnalisation des triazoles 1,4,5-trisubstitués après l'étape de couplage.....	171
V. Conclusions	174
CHAPITRE V : EVALUATION DES INHIBITEURS SYNTHETISES : ENZYMOLOGIE, CRISTALLOGRAPHIE ET ACTIVITES BIOLOGIQUES.....	176
I. Enzymologie et cristallographie	177
I.1 Cinétique enzymatique	177
II. Tests <i>in vitro</i> sur hépatocytes de rats et hépatocytes humains	190
II.1 Isolement des hépatocytes	190
II.2 Evaluation des effets des inhibiteurs sur le relargage hépatique de glucose	191
II.3 Résultats et discussion	193
III. Tests <i>in vivo</i> sur des rats Wistar et Zucker	195
III.1 Test du « challenge au glucagon »	195
III.2 Résultats et discussion	197
III. Conclusions	200
CONCLUSION GENERALE – PERSPECTIVES.....	201

PARTIE EXPERIMENTALE	206
General procedures	206
Warning about sodium azide (NaN₃).....	206
Protocols and characterisations	207
BIBLIOGRAPHIE	290

Introduction générale

L'équipe du Dr Jean-Pierre Praly collabore depuis une vingtaine d'années avec des équipes hongroises et grecques, pour développer et tester en enzymologie des inhibiteurs du site catalytique de la glycogène phosphorylase (GP). Ma thèse s'inscrit dans la continuité de cette collaboration à laquelle vient s'ajouter, par le biais d'un financement par l'ANR, un partenariat avec des équipes de biologistes montpelliérains. L'équipe du Dr. Patrick Maurel de l'INSERM qui a développé un protocole pour la culture primaire d'hépatocytes humains, ainsi que l'équipe du Pr. Pierre Petit du centre de pharmacologie et innovation dans le diabète nous ont permis de mettre à profit leurs compétences afin de mener des études *in vitro* et *in vivo* sur nos composés. Jusqu'à présent les études sur les inhibiteurs du site actif de la GP se sont limitées à une évaluation enzymatique et des tests sur hépatocytes de rat. La possibilité d'évaluer nos inhibiteurs sur des cellules humaines et sur un modèle vivant devrait permettre de valider ou non la viabilité de cette stratégie pour la conception d'agents anti-hyperglycémiant pour les patients atteints de diabète de type 2.

Les études enzymatiques et cristallographiques menées jusqu'à présent ont apporté de nombreuses informations sur la relation structure-activité des inhibiteurs du site catalytique de la GP. Sur ces bases notre équipe a développé plusieurs familles de composés dont certaines se sont révélées être de puissants inhibiteurs avec des constantes d'inhibitions K_i pouvant aller jusqu'au submicromolaire (**Figure 1**). Mon rôle au sein de ce projet a été d'une part d'agrandir certaines familles déjà existantes et d'améliorer les voies de synthèse permettant d'accéder aux composés de la famille des spiro-isoxazolines **1** et des spiro-oxathiazoles **2** ainsi que de reproduire en quantités suffisantes (de l'ordre du gramme) les composés les plus prometteurs afin de les évaluer sur des cellules et *in vivo*. D'autre part, j'ai développé des nouvelles structures afin d'explorer de nouvelles pistes et de collecter de nouvelles informations quant à la relation structure-activité des inhibiteurs du site actif de la GP.

L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans ce manuscrit en cinq chapitres, qui débute par une étude bibliographique des différents types de diabètes ainsi que les informations connues sur ces pathologies. Notre cible, la GP est ensuite présentée et les éléments de sa structure et de son rôle sont décrits. Le chapitre II regroupe l'étude bibliographique ainsi que les travaux de synthèse effectués dans le but d'accéder aux composés spiro-bicycliques de la famille de **1** et **2**. Le chapitre III est consacré à la synthèse

de C- et N-glycosyl-hétérocycles par cycloaddition, notamment du type oxadiazoles **4** et triazoles **5**. Le chapitre IV regroupe des réactions de couplages pallado-catalysés effectuées sur des 5-halogéno-1,2,3-triazoles dont la voie d'accès est décrite dans le chapitre III. Le dernier chapitre regroupe les tests enzymatiques, cellulaires et *in vivo* conduits sur les inhibiteurs par nos collaborateurs en Grèce et à Montpellier.

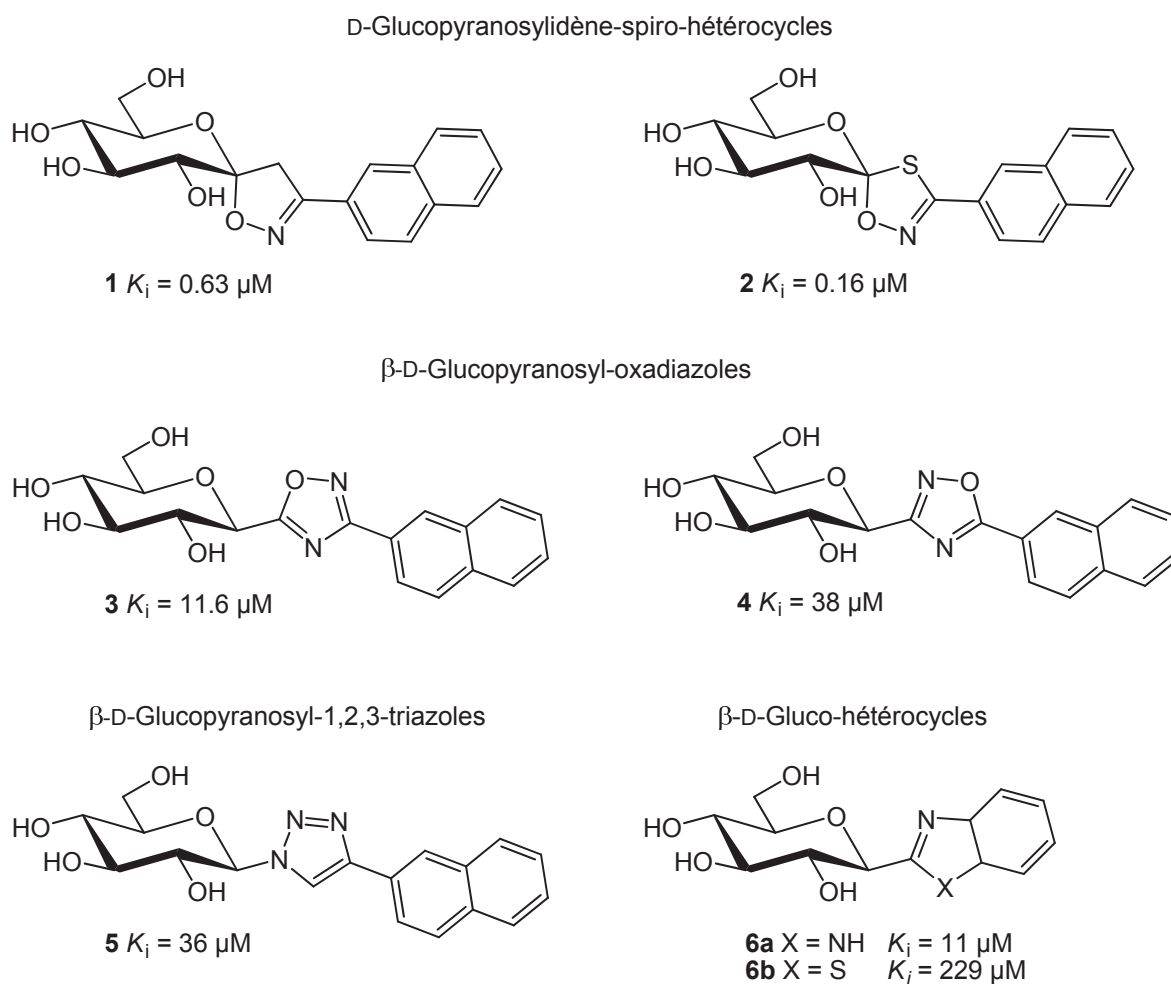


Figure 1 : Inhibiteurs développés au laboratoire en collaboration avec l'équipe du Pr. Somsák

Chapitre I : Introduction – Les diabètes, la glycogène phosphorylase

I. Les diabètes

Le diabète est signalé dès la plus haute antiquité, un papyrus daté de 1550 avant J.-C. fait état d'une maladie caractérisée par l'abondance anormale des urines (polyurie). Le terme diabète est attribué à Demetrios d'Apnée (275 environ avant J.-C.) et dérive de « *diabainen* » qui veut dire « qui passe à travers », désignant ainsi l'abondance des urines qui ne sont pas retenues. Le mot latin *diabetes* est attribué à Arétée de Cappadoce (1^{er} siècle après J.-C.) qui a aussi décrit la maladie. A partir du XVII^e siècle, Thomas Willis a reconnu la saveur sucrée des urines et donc la glycosurie, ce qui permît de distinguer le diabète sucré (*diabetes mellitus*) du diabète insipide (*diabetes insipidus*), qui est lui le résultat d'une défaillance dans la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) ou à une insensibilité des reins à cette hormone. En 1815, le chimiste français Chevreul identifie ce sucre comme étant du glucose et Appolinaire Bouchardat développe à partir de ces résultats la diététique du diabétique qui consiste à réduire les apports énergétiques, surtout les glucides alimentaires. En 1848, Claude Bernard démontre la fonction glycogénique du foie, et c'est grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring que le rôle du pancréas fut découvert en 1886 à l'université de Strasbourg. L'ablation du pancréas (ou pancréatectomie) chez le chien est suivie d'un diabète, ce diabète étant corrigé par la greffe de pancréas.¹

Le diabète est devenu, durant les dernières décennies, un problème de santé majeur pour les populations occidentales, mais aussi pour beaucoup de pays d'Afrique et d'Asie où le développement et les changements liés à l'alimentation et à l'activité physique s'accompagnent d'une forte croissance de l'incidence des diabètes. En effet le nombre de malades ne cesse d'augmenter, avec 170 millions de cas en 2006 et une prévision de 300 millions de patients diabétiques pour 2030.

Le diabète rassemble en fait plusieurs pathologies du métabolisme caractérisées par une hyperglycémie, découlant d'une déficience dans la sécrétion d'insuline et/ou d'une résistance à l'action de celle-ci.^{2,3} Il est diagnostiqué sur la base de deux analyses, la glycémie

à jeun (fasting blood glucose, FBG) qui doit normalement être inférieure à 126 mg/dl, ainsi que le test de tolérance au glucose oral (oral glucose tolerance test, OGTT), qui doit montrer une concentration en glucose sanguin inférieure à 200 mg/dl deux heures après une prise de glucose. L'incapacité du corps à réguler le glucose provenant de aliments est une indication que le métabolisme du glucose est perturbé, ce qui suggère soit une déficience dans la sécrétion d'insuline, soit une mauvaise réponse du corps aux messages hormonaux transmis par l'insuline.⁴ Le contrôle de la glycémie se fait aussi en laboratoire par la mesure du taux de glycation de l'hémoglobine A (HbA_{1c}) qui donne une valeur moyenne sur les 120 jours de durée de vie des globules rouges. Cette mesure est considérée historiquement comme étant le meilleur standard de contrôle de la glycémie et doit avoir une valeur inférieure à 7%.⁵

Bien que les diabètes soient caractérisés par l'hyperglycémie, les dysfonctionnements qu'ils impliquent sont plus vastes, et englobent notamment des altérations du métabolisme des sucres, des graisses, et des protéines. En fonction du temps et de l'ampleur de ces troubles, les patients diabétiques peuvent souffrir de graves complications à long terme, du mauvais fonctionnement, voire de la défaillance de certains organes comme les yeux, les reins, le système nerveux, le cœur et les vaisseaux sanguins. Bien que divers processus pathogènes puissent être impliqués dans le développement du diabète, la vaste majorité des cas se divise en deux catégories : les diabètes de type 1 et type 2.

I.1 Le diabète de type 1 (IDDM)

Le diabète de type 1 (ou diabète insulino-dépendant) est habituellement dû à la destruction de manière auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans, ce qui entraîne une déficience dans la sécrétion de l'insuline. L'insuline est une hormone très importante qui agit sur le métabolisme du glucose et des lipides en atténuant la néoglucogenèse et en activant la synthèse de glycogène dans le foie, en facilitant l'absorption du glucose par les tissus périphériques et en inhibant la lipolyse dans les tissus adipeux.⁶

La perte des cellules β est progressive et fait intervenir des prédispositions génétiques, une auto-immunité (reconnaissable par des auto-anticorps) et un défaut du métabolisme. Elle conduit à la nécessité de compenser le manque en insuline par des injections,⁷ ce qui constitue

aujourd'hui le seul traitement efficace mais contraignant pour stabiliser la glycémie des patients souffrant de diabète de type 1.

De nombreuses recherches sont actuellement en cours dans le domaine du traitement du diabète de type 1. Une première approche concerne les pancréas artificiels qui existent depuis 1980. Ces machines complexes comprennent une mesure de la glycémie par une électrode à glucose couplée à un logiciel capable d'intégrer les données et de programmer la quantité d'insuline à administrer *via* une pompe à perfusion d'insuline. Ce type d'appareil très coûteux, environ 100 000€ est utilisé en milieu hospitalier pour la recherche. Le pancréas artificiel miniaturisé implantable fait actuellement l'objet d'importants travaux.

Une autre option envisageable est la greffe de pancréas. Le développement depuis 1984 des traitements immunosuppresseurs (cyclosporine, sérum anti-lymphocytaire) a relancé la recherche sur la transplantation pancréatique. Les difficultés de conservation du pancréas, actuellement limitée à 6 heures après le prélèvement, et le recueil d'organe posent de véritables limites à cette approche.

Enfin, une greffe d'îlots de Langerhans est également possible. Les greffes d'îlots de Langerhans consistent à isoler et purifier les îlots de tissu endocrinien. On les implante alors dans un site de l'organisme où l'insuline peut être délivrée.

I.2 Le diabète de type 2 (T2DM)

Le diabète de type 2 (type 2 *diabetes mellitus*) ou diabète non insulino-dépendant, qui est le plus répandu (90 à 95% des cas), est le résultat à la fois d'une résistance à l'insuline associée à une sécrétion insuffisante de cette hormone.^{2,3} Les causes du diabète de type 2 sont assez largement inconnues, mais on suppose cependant qu'il implique à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Il est associé de très près au « syndrome métabolique », un état pré-diabétique qui regroupe de nombreuses anomalies telles que la dysglycémie (glycémie à jeun > 126 mg/dl), la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension. Il est important de noter que tous les individus ayant une résistance à l'insuline ne développent pas de diabète de type 2, qui affecte seulement ceux dont les capacités de sécrétion sont insuffisantes pour compenser la résistance. Le premier signe de cette insuffisance est une disparition de la première phase

de sécrétion (**Figure I-1**). Cependant même dans les cas de diabète de type 2 on finit avec le temps par observer une perte des cellules β du pancréas, et des injections d'insuline deviennent nécessaires pour compenser cette déficience.⁸

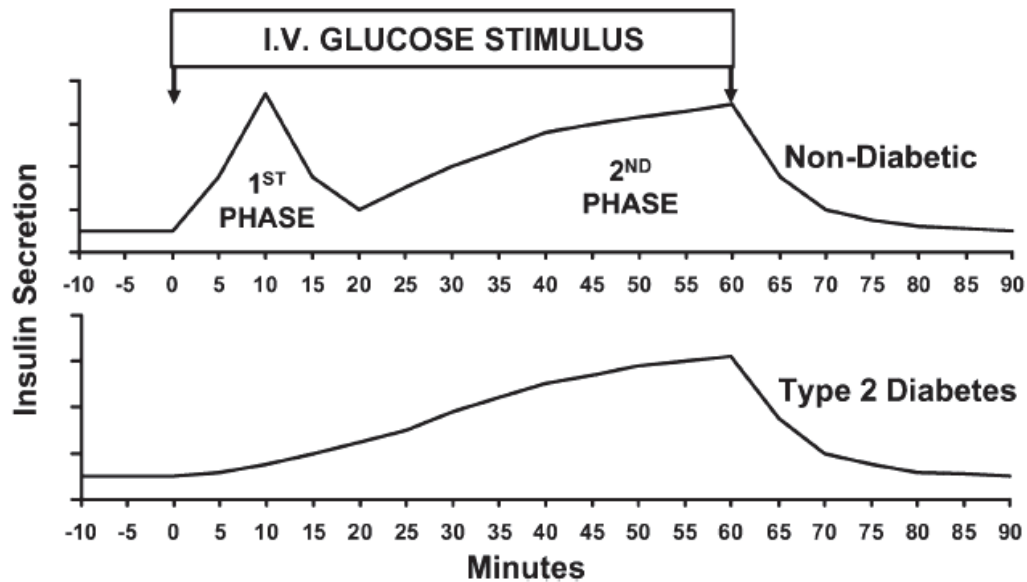


Figure I-1 : Sécrétion d'insuline en réponse à une perfusion intraveineuse continue de glucose.⁹

I.2.1 Les thérapies disponibles

Une fois le diagnostic établi, des efforts sont faits pour contrôler les symptômes de la maladie et notamment stabiliser la glycémie en adoptant un style de vie approprié, avec un régime strict pour limiter l'absorption d'aliments trop gras ou trop sucrés et la pratique d'exercice physique pour améliorer le taux de métabolisation ainsi que la masse musculaire.⁸ Une fois ces changements mis en place, le patient est placé sous pharmacothérapie antidiabétique orale. Une monothérapie est d'abord employée, mais si l'évolution de la maladie ne montre pas d'amélioration le passage à une polythérapie devient nécessaire.¹⁰

Les agents antidiabétiques sont classés selon leur mécanisme d'action soit en cinq classes : (1) des inhibiteurs d' α -glucosidases, (2) des insulino-sécrétagogues, (3) des agents ayant une influence directe sur la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (tissu

musculaire, adipeux, hépatique), (4) des potentialisateurs d'incrétines et (5) des analogues d'amyline. Les médecins essaient d'adapter la thérapie aux besoins spécifiques de chaque patient en tenant compte du contrôle de leur glycémie ainsi que des effets secondaires de chaque médicament.

I.2.1.1 Les inhibiteurs d' α -glucosidases

Les inhibiteurs d' α -glucosidases comme l'acarbose (**Figure I-2**) inhibent de manière compétitive les enzymes situées au voisinage des entérocytes tapissant les villosités intestinales,¹¹ freinant la coupure des di- et oligosaccharides en monosaccharides ce qui a pour effet de ralentir l'absorption intestinale du glucose et de diminuer la sécrétion d'hormones intestinales dépendantes du glucose. L'acarbose est utile chez les patients qui montrent une hyperglycémie postprandiale mais qui ont par ailleurs une glycémie basale bien contrôlée. Typiquement la prise d'acarbose diminue les niveaux d'HbA_{1c} de 0.5 à 1%. Cependant pour avoir cet effet le régime alimentaire doit être riche en sucres complexes et de fortes doses de médicaments doivent être tolérées.¹² Les inhibiteurs d' α -glucosidase ont été utilisés pour la première fois dans les années 1990 mais leur coût élevé, leur efficacité limitée et leurs possibles effets indésirables en limitent l'utilisation.

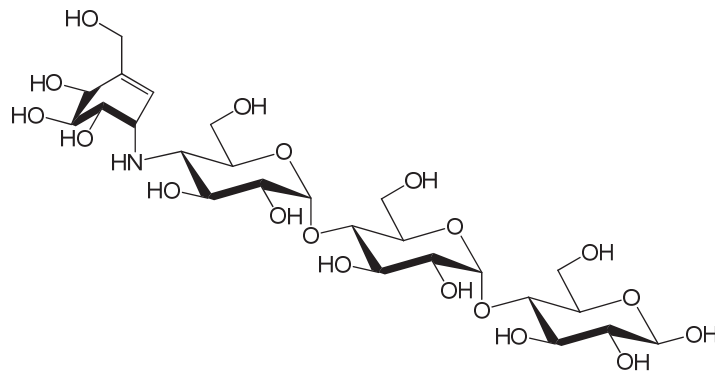


Figure I-2 : Acarbose (Glucor®)

I.2.1.2 Les insulino-sécrétagogues

Les sulfonylurées (**Figure I-3**) sont des composés utilisés depuis les années 1960. Ils sont connus pour stimuler la sécrétion d'insuline en se liant à leur récepteur (SUR-1) dans les

cellules β ,¹³ induisant la fermeture de canaux K^+ ATP dépendants, ce qui active une cascade d'évènements conduisant à la libération de vésicules contenant l'insuline. De manière générale les sulfonylurées diminuent l'HbA_{1c} de 1-2%. Cependant ce processus n'est pas rapidement réversible et ce type de traitement peut conduire à un risque accru d'hypoglycémie.¹⁴ C'est pourquoi les sulfonylurées sont souvent utilisées associées à d'autres agents comme la metformine ou des agonistes de PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ). Leur faible coût, ainsi que la possibilité de les utiliser dans des polythérapies en font des agents assez efficaces, malgré le constat de prise de poids chez certains patients.

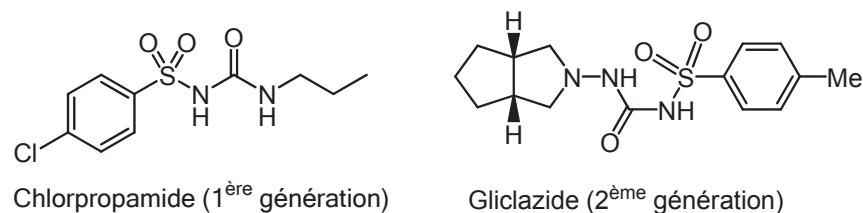


Figure I-3 : Sulfonylurées de 1^{ère} et 2^{ème} génération

Une deuxième génération de sulfonylurées a été mise au point dans les années 1990 (**Figure I-3**). Elles sont plus puissantes et sont assez couramment utilisées en début de thérapie.

Une autre classe d'agents très proches des sulfonylurées en terme de mécanisme est la famille des glinides (**Figure I-4**). Ces molécules se lient à un autre site sur SUR-1 et ont des effets similaires. Tout comme les sulfonylurées ils sont très efficaces pour diminuer la production postprandiale de glucose hépatique.¹⁵

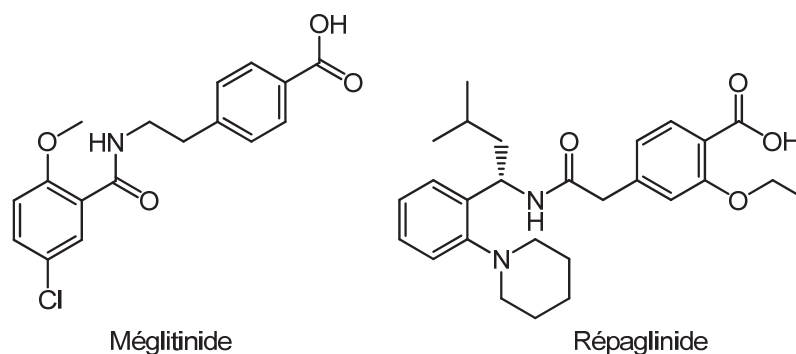


Figure I-4 : Glinides

I.2.1.3 Les insulino-sensibilisateurs

L'association de l'insuline à son récepteur active une cascade d'évènements, issus de la transduction du signal, qui conduit aux réponses spécifiques en fonction des tissus. La résistance à l'insuline est caractérisée par une mauvaise activation de cette cascade de signaux et à des anomalies au cours de la transduction du signal conduisant à des problèmes dans le métabolisme du glucose et des lipides.

Les insulino-sensibilisateurs ont des effets directs sur les tissus répondant à l'insuline, ils améliorent son efficacité, diminuant ainsi le nombre de cellules β fonctionnelles nécessaires. Les biguanides sont une classe de composés dérivés de thérapies traditionnelles européennes des années 1920 (**Figure I-5**). Plusieurs biguanides ont été identifiés dès les années 1950 et parmi eux la metformine,¹⁶ la phenformine et la butformine. En 1957 la metformine fut introduite en France et la phenformine aux USA. Cette dernière a été retirée du marché en 1976, à la suite de plusieurs cas d'acidose lactique fatale et de travaux suggérant un risque augmenté de décès d'origine cardiovasculaire. La metformine quant à elle a fait l'objet d'études qui ont montré que le risque d'acidose lactique était très réduit par rapport à la phenformine. Son mécanisme d'action n'est pas complètement connu mais des preuves suggèrent que la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) est une cible indirecte de la metformine. Au contraire des sulfonylurées, la metformine n'augmente pas la sécrétion d'insuline entraînant potentiellement une hypoglycémie. Elle exerce son influence sensibilisante sur de nombreux tissus tels que le foie, les graisses, les muscles et les intestins.

La metformine est la molécule de choix pour les patients diabétiques de type 2 en surpoids et elle fait partie des agents oraux les plus prescrits.

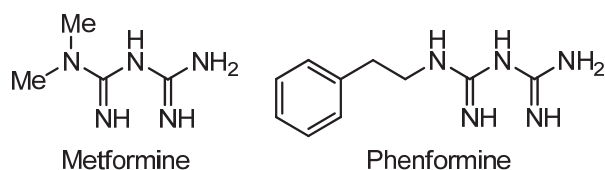


Figure I-5 : Biguanides

Les thiazolidinediones (TZD) (**Figure I-6**) améliorent aussi l'action de l'insuline, par le biais de l'activation du récepteur nucléaire PPAR γ . PPAR γ est abondant dans les adipocytes et joue un rôle central dans l'adipogenèse.¹⁷ Les TZD ont plusieurs effets, que ce soit sur les tissus adipeux (meilleure absorption du glucose et des acides gras), les muscles (meilleure absorption du glucose, glycolyse, glycogénogenèse) et sur le foie (diminution de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse, augmentation de la lipogenèse et de l'absorption du glucose). Les TZD, tout comme la metformine sont des agents anti-hyperglycémiant, qui en plus réduisent la concentration en insuline ainsi que le taux de triglycérides dans le sang. Cependant ces molécules tendent à promouvoir la synthèse de graisses et à augmenter la masse corporelle. La rosiglitazone et la pioglitazone sont apparues sur le marché en 2002 et la pioglitazone a été retirée du marché en juin 2011 pour des risques de cancer de la vessie.

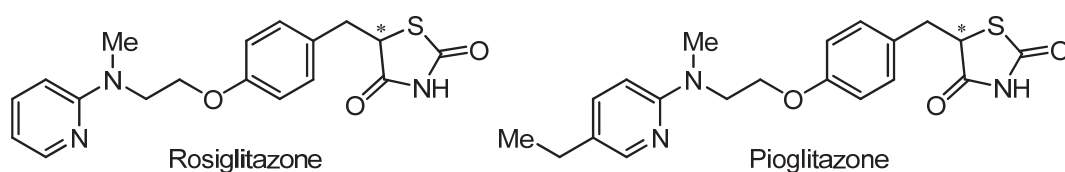


Figure I-6 : Thiazolidinediones (TZD), activatrices de PPAR- γ

I.2.1.4 Les potentialisateurs d'incrétines

Les incrétines sont des hormones peptidiques qui sont rapidement sécrétées en réponse à l'absorption de nourriture. Les deux principales incrétines humaines (glucose-dependent insulinotropic polypeptide GIP et glucagon-like peptide-1 GLP-1) stimulent les cellules β

pancréatiques dans les 10 minutes suivant le début d'un repas. Leur effet compte pour 50-60% de l'insuline postprandiale secrétée chez les individus sains.¹⁸ Les incrétines sont aussi soupçonnées de stimuler la croissance des cellules β et de prévenir leur apoptose. Les agents dirigés vers GIP se sont montrés peu efficaces, cependant la FDA a approuvé la mise sur le marché de deux molécules ciblant les incrétines, l'exenatide et la sitagliptine. L'exenatide est un agoniste de GLP-1R, il est 10 à 100 fois plus puissant que GLP-1 grâce à sa résistance à la dégradation par une protéase à sérine, la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) qui dégrade habituellement les incrétines quelques minutes après leur sécrétion.¹⁹ L'exenatide diminue le niveau d'HbA_{1c} de 0.8% en moyenne ainsi que la glycémie à jeun et le niveau de glucose postprandial. Il est utilisé le plus souvent en plus de la metformine ou d'un autre agent.

Etant donné que l'action des incrétines est limitée par l'action de la DPP-IV, l'utilisation d'inhibiteurs de cette protéase à sérine présenterait l'avantage d'améliorer l'action de GIP et des autres incrétines. La sitagliptine (**Figure I-7**) est le premier inhibiteur de DPP-IV à avoir été mis sur le marché en 2006. Il a montré une baisse de la glycémie et de HbA_{1c} mais n'est pas aussi efficace que la metformine. Cependant son association à la metformine ou à une TZD a permis d'accroître le nombre de patients dont le taux d'HbA_{1c} passe sous le seuil de 7%.

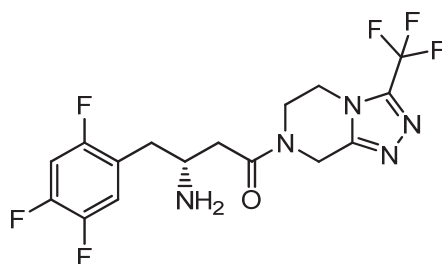


Figure I-7 : La sitagliptine, inhibiteur de DPP-IV

I.2.1.5 Les analogues d'amyline

L'amyline, découverte en 1987, est une hormone peptidique co-sécrétée avec l'insuline par les cellules β , en réponse à l'absorption de glucose.²⁰ Elle se lie à un récepteur couplé à une protéine G (GPCR) qui inhibe la sécrétion de glucagon, diminue le temps que met l'estomac à éliminer son contenu et réduit l'absorption de la nourriture. Le niveau de glucose postprandial est diminué significativement du fait des actions combinées de l'amyline.

Le pramlintide est un analogue de l'amyline mis sur le marché en 2005 et qui amène une baisse moyenne de 0.5% d'HbA_{1c}. Cependant son utilisation est contraignante car injecté avant chaque repas. Il est donc limité aux patients tolérant des injections multiples en plus de celles d'insuline.

I.2.1.6 Conclusion

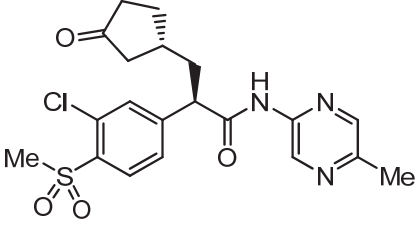
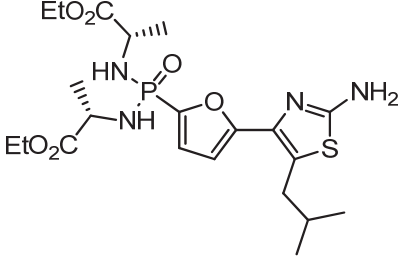
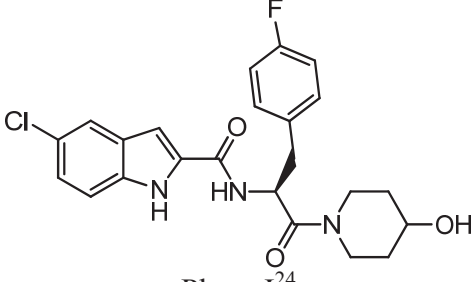
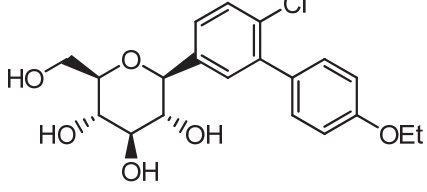
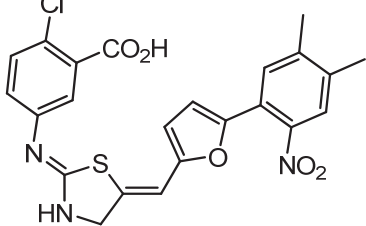
Malgré l'existence d'un grand nombre d'agents à action antidiabétique disponibles, et la grande diversité de leurs mécanismes d'action, 63% des patients souffrant de T2DM ne parviennent pas à maintenir leurs taux d'HbA_{1c} en dessous de 7% comme le préconise l'association américaine du diabète.²¹ Ils encourent encore de ce fait un risque élevé de complications. De plus, presque invariablement, les patients évoluent vers un stade de détérioration de leurs fonctions pancréatiques. C'est pourquoi il y a encore un besoin urgent de développer de nouveaux agents antidiabétique, notamment en visant des cibles biologiques récemment identifiées et offrant de nouvelles approches.

I.2.2 Les nouvelles cibles

La recherche d'agents anti diabétiques est un champ extrêmement vaste et une discussion exhaustive de toutes les cibles potentielles est impossible. Communément ces cibles sont classées en quatre catégories selon les effets bénéfiques principaux qu'elles apportent, à savoir : (1) les modulateurs du métabolisme et/ou du traitement des sucres ; (2) Les modulateurs des niveaux d'adipocytes et de lipides ; (3) Les modulateurs ayant des effets pléiotropiques sur le métabolisme des sucres, des lipides et/ou des protéines ; Enfin (4) les modulateurs de la sensibilité à l'insuline et de l'inflammation.

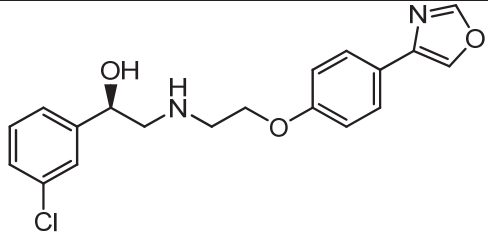
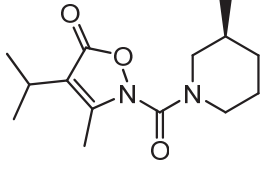
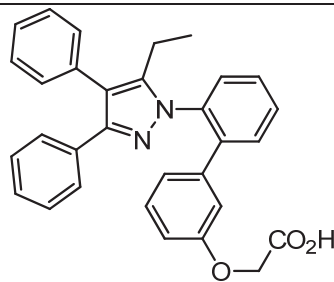
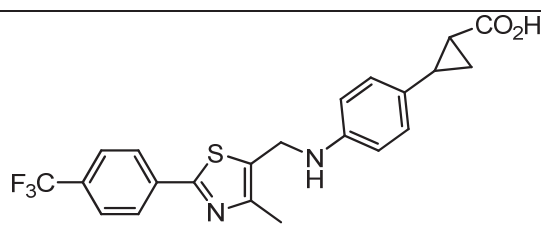
I.2.2.1 Les modulateurs du métabolisme et/ou du traitement des sucres

Ce sont des agents qui ont pour fonction première de réguler des cibles qui affectent le métabolisme du glucose [la glucokinase (GK), la fructose-1,6-bisphosphatase (FBP) et la glycogène phosphorylase (GP)], l'élimination du glucose du flux sanguin [le co-transporteur sodium/glucose (SGLT)] ou qui régule l'homéostasie du glucose [la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK)].

Cible (action recherchée)	Rôle de la cible	Molécules/Avancement des tests
GK (activation)	Catalyse la réaction glucose => glucose 6-P	 <p>Prigliatine²² Phase II</p>
FBP (inhibition)	Catalyse la réaction fructose-1,6-bisP => fructose-6-P	 <p>Phase 2a²³</p>
GP (inhibition)	Catalyse la réaction glycogène => glucose-1-P	 <p>Phase I²⁴</p>
SGLT (inhibition)	Canal à Na ⁺ /glucose exprimé spécifiquement dans les intestins et les reins	 <p>Dapagliflozine Phase I²⁵</p>
AMPK (activation)	Augmente l'absorption du glucose par les muscles, stimule le métabolisme des lipides	 <p>Validé en préclinique²⁶</p>

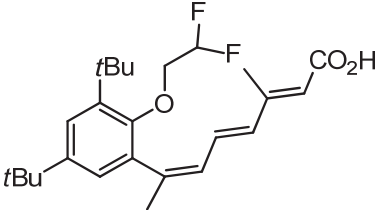
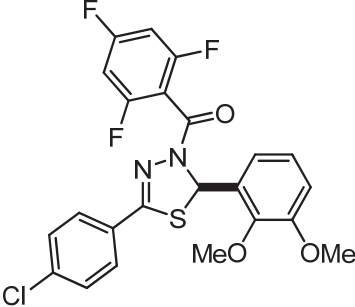
I.2.2.2 Les modulateurs des niveaux d'adipocytes et de lipides

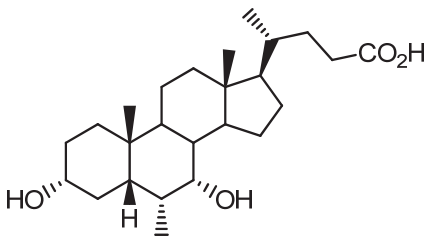
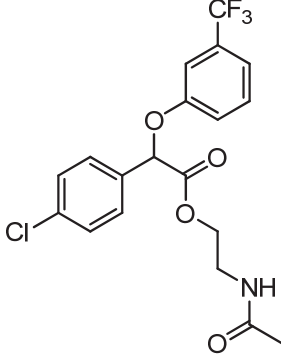
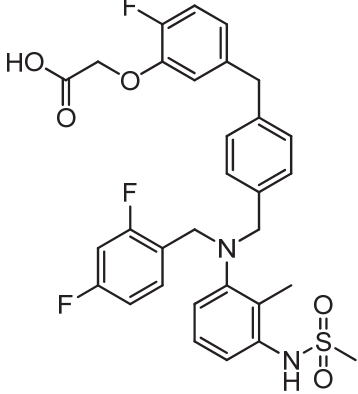
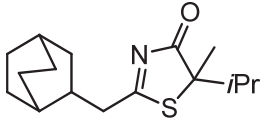
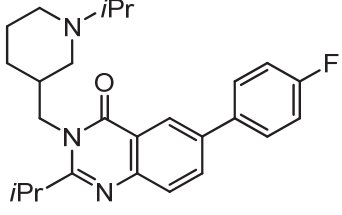
Cette catégorie rassemble les cibles qui modifient la lipolyse (la lipase hormone-sensible (HSL)), qui agissent comme des récepteurs de lipides (le récepteur d'acides gras GPR40 (GPR40 FFAR1), les protéines de liaisons avec les acides gras situés dans les adipocytes (aFABP)) ou qui modifient les fonctions des tissus adipeux (le récepteur adrénergique β_3 (β_3 -AR)).

Cible (action recherchée)	Rôle de la cible	Molécules/Avancement des tests
β_3 -AR (agonistes)	Dissipe l'énergie stockée dans les adipocytes (triacylglycérides) en chaleur	 <p>Préclinique²⁷</p>
HSL (inhibition)	Catalyse la conversion des diacylglycérides et triacylglycérides en acide gras libres et en glycérol	 <p>Préclinique²⁸</p>
aFABP (inhibition)	Intervient dans le transport intracellulaire des acides gras libres libérés par HSL	 <p>Validé en préclinique²⁹</p>
GPR40 FFAR1 (agonistes)	Modère les effets des acides gras libres sur la sécrétion d'insuline	 <p>Etudes <i>in vitro</i>³⁰</p>

I.2.2.3 Les modulateurs ayant des effets pléiotropiques sur le métabolisme des sucres, des lipides et/ou des protéines

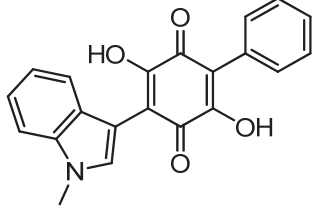
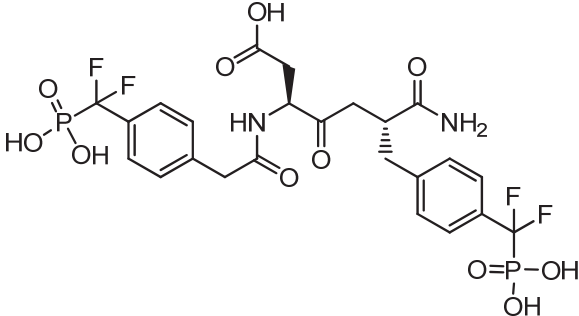
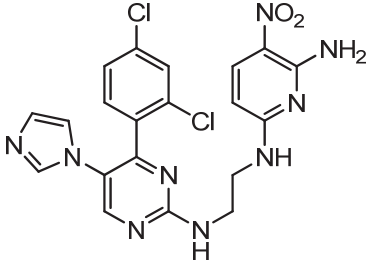
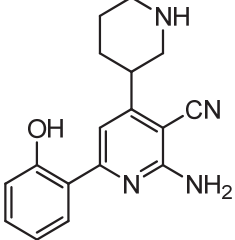
Dans cette catégorie, on trouve principalement des récepteurs nucléaires dont certains homo- ou hétérodimérisent avec le récepteur d'acide rétinoïque X (RXR), comme PPAR (cas des modulateurs spécifiques de PPAR (SPPARM)), le récepteur du foie X (LXR), et le récepteur farnésoid X (FXR). Ces récepteurs sont la source d'activation de gènes au caractère discret ayant des effets variés sur un large éventail de tissus cibles. On trouve aussi dans cette section des récepteurs d'hormones de contre-régulation comme les glucocorticoïdes ou le glucagon, qui s'opposent à l'action de l'insuline. Ces agents incluent des modulateurs du récepteur de glucocorticoïdes (GR), des inhibiteurs de la 11beta-hydroxysteroïde déshydrogénase de type 1 (11β-HSD1). Enfin le récepteur de la Ghreline (GHSR-1a), une hormone qui induit la sécrétion de l'hormone de croissance est aussi étudié.

Cible (action recherché)	Rôle de la cible	Molécules/Avancement des tests
RXR (ligands)	Régule divers processus physiologiques ; la prolifération/différenciation cellulaire, l'apoptose, ainsi que certaines voies métaboliques	 <p>Préclinique³¹</p>
LXR (agonistes)	Abaisse le niveau de glucose dans le plasma, augmente la capacité à éliminer le cholestérol et a des effets indirects sur le métabolisme des sucres	 <p>Etudes <i>in vitro</i>³²</p>

<p>FXR (agonistes)</p>	<p>Régule la synthèse et l'élimination des acides biliaires, a des effets sur la vasodilatation et l'anti-coagulation. Possède un rôle central dans la régulation d'autres récepteurs nucléaires</p>	 <p>Phase II</p>
<p>SPPARM (agonistes)</p>	<p>Impliqué dans le métabolisme cellulaire au niveau des sucres, des lipides et de protéines. Rôle central dans le métabolisme et le transport des acides gras</p>	 <p>Metaglidasen. Préclinique³³</p>
<p>GR (antagonistes)</p>	<p>Ralentit le fonctionnement des transporteurs de glucose et inhibe la sensibilité à l'insuline</p>	 <p>Préclinique³⁴</p>
<p>11β-HSD1 (inhibiteurs)</p>	<p>Augmente les niveaux de glucocorticoïdes au niveau intracellulaire, ce qui entraîne une sur-activation du GR</p>	 <p>Etudes <i>in vitro</i>³⁵</p>
<p>GHSR-1a (antagonistes)</p>	<p>S'oppose à l'insuline pour ce qui est de la production hépatique de glucose (inhibe la glycogénogenèse et active la néoglucogenèse)</p>	 <p>Préclinique³⁶</p>

I.2.2.4 les modulateurs de la sensibilité à l'insuline et de l'inflammation

La dernière catégorie regroupe les ligands qui ciblent le récepteur tyrosine kinase de l'insuline (IRTK), ou ses cascades de transduction du signal intracellulaire, de façon directe pour la phosphotyrosine phosphatase de type 1B (PTP-1B), ou par le biais de l'inhibition de cibles pro-inflammatoires dans le cas de l'inhibiteur de la kinase-beta kappa B (IKK- β) et de la glycogène synthase-3-beta (GSK3 β).

Cible (action recherchée)	Rôle de la cible	Molécules/Avancement des tests
IRTK (activateurs)	Déclenche, après activation, la réponse intracellulaire aux messages envoyés par l'insuline	 <p>Préclinique³⁷</p>
PTP1B (inhibiteurs)	Inhibe la transmission des signaux envoyés par l'insuline en désactivant IRTK	 <p>Etudes <i>in vitro</i>³⁸</p>
GSK3β (inhibiteurs)	Phosphoryle la glycogène synthase la rendant inactive	 <p>Préclinique³⁹</p>
IKKβ (inhibiteurs)	Atténue les signaux envoyés par l'insuline en agissant sur la transduction du signal	 <p>Etudes <i>in vitro</i>⁴⁰</p>

I.2.2.5 Conclusions

L'évaluation de ces nouvelles cibles requiert l'interprétation de toutes les données disponibles, en particulier une validation *in vivo* au stade préclinique ou clinique qui est nécessaire pour juger de l'intérêt de la cible et de l'approche considérée.

Plusieurs de ces cibles émergentes montrent des perspectives cliniques favorables. Parmi elles, les nouvelles approches visant les récepteurs PPAR avec en particulier leurs modulateurs spécifiques, qui affranchissent des limitations auparavant identifiées dans ce type d'approche. D'autre part des activateurs de la GK, validés *in vivo*, devraient bientôt livrer des résultats sur les premiers essais cliniques.

D'autres cibles semblent prometteuses mais sont encore au stade préclinique, comme les inhibiteurs de l'aFABP qui ont montré un large éventail d'activités *in vivo*, ou bien les activateurs de l'AMPK qui ont été bien caractérisés mais dont le mécanisme d'action n'est pas encore complètement établi.

Enfin plusieurs nouvelles stratégies sont encore à un stade peu avancé, soit à cause de handicaps notoires, comme le manque de sélectivité des inhibiteurs de IKK β par rapport aux autres kinases ou en raison du manque de données *in vivo* comme c'est le cas pour les inhibiteurs de la GP.

II. La glycogène phosphorylase (GP)

II.1 Généralités et fonction catalytique

Découverte en 1936 par Carl et Gerti Cori, la glycogène phosphorylase (GP) (E.C.2.4.1.1, **Figure I-8**) est une protéine de contrôle régulée par des effecteurs allostériques et par une phosphorylation réversible.⁴¹ Le contrôle par la phosphorylation qui a été découvert avec la GP, est maintenant bien connu pour être un processus intracellulaire ubiquitaire qui régule, contrôle et participe à la transmission des signaux.

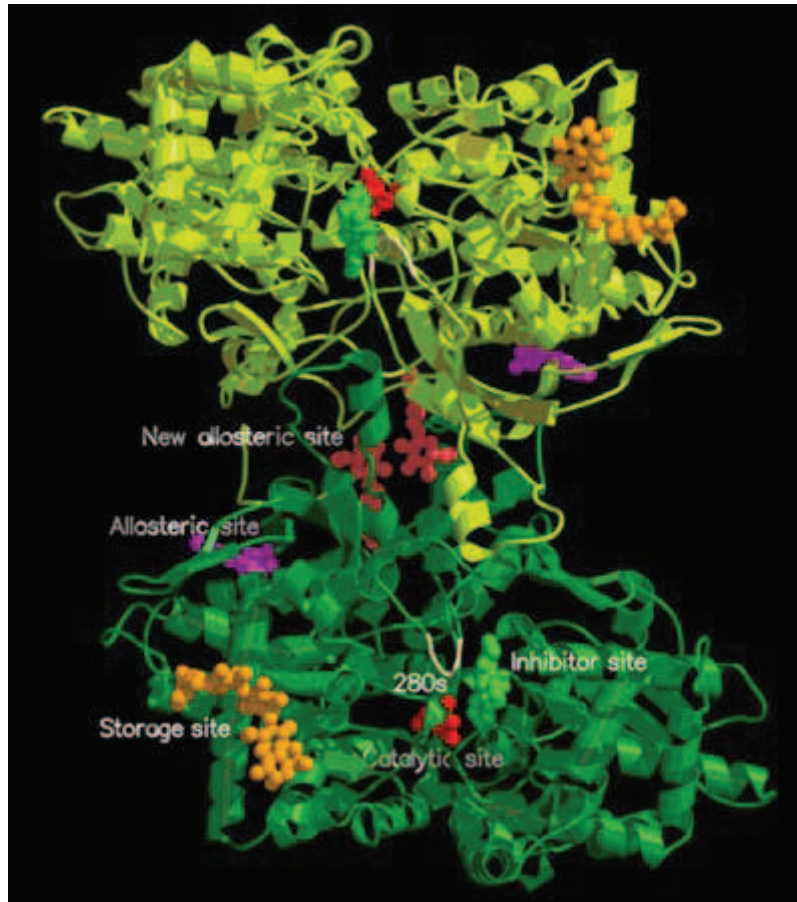


Figure I-8 : Dimère de la GPb

Des isoenzymes de la GP ont été identifiées chez un grand nombre d'organismes (bactéries, champignons, levures, insectes...) et chez les mammifères elle est exprimée principalement dans le foie, les muscles et plus marginalement dans le cerveau. *GPa* et *GPb* désignent respectivement les isoformes phosphorylées (actives) et non phosphorylées (inactives). Les études cristallographiques menées sur des échantillons purifiés montrent que toutes les GP sont des homodimères dont chaque sous-unité a un poids de 97.5 kDa environ. Chaque monomère est associé à un cofacteur, le pyridoxal 5'phosphate (PLP) relié par l'intermédiaire d'une base de Schiff à un résidu lysine (Lys680)⁴¹ à proximité du site catalytique (**Figure I-9**). Chez l'humain, chaque monomère est constitué de 841 (muscle), 846 (foie) et 862 (cerveau) résidus. Les séquences des isoenzymes sont plus conservées dans le domaine N-terminal que dans le domaine C-terminal, et les 3 isoformes humaines peuvent être alignées de façon à ce que les acides aminés 1 à 830 soient superposés.

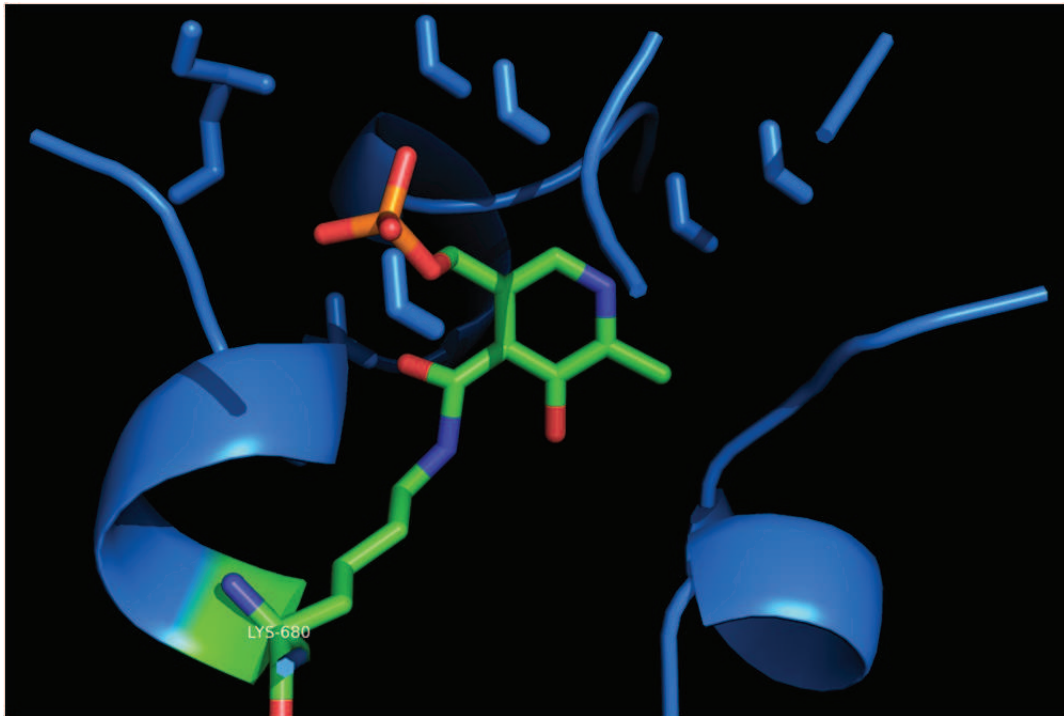


Figure I-9 : Pyridoxal-5'-phosphate (PLP) relié au résidu Lys680

La GP catalyse la phosphorolyse de la liaison glycosidique α -1,4 de l'extrémité non réductrice du glycogène. Cette réaction se fait avec rétention de la configuration α du carbone anomère et passe par un intermédiaire de type carbocation (**Schéma I-1**).

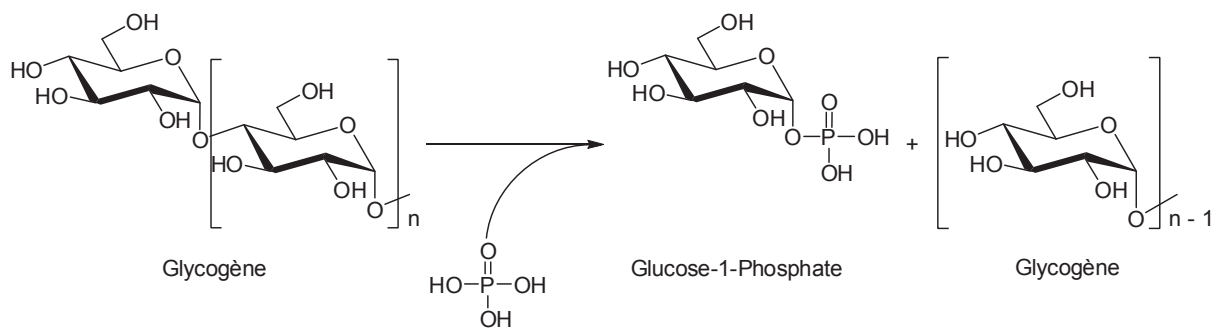


Schéma I-1 : Phosphorolyse du glycogène

Le glycogène étant trop volumineux pour diffuser à l'intérieur de cristaux de GP,⁴² le mécanisme de phosphorolyse a été établi par des études cristallographiques en utilisant de l'hepténitol (substrat à sept carbones phosphorylé par la GP en heptulose-2-phosphate). Il a été conclu que le PLP joue le rôle d'acide pour promouvoir l'attaque du phosphate

inorganique sur la liaison glycosidique du glucose terminal de la chaîne de glycogène (**Schéma I-2**).

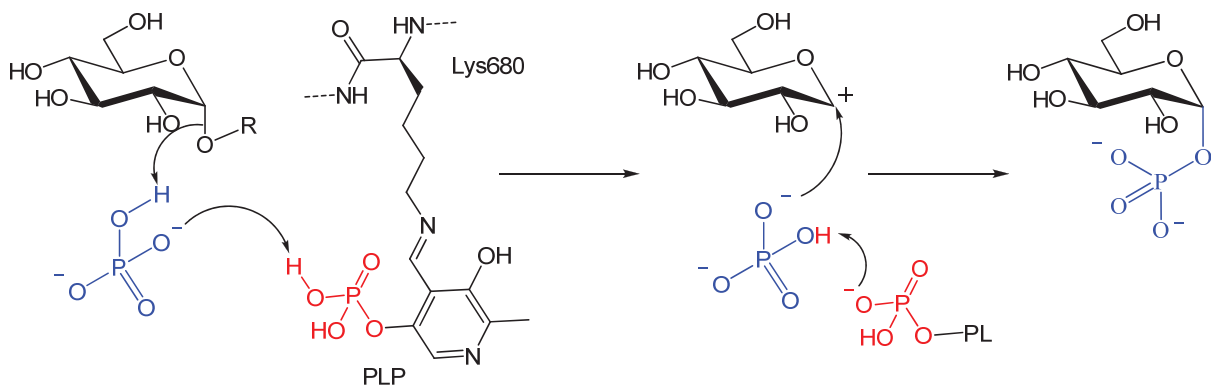


Schéma I-2 : Mécanisme de la phosphorolyse du glycogène

Dans un premier temps le PLP se lie de manière covalente avec un résidu basique du site catalytique (Lys680) pour former une base de Schiff et maintenir le PLP dans la poche catalytique. Le groupement phosphate du PLP cède un proton à un phosphate inorganique lui permettant ainsi d'être déprotoné à son tour par l'oxygène de la liaison glycosidique. La chaîne de glycogène est alors rompue au niveau de la dernière unité glucose, et le phosphate inorganique déprotoné vient s'ajouter sur le carbocation pour donner le glucose-1-phosphate ainsi qu'une chaîne de glycogène raccourcie d'une unité.

II.2 Conformations et activité

L'activation de la GP par la phosphorylation est l'étape finale d'un des mécanismes de signalisation les mieux connus. La phosphorylation du résidu serine 14 situé près de l'interface entre les deux monomères, engendre des changements dans la structure tertiaire qui fait passer l'enzyme de l'état tendu (T) à relaxé (R), où chaque sous-unité tourne de 5° l'une par rapport à l'autre, changeant ainsi sa structure quaternaire (**Figure I-10**). Ces événements sont bien compris au niveau moléculaire et leur enchaînement explique la transduction du signal depuis le site de phosphorylation jusqu'au site catalytique.^{41,43}

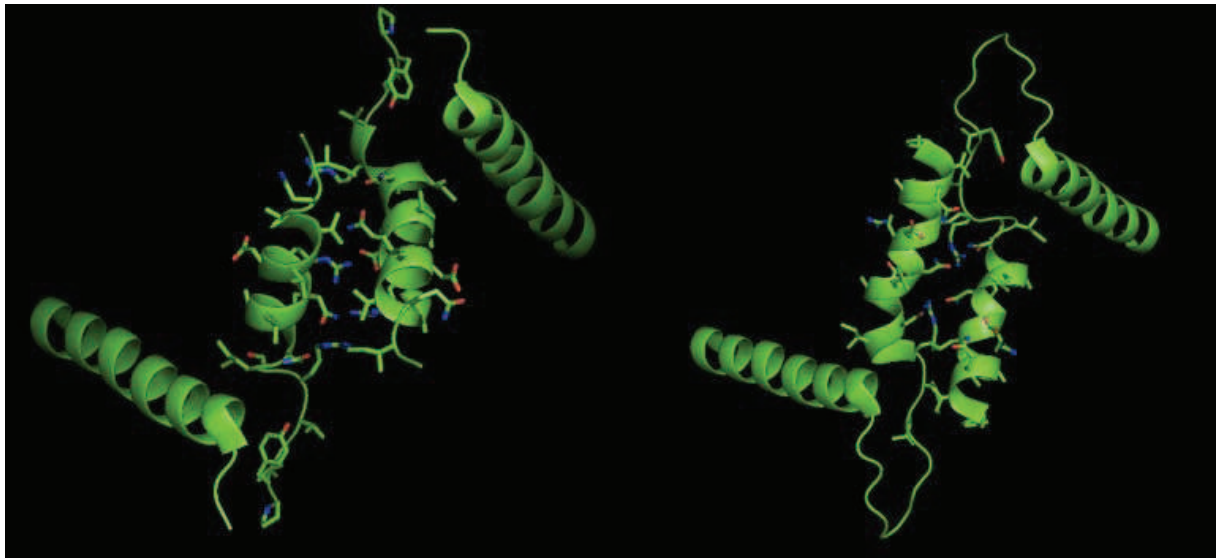


Figure I-10 : Résidus 262 à 278 (tower helix) dans l'état R à gauche et T à droite

Les résidus 262 à 278 (tower helix) de chaque unité sont particulièrement importants. Dans l'état tendu, ils sont disposés de manière compacte et antiparallèle, avec un angle de torsion d'environ -20° . Chaque hélice est reliée à une boucle, appelée boucle 280s, formée des résidus 282 à 286 qui contiennent l'asparagine 283, dont la chaîne latérale est dirigée vers le site catalytique et est reliée au 5'-phosphate du PLP par le biais de deux molécules d'eau. Cette boucle contrôle l'accès du glycogène au site catalytique. L'activation, soit par le biais de la phosphorylation, soit avec l'AMP, entraîne l'interconversion vers l'état relaxé dans lequel les hélices adoptent un angle de torsion d'environ -70° et s'éloignent l'une de l'autre. Cette rotation déplace la boucle 280s, rendant accessible le site catalytique, et donc permettant la phosphorolyse du glycogène grâce au résidu basique Arg569 qui augmente l'affinité du site de reconnaissance du phosphate.⁴⁴

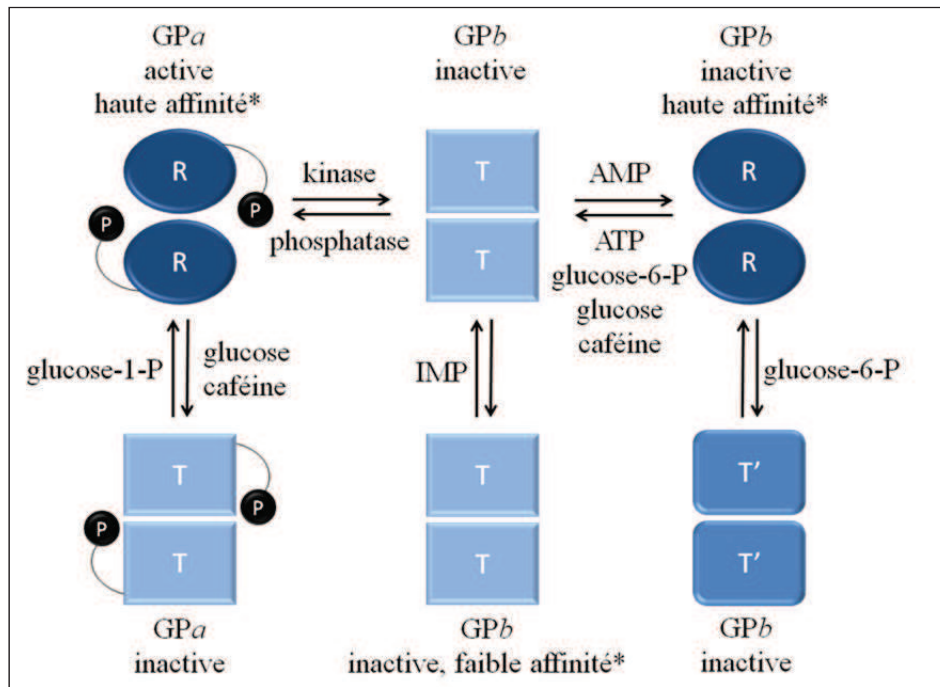


Figure I-11 : Transitions allostériques de la GP⁴⁵ (*Pour le substrat)

Dans le foie la GPα fonctionne comme un détecteur de glucose : sa fixation au site catalytique inhibe l'enzyme de manière compétitive ($K_i = 7 \text{ mM}$ et 1.7 mM pour le D-glucose β et α respectivement), et induit des changements conformationnels (**Figure I-11**) rendant la serine 14 plus accessible à la protéine phosphatase, ce qui provoque l'inactivation de l'enzyme et l'arrêt de la glycogénolyse. L'activité de la GP est contrôlée par la phosphorylation ou par des effecteurs allostériques, avec des conséquences différentes selon les isoenzymes. Alors que l'AMP active la GPβ du muscle à 80% de l'activité de la GPα, il n'active la GPβ hépatique qu'à 20% de la GPα. La phosphorylation de la GPβ active totalement l'isoenzyme hépatique dont l'activité maximale n'est que de 34% par rapport à la GPα musculaire. L'AMP est donc un activateur allostérique puissant de la GPβ du muscle, dont l'activité est en adéquation avec la nécessité de fournir de grandes quantités d'énergie aux muscles dans certaines conditions. L'isoenzyme hépatique quant à elle est majoritairement activée par la phosphorylation (induite *in vivo* par l'adrénaline et le glucagon). Le rôle principal de la GP hépatique est de réguler l'homéostasie du glucose dans tout le corps, son activité spécifique plus basse que les autres isoformes protège d'un éventuel taux trop élevé de glycogénolyse pouvant conduire à une hyperglycémie.

Enfin il est important de noter que sous sa forme active (GP_a) la glycogène phosphorylase est un inhibiteur allostérique de la glycogène synthase phosphatase (matérialisé par le trait noir sur la **Figure I-12**). Cette dernière catalyse la déphosphorylation de la glycogène synthase (GS), la forme non phosphorylée étant la forme active. L'inhibition de la GP entraîne donc une activation de la GS favorisant ainsi la conversion du glucose-1-phosphate en glycogène.

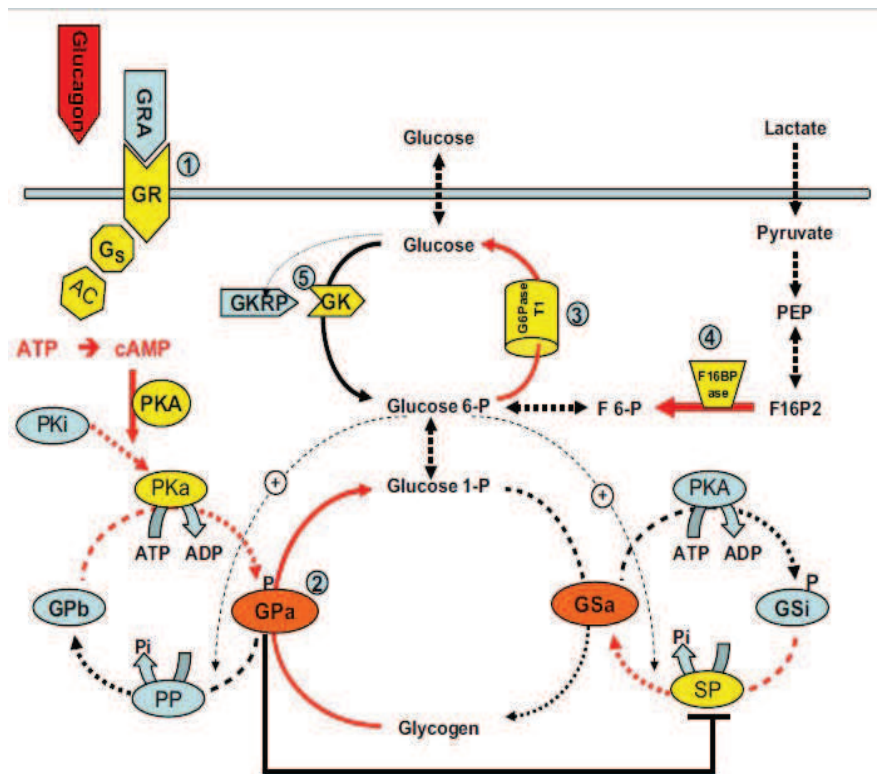


Figure I-12 : Régulation de la concentration en glycogène par la GP et la GS

II.3 Les sites de liaison de la GP

Outre la sérine 14 qui subit une phosphorylation réversible, cinq sites de liaison ont été identifiés : le site allostérique, le site inhibiteur, le nouveau site allostérique, le site de stockage du glycogène et le site catalytique.

II.3.1 Le site allostérique

Le site allostérique est le site de fixation de l'AMP. Il est situé près de l'interface entre les sous-unités, à 30 Å du site catalytique et est partiellement exposé au solvant. Ce site reconnaît divers composés phosphorylés comme l'IMP, l'ATP, le glucose-6-phosphate ou le NADH. D'autres inhibiteurs allostériques peuvent se lier à ce site (**Tableau I-1**). Ils agissent soit de manière directe, en empêchant l'AMP de se lier, et/ou de manière indirecte, en stabilisant l'état T ou T',⁴⁶ alors que l'AMP favorise l'état R.

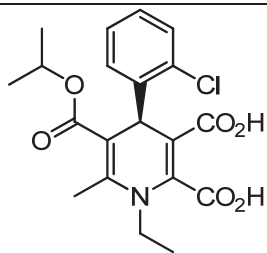
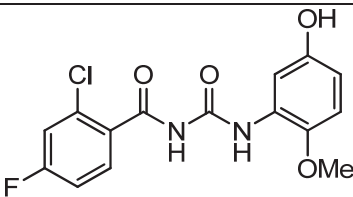
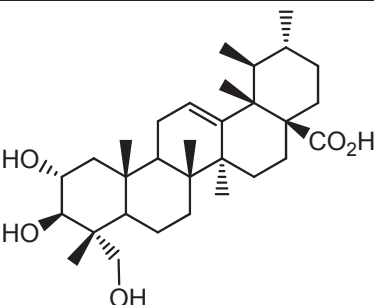
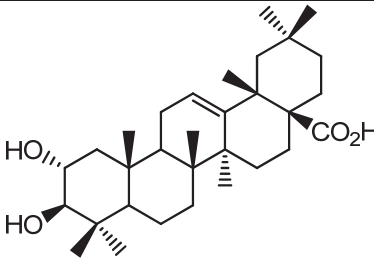
 <p>Bayer W1807 $K_i = 10.8 \text{ nM (RMGPa)}$</p>	 <p>Acyl urées $IC_{50} = 23 \text{ nM (HLGPa)}$</p>
 <p>Acide maslinique $IC_{50} = 28 \text{ } \mu\text{M (RMGPa)}$</p>	 <p>Acide asiatique $IC_{50} = 17 \text{ } \mu\text{M (RMGPa)}$</p>

Tableau I-1 : Inhibiteurs du site allostérique

L'inhibiteur le plus puissant du site allostérique mis au point par Bayer (W1807),⁴⁷ il possède des K_i de 1.6 nM et 10.8 nM pour RMGPb et RMGPa respectivement. Ce composé abaisse la glycémie chez les rats et réduit la glycogénolyse à la fois en désactivant et en inhibant la GPa résiduelle⁴⁸. Les interactions entre W1807 et la GPa se font principalement entre les carboxylates et les résidus arginine (Arg242, Arg 309 et Arg310) ainsi que par trois zones de contacts non polaires (Ile68, Arg193 et Phe196). (**Figure I-13**)

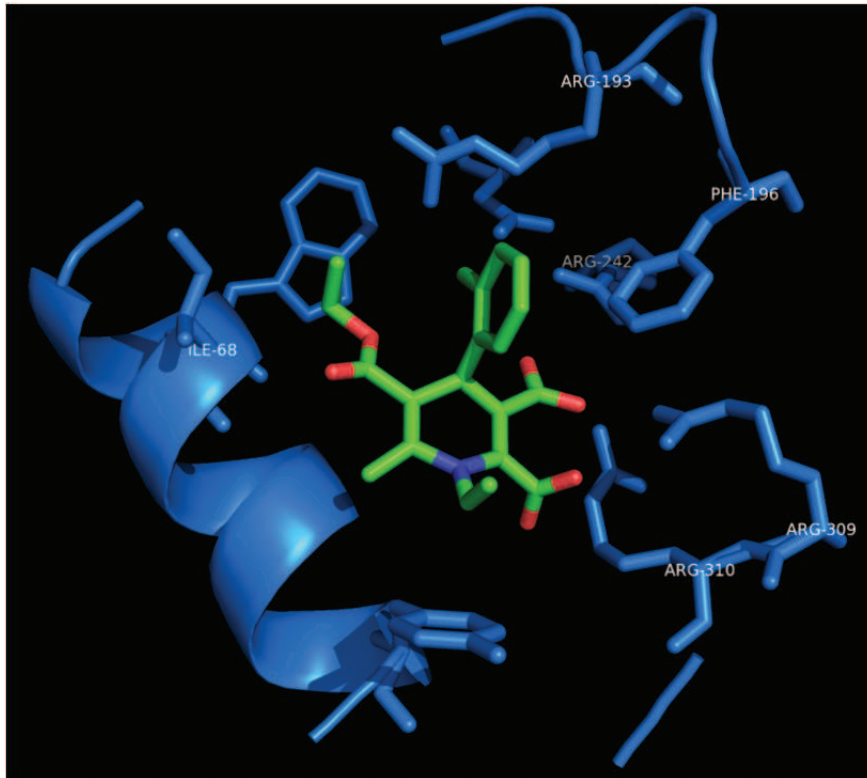


Figure I-13 : Liaison de W1807 dans le site allostérique

Les changements conformationnels engendrés par W1807 semblent favoriser l'état T. Ces changements sont similaires à ceux provoqués par le glucose-6-phosphate bien que les interactions soient différentes pour les deux inhibiteurs.

II.3.2 Le site inhibiteur

Ce site est situé à la surface de l'enzyme, il est relié au site catalytique par l'intermédiaire d'un canal d'une longueur de 12 Å environ. Dans l'état T, le noyau phényle du résidu Phe285, qui fait partie de la boucle 280s (**Figure I-14** résidus oranges), est situé près de celui de la tyrosine 613. Ces deux résidus aromatiques forment le cœur du site inhibiteur.



Figure I-14 : Liaison du flavopiridol dans le site inhibiteur

Diverses familles de composés se lient au site inhibiteur : des purines (adénine, caféine), des nucléosides (adénosine, inosine), des nucléotides (AMP, IMP, ATP), le NADH et certains hétérocycles de la même famille comme le FMN (flavine mono-nucleotide), le FAD (flavine-adénine dinucléotide) et la riboflavine. Tous ces composés se lient au site inhibiteur de la GP musculaire a et b, mais dans le cas de la GP hépatique la sélectivité semble être plus stricte.

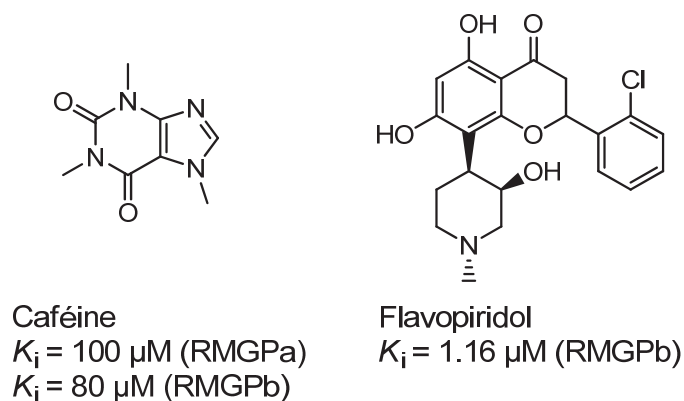


Figure I-15 : La caféine et le flavopiridol, inhibiteurs du site inhibiteur

La caféine et le flavopiridol (**Figure I-15**) se lient au site inhibiteur et ont des K_i de 80 μM et 1.16 μM (RMGPb) respectivement.⁴⁹ Les inhibiteurs de ce site agissent en stabilisant l'état T de l'enzyme et en bloquant l'accès du glycogène au site catalytique. Les interactions sont principalement de type hydrophobe avec les inhibiteurs possédant des noyaux aromatiques pouvant s'intercaler entre les résidus Phe285 et Tyr613 (interactions π - π).

II.3.3 Le nouveau site allostérique

Le nouveau site allostérique est localisé à l'intérieur de la cavité formée à l'association des deux monomères. Cette cavité est située à 15 Å du site allostérique, à 33 Å du site catalytique et à 37 Å du site inhibiteur. Les inhibiteurs se liant à ce site favorisent l'état T et bloquent donc l'enzyme dans une conformation où elle est inactive. Le site étant exposé au solvant, de nombreuses molécules d'eau relaient des interactions avec les ligands.

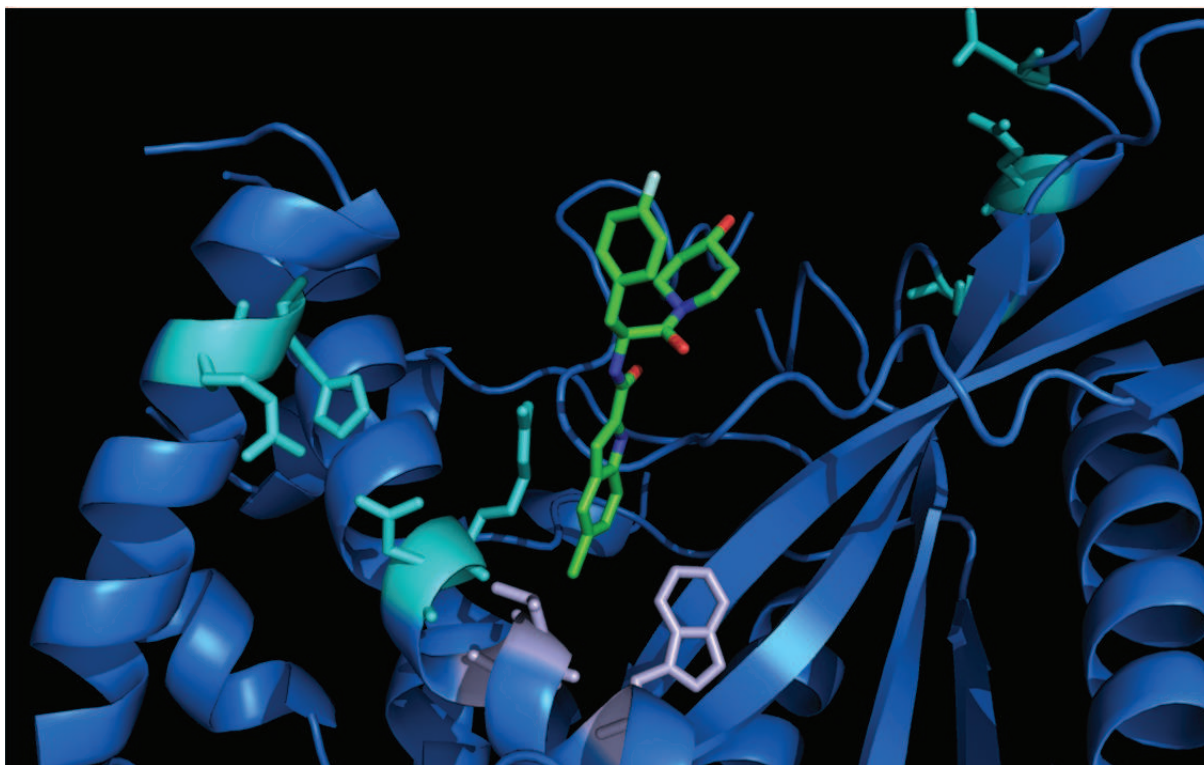
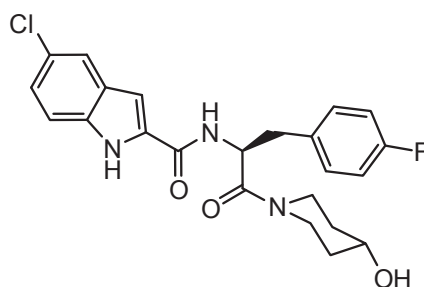


Figure I-16 : CP320626 lié au nouveau site allostérique

La cavité du nouveau site allostérique mesure 30 Å de long et son rayon varie d'un maximum de 8 Å à un minimum de 4 Å. Elle représente un volume de 1300 Å³ à l'état T. Cette poche est fermée d'un côté par les résidus Arg33, His34, Arg60 et Asp61, ainsi que par leurs équivalents sur l'autre monomère, et de l'autre côté par les résidus Asn270, Glu273, Ser276 et leurs équivalents sur l'autre sous-unité (**Figure I-16** résidus en bleu ciel).



CP320626
 $IC_{50} = 200$ nM (HLGPa)
 $IC_{50} = 83$ nM (HMGPa)

Figure I-17 : CP320626 inhibiteur du nouveau site allostérique

Le composé CP320626 (**Figure I-17**) se lie dans cette cavité et n'entraîne que de très faibles changements de conformation⁴⁹. En revanche pour se lier la molécule expulse neuf molécules d'eau. Bien qu'étant exposé au solvant, les poches hydrophobes formées par les résidus Leu63, Val64 et Trp67 (**Figure I-16** résidus en gris) peuvent contribuer aux interactions. Des interactions hydrophiles et hydrophobes stabilisent l'état T de l'enzyme, cependant des études ont montré que la contribution hydrophobe de la liaison est proche des 95%

II.3.4 Le site de stockage du glycogène

Le site de stockage du glycogène (**Figure I-18**) se trouve à la surface de l'enzyme, situé à 30 Å du site catalytique, à 40 Å du site allostérique et à 50 Å du nouveau site allostérique. Ce site a reçu peu d'attention en tant que cible potentielle et n'a fait l'objet d'aucune étude prédictive. Cependant les interactions avec des α -, β -, et γ -cyclodextrines ont été montrées par le biais d'études cinétiques et cristallographiques.

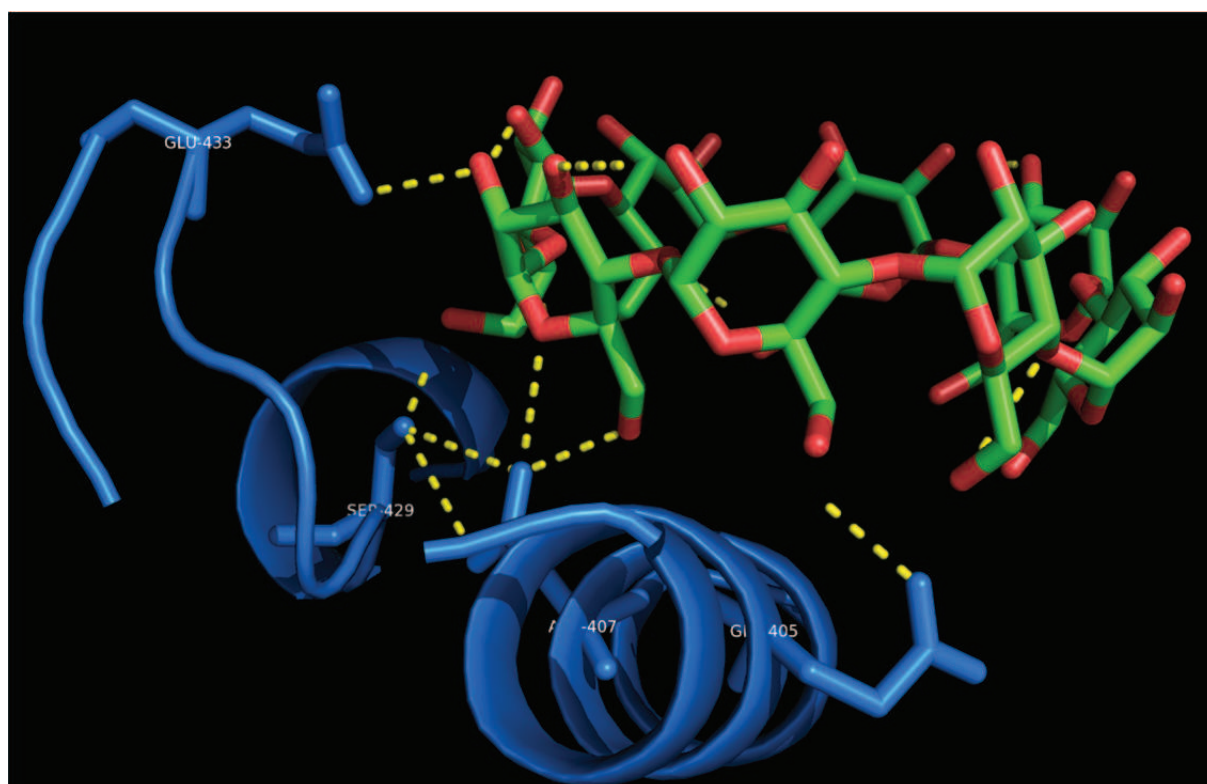


Figure I-18 : γ -Cyclodextrine liée au site de stockage du glycogène

Les études menées avec les cyclodextrines ont révélé des activités inhibitrices faibles ($IC_{50} = 7.4$ mM pour la γ -cyclodextrine). A l'état lié, les cyclodextrines présentent leur face primaire à la surface de l'enzyme et favorisent les contacts polaires avec les résidus Glu405, Asn407, Ser429 et Glu433 (**Figure I-18**).⁵⁰

II.3.5 Le site catalytique

Le site catalytique, qui contient le co-facteur PLP, est enfoui au centre de chaque monomère. Il est accessible depuis le solvant par un canal long de 15 Å environ situé dans la direction α par rapport au glucose lorsque celui-ci est ancré dans son site de liaison. L' α -D-glucose est l'inhibiteur physiologique du site catalytique avec un $K_i = 1.7$ mM (RMGPb). Comme tous les inhibiteurs (à l'exception du DAB) du site actif l' α -D-glucose favorise l'état T moins actif, en stabilisant la position fermée de la boucle 280s (**Figure I-19** résidus oranges), bloquant ainsi l'accès au glycolène.

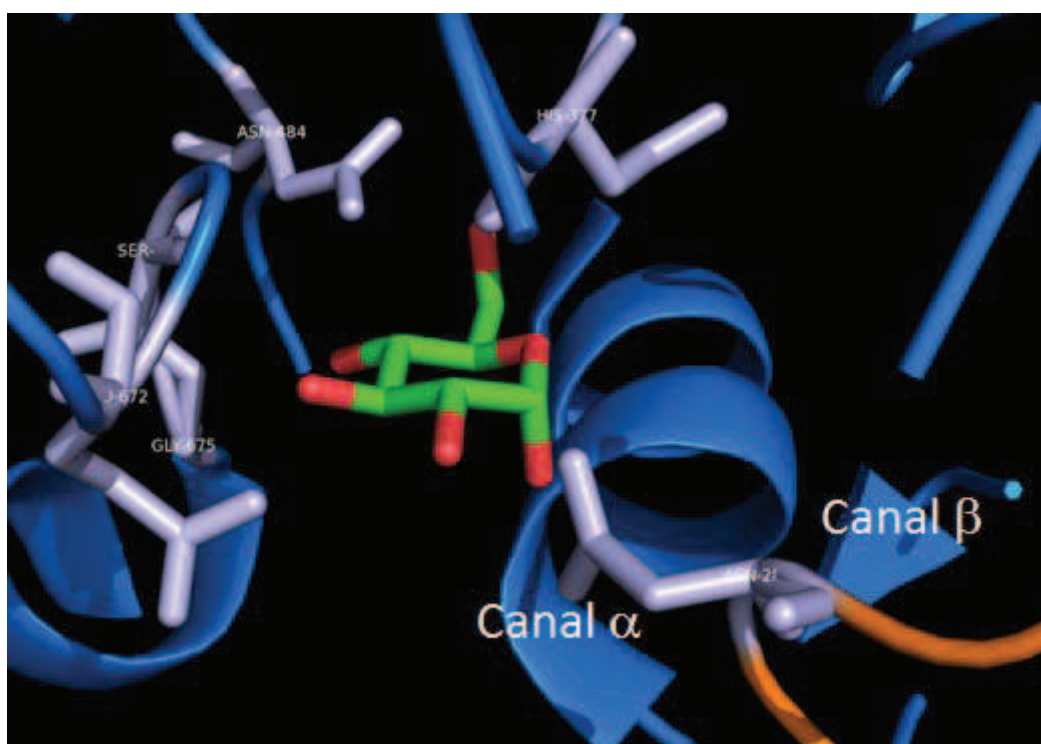


Figure I-19 : α -D-glucose lié au site actif de la GP

Six résidus et quatre molécules d'eau associées (**Figure I-19** résidus en gris) participent à la fixation du glucose dans le site actif, pour un total de dix sites donneurs et sept accepteurs de liaisons hydrogènes (**Figure I-20**)

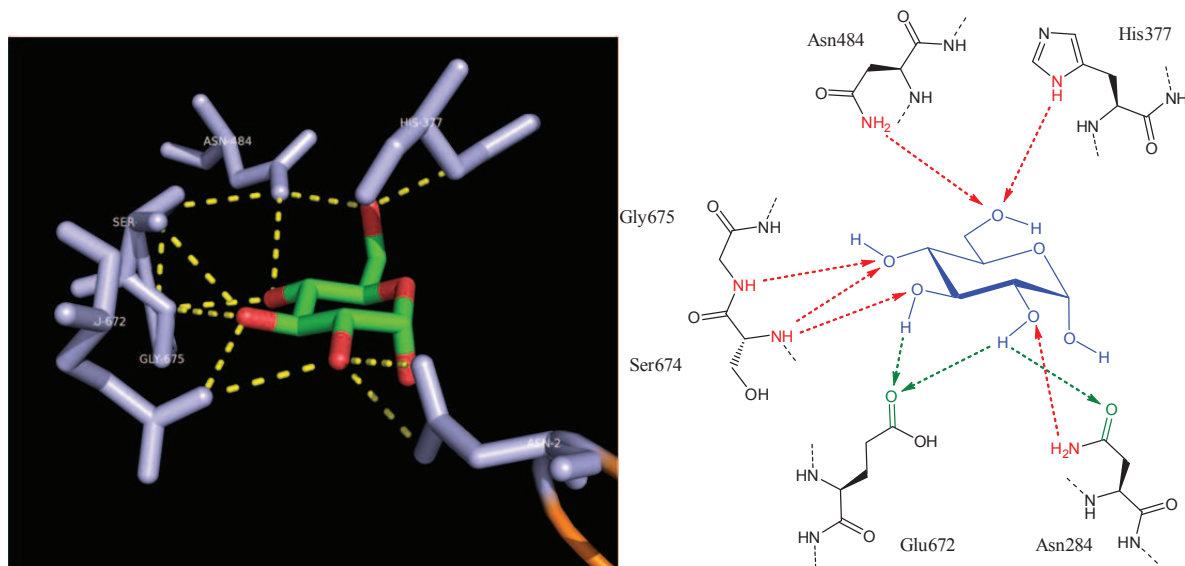


Figure I-20 : Liaisons hydrogène impliquées dans la fixation de l' α -D-glucose

Le motif glucose, étant un ligand physiologique, il a servi de base pour la conception et l'évaluation des premiers inhibiteurs du site actif de la GP. Plusieurs types d'analogues ont été synthétisés et ont permis de définir des éléments essentiels pour que l'inhibiteur ait une bonne affinité avec le site catalytique (**Tableau I-2**).

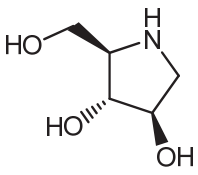
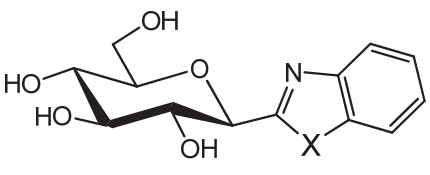
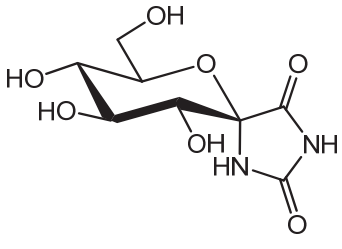
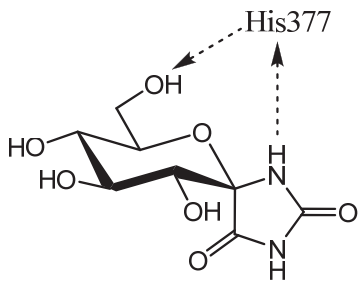
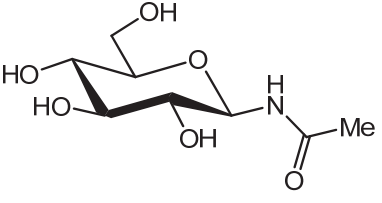
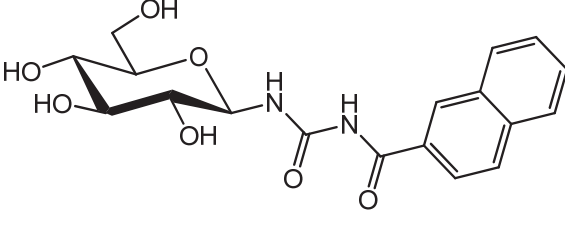
<p style="text-align: center;">Imino-sucre</p>  <p style="text-align: center;">DAB 7 $K_i = 0.4 \mu\text{M}$ (RMGPa)</p>	<p style="text-align: center;">Gluco-hétérocycles</p>  <p style="text-align: center;">6a X = NH $K_i = 11 \mu\text{M}$ (RMGPb) 6b X = S $K_i = 229 \mu\text{M}$ (RMGPb)</p>
<p style="text-align: center;">Bicycles spiro-</p>  <p style="text-align: center;">7 $K_i = 320 \mu\text{M}$ (RMGPb)</p>	<p style="text-align: center;">Bicycles spiro-</p>  <p style="text-align: center;">8 $K_i = 3.1 \mu\text{M}$ (RMGPb)</p>
<p style="text-align: center;">N-acyl β-D-glucopyranosylamines</p>  <p style="text-align: center;">9 $K_i = 32 \mu\text{M}$ (RMGPb)</p>	<p style="text-align: center;">N-acyl β-D-glucopyranosylurées</p>  <p style="text-align: center;">10 $K_i = 0.35 \mu\text{M}$ (RMGPb)</p>

Tableau I-2 : Inhibiteurs du site catalytique

Le 1,4-didéoxy-1,4-imino-D-arabinitol **7** (DAB) est un inhibiteur puissant du site actif, car analogue de l'état de transition dans la phosphorolyse. Il a la particularité de favoriser l'état R de la GP⁵¹ ce qui le rend moins intéressant malgré sa forte activité. Toutefois, il inhibe la glycogénolyse ($IC_{50} \sim 1 \mu\text{M}$) dans le cas de tests avec des cultures primaires d'hépatocytes de rats.⁵²

Les études menées sur les spirohydantoïnes⁵³ (**7** et **8**) ont montré que ces composés sont de bons inhibiteurs et qu'en partie, leur activité vient de la possibilité pour l'un d'eux (**8**) de former une liaison hydrogène supplémentaire avec le résidu His377 qui permet de gagner un facteur cent en terme d'activité.

Les composés de la famille des *N*-acyl- β -D-glucopyranosyl amines (**9**) ont été identifiés assez tôt comme des inhibiteurs puissants,⁵³ mais des études approfondies sur les hépatocytes de rat ont conclu que dans la cellule, les composés étaient *O*-phosphorylés en position 6. Ces composés phosphorylés se sont avérés être des inhibiteurs de la protéine phosphatase-1 (PP1) et donc désactivent la synthèse du glycogène. Ces composés ont comme la spiro-hydantoïne **8** la capacité former une liaison hydrogène NH (**9**)–CO (His377). Au contraire, pour les *N*-acyl- β -D-glucopyranosyl urées⁵⁴ **10**, les études cristallographiques n'ont pas mis en évidence cette liaison. Cependant elles ont montré l'insertion du noyau naphthyle dans une zone appelée canal β , une cavité située dans la direction β -1-C, bordée par des résidus hydrophiles et des résidus hydrophobes. Le noyau naphthyle s'insère particulièrement bien dans cette cavité ce qui stabilise la liaison du ligand à l'enzyme et accroît son activité inhibitrice.

Chapitre II : Synthèse d'inhibiteurs spiro-bicycliques dérivés du D-glucose

Au laboratoire nous avons synthétisé une famille de β -D-glucopyranosylidène-spiro-isoxazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxydes de nitrile sur le méthylène *exo*-glucal **11**⁵⁵ (Schéma II-1). Ces molécules ayant montré de bonnes inhibitions vis-à-vis de la glycogène phosphorylase,⁵⁶ nous avons décidé d'agrandir la famille en faisant varier la nature de l'oxyde de nitrile utilisé, afin d'affiner la relation structure-activité et dans l'optique d'obtenir une molécule plus active pour des études *in vivo*.

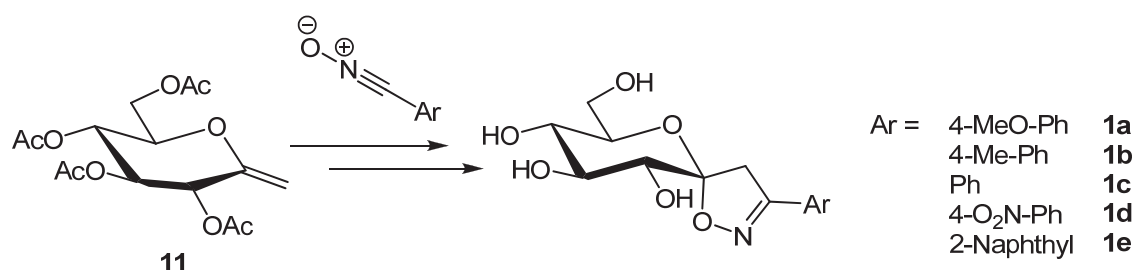


Schéma II-1 : C-glucopyranosylidène-spiro-isoxazolines synthétisées au laboratoire

I. La cycloaddition 1,3 dipolaire

La cycloaddition 1,3-dipolaire est considérée comme la voie d'accès la plus directe et efficace aux hétérocycles à cinq chaînons. C'est une réaction entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile (le plus souvent un alcène). Le premier dipôle : l'ester diazoacétique fût découvert en 1883 par Curtius.⁵⁷ Cinq années plus tard, Buchner⁵⁸ étudie la réaction de ce dipôle avec plusieurs alcènes, des esters α,β -insaturés et décrit les premières cycloadditions 1,3-dipolaires. Depuis de nombreux dipôles ont été identifiés et ont trouvé une application générale en synthèse notamment grâce aux travaux de Huisgen.⁵⁹

I.1 Les principaux dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés $x-y-z$, représentés par des structures zwitterioniques (**Schéma II-2**), pouvant participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (ou cycloaddition [3+2]) sur un partenaire possédant une insaturation appelé dipolarophile.⁵⁹ Lors de cette réaction deux liaisons σ sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons π du dipolarophile comme indiqué **Schéma II-2**.

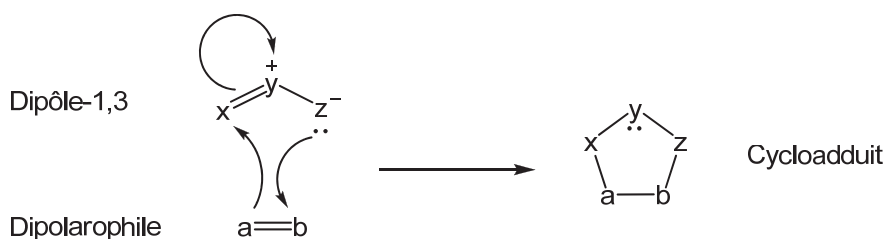


Schéma II-2 : Schéma simplifié de cycloaddition 1,3-dipolaire

Il existe deux catégories de dipôles-1,3 (**Figure II-1**). Ceux qui présentent quatre électrons répartis dans trois orbitales π parallèles avec l'atome y hybridé sp^2 sont appelés dipôles de type allylique. D'autres dipôles possèdent une quatrième orbitale π située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle. Ces dipôles sont dits de type propargylique et dans ce cas l'atome y est hybridé sp .

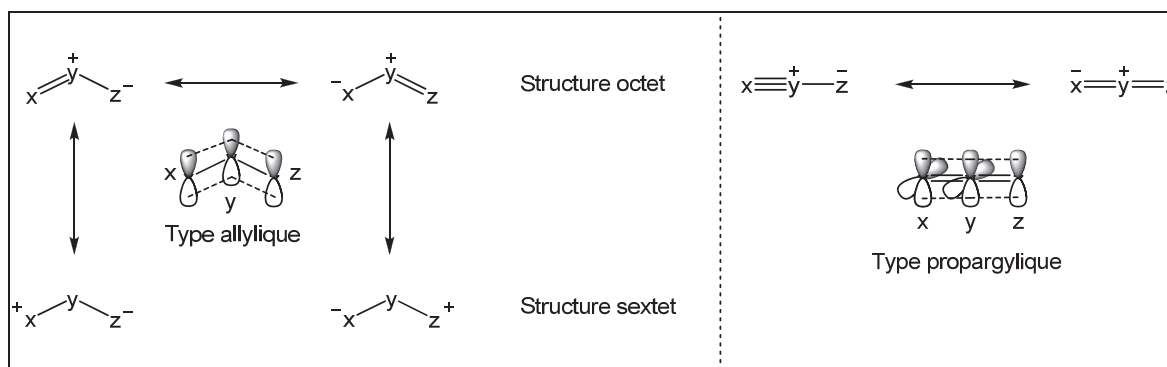


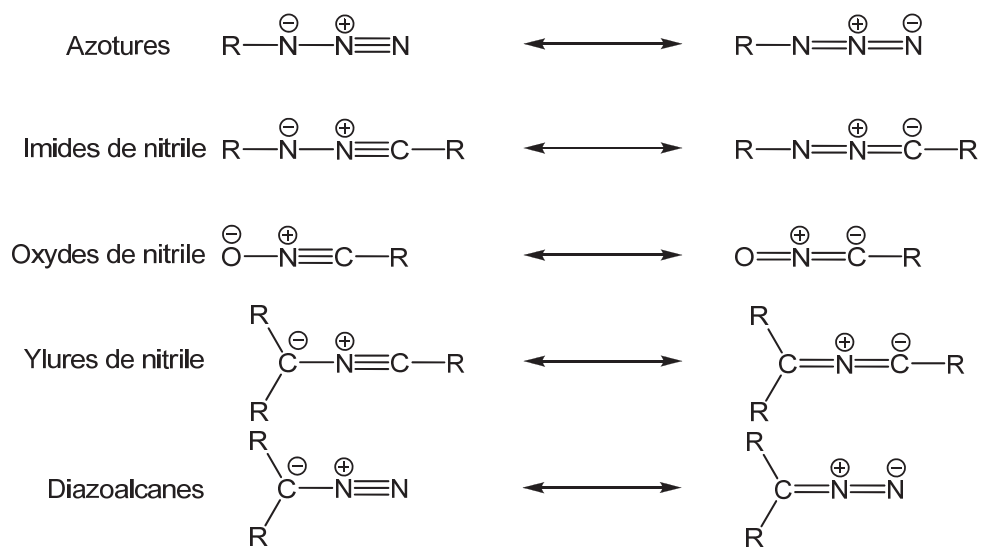
Figure II-1 : Les différents types de dipôles-1,3

La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique et l'atome γ ne peut être qu'un atome d'azote. Les dipôles de type allylique eux, ont une structure coudée et l'atome central peut être un azote, un oxygène ou un soufre.

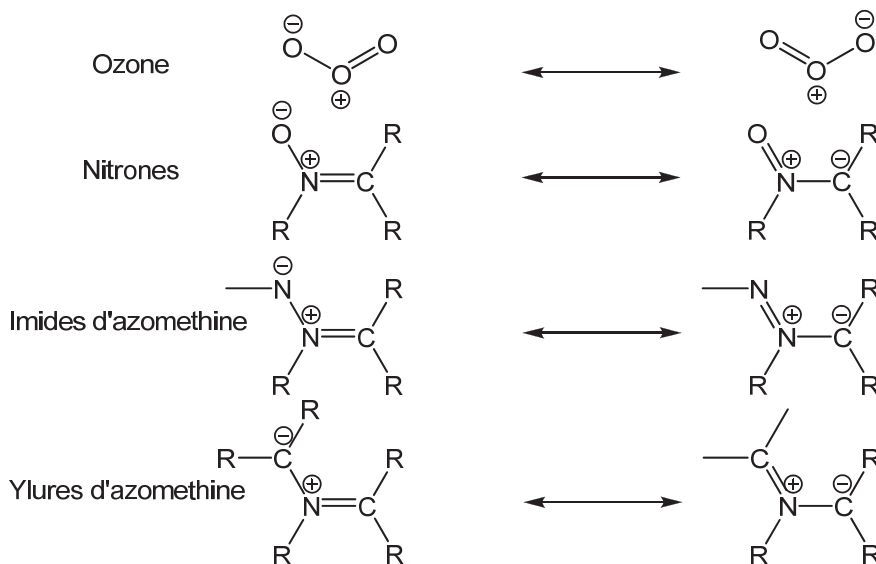
Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, certains sont même formés *in situ* à partir de précurseurs stables, c'est le cas des oxydes de nitrile.

L'utilisation des dipôles-1,3 (**Figure II-2**) en synthèse s'est généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen dans les années 1960,⁶⁰ mais aussi avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitalaire proposé par Woodward et Hoffman⁶¹ qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1985. Les travaux de Houk, par la suite, ont énormément facilité les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité. Ses études ont permis de prédire et d'expliquer la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.^{62,63}

Dipôles-1,3 de type propargylique (hybridés sp)



Dipôles-1,3 de type allylique (hybridés sp²)



Dipolarophiles



Figure II-2 : Les différents dipôles-1,3

I.2 La régiosélectivité

Dans le cas où le dipolarophile est dissymétrique, deux présentations du dipôle et du dipolarophile sont possibles pouvant conduire à un mélange d'isomères (**Schéma II-3**). Les facteurs stériques et électroniques influencent la régiosélectivité de l'addition.

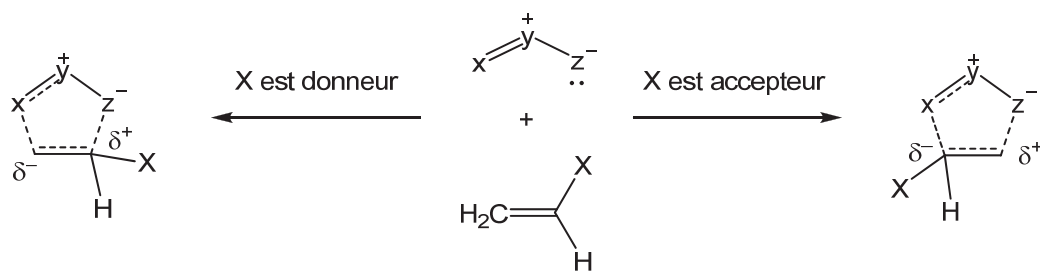


Schéma II-3 : Etats de transition polarisés et addition régiosélective

La réactivité et la régiosélectivité de la cycloaddition dépendent à la fois des propriétés électroniques du dipôle et du dipolarophile. Les atomes x et z n'ont pas les mêmes propriétés (électrophilie et nucléophilie), de plus le taux de cycloaddition varie avec l'électrophilie du dipôle, gouvernée par les effets électroniques de ses substituants. Enfin un mélange de régioisomères est prévisible si la nucléophilie aux bornes du dipôle (atomes x et z) devient équivalente. La prédiction de la régiosélectivité nécessite des données sur l'énergie et les coefficients atomiques des orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile.

Dans le cas des cycloadditions 1,3-dipolaire concertées, deux cas sont possibles. Si le recouvrement orbitalaire majoritaire fait intervenir la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile, la réaction est dite à « demande normale ». Si il implique la LUMO du dipôle et la HOMO du dipolarophile, la réaction est qualifiée de « demande inverse ». Un troisième cas fait intervenir les deux types de recouvrements à cause de la similitude des énergies relatives $\text{HOMO}_{\text{dipôle}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarophile}}$ et $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}\text{-LUMO}_{\text{dipôle}}$.

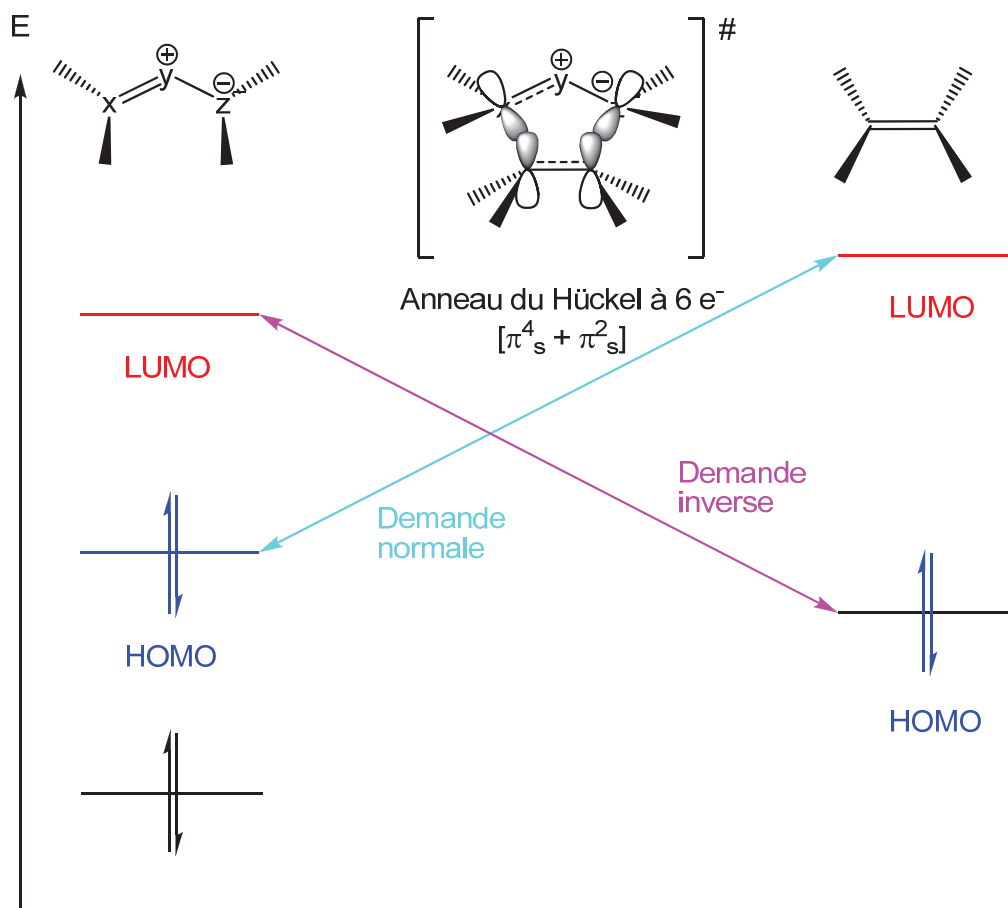


Figure II-3 : Diagramme représentant l'état de transition polarisé d'une cycloaddition 1,3-dipolaire

Les effets électroniques des substituants sur les réactifs ont une influence sur le contrôle diastéréofacial ainsi que sur la régiochimie.⁶⁰ En effet les substituants électrodonneurs tendent à augmenter le niveau d'énergie des orbitales frontières, alors que les substituants électroattracteurs font diminuer le niveau d'énergie de ces orbitales. Ainsi la demande normale est favorisée dans le cas d'un dipôle enrichi et d'un dipolarophile appauvri, la demande inverse est favorisée dans le cas opposé.

I.3 La stéréospécificité

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, comme la réaction de Diels-Alder, est une addition concertée, suprafaciale et *syn*-stéréospécifique. La géométrie de la double liaison du dipolarophile définit la stéréochimie relative du cycloadduit. Ainsi les alcènes (*E*) conduisent à un produit de stéréochimie *anti* et les alcènes (*Z*) à un produit de stéréochimie *syn*.

Cependant des phénomènes d'isomérisation du dipolarophile ou bien de réversibilité de la réaction peuvent mener à une perte partielle de la stéréospécificité.

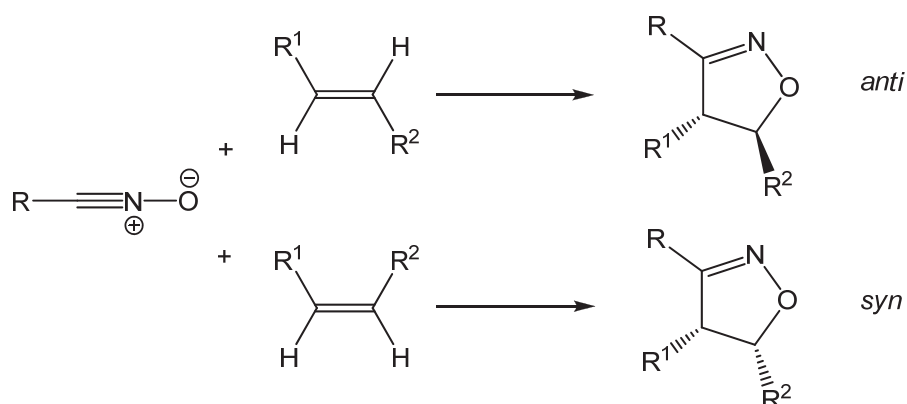


Schéma II-4 : Stéréospécificité induite par la géométrie de la double liaison

II. Synthèse de C-gluco-pyranosylidène-spiro-isoxazoles issues d'exo-glycals

Les spiro-isoxazoles ont attiré l'attention ces dernières années en raison de leurs activités biologiques variées (herbicides, propriétés cytotoxique et anti-HIV,⁶⁴ **Figure II-4**).

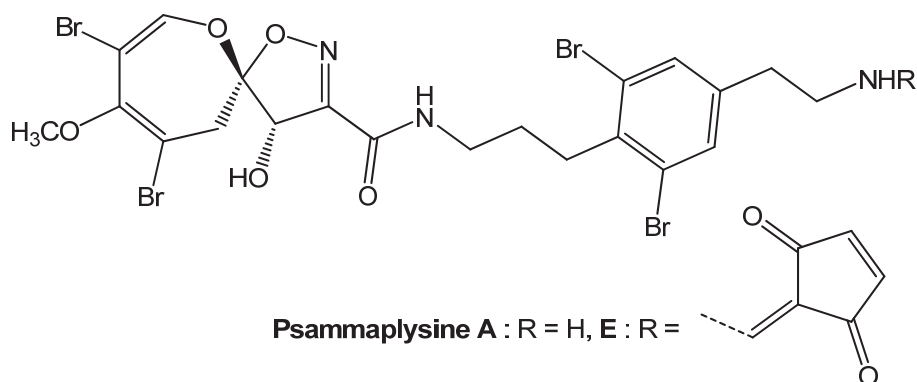


Figure II-4 : Exemples de spiro-isoxazoles ayant des activités cytotoxiques⁶⁵

Les isoxazoles se sont également avérées être de bons précurseurs pour beaucoup d'intermédiaires synthétiques tels que les γ -aminoalcools⁶⁶, les β -hydroxyesters, les nitriles ou encore les oximes α,β - et β,γ -insaturées.⁶⁷

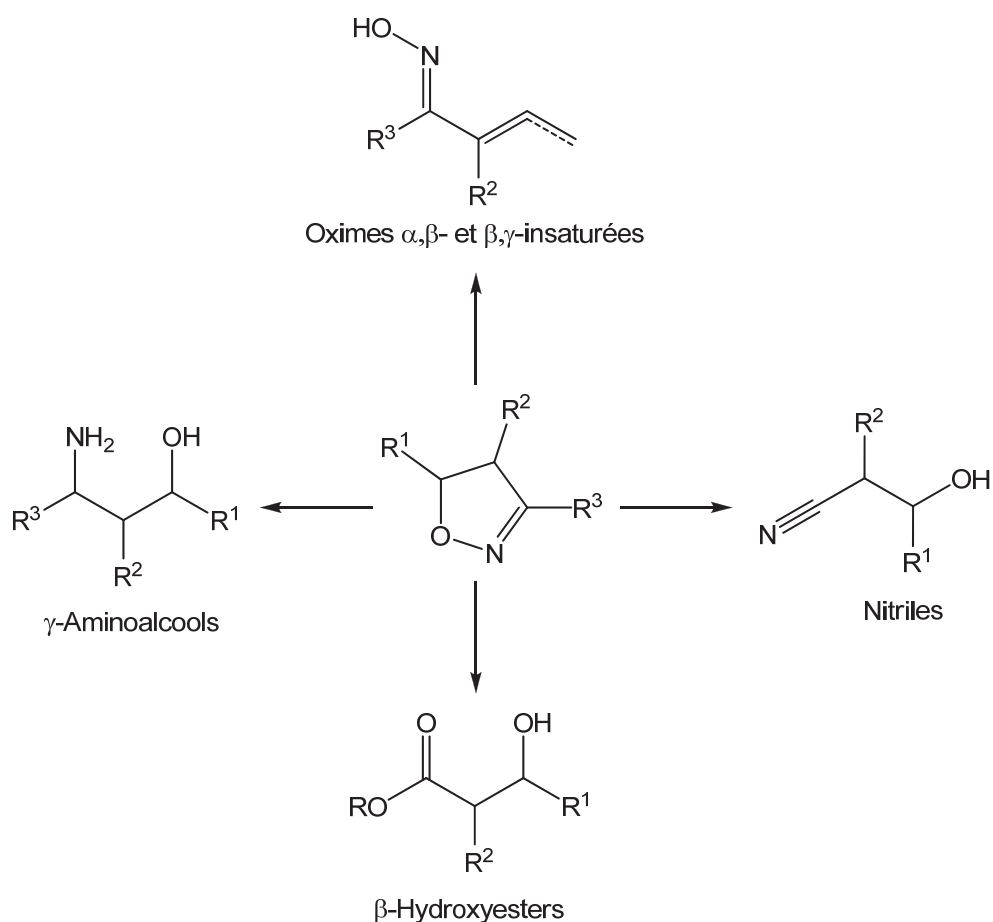


Schéma II-5 : Structures issues de réactions sur les isoxazoles

Un certain nombre de composés spiro-bicycliques ont été isolés de produits naturels,^{68,69} ou synthétisés par diverses méthodes, notamment par cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxydes de nitrile sur une double liaison *exo*-hétérocyclique. Les études menées sur ces cycloadditions ont montré que dans la plupart des cas elles conduisaient au composé isoxazoline-5-spiro-cyclique où l'atome d'oxygène de l'oxyde de nitrile est lié à l'atome de carbone spiranique. Nous nous intéresserons principalement aux synthèses impliquant comme dipôlarophile des sucres possédant une double liaison *exo*-cyclique.

II.1 Synthèse de spiro-isoxazoles par cycloaddition sur des sucres 4,5- et 5,6-insaturés

Gallos et coll.⁷⁰ ont décrit la cycloaddition d'oxydes de nitrile sur la double liaison de pent-4-énofuranosides **12a** et de hex-5-énopyranosides **12b** pour former les spiro-isoxazoles **13a** et **13b** correspondantes (Schéma II-6). Dans leur cas l'oxyde de nitrile est soit (1) stable

et donc directement mis en réaction avec le dipôle ($R = 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CNO}$), soit formé à partir d'un précurseur de type chlorure d'hydroxymoyle par chloration de l'aldoxime correspondante puis déhydrohalogénéation ($R = \text{phényl}, p\text{-tolyl}$) en présence d'une base, ou enfin (3) par déshydratation d'un nitroalcane primaire ($R = \text{méthyl}, \text{éthyl}$). Les produits de cycloaddition issus du pent-4-énofuranoside ont tous été isolés sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma II-6). En revanche la cycloaddition sur le hex-5-énopyranoside **12b** s'est révélée moins diastéréosélective. En effet le produit majoritaire **13b** représenté Schéma II-6, est contaminé par l'autre diastéréoisomère isolé en proportions allant de 9:1 à 17:1.

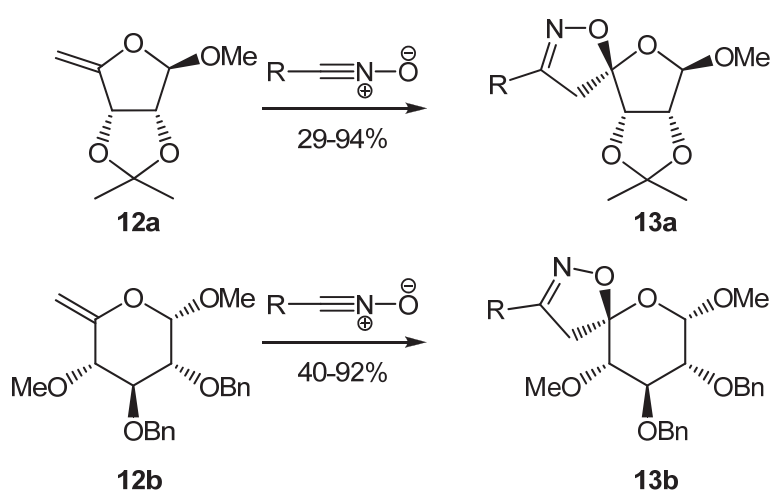


Schéma II-6 : Cycloaddition d'oxydes de nitrile sur une des sucres *exo*-insaturés

II.2 Synthèse de spiro-isoxazolines par cycloaddition sur des *exo*-glycals

II.2.1 *Exo*-glycals électro-appauvris

L'utilisation d'*exo*-glycals activés (portant un groupement électro-attracteur) dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire a été envisagée pour la première fois par Chapleur et coll.⁷¹ Des *exo*-glycals de type furanosilidène **14a** et pyranosilidène **14b** ont été mis en réaction avec des nitrones **15** (Schéma II-7) et des oxyde de nitrile **17** (

Schéma II-8).

Dans le cas de la cycloaddition des nitrones la stéréochimie *trans* induite par la géométrie de la double liaison se vérifie sur le carbone C-4 de l'isoxazolidine. L'attaque de la nitrone **15** se fait sur la face β (convexe) moins encombrée, mais les deux épimères en C-3 issus des attaques *endo* et *exo* sont obtenus avec des ratios allant de 1.7:1 à 4:1 selon la nature du groupement R¹, c'est l'isomère *trans* (**16**), issu de l'état de transition *exo* qui est toujours majoritaire.

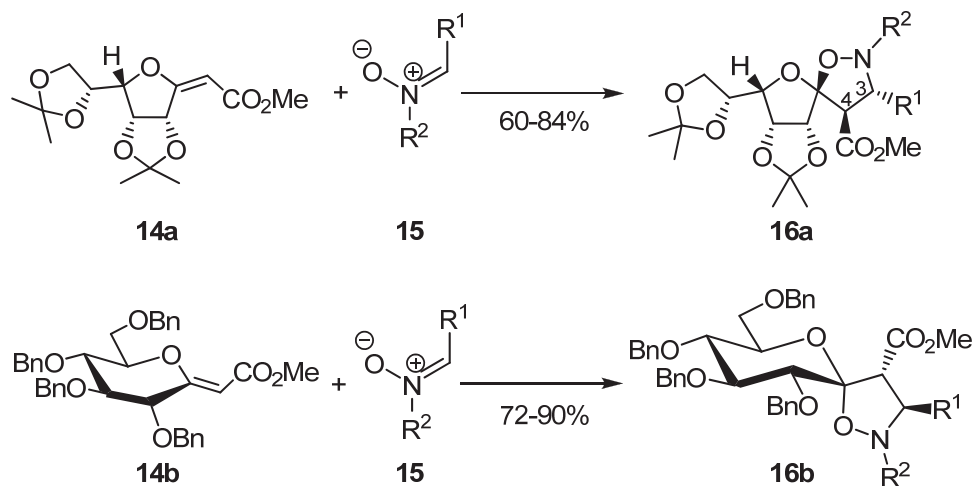


Schéma II-7 : Cycloaddition de nitrones sur des *exo*-glycals activés

Dans le cas des cycloadditions d'oxydes de nitrile **17** (Schéma II-8), les réactions ne conduisent qu'à un seul adduit, identique selon que l'*exo*-glycol de départ soit *Z* ou *E*. En fait, la stéréochimie au niveau du carbone C-4 de l'isoxazoline **18** est perdue. Enfin, la présence d'un groupement hydroxyle (visible en RMN ¹H) indique une structure isoxazole pour le produit d'arrivée **19**. Ces données laissent à penser que la spiro-isoxazoline désirée se forme bien, mais que le proton acide situé sur le carbone C-4 subit une β -élimination avec ouverture du cycle furanose, pour former un isoxazole aromatique.

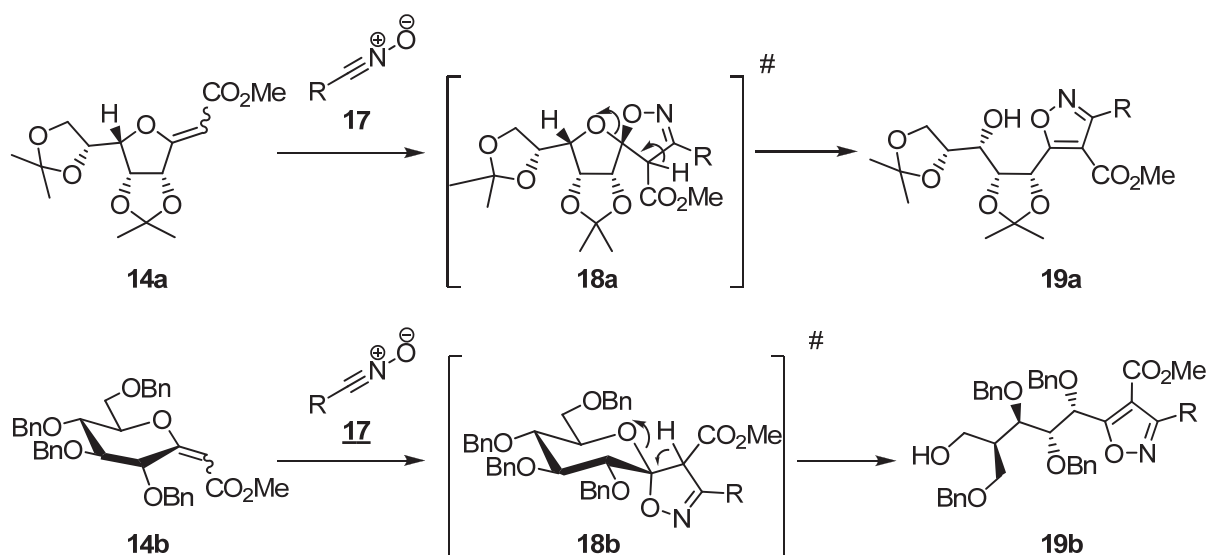


Schéma II-8 : Cycloaddition d'un oxyde nitrile sur des *exo*-glycal activé

II.2.2 *Exo*-glycals électro-enrichis

Les *exo*-glycals porteurs de groupements aromatiques électro-donneurs s'obtiennent comme décrit par RajanBabu et coll.⁷² en traitant le méthylène *exo*-glycal par de l'acétate d'arylmercure en présence de PdCl₂. Cependant les rendements de cette réaction sont faibles (13 à 49%) et la stéréochimie de la double liaison est indéterminée. Une autre méthode de préparation d'*exo*-glycals enrichis a été développée par Lieberknecht et coll.⁷³ en utilisant cette fois-ci une réaction de Wittig sur le phosphonium **21** obtenu par l'action du tétrafluoroborate d'hydrogénéotriphénylphosphine sur le 1-méthyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxygalactopyranose **20**⁷⁴ (Schéma II-9).

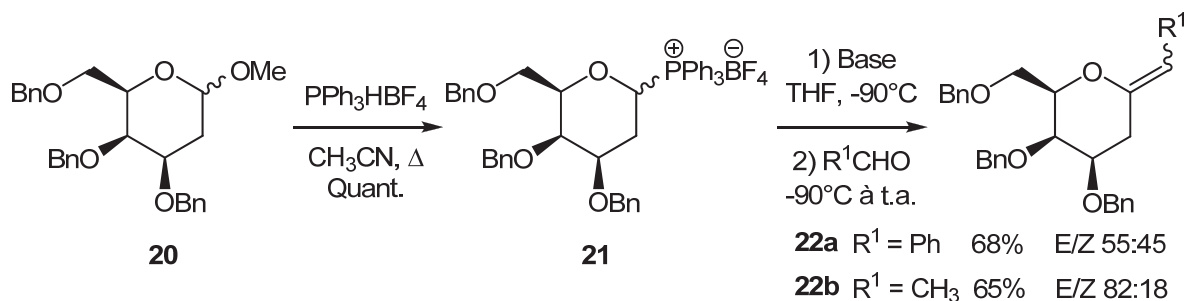


Schéma II-9 : Synthèse d'*exo*-glycals à substituants électro-donneur par réaction de Wittig

Les *exo*-glycols **22a** et **22b** ont été utilisés dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec deux oxydes de nitrile différents, l'oxyde de mésitonitrile **23** (électro-enrichi) (**Schéma II-10**) et l'oxyde d'éthoxycarbonylnitrile **25** (électro-appauvri) (**Schéma II-11**).

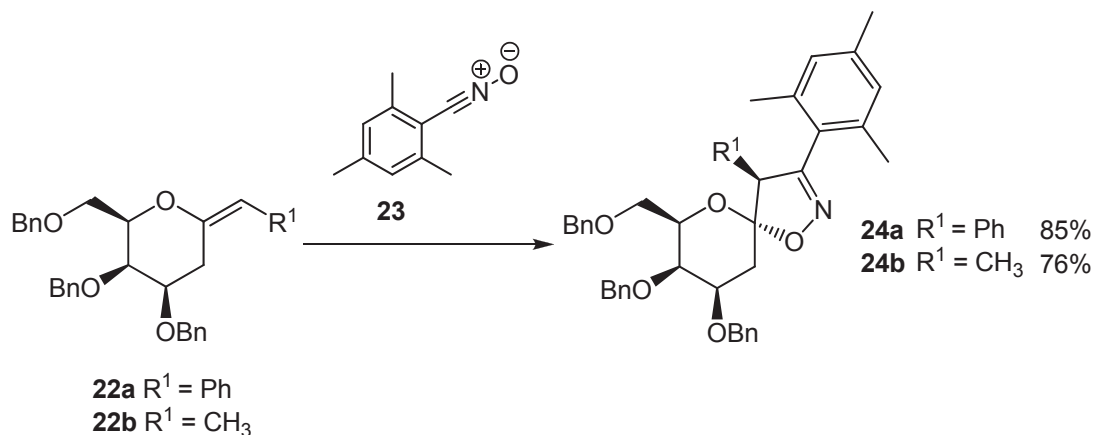


Schéma II-10 : Cycloaddition de l'oxyde de mésitonitrile sur un *exo*-glycol enrichi

Avec l'oxyde de mésitonitrile est utilisé comme dipôle, la cycloaddition conduit aux spiro-isoxazolines **24a** et **24b** avec un bon rendement (**Schéma II-10**) quelque soit la géométrie de la double liaison. De plus le ratio diastéréomérique est supérieur à 95:5. En revanche, quand les *exo*-glycols **22a** et **22b** sont mis en réaction avec l'oxyde d'éthoxycarbonylnitrile **25** (**Schéma II-11**) les rendements chutent et les produits **27a** et **27b** d'addition du précurseur de l'oxyde de nitrile sur le carbone anomère sont aussi isolés.

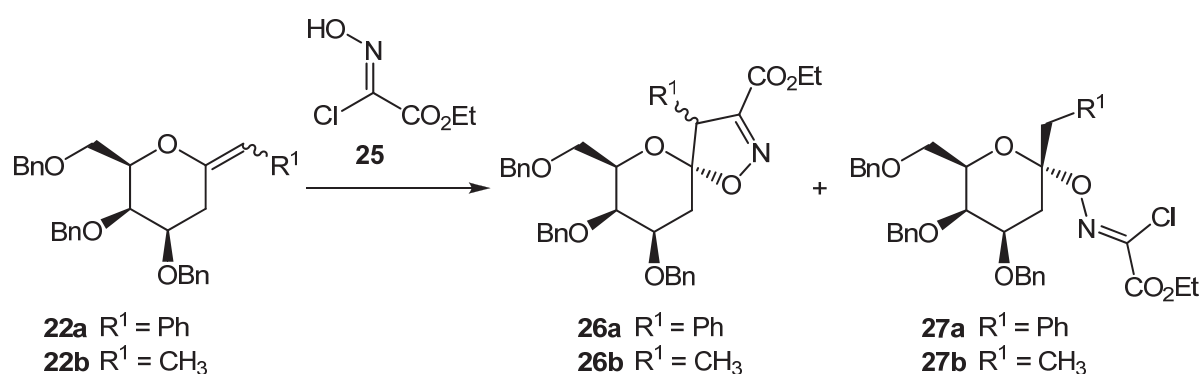


Schéma II-11 : Cycloaddition de l'oxyde d'éthoxycarbonylnitrile sur un *exo*-glycol enrichi

D'autres conditions, sans solvant, et faisant appel à une irradiation micro-ondes ont permis de s'affranchir de la formation de ce produit d'addition et d'améliorer les rendements pour le cyclo-adduit (**Tableau II-1**).

Oléfine	Produit	Temps (min)	Rendement (%)
(<i>E</i>), R ¹ = Ph	<i>trans</i>	15	42
(<i>E</i>), R ¹ = Ph	<i>trans</i>	30	40
(<i>Z</i>), R ¹ = Ph	<i>cis</i>	15	45
(<i>E</i>), R ¹ = Me	<i>trans</i>	15	70

Tableau II-1 : Cycloaddition avec l'oxyde d'éthoxycarbonylnitrile sous irradiation micro-onde

II.2.3 Synthèse du dipôle et du dipolarophile, réaction de cycloaddition.

II.2.3.1 Synthèse des méthylène *exo*-glycals

Plusieurs approches ont été développées pour la synthèse de méthylène *exo*-glycals. Elles impliquent principalement trois types de réactions : des réactions d'élimination, des réarrangements ainsi que les méthodes dérivées d'oléfinations. De nombreuses méthodes permettent de former des *exo*-glycals tri ou tétrasubstitués. Nous nous intéresserons seulement aux méthodes conduisant au méthylène *exo*-glycal qui a été employé pour la synthèse des spiro-isoxazolines.

(a) Par réactions d'élimination

La méthode la plus efficace semble être celle faisant intervenir la déhydrohalogénéation de composés comme **28**, possédant un groupement iodométhyle sur la position anomère. L'atome d'iode semble favoriser la conformation ¹C₄ par rapport à la conformation ⁴C₁ usuelle. Comme l'ont décrit Martin et Xie,⁷⁵ il suffit de chauffer en présence de DBU pour obtenir l'*exo*-glycal **29** avec un très bon rendement (**Schéma II-12**).

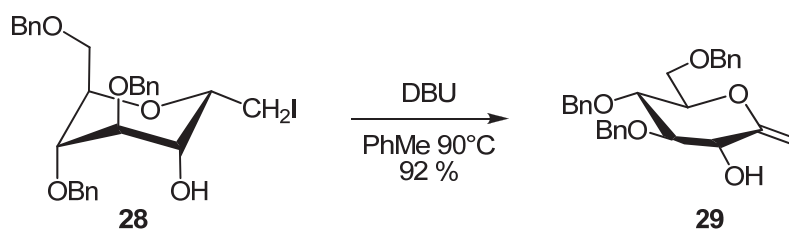


Schéma II-12 : Elimination d'un iodométhyle glucoside

(b) Par réarrangements

Le réarrangement le plus connu pour accéder aux *exo*-glycals est le réarrangement de Ramberg-Bäcklund. Développé en série sucre en 1998 par Taylor⁷⁶ et Franck,⁷⁷ il implique un thioglycoside, ensuite oxydé en sulfone **30**. Celle-ci, traitée en milieu basique en présence d'un composé halogéné, subit le réarrangement pour conduire à l'*exo*-glycal **33** (Schéma II-13).

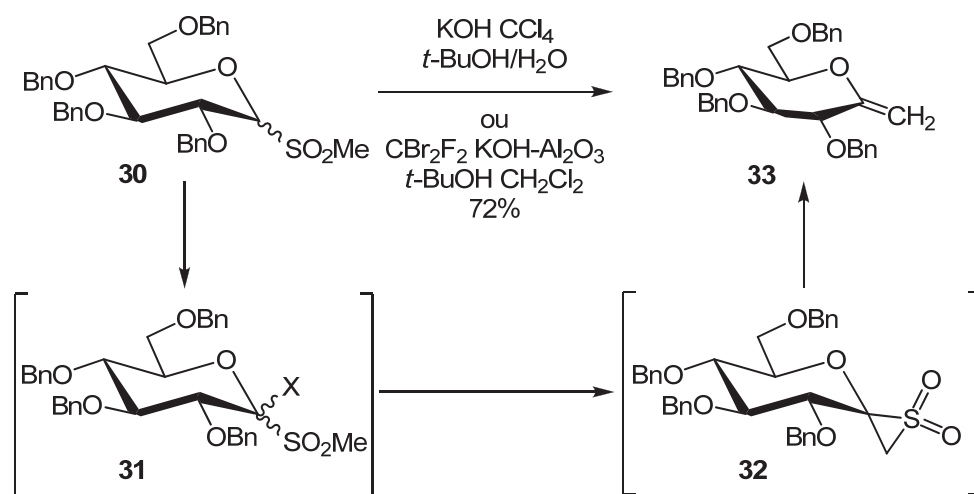


Schéma II-13 : Réarrangement de Ramberg-Bäcklund

A noter que cette réaction se fait en un pot, les intermédiaires **31** et **32** ne sont pas isolés, il est donc impossible de déterminer si l'halogénéation se fait sur le carbone anomère et l'élimination sur le méthyle comme représenté sur le schéma II-14, ou inversement, si l'halogénéation a lieu sur le méthyle avec élimination du proton anomère.

Moins étudiée, la méthode basée sur la réaction de Bamford-Stevens, consiste à soumettre des tosylhydrazones **35** à des conditions basiques pour former les alcènes **37**. En milieu basique il se forme un carbène **36** qui peut se réarranger par migration 1,2 d'un atome d'hydrogène (Schéma II-15). Appliquée à des cyanosucres comme **34** par l'équipe de Somsák,⁷⁸ cette méthode a permis d'obtenir différents *exo*-glycols avec des rendements de 72 à 86 %.

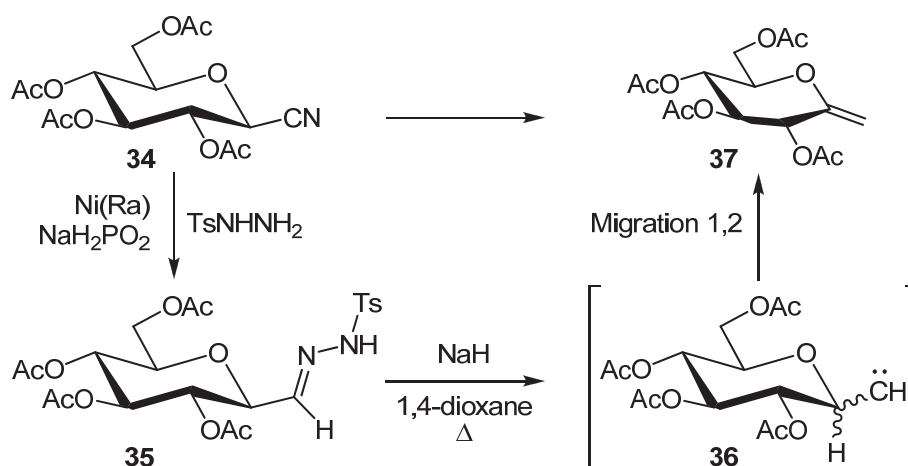


Schéma II-15 : Synthèse d'*exo*-glycols par la réaction de Bamford-Stevens

(c) Par des voies dérivées d'oléfinations

L'utilisation du réactif de Tebbe **38** sur des lactones **37** (Schéma II-16) a été rapportée pour la première fois en 1984 par l'équipe de Wilcox,⁷⁹ puis un peu plus en détails par RajanBabu et Reddy.⁷² Cette réaction se fait aussi bien sur des lactones silylées **37a** que benzylées **37b** et donne de bons rendements (60 à 80 %). Du fait de l'instabilité du complexe titane-aluminium **38**, une méthode alternative a été développée avec le réactif de Petasis⁸⁰ **40** (Schéma II-16). Appliquée aux lactones dérivées de sucres elle a donné des résultats comparables aux précédents.

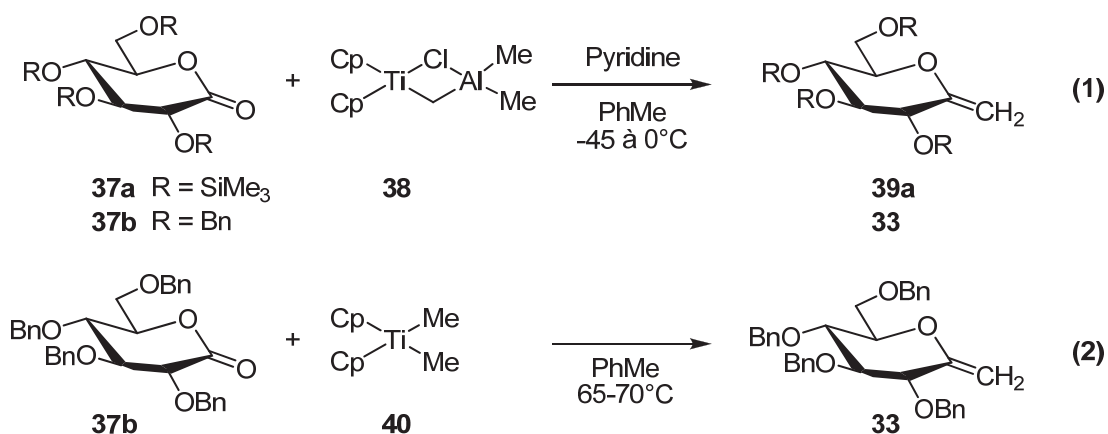


Schéma II-16 : Méthylénation des lactones par les réactifs de Tebbe (1) et Petasis (2)

Le diméthyltitanocène(IV) **40** est plus facile d'emploi. Bien qu'elle nécessite de travailler à des températures plus élevées, cette méthode donne des résultats très satisfaisants (rendements 64-89 %) sur de nombreuses lactones furanose et pyranose. Enfin elle tolère un plus grand nombre de groupements protecteurs.

Notons que ces méthodes se limitent à la synthèse du méthylène *exo*-glycal. D'autres voies de synthèse ont été développées conduisant à des *exo*-glycals plus complexes, citons par exemple l'application de la réaction de Wittig aux lactones avec les travaux de Chapleur, pour obtenir l'oléfine dichlorée,⁸¹ dibromée,⁸² ou substituée par un ester méthylique⁸³ et de Lieberknecht, où le dérivé phosphoré est porté par le sucre⁸⁴.

Enfin, le Dr David Gueyrard a développé une stratégie basée sur une réaction de Julia-Koscienski appliquée aux lactones.⁸⁵ Dans un premier temps le 2-mercaptobenzo[*d*]thiazole **34** est *S*-méthylé par l'action du iodométhane, puis oxydé par le système $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$ pour donner la méthylsulfone **35**. En parallèle, la δ -gluconolactone **37** est protégée sur ses fonctions alcool par des groupements triéthylsilyles (**Schéma II-17**).

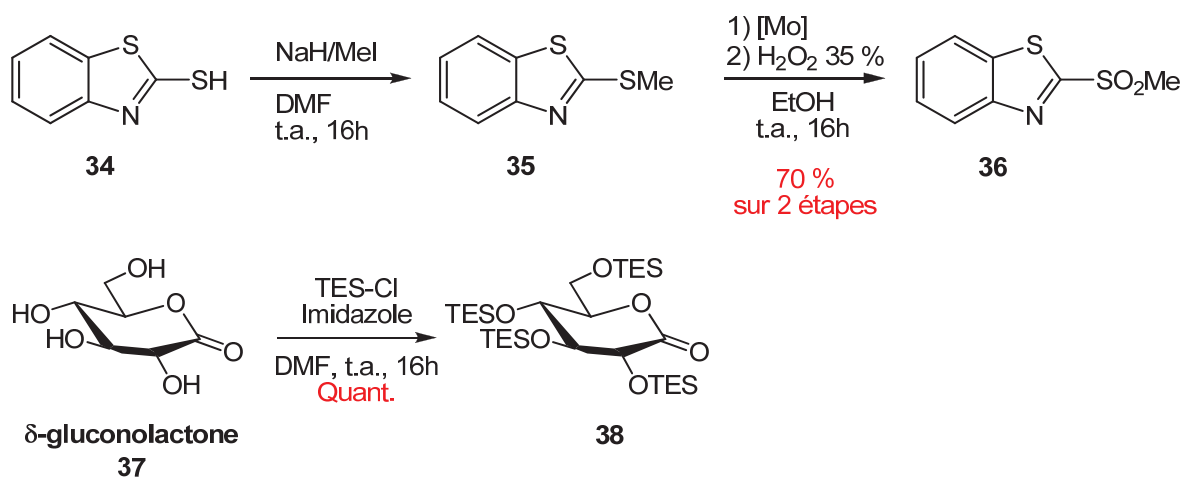


Schéma II-17 : Préparation des réactifs de la réaction de Julia modifiée

La réaction de Julia consiste en la formation de l'anion lithié **39** de la méthylsulfone **36**, qui vient s'additionner sur le carbonyle de la lactone **38**. Cette addition est suivie d'une élimination pour conduire à l'*exo*-glycal **43** (Schéma II-18).

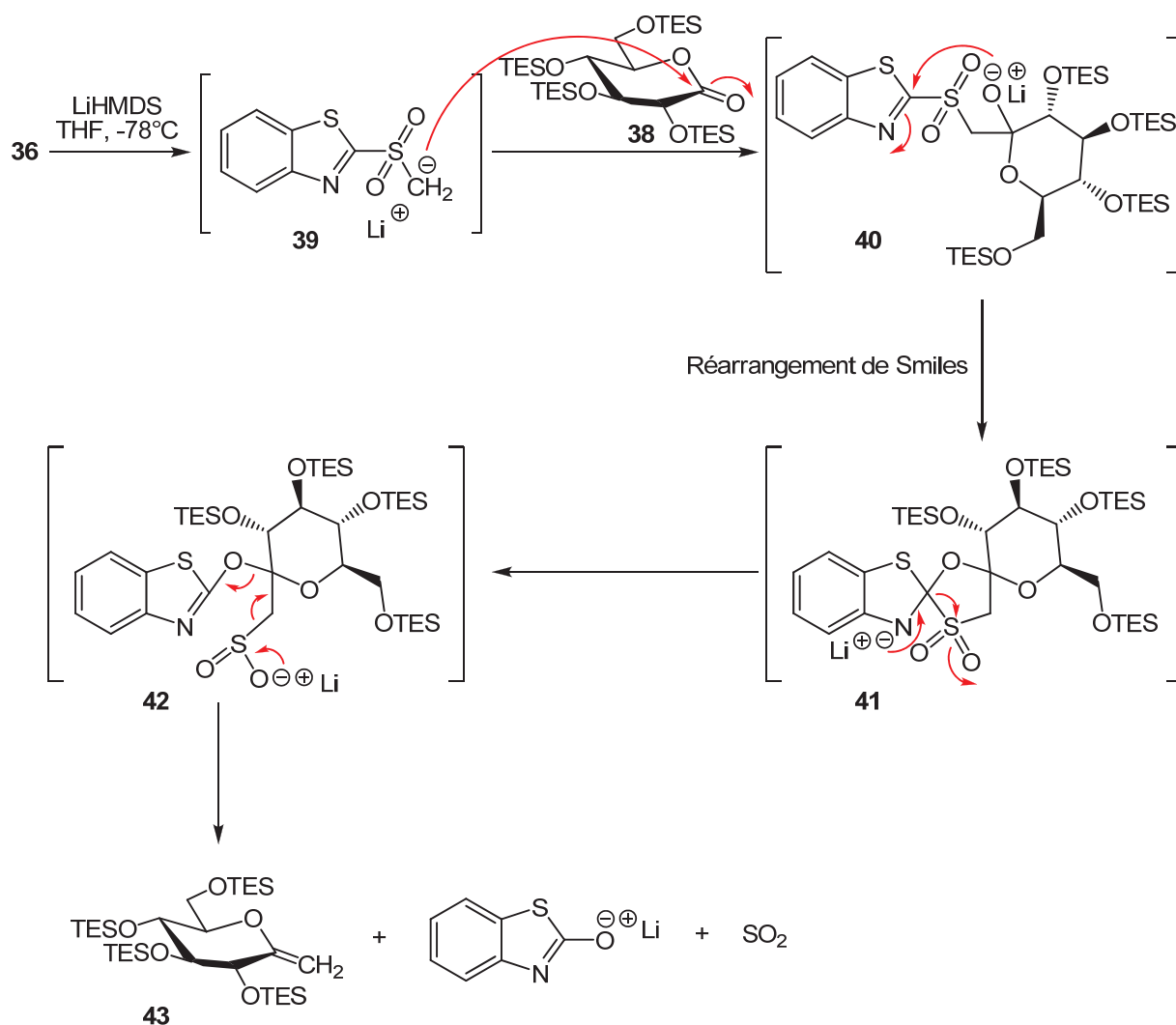


Schéma II-18 : Mécanisme de la réaction de Julia modifiée

Expérimentalement, la sulfone **36** et la lactone **38** sont mises en solution dans le THF, le mélange est refroidi à -78°C puis une solution de LiHMDS (1M dans le THF) est coulée goutte à goutte de façon à ce que la température ne dépasse pas -70°C . Une fois la lactone consommée la réaction est stoppée par l'ajout d'acide acétique. A ce stade une petite quantité d'*exo*-glycal est formée, l'autre produit étant l'adduit qui précède l'élimination. En effet cette élimination n'est pas spontanée et l'étude méthodologique faite sur cette réaction⁸⁶ a montré que l'interaction oxygène-lithium sur le composé **40** est trop forte pour permettre le réarrangement de Smiles. C'est pourquoi après neutralisation, le mélange réactionnel est traité par la DBU. Cette étape permet la déprotonation sur l'atome d'oxygène du composé **44**, (Schéma II-19), ce contre-ion plus volumineux, dont l'affinité avec l'oxygène est plus faible,

favorise la migration du doublet d'électrons de l'oxygène pour permettre le réarrangement de Smiles puis l'élimination conduisant à l'*exo*-glycal **43**.

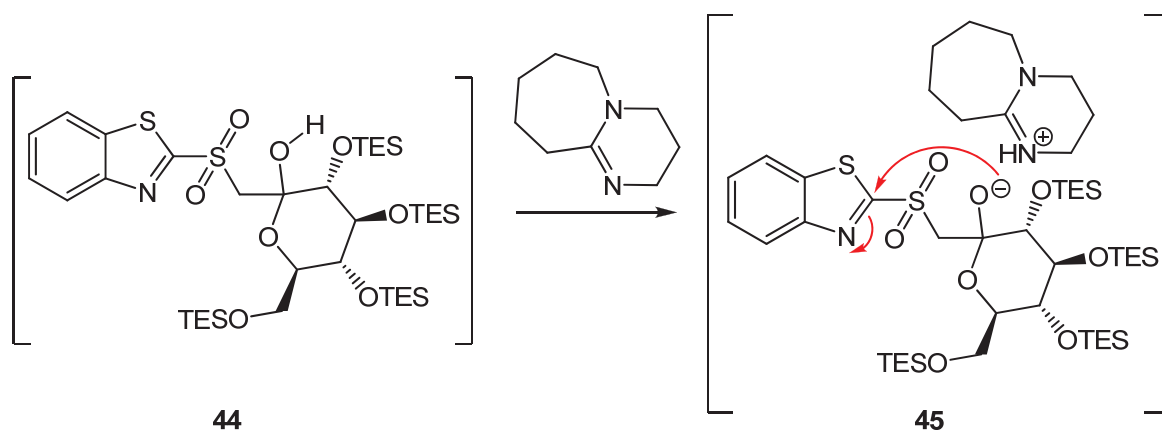


Schéma II-19 : Réarrangement de Smiles favorisé par la DBU

II.2.3.2 Formation des oxydes de nitrile

Dans la littérature, les oxydes de nitrile **17** sont principalement formés selon trois voies différentes : (1) Par déshydratation de nitroalcanes primaires **46** (méthode de Mukaiyama) avec un isocyanate d'aryle **48** en présence d'une base, habituellement la triéthylamine. (2) Par coupure de la liaison C-O d'un hydroxamate protégé sous la forme d'éther silylé **50** (Méthode de Carreira).⁸⁷ Enfin, (3) par halogénéation-déhydrohalogénéation d'aldoximes **51**.⁸⁸ Ces trois méthodes conduisent à la formation d'oxydes de nitrile **17** instables qui doivent être utilisés *in situ* (Schéma II-20).

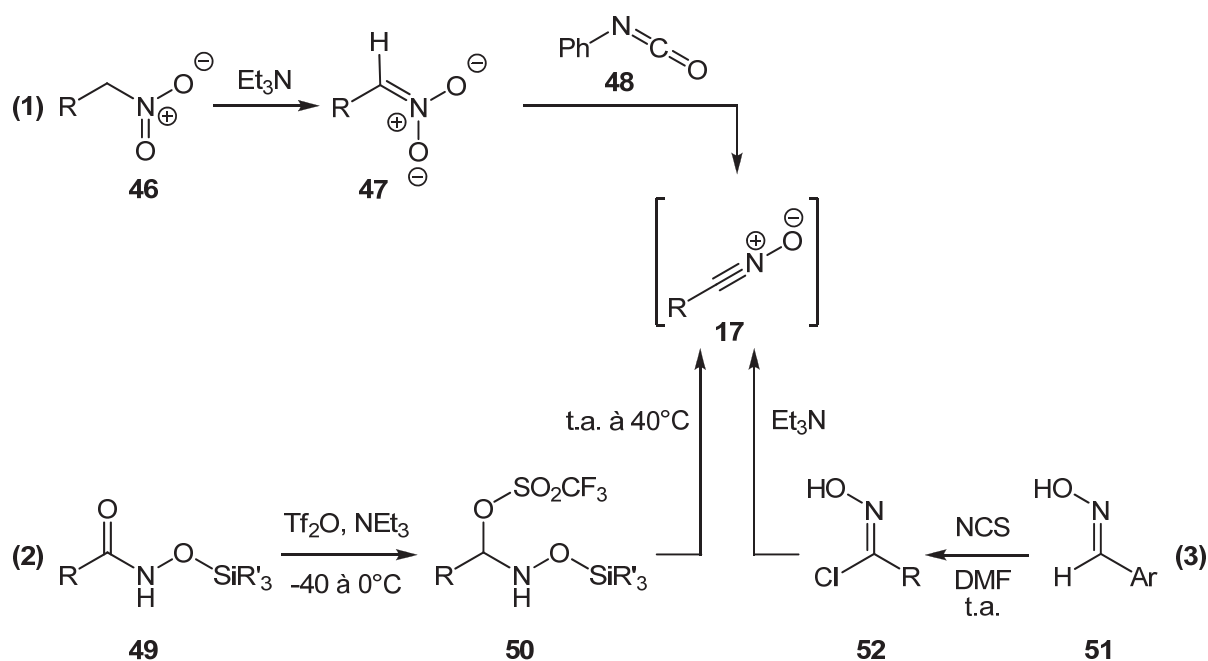


Schéma II-20 : Méthodes de formation des oxydes de nitrile

II.2.3.3 Réaction de cycloaddition entre le méthylène *exo*-glycal et les oxydes de nitrile

Pour former les oxydes de nitrile, nous avons utilisé la méthode (3) (Schéma II-20). En effet lorsque le précurseur d'oxyde de nitrile ne présente pas de proton en α de l'azote, ce qui est le cas des groupements aromatiques, la méthode de Mukaiyama n'est pas utilisable. La synthèse de l'*exo*-glycal quant à elle a été réalisée grâce à la réaction de Julia modifiée développée par le Dr David Gueyrard.

(a) Synthèse de spiro-isoxazolines substituées par des groupements aromatiques

La première famille de spiro-isoxazolines **53a-e** synthétisée au laboratoire⁵⁵ a été réalisée en utilisant un chlorure d'hydroxymoyl aromatique **52a-e** comme précurseur de l'oxyde de nitrile, lui-même obtenu par chloration de l'aldoxime **51a-e** correspondante. Cette synthèse se fait en deux étapes à partir de l'aldéhyde aromatique commercial. L'aldoxime **51** est formée par addition de l'hydroxylamine sur le carbonyle de l'aldéhyde, puis une chloration électrophile par le *N*-chlorosuccinimide conduit à la chloroxime **52** correspondante.

C'est ce dernier produit qui est mis en réaction avec l'*exo*-glycal **11** pour former la spiro-isoxazoline **53** après formation *in situ* de l'oxyde de nitrile **17** par l'action d'une base (**Schéma II-21**). Expérimentalement, l'*exo*-glycal **11** est mis en solution dans le dichlorométhane avec le chlorure d'hydroxymoyle en excès, puis une solution de triéthylamine dans le dichlorométhane (~0.5 M) est ajoutée goutte à goutte sur 16 heures. Cette méthode a permis de synthétiser quatre spiro-isoxazolines **53a-e** (**Schéma II-21**) avec de très bons rendements (83-95%), cependant l'utilisation de la chloroxime comme précurseur d'oxyde de nitrile rencontre deux limitations. Tout d'abord la réaction de déhydrohalogénéation de la chloroxime étant très rapide par rapport à la réaction de cycloaddition, à un instant donné il y a dans le milieu une quantité d'oxyde de nitrile bien supérieure à celle de dipolarophile. L'oxyde de nitrile participe à la réaction de cycloaddition mais aussi se dimérise en furoxane **17'** et/ou en oxadiazole **17''** (**Schéma II-22**), la majorité de l'oxyde de nitrile n'est donc plus disponible pour réagir avec l'*exo*-glycal. Ce phénomène de dimérisation oblige à travailler avec un excès de chloroxime (5 équivalents) pour consommer totalement le dipolarophile. De plus, les dimères formés sont peu solubles, difficiles à éliminer du milieu réactionnel, obligeant à des purifications fastidieuses.

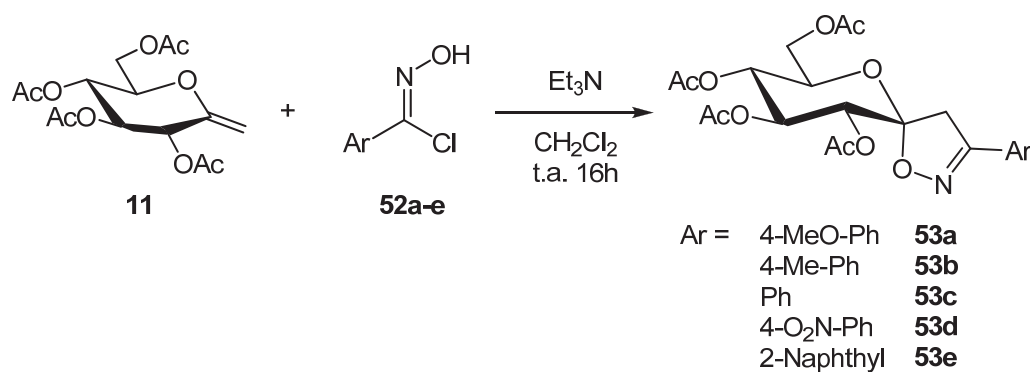


Schéma II-21 : Synthèse de spiro-isoxazolines utilisant la chloroxime comme précurseur d'oxyde de nitrile

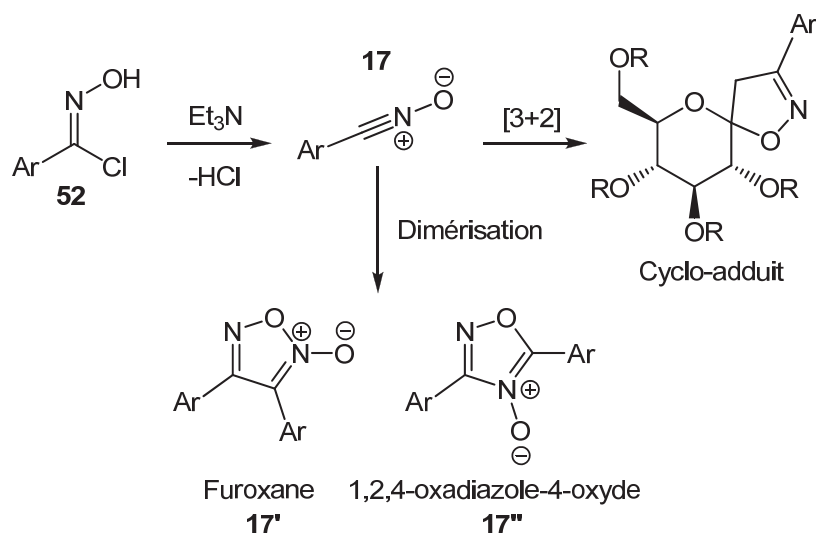


Schéma II-22 : Evolution des oxydes de nitrile par cycloaddition et dimérisation

Un autre problème se pose car avec des noyaux aromatiques enrichis en électrons, l'étape de chloration électrophile conduit à la fois à la chloration de l'oxime, mais aussi à la substitution électrophile aromatique du noyau. Dans certains cas la chloration a même été uniquement observée sur le noyau aromatique (**Schéma II-23**).

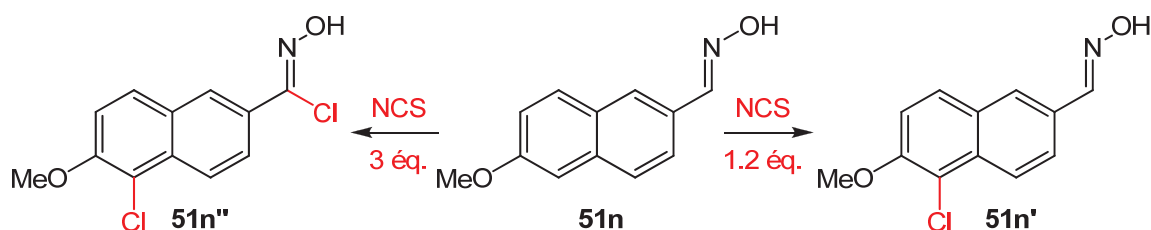


Schéma II-23 : Chloration au NCS d'une oxime électro-enrichie

Plusieurs agents de chloration et oxydants différents ont été utilisés pour tenter de favoriser la chloration de l'oxime (Chloramine-T, diacétoxyiodobenzène⁸⁹) mais tous les essais ont mené soit au composé chloré sur le noyau aromatique soit au composé dichloré.

Afin de contourner ces problèmes, nous avons utilisé comme précurseur non plus la chloroxime **52**, mais l'oxime **51**. En effet l'oxydation d'aldoximes en oxydes de nitrile est décrite dans la littérature en utilisant des anions hypochlorite(I),⁹⁰ présents par exemple dans l'eau de javel.⁹¹ Dans ce cas l'aldoxime **51** est mise en solution avec l'*exo*-glycal **11** dans le

THF, puis une solution d'eau de javel est ajoutée goutte à goutte sur 16 heures. En jouant sur la concentration de la solution d'eau de Javel utilisée, la quantité d'oxyde de nitrile formée *in situ* peut être diminuée limitant ainsi les processus de dimérisation. De plus l'eau de javel agit en deux étapes. Dans un premier temps la chloroxime est formée (identifiée en CCM pendant la réaction) puis la basicité de l'eau de javel permet la déhydrohalogénéation conduisant à l'oxyde de nitrile. Ce processus en deux étapes limite lui aussi la quantité d'oxyde de nitrile présent dans le milieu. L'utilisation de cette méthode a permis de synthétiser des spiro-isoxazolines substituées par des noyaux aromatiques enrichis en électrons issues des aldoximes **51f-p** (Schéma II-24). De plus la quantité de précurseur a pu être réduite à 1.5 équivalents limitant ainsi la quantité de dimères formée et facilitant la purification.

Afin d'être compatible avec les conditions de la cycloaddition, un changement des groupements protecteurs de l'*exo*-glycal est nécessaire. En effet, la réaction du dérivé silylé **43** avec les oxydes de nitrile n'a pas lieu. L'*exo*-glycal est entièrement récupéré même quand la réaction est menée au reflux du solvant.⁵⁵ Ce manque de réactivité a été attribué à l'encombrement stérique dû aux groupements triéthylsilyles, gênant l'approche du dipôle. Si la protection des fonctions alcools sous la forme d'éthers benzyliques a conduit à la formation des cycloadduits **55** avec de très bons rendements (> 80%), leur déprotection, en présence de palladium en quantité catalytique, s'effectue de manière concomitante avec la coupure réductrice de la liaison N-O et la réduction de la double liaison C=N de la spiro-isoxazoline. C'est la protection sous forme d'acétates qui a permis d'obtenir les cyclo-adduits **53f-p**, qui sont ensuite déprotégés très facilement en conditions de Zemplén (Schéma II-26).

Une série d'aldoximes aromatiques substituées par divers groupements, a été préparée (**51f-p**) par action de l'hydroxylamine sur les aldéhydes commerciaux correspondants (Schéma II-24).

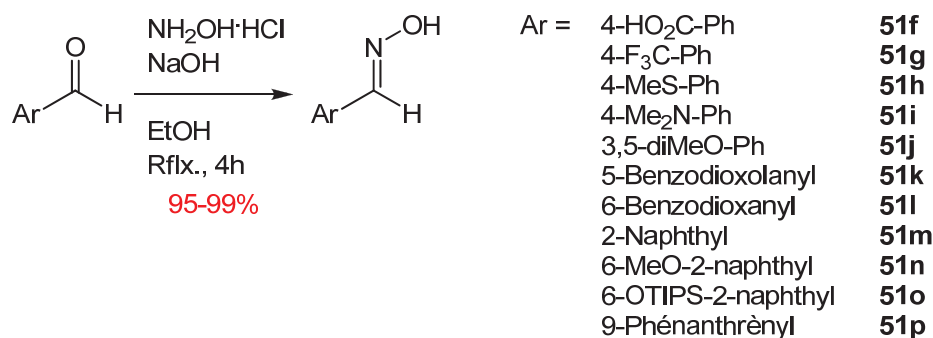


Schéma II-24 : Préparation des aldoximes

L'aldoxime **51o** a été formée à partir du 6-bromo-2-naphthol **53o** qui est d'abord protégé sous la forme d'éther silylé **54o** qui est ensuite soumis à un échange halogène lithium, puis formylation par le DMF. Cette réaction s'effectue tout aussi bien sur le 2-bromo-6-naphthol libre **53o**,⁹² mais dans ce cas le traitement de l'aldéhyde **55o** par l'hydroxylamine n'a pas conduit à l'aldoxime correspondante. C'est pourquoi nous avons choisi de protéger la fonction alcool en amont de la formylation (**Schéma II-25**).

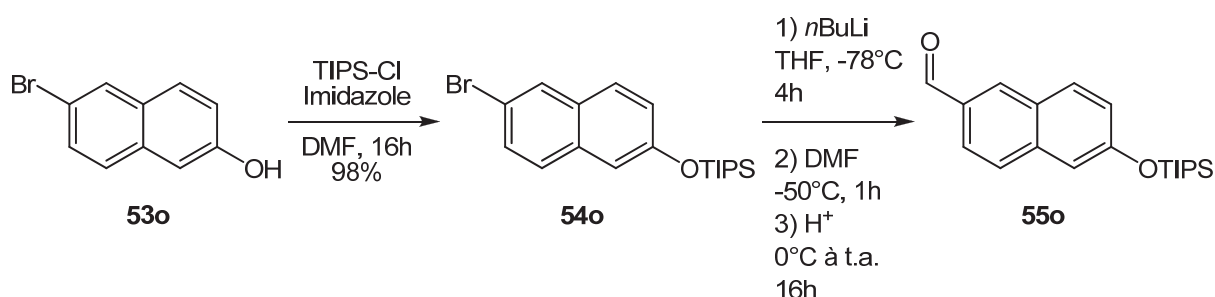


Schéma II-25 : Formylation du 2-bromo-6-naphthol

Une fois les deux précurseurs préparés, ils sont mis en réaction pour former les spiroisoxazolines (**Schéma II-26**). Après plusieurs essais pour déterminer la concentration optimale d'eau de javel, c'est finalement une solution à 10° Chl (degré chlorométrique) qui a été utilisée. En effet l'utilisation d'une solution plus concentrée conduit à une proportion importante de dimère en fin de réaction (nécessité de travailler avec plusieurs équivalents d'aldoxime). A l'inverse, si la solution est plus diluée, la cinétique de la réaction est plus lente et la basicité du mélange réactionnel n'est pas suffisante pour former l'oxyde de nitrile.

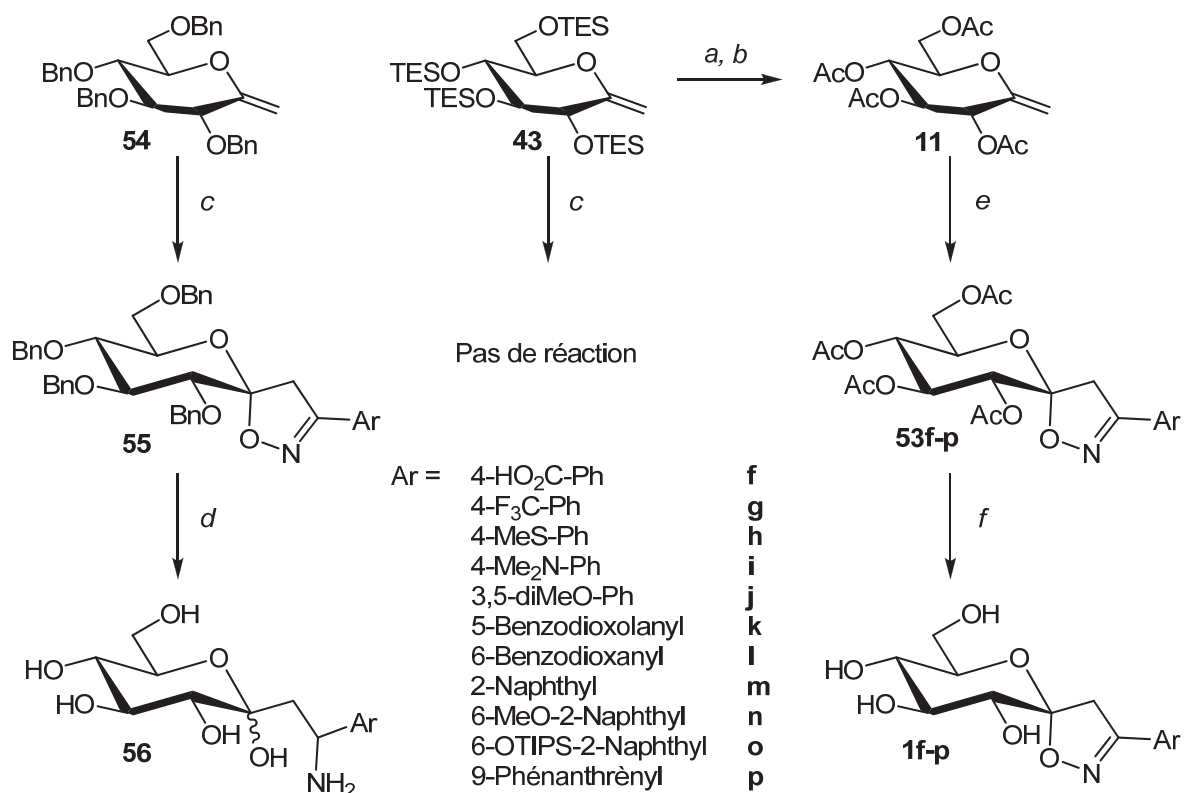


Schéma II-26 : Préparation des spiro-isoxazolines. Réactifs et conditions : (a) *n*Bu₄NF, THF, t.a., 4h; (b) C₅H₅N, Ac₂O, t.a., 16h (90% sur les 2 étapes); (c) ArC(Cl)N=OH, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 16h, (83-99%); (d) H₂, Pd(OH)₂-C 20%, EtOH, t.a., 16h; (e) **51f-p**, NaOCl, THF, t.a., 16h (90-99%); (f) MeONa, MeOH, t.a., 16h (quant.)

Aldoxime	51f	51g	51h	51i	51j	51k	51l	51m	51n	51o	51p
Rendement (%)	Pas de réaction	93	90	Pas de réaction	90	90	92	99	98	98	91

Tableau II-2 : Rendements de cycloaddition

Globalement cette réaction de cycloaddition donne de très bons rendements. Il est important de noter cependant que dans certains cas aucune conversion de l'*exo*-glycal n'est observée. Pour les aldoximes **51f**, et **51i**, la formation de la chloroxime est observée en CCM mais apparemment l'oxyde de nitrile n'est pas formé ou bien il ne réagit pas sur le dipolarophile. Ceci pourrait s'expliquer dans le cas de **51f** par la présence d'un proton acide qui peut empêcher la déhydrohalogénéation de la chloroxime intermédiaire. Dans le cas de **51i** c'est probablement l'atome d'azote qui gêne le bon déroulement de la réaction. En effet les propriétés oxydantes de l'eau de javel sont susceptibles d'entraîner la formation d'un *N*-oxyde et de bloquer ainsi la réaction.

La déacétylation des fonctions hydroxyles du sucre s'effectue de manière classique dans les conditions de Zemplén, excepté pour le composé **53g** qui porte un groupement trifluorométhyle sur la position *para* du phényle. Le traitement de **53g** par le méthanolate de sodium a conduit à l'aromatisation de l'isoxazoline en isoxazole et à l'ouverture du cycle pyranose. L'analyse par RMN du proton du composé **53g'** montre bien l'apparition d'un nouveau proton aromatique, ainsi que la disparition de la structure chaise du sucre. Cette réaction n'est pas surprenante du fait de la présence d'un groupement fortement électro-attracteur qui accroît l'acidité des protons de l'isoxazoline.

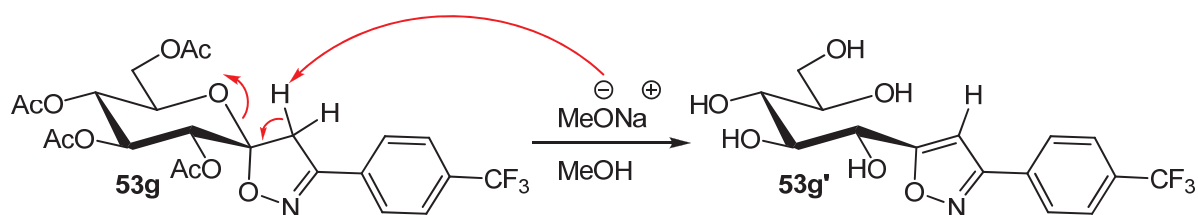


Schéma II-27 : Aromatisation et ouverture de la spiro-isoxazoline 9b en conditions basiques

(b) Synthèse de spiro-isoxazolines substituées par des groupements non aromatiques

Deux autres spiro-isoxazolines ont été synthétisées, l'une portant un atome de brome (**53q**) (Figure II-5), et l'autre un ester éthylique (**53r**). La dibromoxime **52q** a été préparée en deux étapes à partir de l'hydrate de l'acide glyoxylique **57q** qui est converti en aldoxime **51q**. Celle-ci subit ensuite une double bromation électrophile par l'action du NBS.⁹³ La chloroxime **52r** quant à elle est formée par action du nitrite de sodium sur l'ester éthylique du chlorhydrate de la glycine **60r** en milieu acide (Schéma II-28).⁹⁴ Les deux réactions de cycloaddition ont conduit aux spiro-isoxazolines avec des rendements comparables à la série aromatique (Schéma II-29, **52q** 85%, **52r** 98%), de plus les dimères d'oxydes de nitrile sont solubles dans l'eau et sont donc facilement éliminés lors du traitement. Cependant tout comme dans le cas de **53g**, la déprotection au méthanolate a conduit à l'isoxazole **53'** correspondant avec ouverture du cycle pyranose (Schéma II-29).

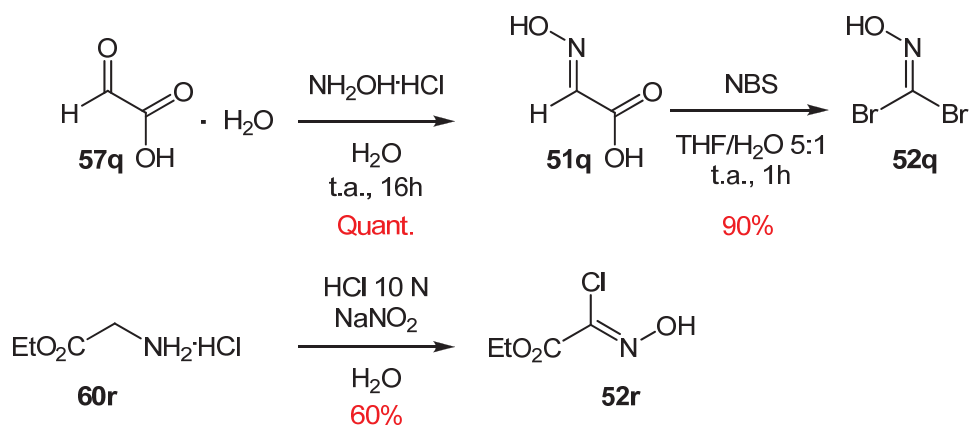


Schéma II-28 : Préparation d'halogénoximes non aromatiques

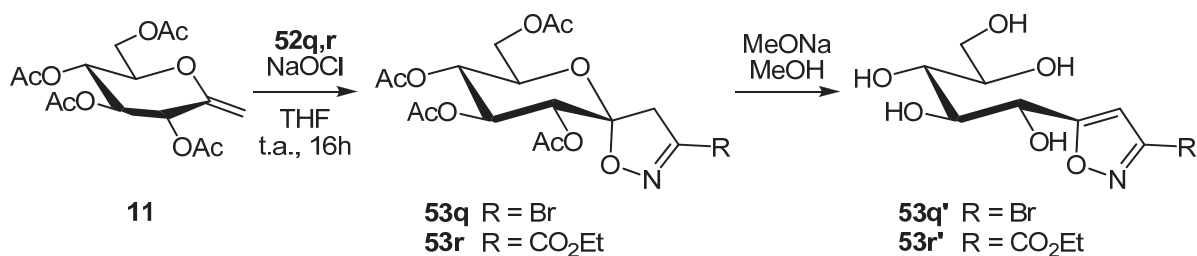


Schéma II-29 : Synthèse de spiro-isoxazoline non aromatiques et aromatisation en conditions basiques

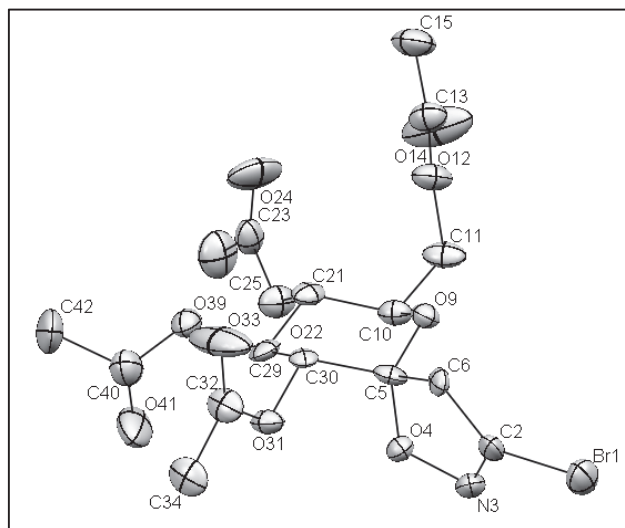


Figure II-5 : Représentation ORTEP de la spiro-isoxazoline 53q

La spiro-isoxazoline 53q (Figure II-5) a été soumise des réactions de couplage de type Sonogashira, mais la liaison N-O s'est montrée instable vis-à-vis du palladium. Des

réactions d'addition-élimination ont aussi été envisagées avec différents nucléophiles (azoture, phénolates, amines secondaires et tertiaires), mais aucune n'a donné le produit de substitution de l'atome de brome (**Schéma II-30, Tableau II-3**). Enfin étant donné l'instabilité en conditions basiques du produit **53r**, il a été impossible d'obtenir le dérivé acide carboxylique comme cela était prévu.

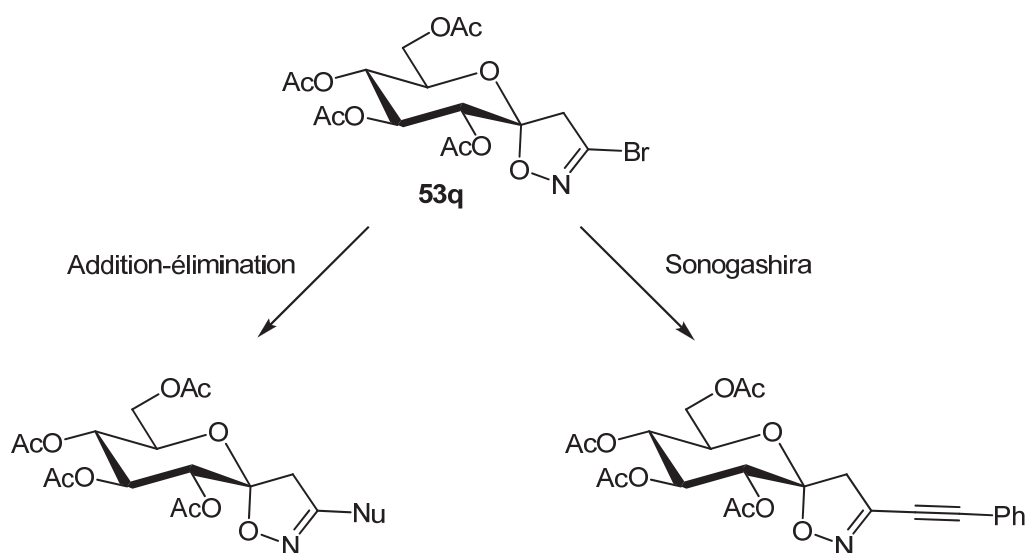


Schéma II-30 : Réactions testées sur la bromo-spiro-isoxazoline 53q

Réaction	Conditions	Résultat
Sonogashira	Phénylacétylène Pd(OAc) ₂ CuI Et ₃ N/DMF 2:1 60°C, 16h	
	Phénylacétylène Pd(OAc) ₂ CuI Et ₃ N/DMF 2:1 60°C, 16h	
Addition-élimination	Imidazole NaH DMF 100°C, 16h	Dégradation du produit de départ
	Pipéridine Na ₂ CO ₃ <i>n</i> -BuOH t.a., 16h	
	NaN ₃ <i>n</i> -Bu ₄ NI DMF t.a., 16h	
	4-MeO-PhO ⁻ Na ⁺ DMF t.a., 16h	

Tableau II-3 : Conditions testées pour les couplages de Sonogashira et les réactions d'addition-élimination sur la bromo-spiro-isoxazoline

III. Synthèse de spiro-oxathiazoles

III.1 Essais de synthèse de la *gluco*-thionolactone

La cycloaddition 1,3-dipolaire d'un oxyde de nitrile n'est pas limitée aux oléfines. En effet les composés de thiocarbonylés peuvent jouer le rôle de dipolarophile dans ce type de réactions.^{95,96} Les spiro-oxathiazoles étant les meilleurs inhibiteurs du site catalytique de la GP, nous avons décidé de calquer la méthodologie mise au point pour la synthèse des spiro-isoxazolines, à la formation de motifs spiro-oxathiazoles. Nous nous sommes donc penchés sur la synthèse de la D-*gluco*-thionolactone par une méthode différente de celles décrites par Lawesson, Vasella⁹⁷ et Fairbanks⁹⁸ notamment (**Schéma II-31**). En effet sur les lactones dérivées de sucre le réactif de Lawesson conduit à la formation du thiocarbonyle avec un rendement faible (30%).⁹⁷ De plus les méthodes de Vasella et Fairbanks ne sont pas compatibles avec les sucres acétylés, comme la déprotection des éthers benzyliques entraîne

une coupure de la liaison N-O du motif oxathiazole, nous avons besoin d'une méthode permettant d'obtenir la *gluco*-thionolactone protégée par des fonctions esters.

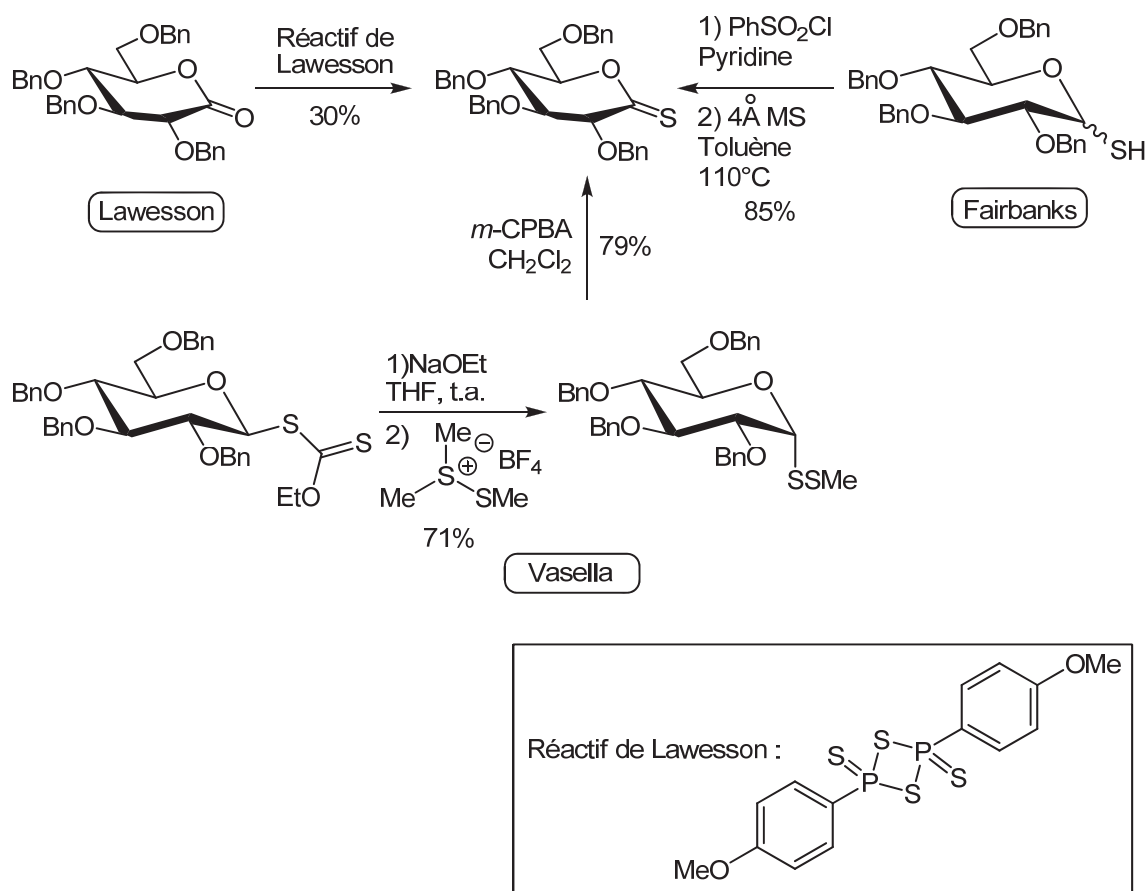


Schéma II-31 : Méthodes décrites pour la synthèse de la *gluco*-thionolactone

Pour cela nous souhaitons exploiter un composé gem-dihalogéné préparé par Jean-Pierre Praly et Coll.⁹⁹ par photohalogénéation (**Schéma II-32**)

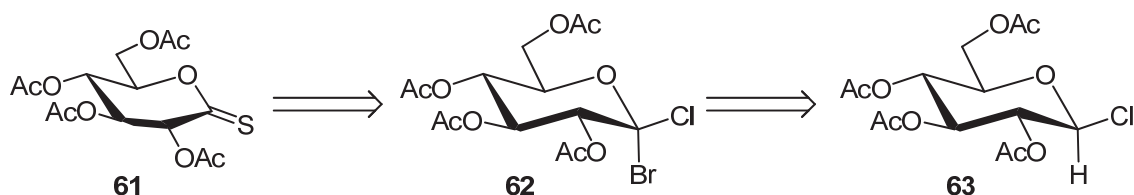


Schéma II-32 : Rétrosynthèse envisagée pour la formation de la *gluco*-thionolactone

Le composé chloré bromé **62** a donc été mis en réaction avec divers nucléophiles soufrés dans le but de former le composé thiocarbonylé **61** par substitution nucléophile de

l'atome de brome, suivie d'une élimination de l'atome de chlore induite par la présence de base (**Schéma II-33**). L'addition de nucléophiles soufrés sur des sucres halogénés est décrite dans la littérature surtout pour la synthèse de thiosucres, mais aussi pour la synthèse de disaccharides liés par un atome de soufre.¹⁰⁰

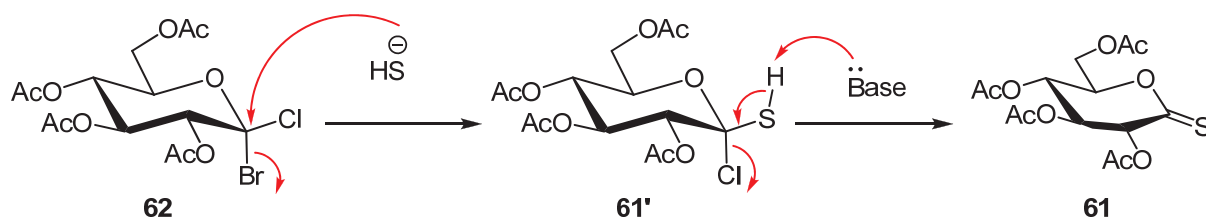


Schéma II-33 : Mécanisme envisagé pour la formation de la *gluco*-thionolactone

Cette réaction a été tentée avec quatre nucléophiles soufrés différents, la thiourée, le sulfure de sodium ($\text{Na}_2\text{S}\cdot x\text{H}_2\text{O}$), l'hydrogénosulfure de sodium (NaSH) et le thiosulfate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$), dans des solvants et à des températures différentes (**Tableau II-4**).

Nucléophile	Solvant	Activation	Produit majoritaire formé
Na ₂ S	Acétone	t.a. 16 h	Glycals
Na ₂ S	DMSO	μOnde 100°C 10 min	Glycals
Na ₂ S	DMSO	t.a. 16 h	Glycals
Na ₂ S	DMSO	t.a. 15 min	Glycals
Na ₂ S ₂ O ₃	DMSO	t.a. 16 h	Lactone
Na ₂ S ₂ O ₃	Acétone	t.a. 16 h	Pas de conversion
NaSH.xH ₂ O	DMSO	t.a. 16 h	Lactone
NaSH.xH ₂ O	DMSO	t.a. 16 h	Lactone
NaSH.xH ₂ O	Acétone	t.a. 16 h	Pas de conversion
NaSH.xH ₂ O	Acétone/Pyridine	t.a. 16 h	Pas de conversion
NaSH.xH ₂ O	THF	t.a. 2 h	Pas de conversion
NaSH.xH ₂ O/Ag ₂ CO ₃	Acétone	t.a. 16 h	Lactone
Thiourée	DMSO	t.a. 16 h	Lactone
Thiourée	Acétone	μOnde 60°C 15 min	Pas de conversion
Thiourée	Acétone	μOnde 70°C 120 min	Pas de conversion
Thiourée/Ag ₂ CO ₃	Acétone	t.a. 16 h	Pas de conversion
Thiourée/Ag ₂ CO ₃	Acétone	μOnde 60°C 30 min	Pas de conversion
Aucun	DMSO	t.a. 16 h	Lactone
Aucun	Acétone	t.a. 16h	Pas de conversion

Tableau II-4 : Réactifs et conditions pour l'addition nucléophile sur le composé chloré, bromé

Tout d'abord le sulfure de sodium s'est révélé être un nucléophile trop basique, son action sur le composé chloré bromé **62** a conduit à la formation des *endo*-glycals **64** et **64'**. Le composé chloré **64** (majoritaire) est issu de l'élimination *trans*-diaxiale avec le proton H-2 du sucre. Le composé bromé **64'** (minoritaire) quant à lui provient de l'élimination sur le composé *gem*-dibromé **62'** présent sous forme de traces dans le produit de départ.

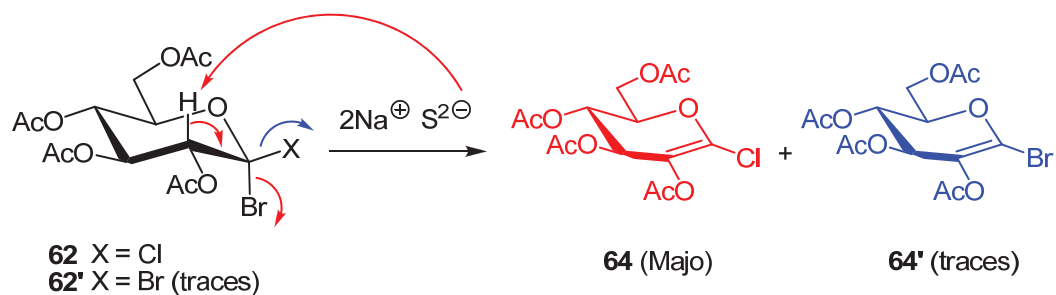


Schéma II-34 : Elimination conduisant aux *endo*-glycals

La thiourée est couramment utilisée depuis les années 1960 pour la synthèse des thiosucres.¹⁰¹ Son action sur les sucres halogénés en position anomère conduit à un sel de thiouronium qui peut être converti en thiol par hydrolyse basique. Toutefois sur notre composé aucune réaction impliquant la thiourée n'a pu être observée. L'ajout de carbonate d'argent sensé promouvoir le départ d'un halogène n'a pas permis l'addition de thiourée sur le carbone anomère, et dans la majorité des cas le produit de départ **62** est récupéré entièrement en fin de réaction.

Les mêmes observations ont été faites avec les autres nucléophiles, soit le produit de départ n'est pas converti soit c'est la lactone **66** qui est formée. Dans le cas où NaSH.xH₂O est utilisé seul rien ne se passe mais quand il est associé au carbonate d'argent la lactone est formée. Le carbonate d'argent favorise probablement le départ de l'atome de brome qui est substitué par une molécule d'eau présente dans le NaSH. La lactone **66** est aussi formée, lorsqu'un nucléophile autre que Na₂S est employé, quand la réaction est faite dans le DMSO. La réaction entre le composé chloré bromé et le DMSO, sans ajout de nucléophile conduit elle aussi à la formation de la lactone. Dans ce cas soit le DMSO joue le rôle de nucléophile et permet l'addition de l'atome d'oxygène sur le carbone anomère (**Schéma II-35**). Soit la formation de la lactone est simplement le résultat d'un effet de solvant, la polarité du DMSO facilitant la réaction d'hydrolyse par des traces d'eau présente dans le milieu.

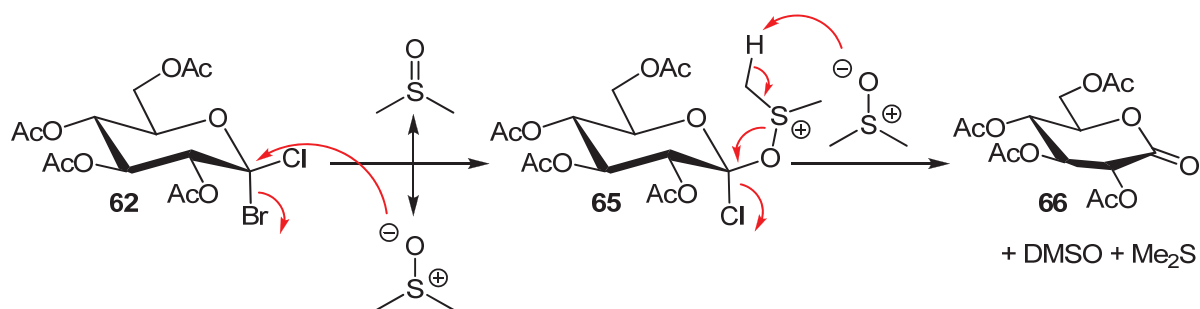


Schéma II-35 : Mécanisme proposé pour la formation de la gluconolactone

III.2 Synthèse de spiro-oxathiazoles par cyclisation de thiohydroximates

La synthèse des spiro-oxathiazoles décrite par Praly et Rollin en 1993¹⁰² implique la formation d'un thiohydroximate **68** qui est ensuite photocyclisé pour former le dérivé spiro **69** correspondant (**Schéma II-36**).

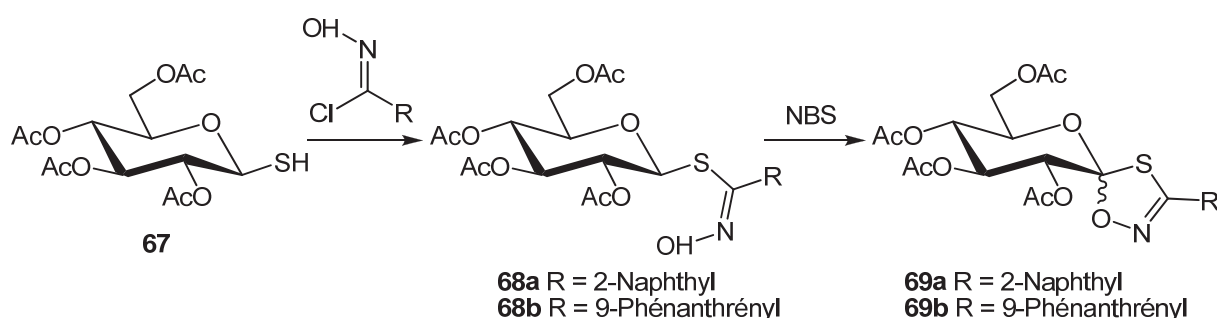


Schéma II-36 : Synthèse des spiro-oxathiazoles par cyclisation de thiohydroximates

Le thiohydroximate **68** est obtenu par condensation du chlorure d'hydroxymoyl sur le thiosucre **67**. Le traitement du produit **68** obtenu par le NBS sous irradiation lumineuse, conduit à la cyclisation qui se fait vraisemblablement *via* la coupure homolytique de la liaison C-H anomère favorablement disposée du composé **68** et un transfert 1,5 d'hydrogène sur l'intermédiaire **68'** pour conduire au spiro-oxathiazole **69** (**Schéma II-37**).

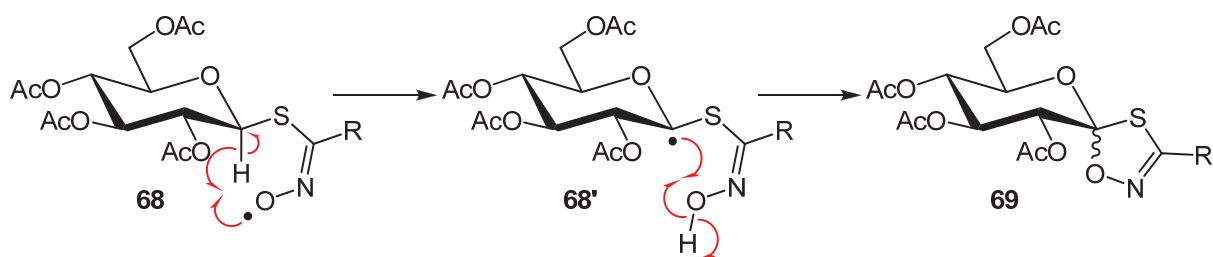


Schéma II-37 : Mécanisme proposé pour la spiro-cyclisation

La cyclisation se fait de manière prédominante sur la face α du sucre, la sélectivité de cette étape varie selon la nature du groupement R mais n'est pas modifiée lorsque la réaction est faite dans le chloroforme ou dans le tétrachlorométhane. Toutefois le stéréosélectivité n'est pas totale ($\sim 3:1$ en faveur du dérivé où l'atome d'oxygène est en α) et les rendements sont moyens (de l'ordre de 50%).

Nous nous sommes donc penchés sur une autre méthode de cyclisation radicalaire utilisant le diacétoxy iodobenzène (DIB) associé ou non à de l'iode qui est connu pour promouvoir, par le biais de radicaux alkoxyles, les abstractions intramoléculaires d'hydrogène.¹⁰³ Cependant les propriétés oxydantes du DIB sont aussi connues pour couper les oximes et former les cétones correspondantes.¹⁰⁴ Les conditions des essais de cyclisation sur le thiohydroximate **68b** où R = 9-phénanthrényle (Schéma II-38) sont rassemblées dans le **Tableau II-5**.

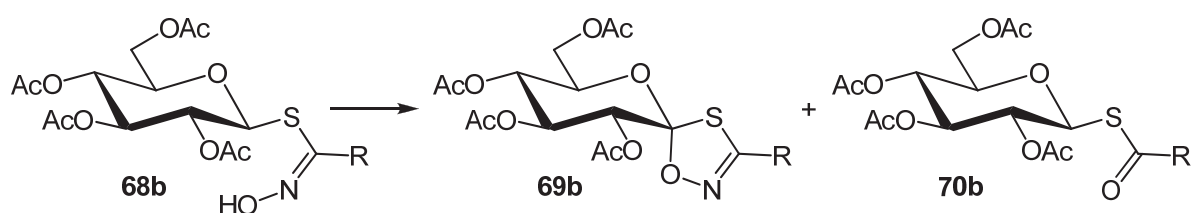


Schéma II-38 : Compétition entre la spiro-cyclisation et la déoximation due au DIB

Réactifs	Irradiation	Solvant	Proportion 68b/69b/70b
DIB	Aucune	CCl ₄	0/0/100
DIB	μOndes 100 °C	CCl ₄	0/0/100
DIB	150 W (ampoule)	CCl ₄	0/0/100
DIB/I ₂	Aucune	Cyclohexane	40/5/55
DIB/I ₂	150 W (ampoule)	Cyclohexane	60/15/25

Tableau II-5 : Essais de cyclisation du thiohydroximate 68b par le DIB

Les premiers essais menés uniquement avec le DIB (1.2 équivalents) ont conduit à la formation de manière quantitative du composé carbonylé **70b** quelle que soit la méthode d'activation. Lorsque de l'iode (5 équivalents) est ajouté, du produit de cyclisation **69b** est aussi formé mais le processus radicalaire impliqué dans la réaction de cyclisation est en compétition avec le processus ionique de déoximation qui conduit au produit **70b**. L'irradiation du mélange réactionnel à l'aide d'une ampoule à incandescence semble augmenter la vitesse du processus radicalaire mais celui-ci demeure toujours minoritaire. D'autres conditions expérimentales ont été essayées, notamment en changeant de réacteur et en utilisant un tube ou un Erlenmeyer plutôt qu'un ballon afin d'augmenter la surface exposée à la lumière, mais ceci n'a pas permis de rendre le processus radicalaire majoritaire conduisant au produit spiro-cyclique.

Ayant observé un dégagement d'azote au cours de la réaction, Moriarty et coll.¹⁰⁴ ont proposé un mécanisme pour la déoximation. Celui-ci implique le passage par un composé nitroso où deux molécules réagissent ensuite ensemble pour donner le composé carbonylé. (Schéma II-39).

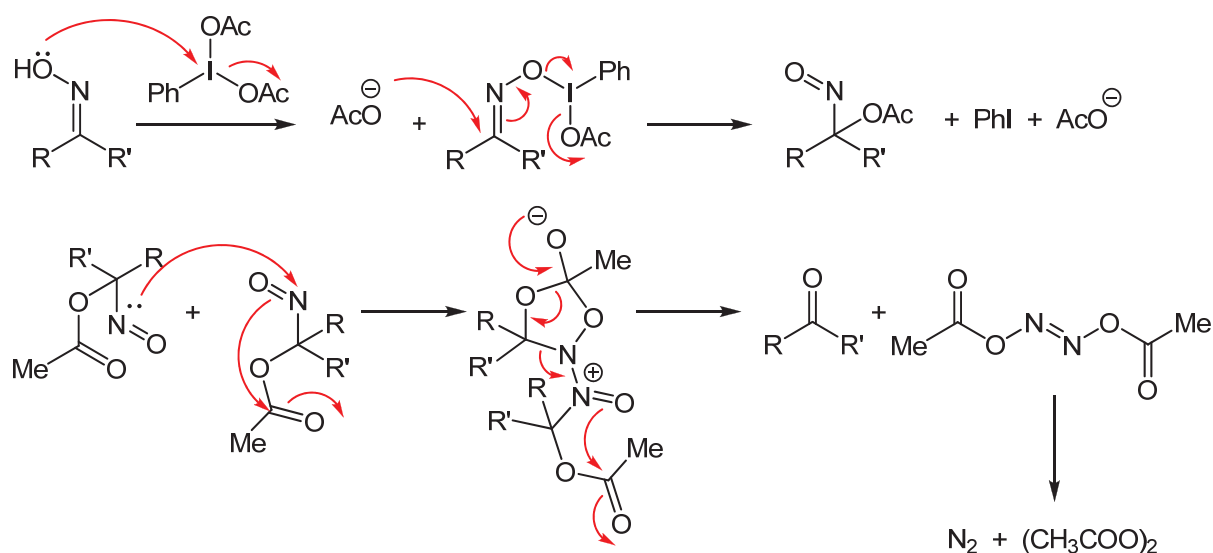


Schéma II-39 : Mécanisme proposé pour la déoxygenation¹⁰⁴

Finalement comme aucune des nouvelles approches envisagées n'a permis de synthétiser les spiro-oxathiazoles avec de meilleurs rendements et une meilleure sélectivité, Les composés **69a-b** ont été formés en utilisant la méthode décrite par Praly et Rollin,¹⁰² la cyclisation s'est faite avec un rendement moyen (~50%) et une sélectivité ~4 : 1 en faveur de l'épimère souhaité. Les acétates ont ensuite été clivés en conditions de Zemplén pour donner les spiro-oxathiazoles **2a-b**.

IV. Synthèse de spiro-oxazines par cycloaddition [4+2]

La synthèse de spiro-oxazines décrite dans la littérature par Gallos et coll.¹⁰⁵ repose sur une cycloaddition d'un composé nitroso α,β -insaturé **73** sur un alcène. Cette réaction n'est plus une cycloaddition 1,3-dipolaire mais est de type hétéro-Diels-Alder puisque le partenaire de la double liaison n'est pas un dipôle-1,3 mais un diène. Dans le but d'étudier l'influence de l'hétérocycle en position anomère sur l'activité vis-à-vis de la GP, nous avons décidé de synthétiser le pendant de la spiro-isoxazoline portant un ester éthylique sur la position 3 de l'isoxazoline, en utilisant la méthodologie de Gallos,¹⁰⁶ avec l'intention de réaliser cette cycloaddition avec d'autres composés nitroso, notamment portant des groupements aromatiques.

Les composés nitroso, tout comme les oxydes de nitrile, sont formés *in situ* à partir d'un précurseur stable. Ici c'est l'oxime β -bromée **72a-c** qui est utilisée et qui conduit en conditions basiques à la formation du composé nitroso **73a-c**. Cette oxime est formée par action de l'hydroxylamine sur l' α -bromo cétone **71a-c** correspondante (**Schéma II-40**)

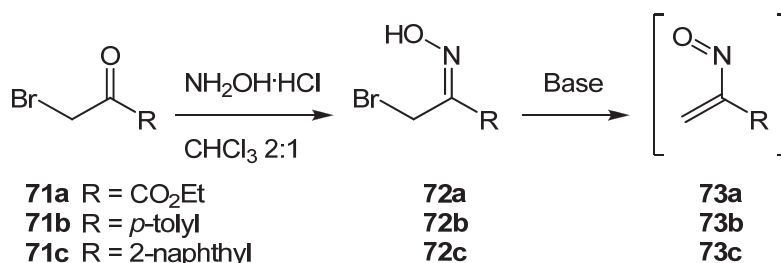


Schéma II-40 : Obtention des composés nitroso

Nous avons donc synthétisé trois précurseurs de nitroso (**72a-c**) et les avons engagés dans la réaction de cycloaddition [4+2] pour former les spiro-oxazines correspondantes (**Schéma II-41**).

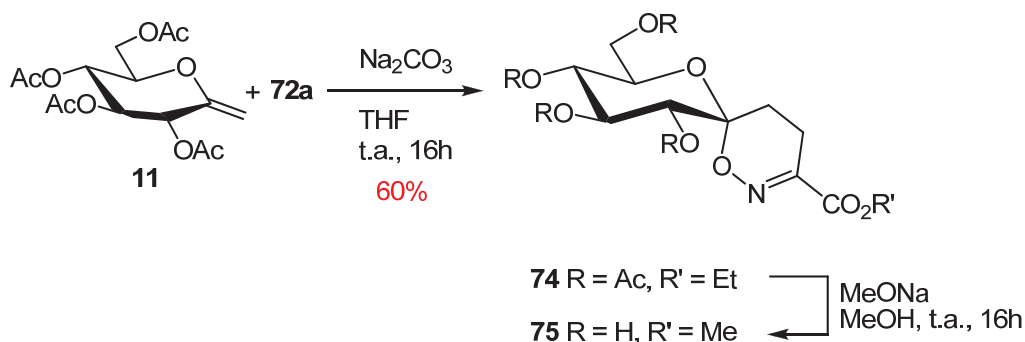


Schéma II-41 : Cycloaddition [4+2]

Expérimentalement, l'*exo*-glycal **11** est mis en solution dans le THF avec le carbonate de sodium, puis une solution de précurseur du nitroso **72a-c** dans le THF est ajoutée goutte à goutte sur 16 heures. Dans le cas de **72a** le cyclo-adduit est obtenu après purification avec un rendement de 60%, ce qui correspond aux résultats obtenus par Gallos. Un seul diastéréoisomère a été isolé, sa structure étant confirmée par la mise en évidence d'effet NOE entre les protons de l'hétérocycle et le proton H-2 du sucre. La déacétylation des fonctions hydroxyles du sucre a conduit à la spiro-oxazine **75** portant un ester méthylique issu de

l'action du méthanolate de sodium. Les réactions avec les précurseurs aromatiques **72b** et **72c** n'ont montré aucune transformation du produit de départ dans les mêmes conditions. Nous avons tenté d'activer la réaction par voie thermique et micro-onde mais le produit de départ n'a pas participé à la cycloaddition. Dans le cas de **72a**, la présence d'un groupement électro-attracteur abaisse le niveau d'énergie de ses orbitales frontières, ce qui permet un recouvrement entre la HOMO du diène et la LUMO du diénophile. Au contraire dans le cas de **72b** et **72c**, la présence d'un groupement électro-donneur augmente le niveau des orbitales, la différence d'énergie devenant trop grande pour permettre les interactions nécessaires entre les orbitales frontières de l'*exo*-glycal et du composé nitroso ($\Delta E_1 > \Delta E_2$) (**Figure II-6**).

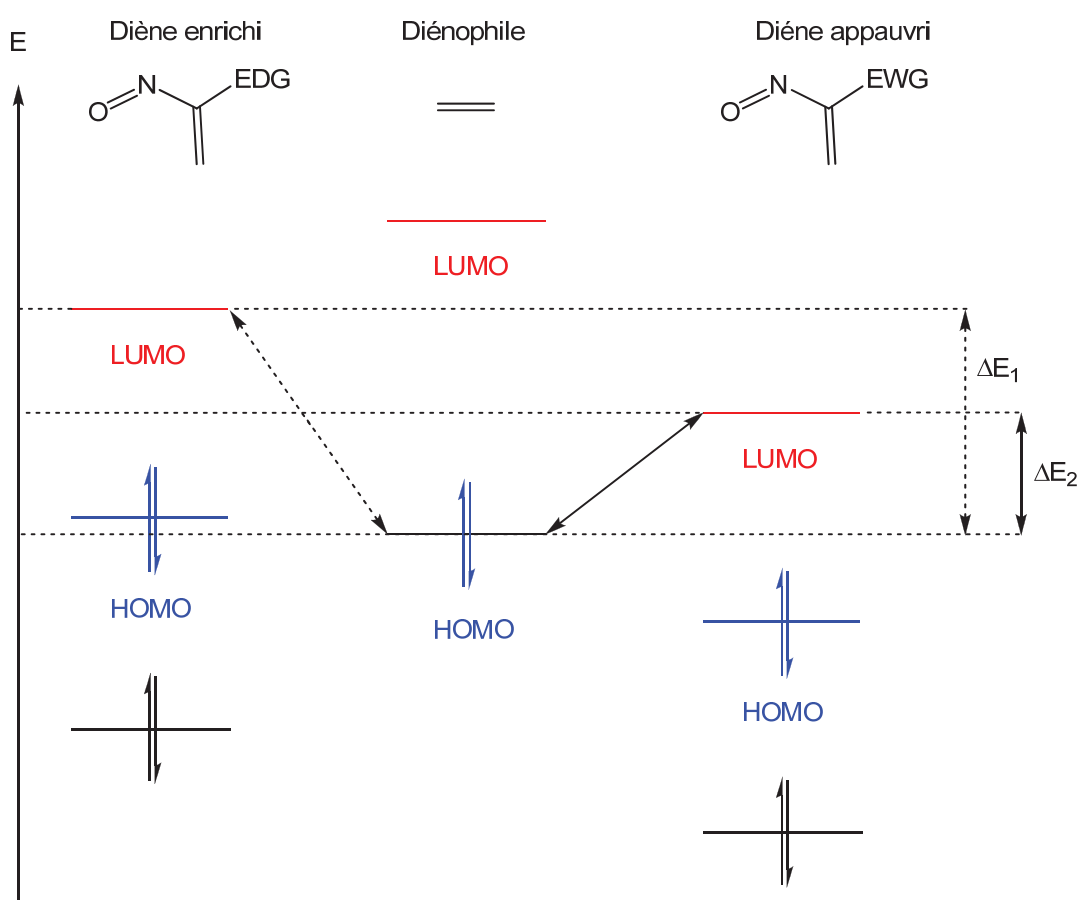


Figure II-6 : Diagramme représentant les niveaux d'énergie des orbitales frontières dans la cycloaddition [4+2]

IV. Conclusions

Grâce à une méthode alternative pour la formation des oxydes de nitrile nous avons pu agrandir la famille des spiro-isoxazolines avec des molécules substituées en position 3 de l'hétérocycle par des groupements aromatiques enrichis (**Figure II-7**). Cette voie d'accès a aussi permis d'abaisser la quantité de précurseur d'oxyde de nitrile utilisée, de faciliter grandement l'étape de purification des cycloadduits et d'obtenir ces molécules avec de meilleurs rendements.

Malheureusement en ce qui concerne la synthèse des spiro-oxathiazoles, aucune optimisation n'a pu être mise au point. La sélectivité et le rendement de l'étape de cyclisation restent un problème. La synthèse de ces composés par cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile sur la *gluco*-thionolactone mérite cependant une étude plus approfondie.

Enfin la synthèse de spiro-oxazines reste pour le moment limitée à des dérivés nitroso substitués par des groupements électro-attracteurs. D'autres méthodes d'activation doivent être tentées afin d'abaisser la barrière énergétique de la réaction, ou le niveau d'énergie des orbitales frontières du diène.

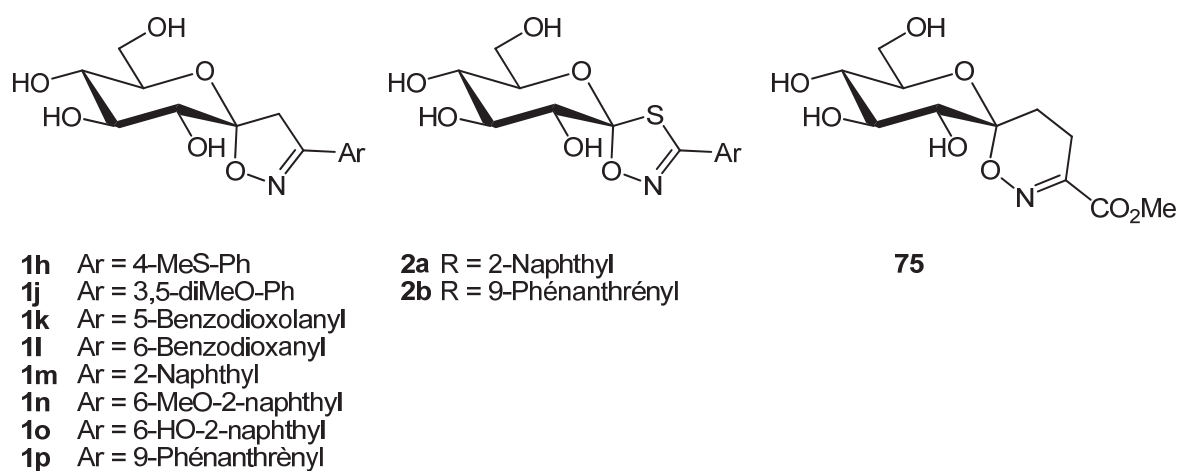


Figure II-7 : Inhibiteurs spiro-bicycliques synthétisés

Chapitre III : Synthèse d'hétérocycles C- et N-glycosylés

Les C-,¹⁰⁷ N-¹⁰⁸ et S-glycosides¹⁰⁹ qui ont trouvé depuis de nombreuses années une utilité dans le domaine de la modulation de l'activité enzymatique et notamment des glycosidases sont des analogues de O-glycosides naturels. Il a été démontré que les liaisons C, N- et S-glycosidiques sont beaucoup plus robustes dans un milieu où les O-glycosides peuvent être dégradés par des enzymes comme les glycosidases, de plus ces composés sont aussi plus résistants, notamment aux conditions acides. Par conséquent, la substitution de l'atome d'oxygène des O-glycosides par un atome de carbone d'azote ou de soufre, permet non seulement d'inhiber les enzymes dont ils sont substrats, mais aussi de concevoir des mimes parfois plus stables de glycosides d'intérêt biologique.

Dans le cas de la glycogène phosphorylase, des études ont montré que des N-glycosides tels que les N-acyl β -D-glucopyranosylamines **9** et les N-acyl β -D-glucopyranosylurées **10**⁵⁴ sont de bons inhibiteurs du site catalytique de la GP. C'est dans cette optique que nous avons synthétisé plusieurs familles d'hétérocycles C- et N-glycosylés, dont des oxadiazoles et des triazoles, qui sont des mimes du lien amide, et étudié leur activité inhibitrice sur la GP (**Schéma III-1**).

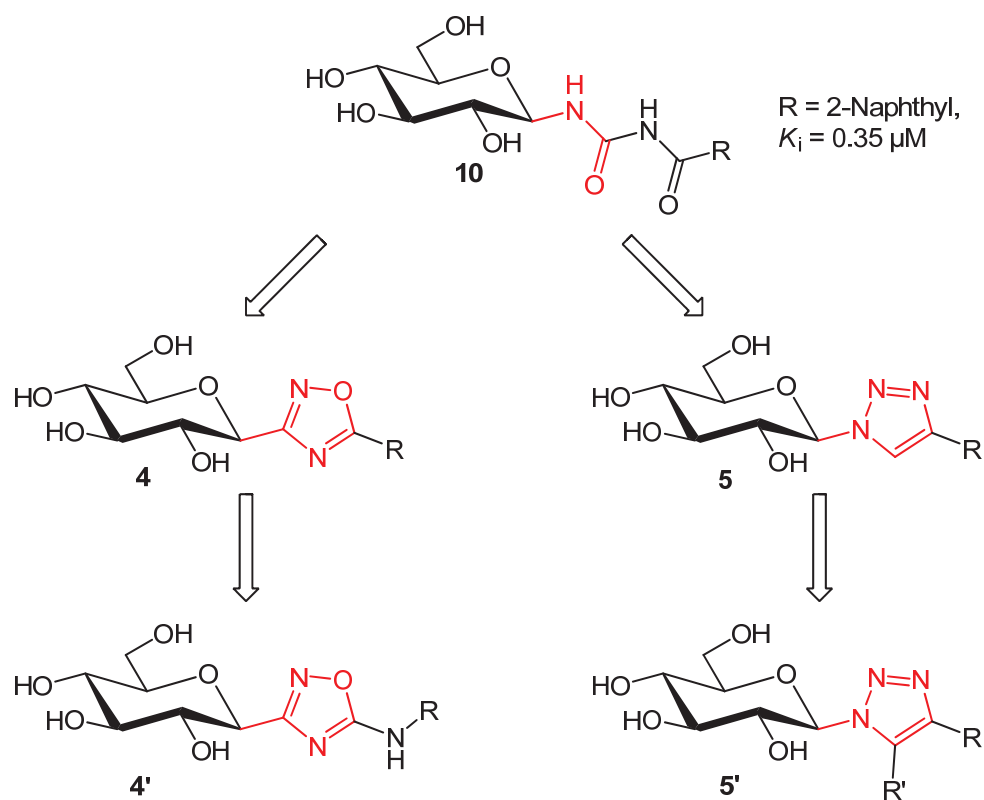


Schéma III-1 : Hétérocycles mimes du lien amide

I. Synthèse d'oxadiazoles C-glycosylés

Au sein du laboratoire et au travers de notre collaboration avec l'équipe du professeur Somsák, trois familles d'oxadiazoles ont été synthétisées et évaluées comme inhibiteurs de la GP.¹¹⁰ Ces trois familles font intervenir des réactions différentes mais sont toutes issues du même précurseur : le cyanure de β-D-glucopyranosyle benzoylé **77**. Celui-ci est facilement obtenu par l'action du cyanure de mercure (II) sur le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzoyl-α-D-glucopyranosyle **76** selon une méthode mise au point par Somsák et Coll.¹¹¹ (Schéma III-2).

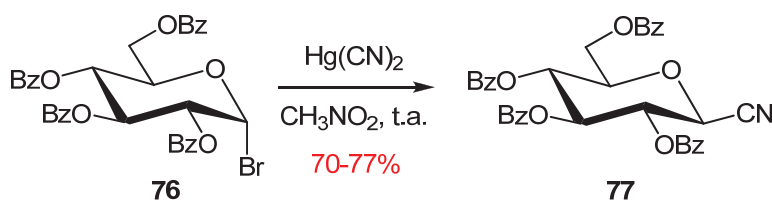


Schéma III-2 : Préparation du cyanure de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranosyle

Les 1,3,4-oxadiazoles sont préparés (1) soit par cycloaddition de l'azoture d'ammonium sur le cyano-sucre **77** pour conduire au tétrazole **78** correspondant, qui est ensuite acylé pour conduire à l'oxadiazole **79**,¹¹⁰ (2) soit par l'oxydation d'une acylhydrazone **80**, elle-même obtenue par réduction du groupement cyano et piégeage de l'intermédiaire par un hydrazide¹¹² (Schéma III-3).

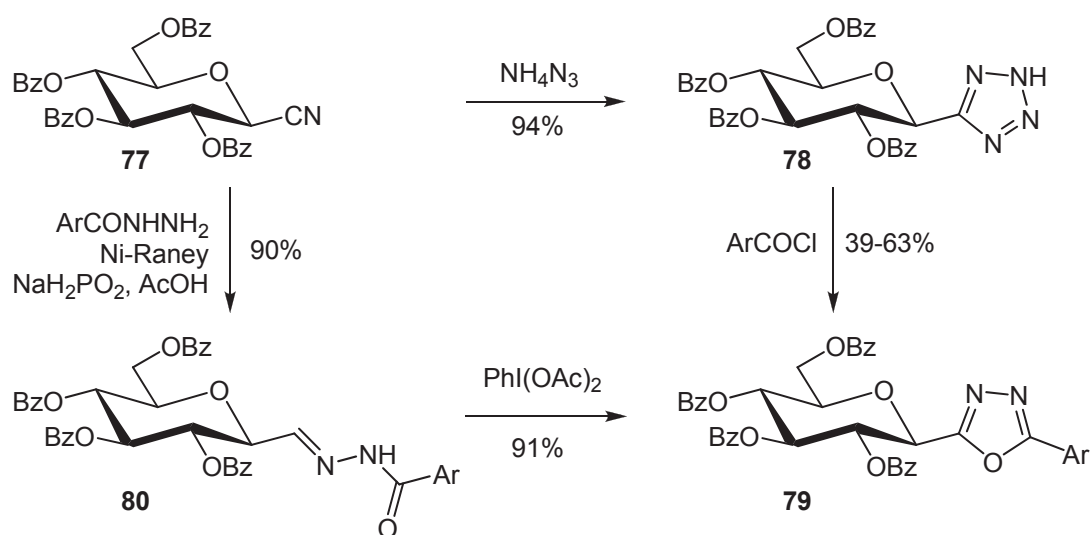


Schéma III-3 : Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles

Ces deux méthodes sont équivalentes en terme de nombre d'étapes et de réalisation. Cependant, la voie impliquant l'oxydation des acylhydrazones conduit aux oxadiazoles avec de meilleurs rendements globaux.

La synthèse des 3-*C*-glycosyl-1,2,4-oxadiazoles **80** a été réalisée par cyclodéshydratation d'une *O*-acyl-amidoxime **79**. Dans un premier temps, le cyano-sucre **77** est soumis à l'action de l'hydroxylamine pour conduire à une amidoxime **77a**. Celle-ci est ensuite *O*-acylée en utilisant un acide carboxylique ou un chlorure d'acide, puis la cyclodéshydratation a lieu en conditions thermiques à 100°C dans le dioxane (Schéma III-4). Ces deux étapes peuvent avoir lieu en un pot, mais les *O*-acyl amidoximes **77b** peuvent être isolées.

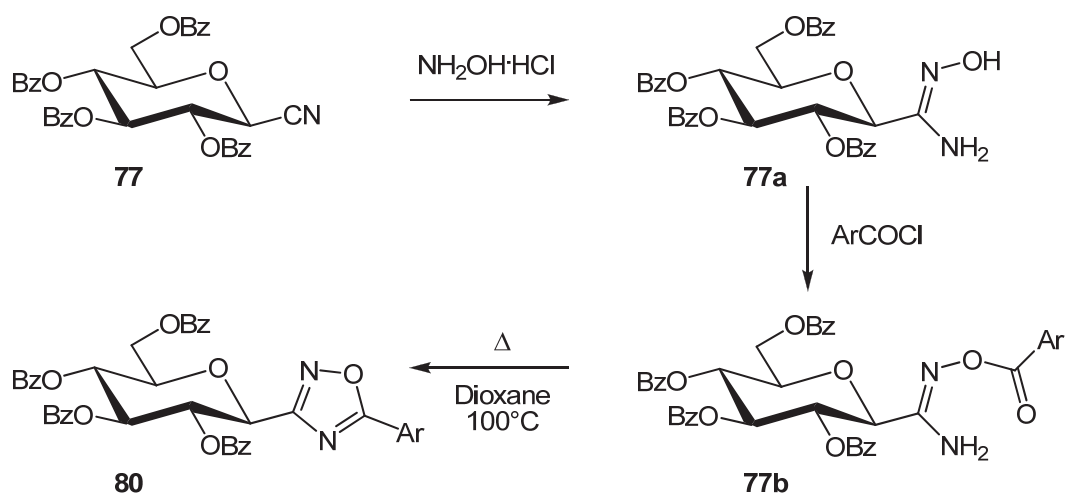


Schéma III-4 : Synthèse de 3-C-glucosyl-1,2,4-oxadiazoles

Les isomères des précédents oxadiazoles, les 5-C-glucosyl-1,2,4-oxadiazoles **3**, sont obtenus par cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxydes de nitrile sur le cyano-sucre **77** (Schéma III-5). Les oxydes de nitrile sont formés *in situ* à partir des chloroximes **81** correspondantes en présence de triéthylamine. Celle-ci est ajoutée en solution dans le toluène (~1.5 M), goutte à goutte sur 16 heures afin de limiter la concentration de l'oxyde de nitrile et sa dimérisation.

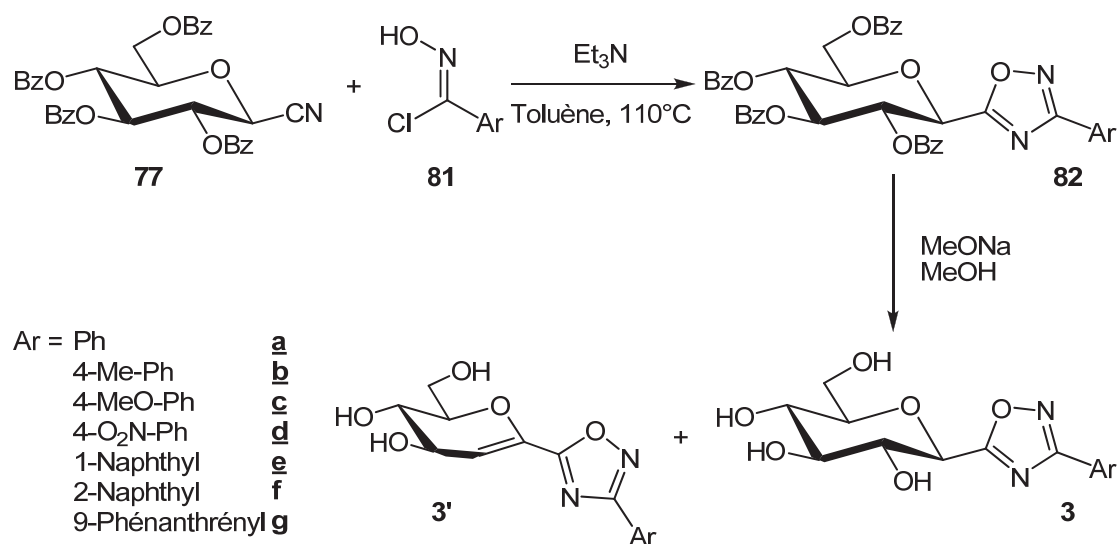


Schéma III-5 : Synthèse des 5-C-glycosyl-1,2,4-oxadiazoles

L'étape d'hydrolyse des benzoates dans les conditions de Zemplén conduit aux oxadiazoles déprotégés **3**. Une petite proportion d'*endo*-glycal **3'** résultant de l'élimination du benzoate en position 2 est aussi isolée (4-8%). Cette élimination intervient du fait de l'acidité

du proton H-1 soumis à l'effet électro-attracteur de l'oxadiazole (**Schéma III-5**). Ce phénomène n'est pas observé pour les 3-*C*-glycosyl-1,2,4-oxadiazoles **80**, il est limité aux molécules portant un proton en α du carbone 5 de l'oxadiazole.

En plus des molécules de cette famille préparées dans le cadre de la thèse du Dr. Mahmoud Bentifa,^{110,113} deux molécules supplémentaires ont été obtenues et testées (Ar = 2-naphthyle **3f** et 9-phénanthryle **3g**). Le composé **3f** ayant été synthétisé à l'échelle du gramme pour l'évaluer en tests *in vivo*, l'*endo*-glycal correspondant **3'f** a lui aussi pu être testé en enzymologie.

Les tests enzymatiques ont montré que les 2-aryl-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-oxadiazoles **83** sont pratiquement inactifs. Les meilleurs inhibiteurs de la GP sont ceux des deux dernières familles. Les inhibitions sont plus efficaces dans le cas des 1,2,4-oxadiazoles **3** et **4** et des deux séries ce sont les 5- β -D-glucopyranosyl-1,2,4-oxadiazoles 3-substitués **3** qui sont les plus actifs (**Figure III-1**).

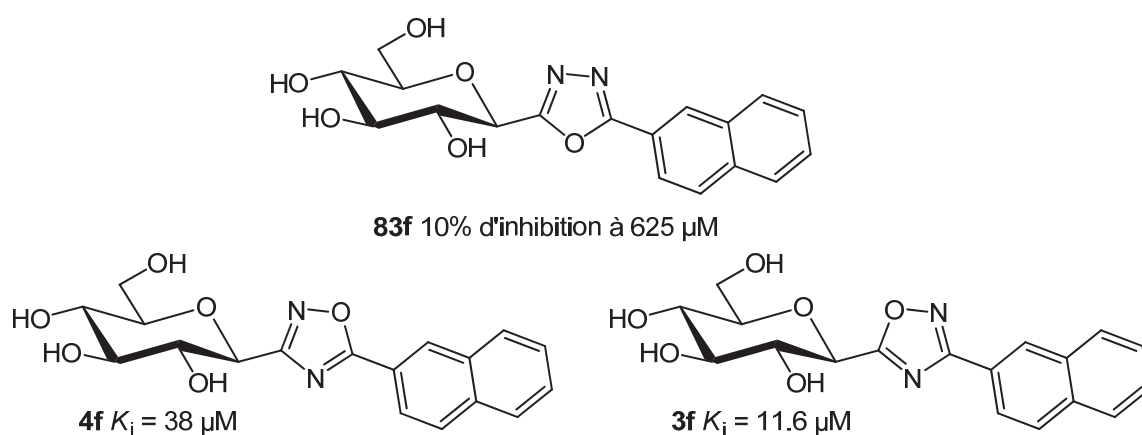


Figure III-1 : Activités inhibitrices comparées des glucosyl-oxadiazoles

II. Synthèse de 3-*C*-glucosyl-5-amino-1,2,4-oxadiazoles

Les 5-aryl-3-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,4-oxadiazoles **4** ayant montré des activités intéressantes, nous avons cherché un moyen d'améliorer leur efficacité tout en gardant une structure similaire, notamment au niveau de l'hétérocycle. La présence d'un groupement amino sur la position 3 de l'oxadiazole peut permettre de nouvelles interactions de type

liaisons hydrogène du ligand avec le site catalytique de la GP améliorant ainsi sa fixation et son activité inhibitrice. Plusieurs méthodologies ont été employées pour la synthèse de 1,2,4-oxadiazoles 5-amino substitués. Eloy et Lenaers ont les premiers mis au point une méthode en deux étapes impliquant la formation d'un 5-trichlorométhyl- **85** ou d'un 5-chloro-1,2,4-oxadiazole, suivie de la substitution nucléophile par l'amine désirée (**Schéma III-6 (1)**).¹¹⁴

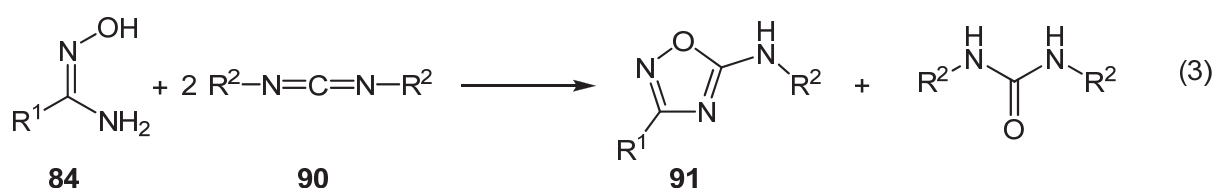
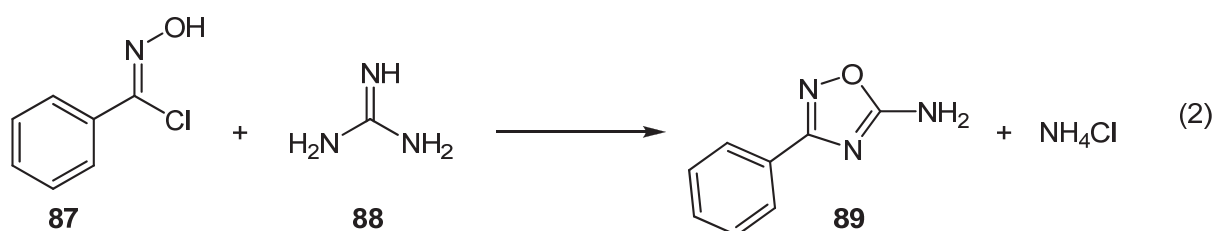
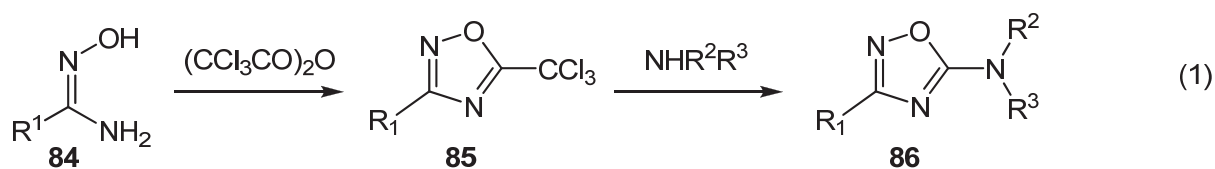


Schéma III-6 : Accès aux 5-amino-1,2,4-oxadiazoles

La même équipe a décrit la synthèse de motifs portant des amines primaires ou secondaires par réaction entre un chlorure d'hydroxymoyle **87** et des dérivés de la guanidine **88**¹¹⁴ (**Schéma III-6 (2)**). Ces deux méthodologies sont assez largement utilisées pour la synthèse de ce type d'hétérocycles même si dans la plupart des cas l'étape de formation de l'hétérocycle **89** se fait avec des rendements moyens (~50%).

La substitution du noyau oxadiazole par un groupement amino-alkyle ou amino-aryle a été décrite récemment dans la littérature¹¹⁵ à partir d'amidoximes **84** qui sont susceptibles de venir s'additionner sur des composés de type alkyle ou aryle carbodiimide **90** (**Schéma III-6 (3)**). Nous avons appliqué cette méthodologie à partir de la C-(2,3,4,6-Tétra-O-benzoyl-β-D-glucopyranosyl)-formamidoxime **78** obtenue par action de l'hydroxylamine sur le cyanure de glucopyranosyle **77** correspondant.^{113,116}

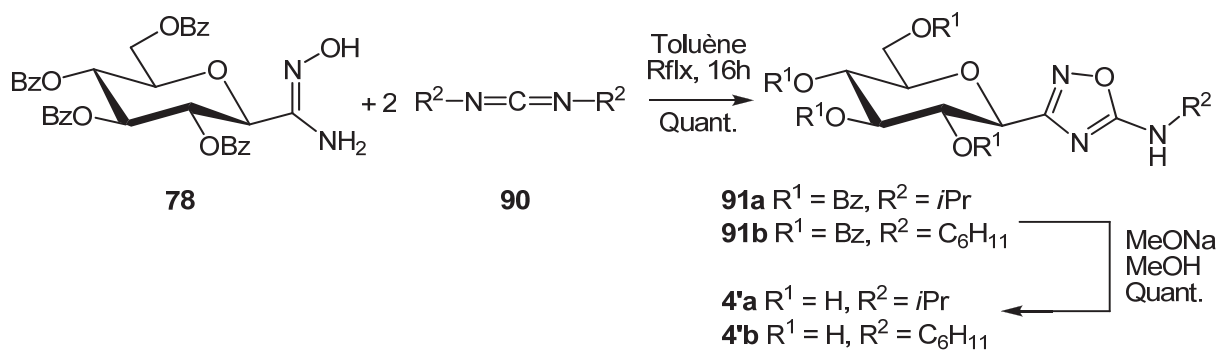


Schéma III-7 : Synthèse de 3-C-glycosyl-5-amino-1,2,4-oxadiazoles

L'amidoxime **78** a été mise en réaction avec trois carbodiimides différents, le *N,N'*-diisopropylcarbodiimide **90a**, le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide **90b** et le *N,N'*-ditoluyldiisopropylcarbodiimide **90c**. Dans les deux premiers cas seulement (Schéma III-7) la réaction a conduit aux produits désirés avec des rendements quantitatifs mais les produits **91a** et **91b** benzoylés n'ont pu être isolés. Même après passage sur colonne de silice une petite quantité de dialkylurée **93**, issue de la réaction était toujours présente. Cependant après traitement au méthanolate de sodium, les composés hydroxylés **4'a** et **4'b** ont été isolés, le rendement étant quantitatif sur les deux étapes.

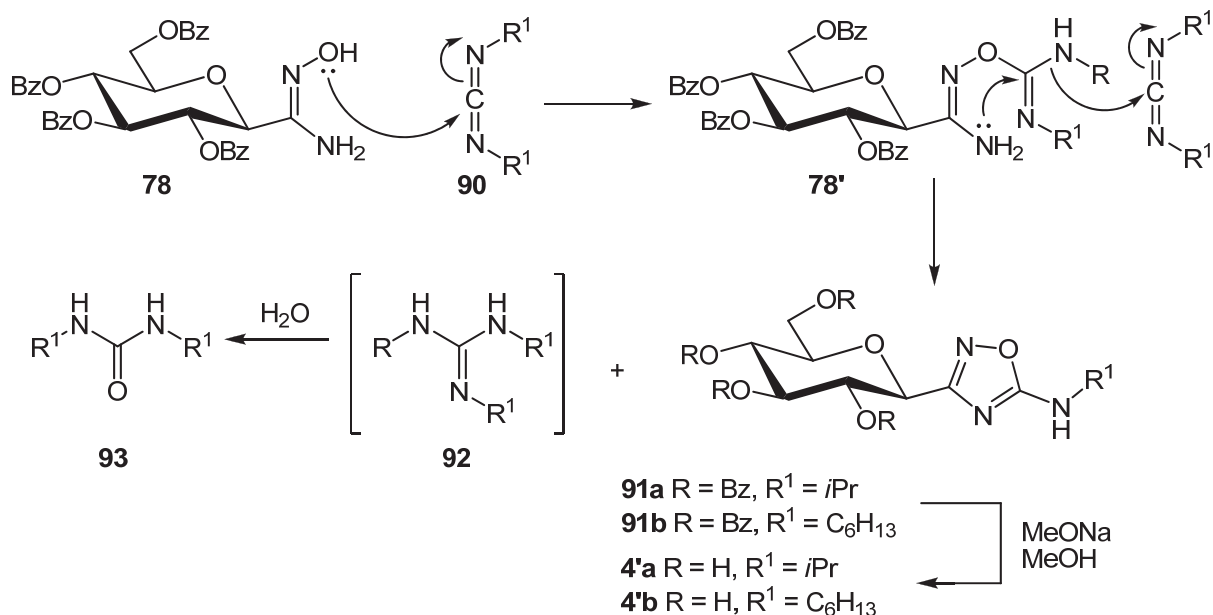


Schéma III-8 : Mécanisme pour la synthèse des 1,2,4-oxadiazoles 5-amino-substitués

Le *N,N'*-ditoluylocarbodiimide **90c** n'a pas conduit à l'oxadiazole attendu. Fylaktakidou et coll.¹¹⁵ rapportent que l'utilisation de carbodiimides aromatiques s'accompagnent de rendements beaucoup plus faibles (~15%) car l'intermédiaire **78'** issu de la première addition de carbodiimide (**Schéma III-8**) ne se cyclise pas dans les conditions données (à température ambiante). Le chauffage au reflux du toluène pour les carbodiimides aliphatiques et dans la DMF à 120°C pour les carbodiimides aromatiques donne de meilleurs résultats.

Dans notre cas toutefois, si la CCM montre la conversion totale de l'amidoxime **78**, le produit obtenu n'a pas pu être identifié. L'analyse par spectrométrie de masse ($m/z = 837$) montre toutefois que ce n'est pas l'intermédiaire **78'** observé par Fylaktakidou et coll. ($m/z = 860$). Le même résultat a été observé lorsque la réaction est activée sous micro-ondes. Nous avons aussi ajouté au mélange réactionnel du TBAF qui est connu pour catalyser les réactions de cyclo-déshydratation,¹¹⁶ mais sans obtenir le résultat espéré.

III. Synthèse de 1,2,3-triazoles *N*-glycosylés

La synthèse d'hétérocycles de type 1,2,3-triazole suscite un grand intérêt de la part des chimistes de synthèse. Depuis les études sur la réaction de cycloaddition entre un azide et un alcyne effectuées par Huisgen⁶⁰ dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, et plus particulièrement depuis les dix dernières années, de nombreuses molécules d'intérêt thérapeutique ont été développées grâce à cette réaction.¹¹⁷

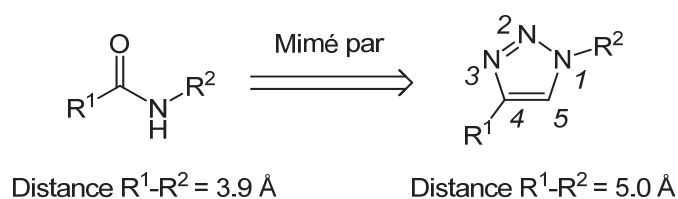


Figure III-2 : Isostérisme entre le lien amide et le motif 1,2,3-triazole

Dans notre cas, cette réaction se pose comme une stratégie très efficace, en effet le motif triazole, considéré comme un isostère du lien amide (**Figure II-2**), n'est pas sujet à l'hydrolyse comme ce dernier.¹¹⁷ Le moment dipolaire des triazoles est supérieur à celui des amides, ce qui augmente les caractères donneur et accepteur de liaisons hydrogène. En effet la

liaison C(5)-H est polarisée au point d'en faire un donneur de liaisons hydrogène. Grâce au vaste éventail de substrats compatibles avec cette cycloaddition, il nous a été possible de synthétiser une large gamme d'inhibiteurs potentiels, en faisant varier différents paramètres au niveau du sucre et des autres substituants du noyau triazole, tout en gardant une structure dont la géométrie est en accord avec les critères déjà établis, nécessaires à la conception d'inhibiteurs efficaces. De plus le motif triazole est chimiquement stable (très peu sensible à l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse). Affichant une polarité moyenne avec un moment dipolaire $\sim 5 \text{ D}^{118}$ les triazoles sont en général des structures compatibles avec les conditions en milieu physiologiques.

III.1 Le concept de « click chemistry »

Le concept de « click chemistry » a été proposé par Kolb, Finn et Sharpless en 2001.¹¹⁹ La motivation derrière ce concept vient du fait que dans le domaine de la chimie médicinale, toutes les molécules qui sont des candidats raisonnables pour la conception de médicaments, c'est-à-dire celles possédant moins de 30 atomes hors hydrogène, avec une masse $< 500 \text{ Da}$, composées uniquement de C, H, N, O, P, S, F, Cl et Br, qui sont stables à température ambiante en présence d'oxygène et d'eau, représentent un nombre de 10^{62} . Face à ce nombre astronomique, Sharpless a suggéré « que les recherches devraient être concentrées sur les molécules synthétisables aisément ».¹¹⁹ Sur cette base il a proposé de regrouper sous le concept de « click chemistry » les réactions permettant la création de liaisons C-X-C (X = hétéroatome) par des processus efficaces, fiables, sélectifs et applicables à grande échelle. Ainsi pour être qualifiée de « click chemistry », une réaction doit pouvoir tolérer d'autres groupements fonctionnels, conduire au produit désiré avec un très bon rendement et de manière stéréospécifique, générer peu de sous-produits, et être en accord avec l'idée d'économie d'atomes. Ces réactions doivent impliquer des conditions opératoires souples, comme la tolérance à l'eau et à l'air et des produits de départ et des réactifs facilement accessibles. Enfin le produit formé doit être facilement isolable et dans le cas idéal, purifié aisément sans chromatographie.

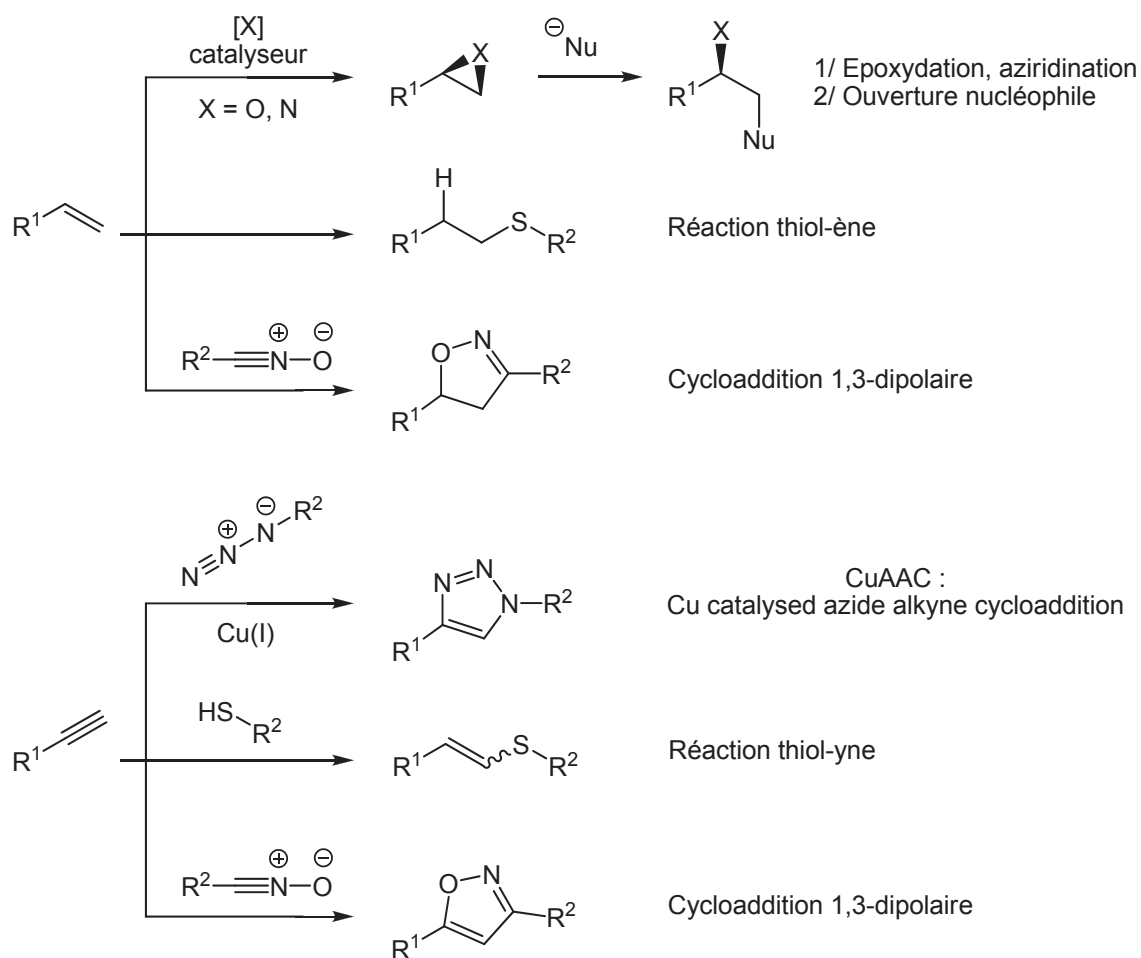


Schéma III-9 : Exemples de réactions « click »

Les réactions chimiques possédant un bilan thermodynamique très favorable remplissent la plupart de ces conditions (ce qui n'est pas toujours le cas des réactions permettant de former des liaisons C-C). Les exemples les plus classiques concernent la fonctionnalisation d'alcènes ou d'alcynes. Par exemple l'époxydation d'un alcène suivie de son ouverture par un nucléophile, ou bien la réaction radicalaire activée par photochimie entre un thiol et un alcène, remplissent les conditions de la « click chemistry ».

Il est important de noter que le concept de « click chemistry » est apparu avant les modifications de la cycloaddition entre un azoture et un alcyne de Huisgen impliquant les catalyseurs au cuivre. De plus de nombreuses autres réactions remplissent les critères de la click chemistry (**Schéma III-9**). Cependant la cycloaddition de Huisgen est considérée comme le principal exemple de ce concept, ceci est illustré par le fait que de nombreux chimistes considère cette réaction comme LA réaction de « click chemistry ». ¹²⁰ Bien que ce concept ait été développé dans le contexte de la chimie thérapeutique, l'efficacité et la

modularité de la réaction CuAAC (Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition) en ont fait un outil utilisé dans d'autres domaines tels que la chimie supramoléculaire des polymères et des dendrimères.¹²¹

III.2 La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne

III.2.1 Version non catalytique

La version non catalytique de cette réaction a été décrite en premier en 1893 par Michael¹²² et fût par la suite étudiée en détails par Huisgen⁶⁰ dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle. Les fonctions azide et alcyne sont relativement faciles à incorporer au sein d'une molécule organique. Et bien qu'elles soient parmi les espèces connues les plus hautes en énergie, elles font aussi partie des moins réactives. Leur stabilité, d'origine purement cinétique, est responsable du caractère lent de la réaction de cycloaddition mais aussi de l'absence d'interactions entre ces groupements et les molécules biologiques. En effet la décomposition d'un azoture pour donner de l'azote est thermodynamiquement très favorable, mais son énergie d'activation très élevée en fait un processus cinétiquement lent. Les azotures sont extrêmement stables face à l'eau, à l'oxygène et à la majorité des conditions réactionnelles en synthèse organique, ils peuvent par conséquent être introduits tôt dans une séquence multi-étapes pour être fonctionnalisés au moment souhaité. Ceci fait des azotures un groupement fonctionnel « masqué » jusqu'à son association avec un dipolarophile. Dès lors la réaction de cycloaddition visant à former le motif triazole requiert tout de même des températures élevées et conduit dans la plupart des cas à un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5 dans des proportions sensiblement équivalentes (**Schéma III-10**).

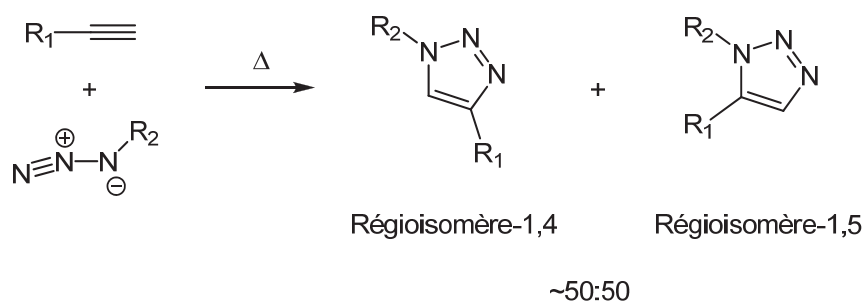


Schéma III-10 : Cycloaddition 1,3-dipolaire thermique entre un azide et un alcyne

Cette absence de régiosélectivité provient de la valeur élevée de l'enthalpie libre (ΔG) de la réaction associée au faible caractère polaire de l'azoture ce qui conduit à une barrière énergétique d'activation (E_a) élevée. Des calculs de mécanique quantique sur la réaction de cycloaddition entre HN_3 et l'acétylène ont montré que l'énergie de distorsion de l'azide compte pour 18.1 des 29.9 kcal/mol du ΔG de la réaction. Ceci montre que la barrière énergétique est sensiblement identique pour les deux états de transitions du mécanisme concerté conduisant aux deux régioisomères.

L'introduction de la catalyse au cuivre en 2001, indépendamment par les groupes de Meldal¹²³ et Sharpless,¹²⁴ a conduit à une avancée majeure à la fois dans la vitesse et la régiosélectivité de la réaction et en a fait une réaction respectant les critères de la click chemistry.

III.2.2 Versions catalytiques (CuAAC)

Si la version non catalytique de la réaction implique un mécanisme concerté classique pour les réactions de cycloaddition, le rôle de la catalyse au cuivre, qui accélère vitesse de la réaction d'un facteur 10^7 , a été sujet à beaucoup de désaccords et de révisions. Le premier cycle catalytique séquentiel a été proposé par Sharpless, Fokin, Finn *et al*¹²⁵ (**Schéma III-11**) sur la base de calculs DFT (density functional theory). Ce mécanisme, qui débute par la formation bien connue d'un acétylure de cuivre(I) **94-I**, est en accord avec le fait qu'aucune réaction n'est observée dans le cas des alcynes internes. Les calculs de DFT montrent que le mécanisme concerté de cycloaddition [3+2] (voie B directe) est très défavorisé et pointent plutôt vers la séquence B-1 \rightarrow B-2 \rightarrow B-3 avec complexation de l'azoture sur l'atome de cuivre et formation de l'intermédiaire cyclique à 6 centres **94-III** contenant un atome de cuivre. Cette séquence permet l'abaissement de l'énergie d'activation de 11 kcal/mol par rapport à la version sans catalyseur et mène au triazole cuivré **94-IV**.

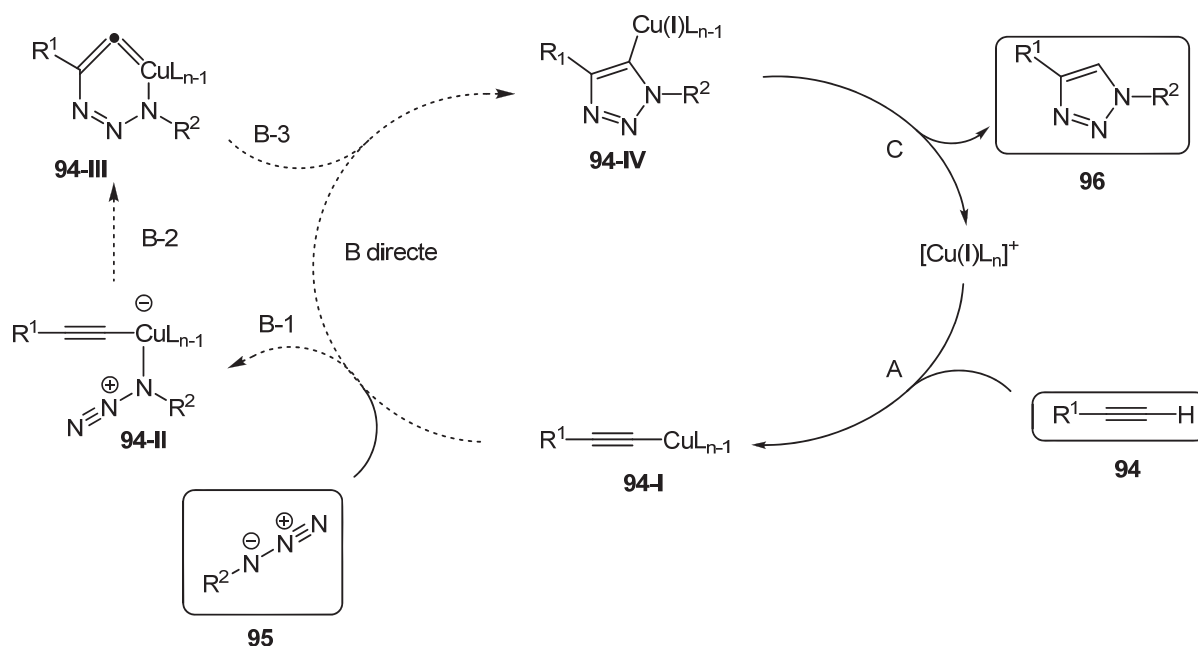


Schéma III-11 : Mécanisme de CuAAC proposé par Sharpless *et al.*¹²⁵

Bien que ces calculs aient apporté des informations précieuses, un doute subsiste, puisque des études cinétiques ont montré que la réaction est au moins d'ordre 2 vis-à-vis de la concentration en cuivre.¹²⁶ En fait, à des concentrations intermédiaires (0.4 mM en alcyne et en azide et 0.04 mM en cuivre) la réaction est du second ordre par rapport à la concentration en cuivre et en alcyne. Il est donc vraisemblable que plusieurs atomes de cuivre soient directement impliqués dans l'état de transition de la réaction. Les données cristallographiques disponibles dans la base de données CCDC (Cambridge Crystal Data Center) montrent que parmi les 35 complexes cuivre-alcyne étudiés, plus de 90% adoptent une structure où chaque triple liaison est coordonnée à trois atomes de cuivre (**Figure III-3**), ce type d'édifice semblant très favorisé énergétiquement.¹²⁷ Le nombre de coordination ainsi que les angles de liaison C–C–Cu pratiquement équivalents, montrent que les électrons π de l'alcyne sont fortement impliqués dans la coordination avec le cuivre ce qui indique la présence d'une charge partielle positive importante sur le carbone secondaire. Le second type de structure, au plan numérique, possède un nombre de coordination de 2 (**Figure III-3**). Dans toutes ces structures, l'angle de liaison C–C–Cu est compris entre 130 et 140°. Tous ces éléments laissent à penser que l'état de transition de la réaction implique plusieurs atomes de cuivre, vraisemblablement deux ou trois.

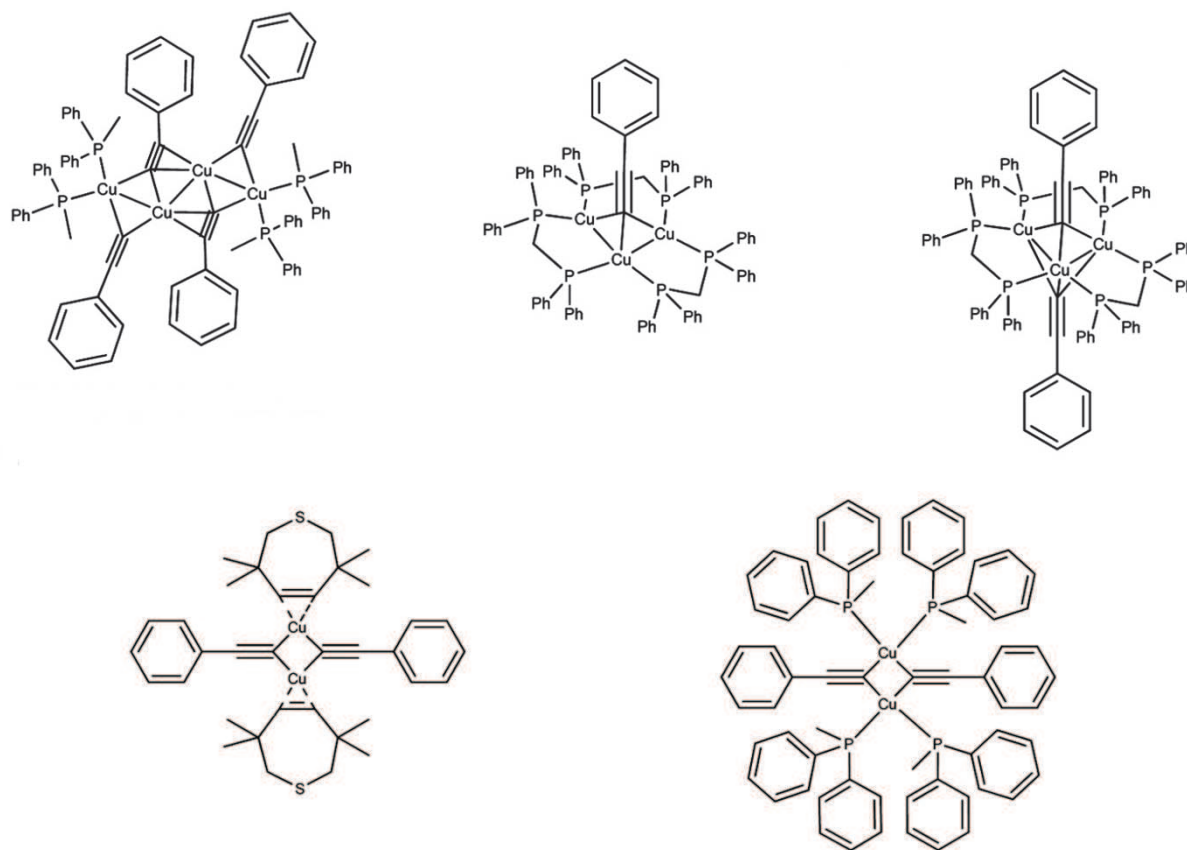


Figure III-3 : Complexes cuivre-acétylènes extraits de la Cambridge Crystal Data Center.¹²⁷

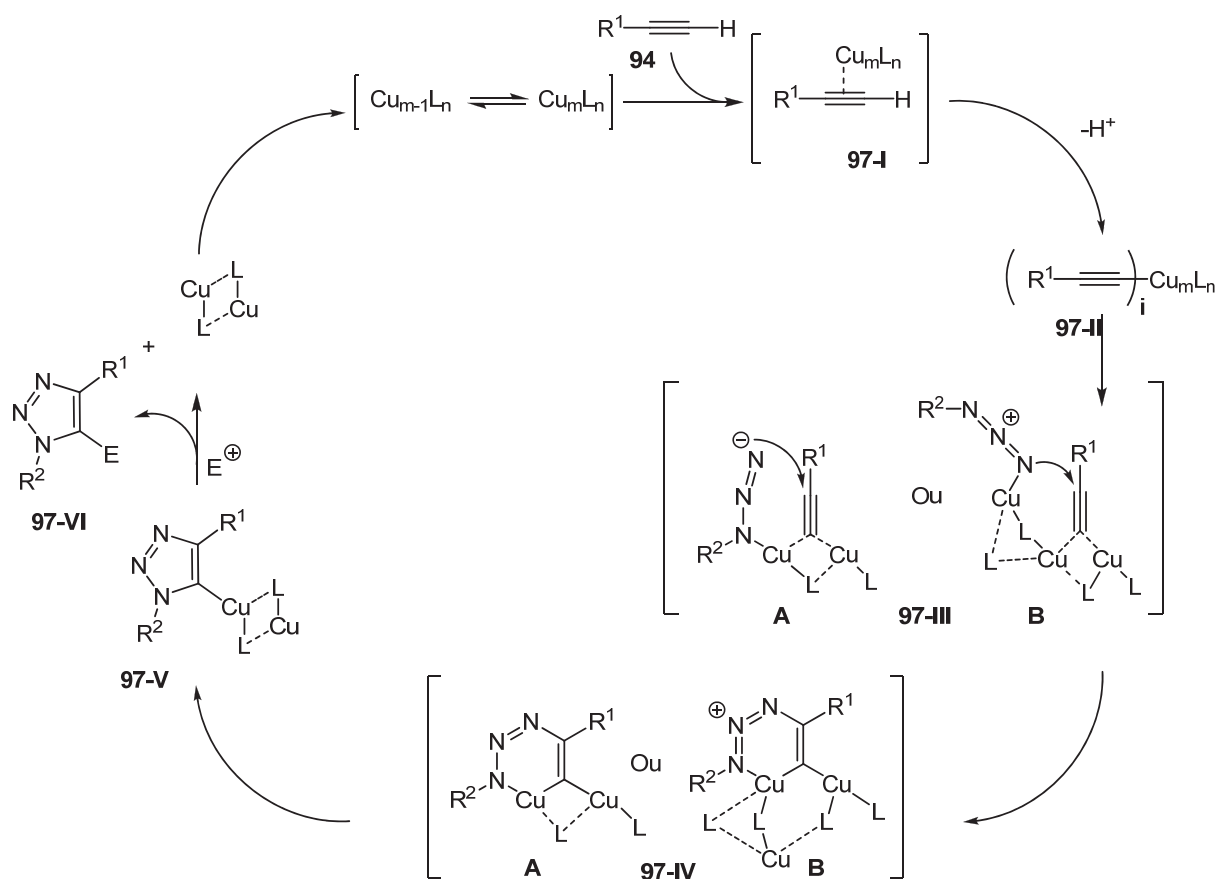


Schéma III-12 : Mécanismes possibles impliquant plusieurs atomes de cuivre

Grâce aux informations issues des calculs DFT et des structures cristallographiques, Meldal *et al.*¹²⁷ ainsi que Fokin et Sharpless¹²⁶ ont proposé un mécanisme où l'alcyne et l'azoture ne sont pas forcément coordonnés au même atome de cuivre dans les espèces intermédiaires (**Schéma III-12**, intermédiaires **97-III** et **97-IV**). Il est connu que les sels cuivreux existent le plus souvent sous forme d'agrégats et par exemple le CuI en solution aqueuse existe majoritairement sous forme de complexe anionique de formule Cu_4I_5^- . Une alternative au premier mécanisme proposé par Sharpless serait donc la formation des clusters de cuivre **97-III**A (mécanisme récent de Fokin/Sharpless)¹²⁶ ou **97-III**B (mécanisme de Meldal)¹²⁷ où le nombre de coordination, suggéré par les données cristallographiques, est conservé tout en gardant un état de transition à six centres pour la réaction entre l'atome d'azote terminal de l'azoture et l'atome de carbone portant la charge partielle positive de l'alcyne. L'intermédiaire **97-III**B est le plus probable car il est le seul à expliquer de manière univoque la régiosélectivité totale de la réaction. Cependant, les deux types d'intermédiaires

(**97-III A** ou **B** et **97IV A** ou **B**) conduisent au triazole cuivré **97-V** qui après piégeage par un électrophile (le plus souvent un proton) permet la formation du triazole **97-VI**.

III.2.3 Sources de cuivre et ligands

La réaction CuAAC permet la formation de triazoles dans des conditions opératoires extrêmement variées en utilisant de nombreuses sources de cuivre(I). Dès lors que les réactifs sont maintenus en solution et que le cuivre n'est pas oxydé, le cycloadduit est habituellement formé avec un très bon rendement. Le paramètre le plus important semble être la concentration en Cu(I) qui doit être maintenue à un niveau élevé tout au long de la réaction. C'est pourquoi un des systèmes catalytiques les plus utilisés, développé par Sharpless, implique une source de cuivre(II), habituellement du sulfate de cuivre, qui est réduit *in situ* par de l'ascorbate de sodium. Ce système s'est montré très efficace notamment pour les réactions en milieu aqueux. L'autre système catalytique souvent employé a été développé par Meldal et utilise une source de cuivre(I), CuI ou CuBr, en général associée à une amine tertiaire comme la triéthylamine ou la base de Hunig (*N,N*-diisopropyléthylamine). La nécessité de cette base s'explique par le fait que, initialement le CuI est présent sous forme de clusters stables, aussi pour se former, le complexe réactif a besoin d'être en présence d'une quantité plus importante d'anion acétylure. Cette hypothèse a été confirmée par l'emploi bénéfique des ultrasons pour briser les agrégats et augmenter la quantité d'espèce active. Le plus souvent, le CuI est utilisé pour les réactions dans le THF, l'acétonitrile, le DMF ou le DMSO. Le système CuSO₄/ascorbate de sodium quant à lui est préféré pour les réactions en milieu aqueux ou mixte eau/alcools. Si ces deux systèmes sont ceux que l'on retrouve le plus fréquemment dans la littérature, d'autres ont été développés, avec utilisation de cuivre métallique associé ou non à une source de Cu(II), système qui est très efficace en milieu aqueux bien que la formation de l'espèce active impose un temps de latence avant le début de la réaction. Enfin d'autres sources de Cu(I) bien solubles en milieu organique ont été utilisées avec succès, telle que [Cu(CH₃CN)₄]PF₆. Il n'y a pas de véritable corrélation entre les conditions utilisées et les rendements, la régiosélectivité en revanche est le plus souvent totale en faveur de l'isomère 1,4. Le plus souvent l'optimisation se fait au cas par cas.

Bien qu'ils ne soient en aucuns cas indispensables pour l'activité catalytique du cuivre, des ligands sont souvent employés à la fois pour augmenter la vitesse de la réaction et pour

protéger le cuivre de l'oxydation due à la présence d'oxygène. L'influence de ces ligands sur la cinétique peut être expliquée notamment par l'influence qu'ils peuvent avoir sur les équilibres entre les différentes formes agrégées du cuivre. Les ligands les plus utilisés (**Figure III-4** TBTA **98**, bathophénanthroline **100**) ont été développés par Sharpless et Fokin¹²⁸ et se sont montrés efficaces en synthèse organique ainsi qu'en bioconjugaison. La PMEDTA **101** quant à elle est souvent employée en chimie des polymères.¹²⁷

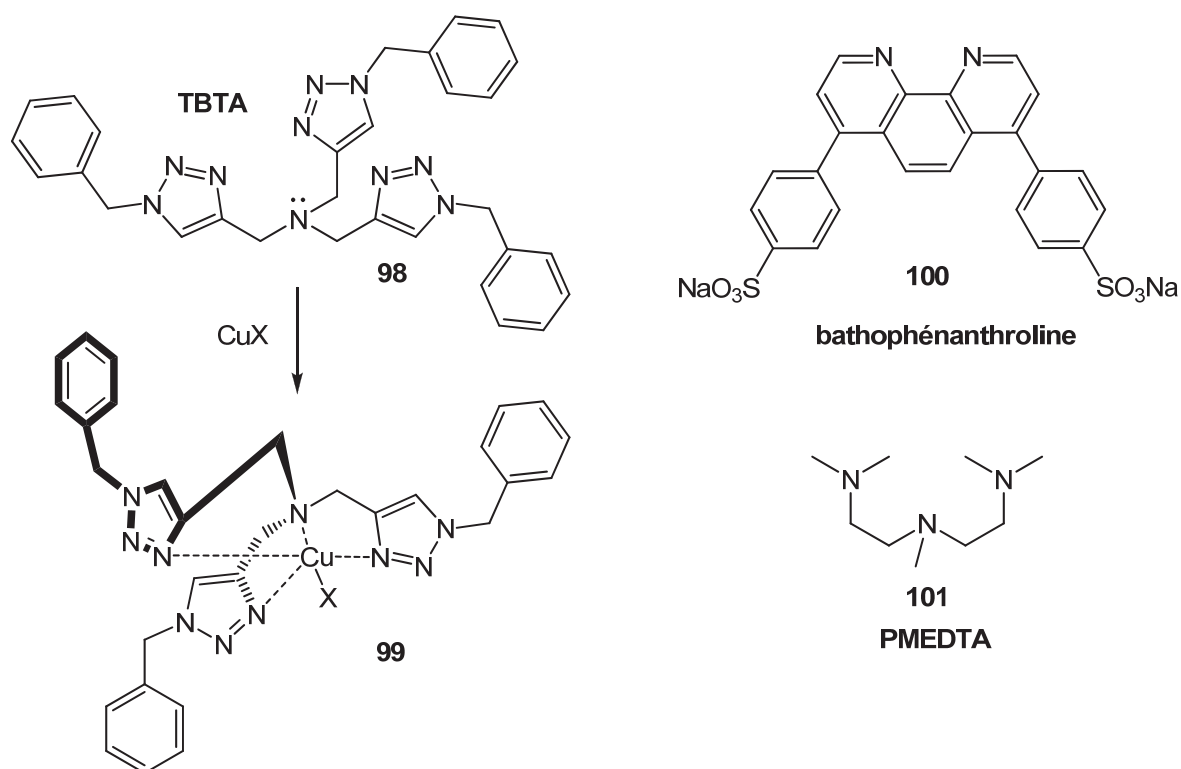


Figure III-4 : Exemples de ligands utilisés pour la CuAAC

Dans certains cas les effets positifs apportés sur la cinétique par la présence de ligands sont très importants. Leur mode d'action n'est pas clairement démontré. Cependant si le ligand est coordonné au cuivre pendant le cycle catalytique il peut avoir une influence directe sur le complexe actif. Néanmoins d'un point de vue mécanistique il est très difficile d'expliquer le second ordre vis-à-vis de la concentration en cuivre(I) dans un modèle où un ligand vient saturer la sphère de coordination avec quatre paires d'électrons non liants (e.g. TBTA **98**). En fait, dans le cas de CuAAC sur des polymères,¹²⁹ un ralentissement de la cinétique a même été observé lors de l'ajout d'un ligand tétravalent, en particulier s'il possède plusieurs motifs pyridine,

III.2.4 Réactions secondaires

Malheureusement, aucune réaction en synthèse organique ne saurait être parfaite et montrer la même efficacité optimale dans toutes les conditions. Si la réaction CuAAC peut générer des triazoles 1,4-disubstitués avec une grande fiabilité ainsi qu'une large modularité au niveau des alcynes et azotures compatibles, quelques études ont montré des exemples de réactions parasites qui indiquent que cette cycloaddition possède des limites en terme de sélectivité, comme un grand nombre de réactions en chimie organique

III.2.4.1 Homocouplage d'alcynes

La réaction CuAAC fournit en général les produits désirés avec de très bons rendements sans formation de produits secondaires. Dans les rares cas où le rendement de la cycloaddition est faible, c'est majoritairement à cause d'un homocouplage d'alcynes de type Glaser catalysé par le cuivre (**Schéma III-13**).

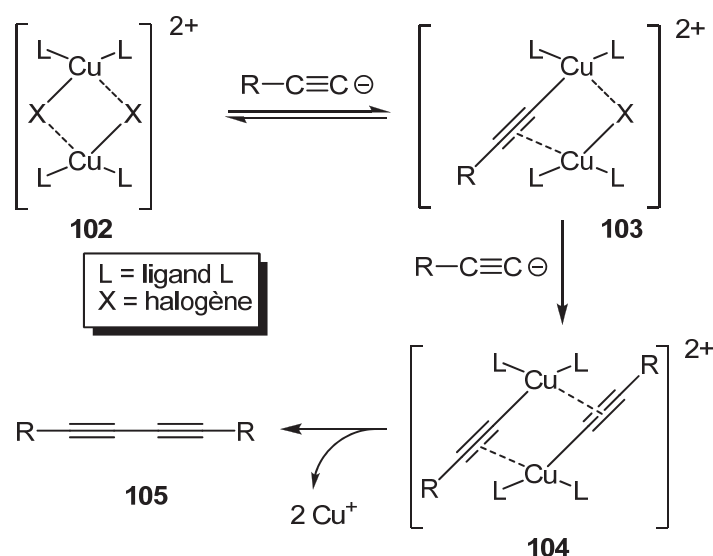


Schéma III-13 : Mécanisme proposé pour l'homocouplage d'alcynes catalysé par le cuivre¹³⁰

Les ligands qui favorisent cette réaction sont les amines de petite taille, peu encombrées, qui stabilisent les intermédiaires **103** et **104**. Ce rôle peut être joué par des bases comme la pyridine ou la triéthylamine. L'utilisation d'une base encombrée réduit son caractère de ligand donneur. Par conséquent celle-ci stabilise les intermédiaires **103** et **104** à

un degré moindre ce qui a pour effet de ralentir cette réaction parasite et de minimiser la formation du produit **105**.¹³⁰

III.2.4.2 Saturation du cuivre(I)

Pour permettre la liaison entre le cuivre et l'azoture le métal doit être entouré de ligands labiles pouvant être déplacés par l'approche de l'azoture. Dans le cas de polyalcynes flexibles, la proximité entre les différents groupes fonctionnels peut avoir pour effet de saturer l'atome de cuivre par le biais d'une coordination de chaque alcyne sur le même atome de cuivre.¹³¹

III.2.4.3 Couplage oxydant

Habituellement la formation quantitative du triazole 1,4-disubstitué est assurée par l'hydrolyse de la liaison Cu(I)-C de l'intermédiaire **97-V** (**Schéma III-12**) du cycle catalytique pour régénérer l'espèce active et libérer le triazole **96**. Un produit secondaire minoritaire, identifié comme étant le *bis*-triazole issu du couplage oxydant de **97-V**, a été observé par Rostovtsev *et al.*¹²⁴ lors de l'étude de la version aqueuse du système CuSO₄/ascorbate. Angell et Burgess¹³² ont optimisé cette réaction (**Schéma III-14**) et ont fait du *bis*-triazole le produit majoritaire en augmentant la basicité du milieu par l'ajout d'une base inorganique et en exposant le milieu réactionnel à l'air ambiant. Le paramètre crucial pour la formation de ce *bis*-triazole semble être la nature mais aussi la concentration de la base : Le K₂CO₃ utilisé à une concentration située entre 1.5 et 2 M favorise la formation majoritaire du *bis*-triazole **106**.

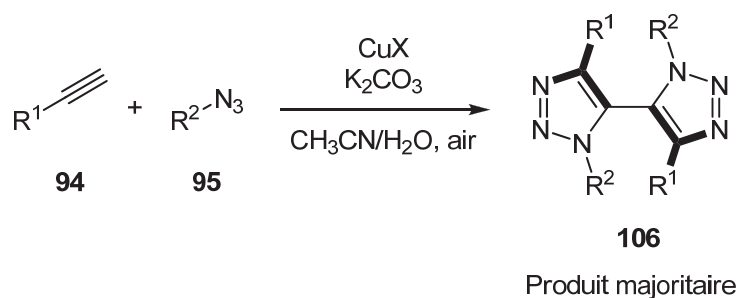


Schéma III-14 : Conditions favorables à la formation du *bis*-triazole

L'utilisation d'une base de type carbonate n'est pas indispensable mais améliore les rendements en *bis*-triazole **106** ce qui laisse à penser qu'une liaison entre l'anion carbonate et le centre métallique favorise ce couplage oxydant. Si l'alcyne ou l'azoture porte un centre asymétrique le mélange d'atropoisomères obtenu pourrait trouver une utilisation en tant que ligand chiral pour la catalyse asymétrique. De plus, la rotation autour de la liaison reliant les deux triazoles peut être bloquée par la présence de groupements stériquement encombrants.

L'utilisation de KOH comme base à une concentration plus élevée (5 M) conduit cette fois au produit **107**, issu du couplage oxydant entre le triazole **97-V** et une molécule supplémentaire d'alcyne, conduisant à un autre triazole 1,4,5-trisubstitué (**Schéma III-15**).

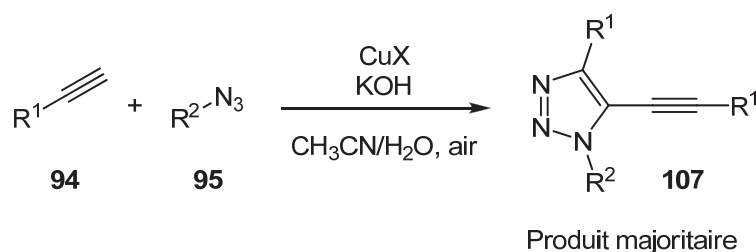


Schéma III-15 : Couplage oxydant entre le triazole et une autre molécule d'alcyne

III.2.4.4 Compétition entre électrophiles

La présence d'électrophiles autres que les protons peut conduire, par piégeage du triazole cuivré intermédiaire **97-V** (**Schéma III-16**), à des triazoles 1,4,5-trisubstitués **97-VI** avec de bons rendements.

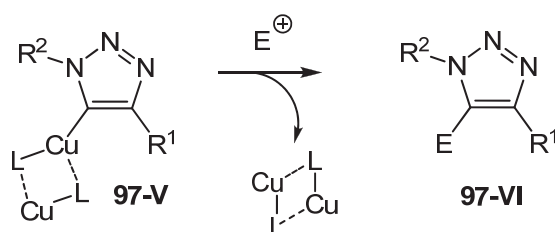


Schéma III-16 : Piégeage du triazole cuivré par un électrophile

ICl par exemple a été beaucoup utilisé comme additif pour obtenir les produits substitués en C-5 par un atome d'iode et permettre des fonctionnalisations sur cette position. Dans ce cas

l'intermédiaire **97-V** (Schéma III-16) est piégé par un iodonium issu de ICl pour former le 5-iodo triazole **108**.¹³³ Les triazoles 5-halogéno substitués **108** peuvent aussi être obtenus par cycloaddition entre l'azoture **95** et un alcyne halogéné en position terminale **94'** (Schéma III-17).^{134,135}

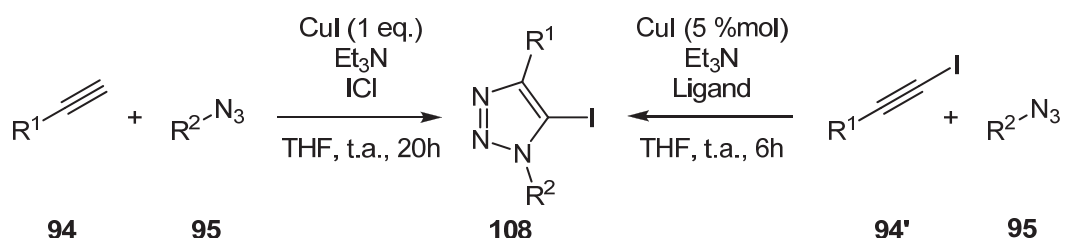


Schéma III-17 : Voies d'accès au 5-iodo triazoles

Toutes ces réactions, à l'origine secondaires, mais pour lesquelles des conditions opératoires ont été mises au point afin de les rendre majoritaires, font de la réaction CuAAC un outil puissant pour la chimie médicinale, le cœur triazole offre tout un panel de fonctionnalisations en vue d'optimiser les propriétés et activités biologiques des molécules étudiées.

III.2.5 Régiosélectivité inverse : RuAAC

Si la cycloaddition CuAAC permet, comme indiqué, la synthèse efficace de 1,4-triazoles, celle du régioisomère 1,5 du triazole est possible sans catalyse par l'utilisation de l'alcyne de bromo magnésium **94''** (Schéma III-18). Cependant l'emploi de ce composé limite la compatibilité de la réaction avec d'autres groupements fonctionnels notamment ceux possédant un centre électrophile (aldéhydes, cétones, esters).¹³⁶

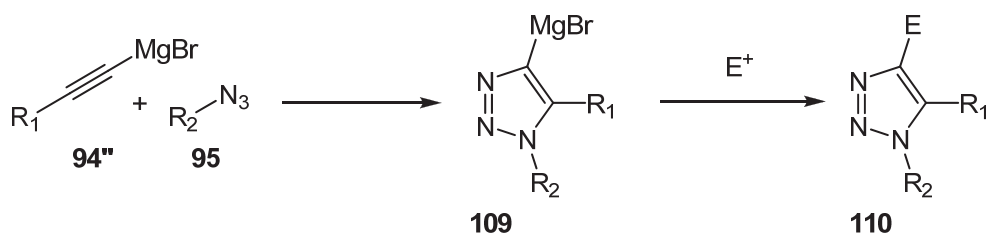


Schéma III-18 : Accès au régioisomère 1,5 par l'utilisation de l'alcyne de bromo magnésium

La réaction donne habituellement de très bons rendements (80-90%). Cependant il est intéressant de noter que les mêmes réactions secondaires que dans le cas de la réaction CuAAC sont observées, comme en témoignent les produits d'homocouplage et de couplage oxydant observés.

En 2005 Jia et Fokin¹³⁷ ont montré qu'un système catalytique au ruthénium (**Schéma III-19**) conduisait à la formation du régioisomère 1,5 **113**, les meilleurs résultats étant obtenus lors de l'utilisation du complexe Cp*RuCl(PPh₃)₂. Le mécanisme de cette réaction, encore obscur, diffère manifestement de celui de la réaction CuAAC étant donné que dans le cas de la catalyse au ruthénium, l'utilisation d'alcynes internes conduit aussi à la formation du triazole avec de très bons rendements.

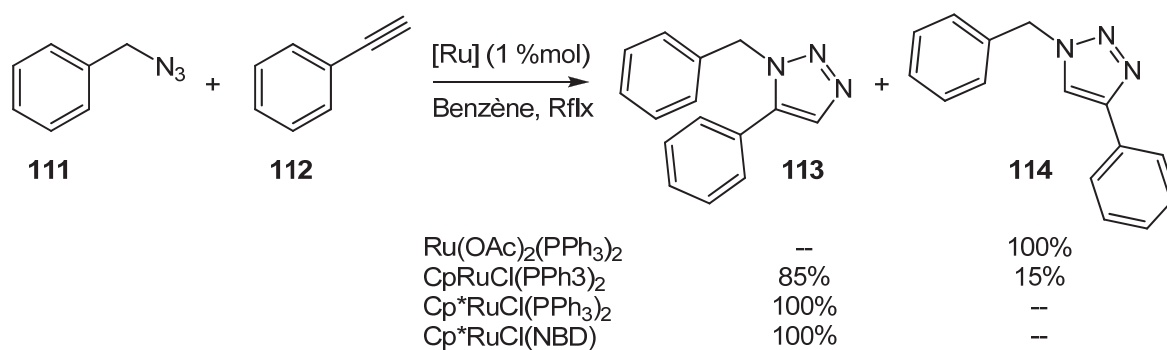


Schéma III-19 : RuAAC entre l'azoture de benzyle et le phénylacétylène

III.3 Synthèse de 1-(β-D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles substitués en position 4

L'équipe du Pr. Somsák a mené une étude sur les activités de divers motifs triazoles et en particulier de 1-(β-D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles 4-substitués **5** (**Schéma III-20**).¹³⁸ Certains de ces composés ont montré des inhibitions de la GP intéressantes et nous avons complété la famille avec trois molécules substituées par des groupements aromatiques différents selon une voie de synthèse utilisant un système catalytique différent.

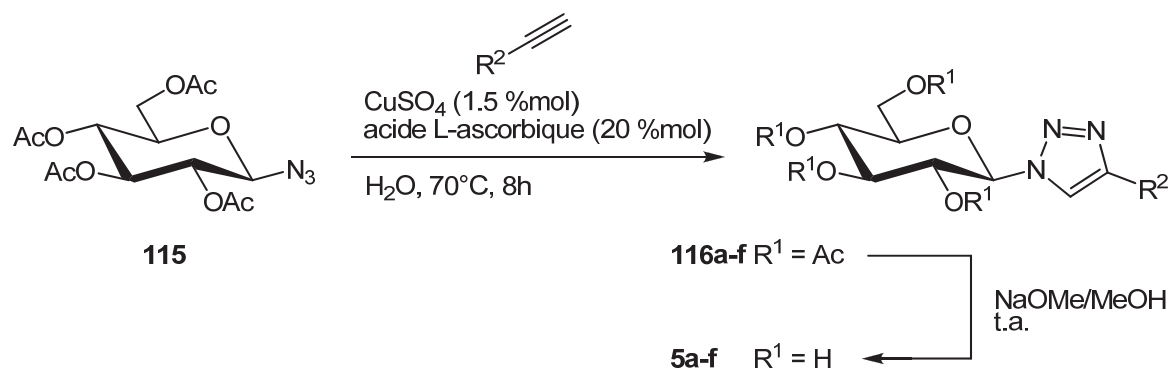


Schéma III-20 : Synthèse de triazoles par l'équipe du Pr. Somsák

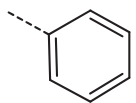
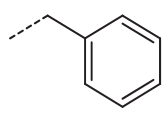
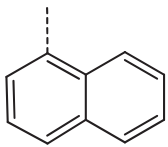
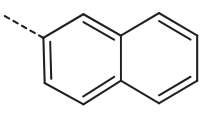
R^2	K_i ou $^*IC_{50}$ (μM)
---CH ₂ OH	26
5a	
---CO ₂ Et	500*
5b	
	162
5c	
	600*
5d	
	136
5e	
	36
5f	

Tableau III-1 : Triazoles synthétisés par Somsák et Coll. (activités mesurées avec RMGPb)

L'équipe du Pr. Somsák a choisi le système CuSO₄/ascorbate et a effectué ces réactions dans l'eau à 70°C. Les triazoles ont été obtenus avec de bons rendements (80-90%), ceux-ci sont plus modestes pour les résidus 1-naphthyle **116e** (67%) et 2-naphthyle **116f** (71%) probablement à cause d'une mauvaise solubilité dans l'eau des alcynes utilisés. Les composés

ont été déacétylés dans les conditions classiques de Zemplén. Les triazoles montrant les meilleures inhibitions de la GP sont ceux portant un résidu 2-naphthyle **5f** et un groupement hydroxyméthyle **5a** qui affichent une constante d'inhibition $K_i = 26$ et $36 \mu\text{M}$ respectivement.

Nous avons choisi, pour compléter cette famille, d'utiliser un autre système catalytique à savoir le CuI comme source de cuivre(I) associé à la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) dans le DMF à 100°C (Schéma III-21, Tableau III-2).

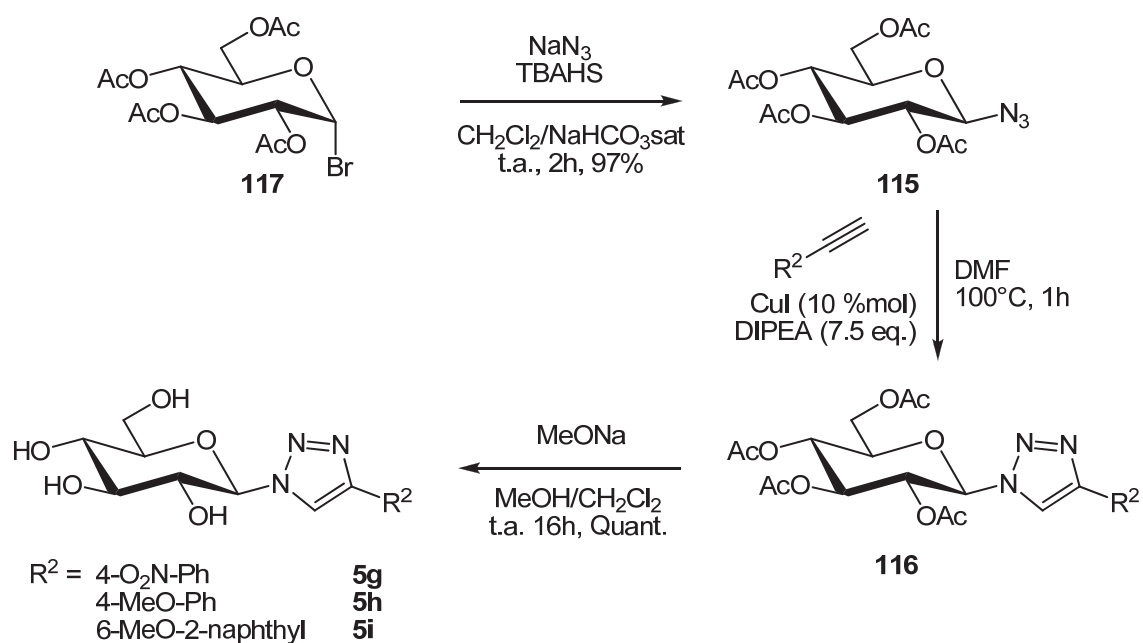


Schéma III-21 : Triazoles 1,4-disubstitués synthétisés avec le système CuI/DIPEA

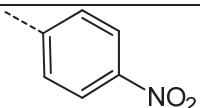
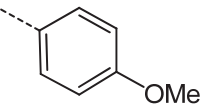
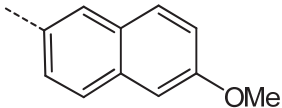
R ²	116 Rendement (%)	5 Rendement (%)
 g	92	Quant.
 h	95	Quant.
 i	98	Quant.

Tableau III-2 : Triazoles synthétisés avec le système CuI/DIPEA

Dans un premier temps l'azoture de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl **115** est préparé par réaction du bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyl **117** avec l'azoture de sodium en présence d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS) dans des conditions de catalyse par transfert de phase dans un milieu biphasique. Ceci permet de tamponner le milieu réactionnel à un pH basique évitant ainsi tout risque de formation d'acide azothydrique (HN₃) extrêmement toxique et explosif.

L'azoture **115** est ensuite soumis à la réaction de cycloaddition avec les trois alcynes aromatiques indiqués dans le **Tableau III-2**. Aux concentrations choisies (0.1 M en azoture et ~ 0.2 M en alcyne) tous les réactifs sont complètement solubles, la totalité de l'azoture est convertie après une heure à 100°C avec des rendements supérieurs à 90%. L'utilisation de ce système semble plus appropriée dans le cas où les réactifs sont très peu solubles en milieu aqueux. Après traitement, le produit brut est purifié par précipitation (CH₂Cl₂/EP) afin d'éliminer les sels de cuivre ainsi que le produit d'homocouplage de l'alcyne utilisé en excès, aucune purification par chromatographie n'est nécessaire. La déacétylation des fonctions alcool se fait dans les conditions de Zemplén. Les triazoles **116** étant peu soluble dans le méthanol, la réaction peut prendre plusieurs jours, c'est pourquoi du dichlorométhane est ajouté afin d'améliorer la solubilité du composé acétylé et accélérer de ce fait la réaction qui se fait de manière quantitative.

III.4 Synthèse de 1-(β -D-xylopyranosyl)-1,2,3-triazoles et 1-(5-thio- β -D-xylopyranosyl)-1,2,3-triazoles substitués en position 4

Comme déjà évoqué, dans le foie et les muscles, la concentration en glycogène est régulée par les activités réciproques de la GP et de la glycogène synthase (GS). Pour avoir une activité optimale un inhibiteur doit non seulement être capable d'inhiber la GP mais doit aussi pouvoir induire une activation de la GS. Or, des études menées sur les *N*-acyl β -D-glucopyranosylamines **9** ont montré que ces composés sont de bons inhibiteurs de la GP ($9 K_i = 32 \mu\text{M RMGPb}$), mais qu'ils ne parviennent pas à activer la GS. Il a été montré que ces composés étaient phosphorylés au sein des hépatocytes pour former les dérivés 6-phosphate correspondants et suggéré que c'est la présence de ces espèces qui était responsable de la non activation de la GS.¹³⁹

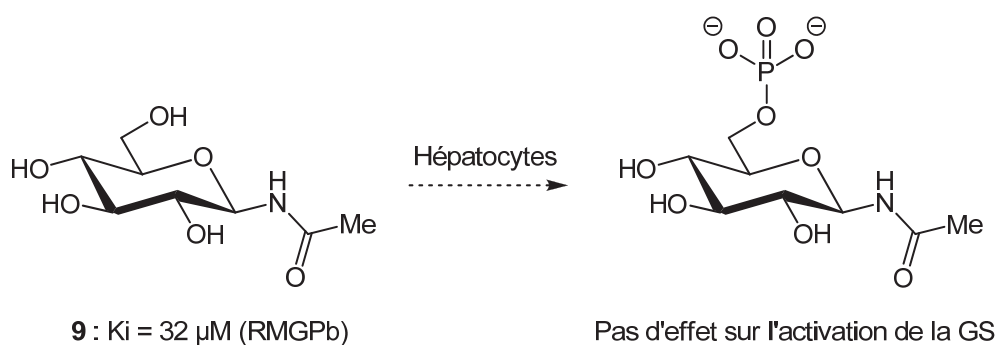


Schéma III-22 : Phosphorylation en position 6 de la *N*-acétyl β -D-glucopyranosylamine

En vue de contourner ce problème de phosphorylation en position 6 nous avons voulu synthétiser des composés non phosphorylables. Pour cela nous avons choisi les analogues en série xylose des 1-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles **5**. Le motif xylose possède la même stéréochimie que le glucose sur les positions 2, 3 et 4 et l'absence de groupement hydroxyméthyle en position 5, empêche la phosphorylation.

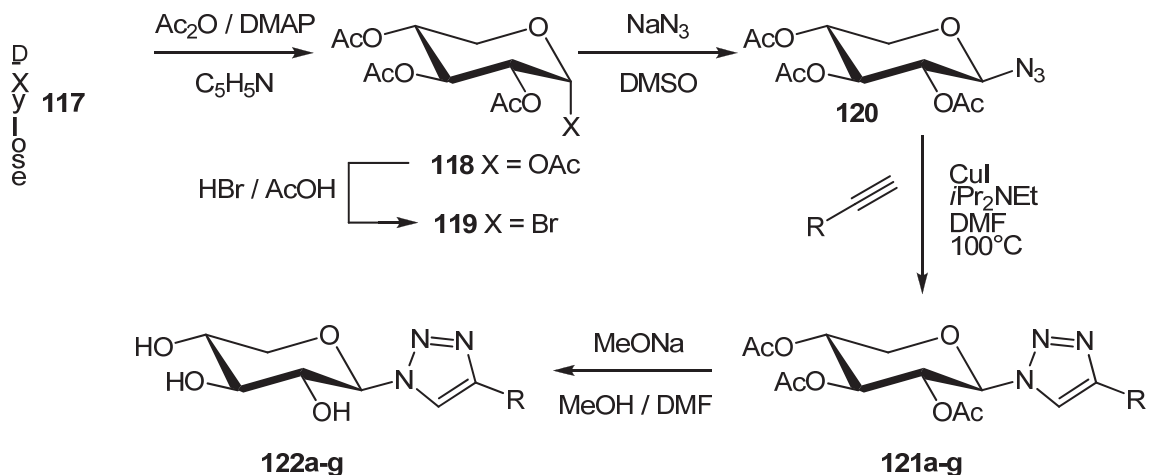


Schéma III-23 : Synthèse de 1-(β -D-xylopyranosyl)-1,2,3-triazoles 4-substitués

Ces composés (**Schéma III-23**) ont été préparés par Marc Baron dans le cadre de son stage de M2. Le D-xylose commercial d'abord acétylé, est converti en α -bromure par action d'HBr dans l'acide acétique, ces conditions donnant l'anomère α majoritairement. Une substitution nucléophile avec NaN_3 dans le DMSO conduit à l'azoture de configuration β qui est ensuite utilisé dans la réaction de cycloaddition pour former les différents triazoles.

R	Rendement (%)	R	Rendement (%)
CH ₂ OH	77	2-Me-4-MeO-Ph	49
4-O ₂ N-Ph	88	2-Naphthyl	98
Ph	80	6-MeO-2-naphthyl	80
4-Me-Ph	91		

Tableau III-3 : Rendements de la cycloaddition en série *xylo*

Tous ces composés, préparés avec de bons rendements, et ont ensuite été déacétylés dans des conditions de Zemplén modifiées pour conduire de manière quantitative aux composés libres **122a-g** correspondant. L'utilisation d'un mélange MeOH/DMF (9:1) a été nécessaire pour cette étape du fait de la faible solubilité des produits acétylés **121a-g**.

Nous avons aussi préparé les analogues des composés **122** en série 5-thio-β-D-xylopyranose où l'atome d'oxygène endocyclique est remplacé par un atome de soufre. Les voies de synthèse sont les mêmes qu'en série D-*xylo* à partir du bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-α-D-xylopyranosyl **123** disponible au laboratoire en grande quantité.¹⁴⁰

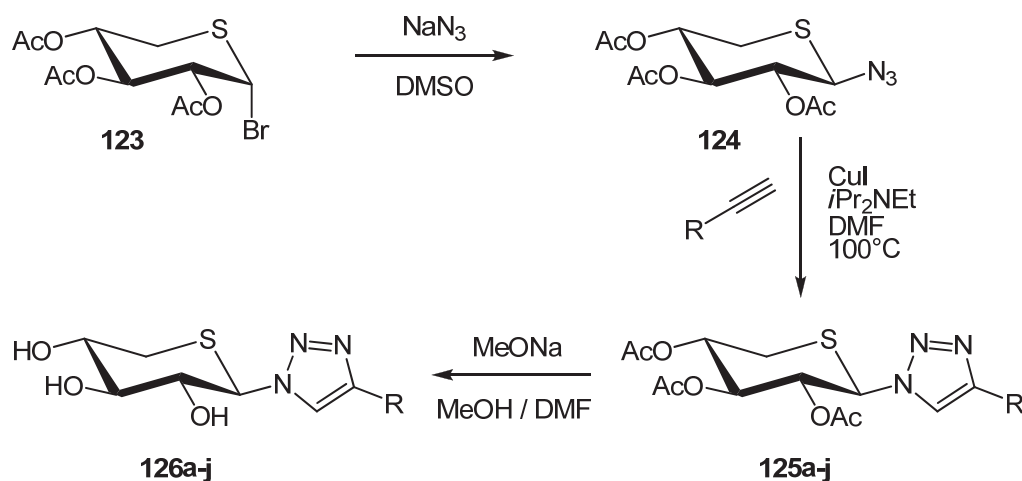


Schéma III-24 : Synthèse de 1-(5-thio-β-D-xylopyranosyl)-1,2,3-triazoles 4-substitués

R	Rendement (%)	R	Rendement (%)
CH ₂ OH	93	2-Me-4-MeO-Ph	96
4-O ₂ N-Ph	94	2-Naphthyle	95
Ph	96	6-MeO-2-Naphthyle	98
4-Me-Ph	90	Cyclohexyle	90
4-MeO-Ph	81	Cyclohex-1-ènyle	89

Tableau III-4 : Rendements de la cycloaddition en série 5-thioxylose

Tout comme dans le cas de la série *D-xylo*, la cycloaddition a conduit aux triazoles avec de très bons rendements. Les composés acétylés **125** montrent eux aussi une solubilité très faible dans le méthanol et le mélange MeOH/DMF s'est à nouveau montré indispensable pour la réaction de déprotection. L'ensemble des composés *D-xylo* (**122a-g**) et 5-thio-*D-xylo* (**126a-j**) a été testé en enzymologie par l'équipe du Dr. Chrysina (Athènes).

Les 5-thio sucres ayant un atome de soufre endocyclique, ils ont l'avantage d'offrir des possibilités supplémentaires de fonctionnalisation sur cet atome. Nous avons envisagé deux types de réaction. D'une part des réactions d'alkylation, ce qui permettrait d'obtenir des composés avec un soufre chargé positivement, mimant ainsi l'état de transition de la phosphoryse et pouvant peut être établir des interactions dans le site actif de la GP qui sont impossibles avec un atome d'oxygène. D'autre part, nous avons étudié la réaction d'oxydation de l'atome de soufre en sulfoxyde et en sulfone. Nous avons vu que dans le cas des inhibiteurs basés sur le glucose, le groupement hydroxyle en position 6 joue le rôle d'accepteur de liaisons hydrogènes avec les résidus Asn484 et His377 du site actif. Avec le motif xylose ces contacts sont impossibles, ce qui a une incidence négative sur l'inhibition de la GP, mais l'oxydation de l'atome de soufre pourrait permettre de compenser cette absence avec la présence d'un ou deux atomes d'oxygène sur le soufre.

III.4.1 Essais d'alkylation de l'atome de soufre endocyclique

Des composés comme le salacinol **127** et le kotalanol **128** (**Figure III-5**) ont été identifiés comme inhibiteurs des α -glucosidases. Ces composés sont d'ailleurs utilisés dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement des diabètes. Leur structure originale a motivé plusieurs groupes à développer des synthèses du salacinol¹⁴¹ et d'analogues (**129**,¹⁴²

130¹⁴³) basés sur un motif sucre et possédant un sulfonium endocyclique comme inhibiteurs potentiels de glycosidases diverses.

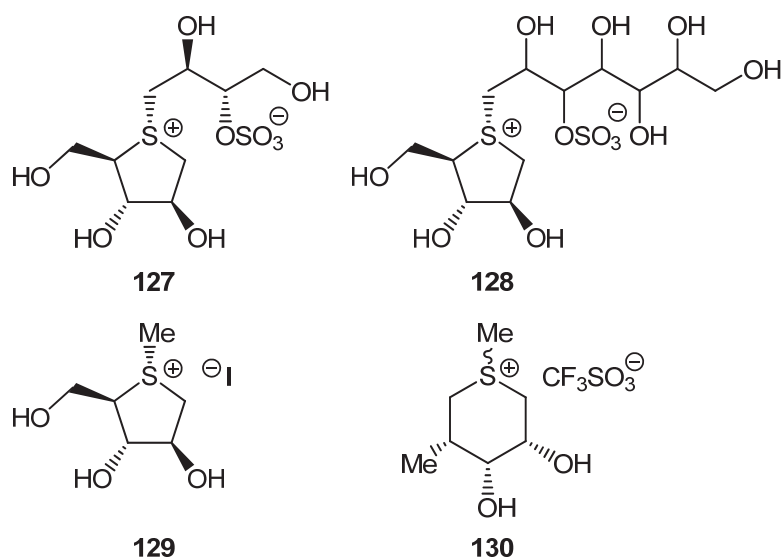


Figure III-5 : Molécules possédant un sulfonium endocyclique

Les stratégies mises au point par différents groupes pour l'étape d'alkylation de l'atome de soufre sont similaires, avec alkylation d'un sulfure endocyclique par un agent alkylant électrophile pour conduire au sulfonium correspondant. Par exemple, pour la synthèse d'analogues du salacinol, le groupe du Pr. Pinto a utilisé comme électrophile un époxyde, activé par des conditions acides, sur lequel vient s'ajouter l'atome de soufre (**Schéma III-25**).¹⁴⁴ Pour cela le thioéther **131** est mis en solution avec l'époxyde **132** dans un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à température ambiante. Le composé **133** est obtenu en trois heures avec un rendement de 66%.

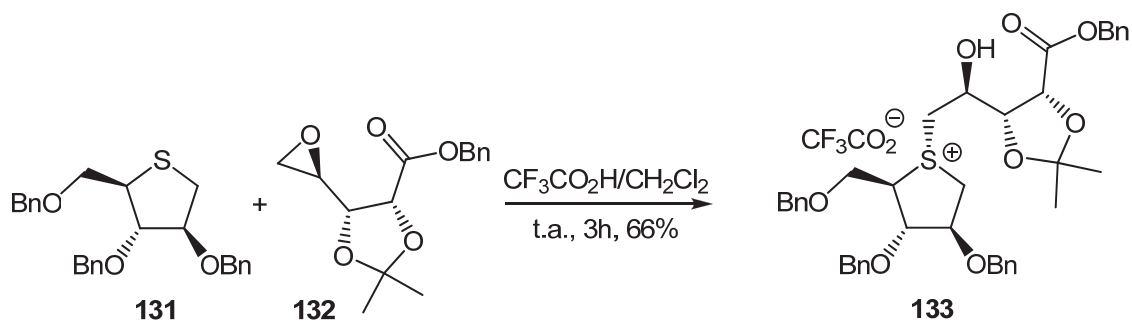


Schéma III-25 : Synthèse du salacinol par ouverture d'un époxyde

La même équipe a aussi mis au point une méthode permettant d'alkyler l'atome de soufre d'analogues du salacinol **127** en utilisant des iodures ou des bromures d'alkyles.¹⁴⁵ Cette méthode a permis la synthèse d'une famille de dérivés du 1,4-anhydro-D-thio-arabinitol **131** où l'atome de soufre est fonctionnalisé par une chaîne alkyle ou alkoxyalkyle (**Schéma III-26**). Plusieurs conditions réactionnelles ont été testées pour cette étape car le sulfonium formé est instable et sans addition de sel d'argent, le contre ion halogène Br⁻ ou I⁻ est susceptible de réagir en α de l'atome de soufre pour ouvrir le cycle. C'est le tétrafluoroborate d'argent qui s'est révélé être le meilleur additif. L'ajout d'un équivalent par rapport à l'halogénure a permis l'obtention des produits alkylés **134** et **135** avec de très bons rendements (70-95%).

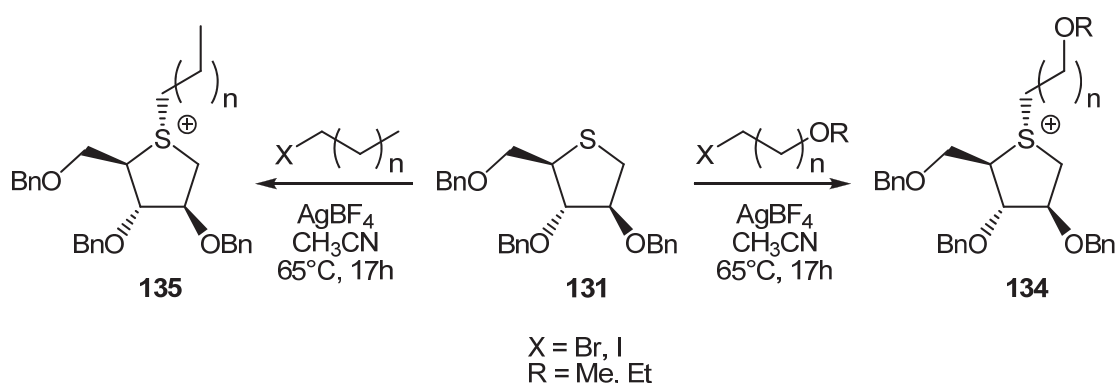


Schéma III-26 : Etape d'alkylation du soufre par substitution nucléophile

D'une manière similaire, Yuasa et coll.¹⁴² ont réalisé l'alkylation de l'atome de soufre du 1,4-anhydro-D-thio-arabinitol libre **136** en le faisant réagir avec du iodométhane en conditions basiques (**Schéma III-27**) et n'ont pas observé d'ouverture du cycle par le contre ion I⁻. Le sulfonium correspondant est obtenu avec un rendement de 69% sous la forme de deux diastéréoisomères **137a** et **137b** dans un rapport 7:1.

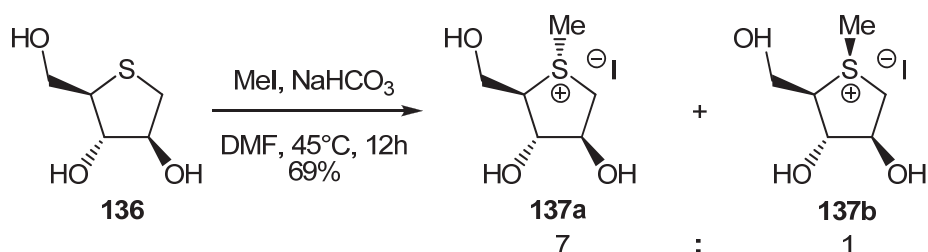


Schéma III-27 : Méthylation du 1,4-épi-thio-D-arabinitol

Dans le cas de nos triazoles dérivés du D-xylose nous avons choisi de tester les conditions mises au point par l'équipe du Pr Pinto avec le iodométhane comme agent alkylant. Nous avons employé l'azoture de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranosyle **124** ainsi que le produit **125c** résultant de la cycloaddition avec le phénylacétylène.

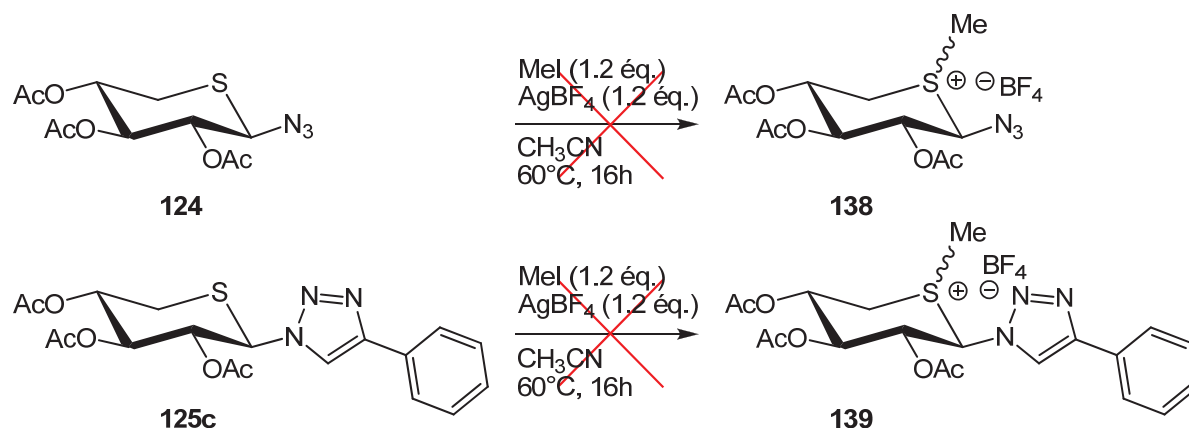


Schéma III-28 : Essais d'alkylation de l'atome de soufre du 5-thio-β-D-xylose

Nous n'avons observé la formation du sulfonium **138** ou **139** dans aucun des deux cas. Le produit de départ **124** ou **125c** inchangé est récupéré en fin de réaction. Nous avons alors décidé de varier les conditions en changeant l'agent d'alkylation, la température ainsi que le pH du milieu réactionnel (**Tableau III-5**). Tous les essais ont été menés sur l'azoture de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranosyle **124**.

Agent d'alkylation	Additif	Solvant	Température (temps)	Résultat
MeI (10 équ.)	AgBF ₄ (10 équ.)	CH ₃ CN	60°C (16h)	Produit de départ
MeI (10 équ.)	AgBF ₄ (10 équ.)	CH ₃ CN	90°C (1h, μOndes)	Produit de départ
MeI (10 équ.)	NaHCO ₃ (10 équ.)	DMF	110°C (16h)	Produit de départ
MeOTf (10 équ.)	--	CH ₃ CN	60°C (16h)	Produit de départ
MeOTf (10 équ.)	AgBF ₄ (10 équ.)	CH ₃ CN	90°C (1h, μOndes)	Produit de départ

Tableau III-5 : Conditions testées pour l'alkylation de l'atome de soufre de l'azoture de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranosyle

Malheureusement, aucune de ces conditions n'a conduit à la formation du sulfonium désiré. Dans tous les cas, le produit de départ ne subit aucune transformation. Il est intéressant de noter que la vaste majorité des réactions d'alkylation de l'atome de soufre conduisant à des

glycosyl sulfonium, trouvées dans la littérature, ont été effectuées sur des structures furanose à l'exception du composé **130**¹⁴³ (**Figure III-5**) qui possède une structure pyranose mais pas de groupements sur les positions 1 et 5. Manifestement, sur nos structures l'atome de soufre n'est pas assez nucléophile pour effectuer la substitution sur les agents d'alkylation électrophiles utilisés. Ceci peut s'expliquer d'une part par la plus grande réactivité du soufre inclus dans un cycle furanose, les orbitales du soufre étant plus dégagées comparé au cas des 5-thio-héxoses. De plus le substituant en position 1, parfois volumineux, peut être un frein. Enfin, en analogie avec le concept armed/disarmed décrit par Fraser-Reid,¹⁴⁶ les effets électroniques attracteurs des groupements protecteurs acétates sont susceptibles d'abaisser la réactivité de l'atome de soufre.

III.4.2 Oxydation du soufre en sulfoxyde et sulfone

Comme indiqué, l'oxydation de l'atome de soufre des triazoles dérivés du D-xylose pourrait permettre d'établir des interactions avec les résidus Asn484 et His377 perdues du fait de l'absence du groupement hydroxyméthyle en position 5 du sucre. Dans un premier temps nous avons donc étudié la réaction d'oxydation de l'azoture de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranosyle **124** par l'acide *m*-chloroperbenzoïque afin de déterminer la stéréosélectivité de cette oxydation. Cette réaction conduit à un mélange de diastéréoisomères **140E** et **140A** dans des proportions variables en fonction du solvant (**Tableau III-6**).

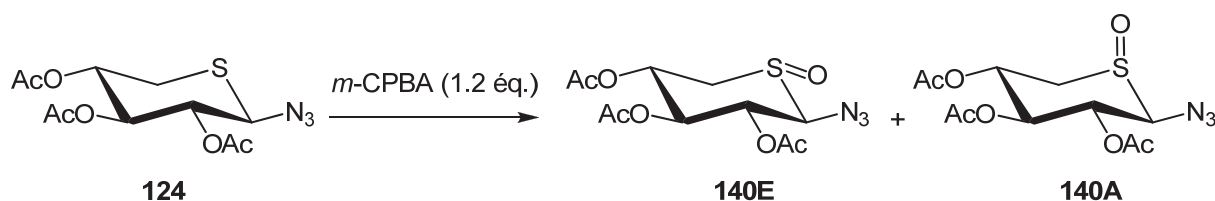


Schéma III-29 : Oxydation de l'azoture de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranosyle

Solvant	Température	Temps	Conversion	Sélectivité (140E : 140A)
DMF	t.a.	15 min	75%	60 : 40
DME	t.a.	15 min	75%	60 : 40
CH ₂ Cl ₂	t.a.	15 min	63%	70 : 30
Dioxane	t.a.	15 min	76%	73 : 27
Et ₂ O	t.a.	15 min	75%	79 : 21
THF	-78°C	60 min	33%	82 : 18
THF	t.a.	15 min	85%	83 : 17

Tableau III-6 : Diastéréosélectivité de la réaction d'oxydation

C'est avec le THF que la réaction est la plus stéréosélective. Les proportions varient d'un rapport 60:40 à un rapport 83:17 (rapports déterminés par RMN ¹H) et c'est toujours le diastéréoisomère **140E** qui est majoritaire. La température ne semble pas avoir d'influence sur la sélectivité, lorsque la réaction est faite à -78°C le ratio entre les deux produits est le même, mais la cinétique est ralentie. Les deux sulfoxydes sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice, mais nous avons pu isoler une quantité suffisante de chaque diastéréoisomère afin d'en étudier la RMN du proton.

En ce qui concerne l'attribution de la stéréochimie sur l'atome de soufre, nous n'avons malheureusement pas pu obtenir de monocristaux suffisamment gros pour être exploitables en diffraction des rayons X. Cependant nous avons raisonné sur la base des travaux de Hashimoto et coll.¹⁴⁷ qui ont étudié cette même oxydation sur le 5-thioglucoopyranose et ont pu comparer les déplacements chimiques en RMN ¹H associés aux structures RX des deux sulfoxydes diastéréoisomères.

	124	140E	140A
H-1	4.48	H-1 4.48 $\Delta\delta = 0.00$	H-1 4.09 $\Delta\delta = -0.39$
H-2	5.07	H-2 5.01 $\Delta\delta = -0.06$	H-2 5.78 $\Delta\delta = +0.71$
H-3	5.15	H-3 5.35 $\Delta\delta = +0.20$	H-3 5.35 $\Delta\delta = +0.20$
H-4	5.04	H-4 5.04 $\Delta\delta = 0.00$	H-4 5.70 $\Delta\delta = +0.66$
H-5a	2.70	H-5a 3.06 $\Delta\delta = +0.36$	H-5a 2.65 $\Delta\delta = -0.05$
H-5e	2.94	H-5e 3.72 $\Delta\delta = +0.78$	H-5e 3.63 $\Delta\delta = +0.69$

Tableau III-7 : Déplacements chimiques (en ppm) des protons de l'azoture de 2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-xylopyranose et des deux sulfoxydes correspondants

Deux arguments principaux sont mis en avant par Hashimoto et coll. d'après les études RMN et cristallographiques. Tout d'abord, l'atome d'oxygène des sulfoxydes axiaux a un effet déblindant sur les protons *syn*-axiaux (H-2 et H-4). D'autre part, le déplacement chimique du proton H-5 axial (H-5a) des sulfoxydes axiaux est toujours inférieur à celui des sulfoxydes équatoriaux. Ces deux arguments paraissent logiques lorsque les sulfoxydes sont représentés en projection de Newman (**Figure III-6**). Les données que nous avons rassemblées sur les deux sulfoxydes **140E** et **140A** sont en accord avec ces arguments (**Tableau III-7**). En effet les protons H-2 et H-4 du sulfoxyde **140A** sont déblindés respectivement de 0.71 et 0.66 ppm par rapport à l'azoture de départ **124** contre un $\Delta\delta$ de -0.06 et 0.00 ppm pour le sulfoxyde **140E**. De plus le proton H-5a du composé **140A** a bien un déplacement chimique inférieur à celui du composé **140E** (2.65 et 3.06 ppm respectivement). L'interprétation des spectres RMN ^1H a permis de conclure que le produit d'oxydation majoritaire est le sulfoxyde équatorial **140E** (**Figure III-7**).

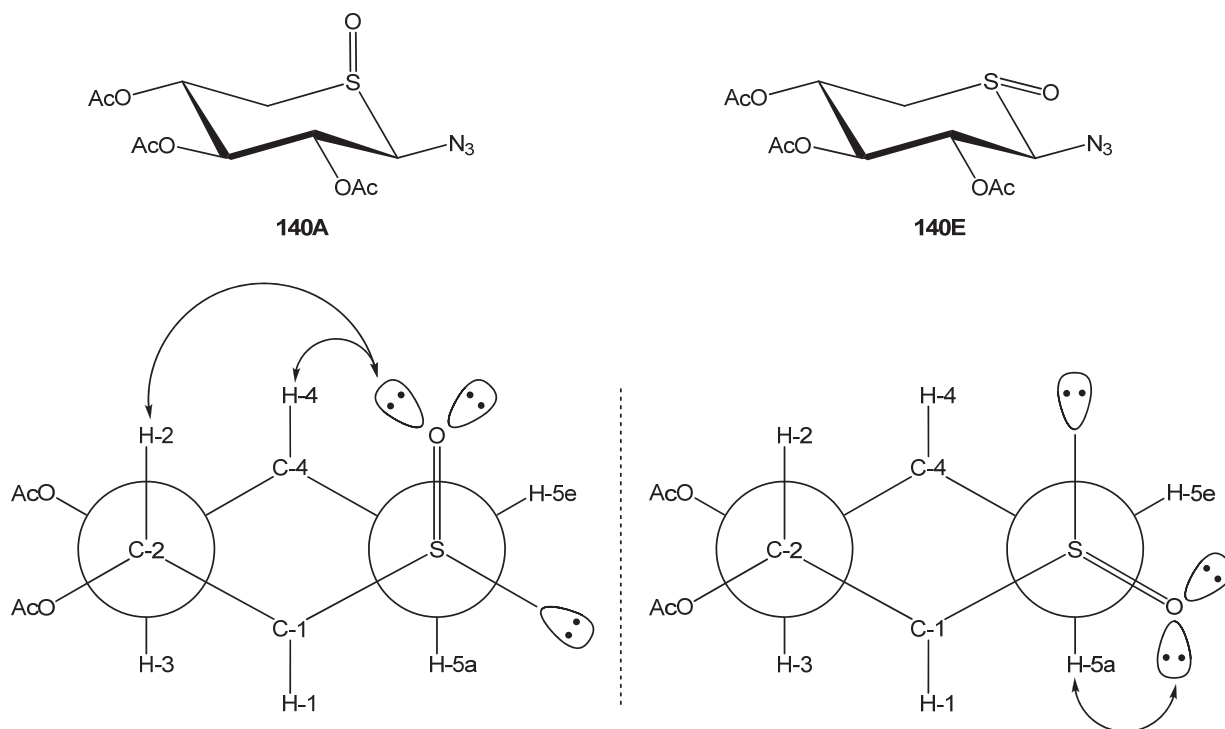


Figure III-6 : Projection de Newman des deux sulfoxydes 140A et 140E

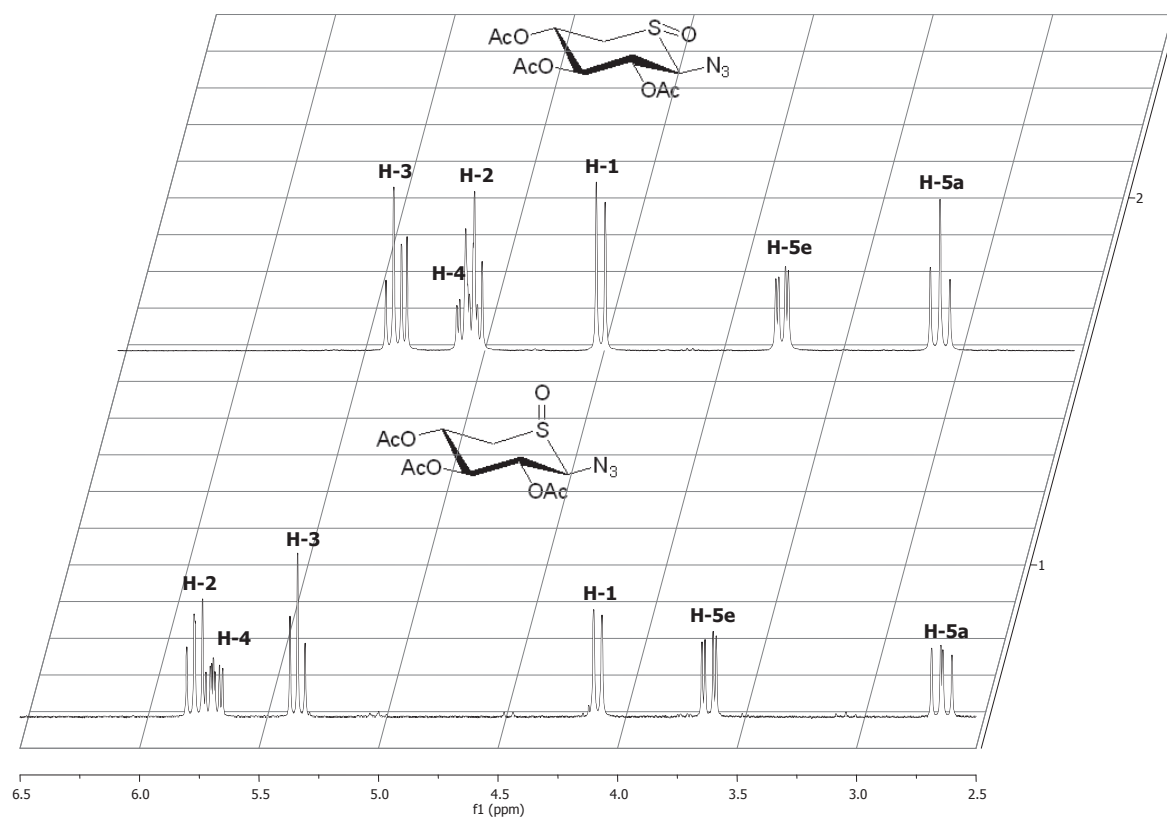


Figure III-7 : Spectres RMN ^1H des sulfoxydes 140E (haut) et 140A (bas)

Les deux sulfoxydes **140E** et **140A** ont ensuite été utilisés pour la réaction de cycloaddition permettant d'obtenir les triazoles, dans les conditions utilisées pour l'azoture **124** la réaction n'a pas conduit aux triazoles désirés mais à un mélange complexe de produits non identifiés. Ceci peut s'expliquer par la présence de trois protons (H-1, H-5a et H-5e) dont l'acidité est augmentée par la présence du sulfoxyde et qui sont susceptibles d'être arrachés par la DIPEA présente dans le milieu réactionnel et nécessaire à la réaction de cycloaddition. Nous observons en effet un changement de couleur aboutissant à un noircissement du milieu dès l'instant où la base est ajoutée et avant même le début du chauffage. Nous avons donc tenté de réaliser l'oxydation sur les triazoles et non en amont de la cycloaddition.

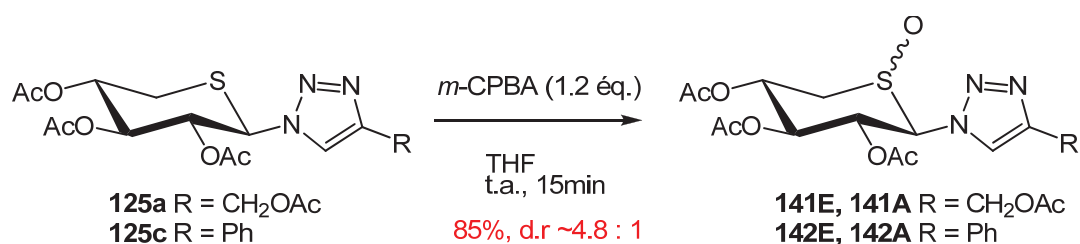


Schéma III-30 : Oxydation de l'atome de soufre de 1-(5-thio-β-D-xylopyranosyl)-1,2,3-triazoles 4-substitués

Dans les deux cas (**125a** et **125c**) la réaction se fait avec le même taux de conversion du produit de départ et le même ratio entre les deux sulfoxydes. Cependant les polarités semblables des deux triazoles diastéréoisomères ainsi que leur très faible solubilité rend la séparation des deux produits impossible sur colonne de silice.

Pour la synthèse des sulfones, nous avons d'abord procédé selon la même méthode à savoir une oxydation du triazole **125a** par le *m*-CPBA mais en large excès (20 équ.). Le contrôle par CCM montre une conversion totale du produit de départ. Cependant après un traitement réducteur pour convertir l'excès de *m*-CPBA en acide benzoïque, puis aqueux basique pour en éliminer un maximum, l'analyse RMN ¹H du produit isolé montre qu'il ne s'agit pas de la sulfone **143a** désirée mais de l'*endo*-glycal **144a** correspondant qui est obtenu de manière quantitative (**Schéma III-31**).

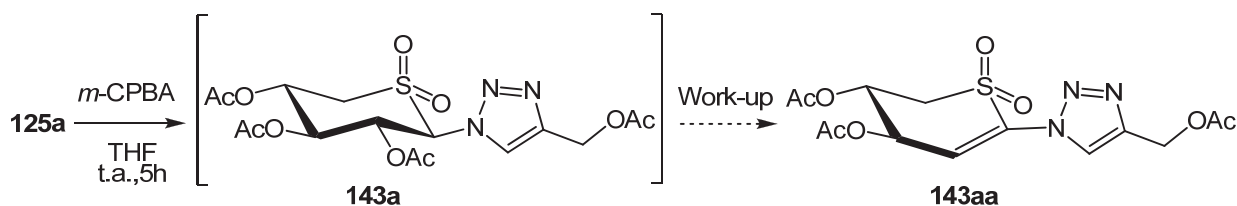


Schéma III-31 : Oxydation en sulfone au *m*-CPBA et élimination

Manifestement les lavages successifs au bicarbonate de sodium suffisent à arracher le proton anomère et à entraîner l'élimination de l'acétate en position 2 pour former l'*endo*-glycal **143aa**. Nous avons donc opté pour une autre méthode d'oxydation, déjà utilisée pour obtenir la sulfone impliquée dans la réaction de Julia modifiée pour synthétiser les *exo*-glycals et utilisant un complexe de molybdène (**Schéma III-32**).⁸⁵ Cette méthode d'oxydation qui ne nécessite pas de traitement basique, a permis d'obtenir les sulfones **143a** et **143b** avec des rendements quantitatifs.

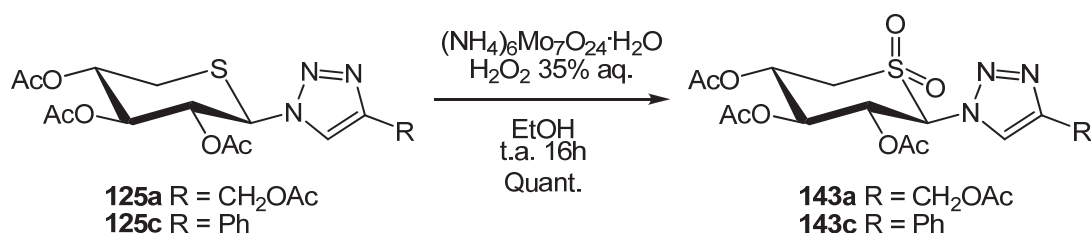


Schéma III-32 : Oxydation en sulfone au peroxyde d'hydrogène catalysée au molybdène

La déacétylation des fonctions alcool des sulfoxydes **141** et des sulfones (**143a,c**) a d'abord été tentée en milieu basique dans les conditions de Zemplén (MeONa/MeOH) ainsi que dans un mélange MeOH/H₂O/Et₃N (2:1:1). Dans ces deux cas, la déacétylation s'est accompagnée de 1,2-élimination des protons en α de l'atome de soufre. La déprotection a donc été réalisée en milieu acide, dans le THF, en présence de méthanol et d'une quantité catalytique de chlorure d'acétyle qui forme *in situ* de l'HCl.¹⁴⁸ A noter que dans le cas des sulfoxydes **141**, lorsque le produit de départ est un mélange de produits acétylés dont la proportion de chaque diastéréoisomère est connue, une légère isomérisation a lieu au niveau de l'atome de soufre et le ratio des produits déprotégés **144** n'est plus le même qu'avant la réaction (la proportion de sulfoxyde axial augmente, **Schéma III-33**). Par conséquent, ceux-ci ont donc été testés en enzymologie sous la forme de mélanges de proportions connues. En ce

qui concerne les sulfones **143a,c** la déacétylation par voie acide se fait de manière quantitative pour conduire aux dérivés libres **145a,c** correspondants.

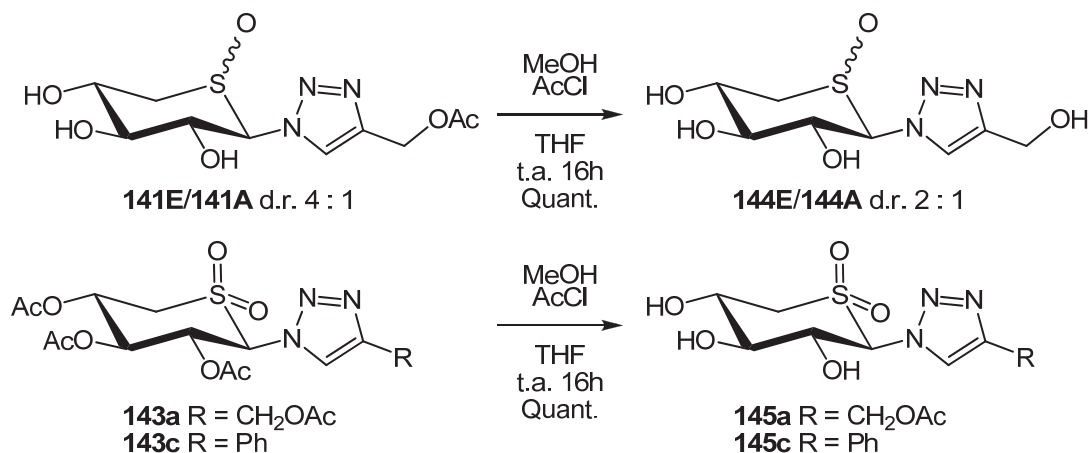


Schéma III-33 : Déprotection des sulfoxydes et sulfones en milieu acide

III.5 Synthèse de 1-(β -D-glucopyranosyl)-5-halogéno-1,2,3-triazoles substitués en position 4

Dans la littérature, la synthèse de triazoles 5-halogénés par réaction CuAAC est décrite principalement par deux voies différentes. Soit le partenaire de l'azoture est un alcyne halogéné sur sa position terminale, soit une source d'halogène en quantité stœchiométrique est présente dans le milieu lors de la cycloaddition. Par des processus différents ces deux voies conduisent à la formation d'un triazole 1,4-disubstitué et halogéné en position 5.

III.5.1 Cycloaddition catalysée au cuivre entre un azoture et un alcyne halogéné en position terminale.

D'ordinaire les alcynes internes ne sont pas réactifs vis-à-vis de la réaction CuAAC, qui se limite donc à la formation de triazoles 1,4-disubstitués. Si la réaction RuAAC ainsi que les méthodes de fonctionnalisation du noyau triazole règlent partiellement ce problème, une méthode générale pour la synthèse de 1,2,3-triazoles différemment fonctionnalisés représenterait une avancée importante pour renforcer le potentiel synthétique des cycloadditions.

En 2005, Kuijpers *et al.*¹³⁴ ont décrit une méthode pour synthétiser des 5-bromo-1,2,3-triazoles **148** par cycloaddition entre un azoture **146** et un bromoalcyne **147**. Les bromoalcynes sont stables et préparés en une étape à partir des alcynes correspondants par action du NBS et d'une quantité catalytique de nitrate d'argent. L'optimisation des conditions a montré que l'utilisation d'un système catalytique Cu(I)/Cu(II) dans le THF à 50°C conduit en 16 heures à la formation du 5-bromotriazole **146** avec un très bon rendement (**Schéma III-34**).

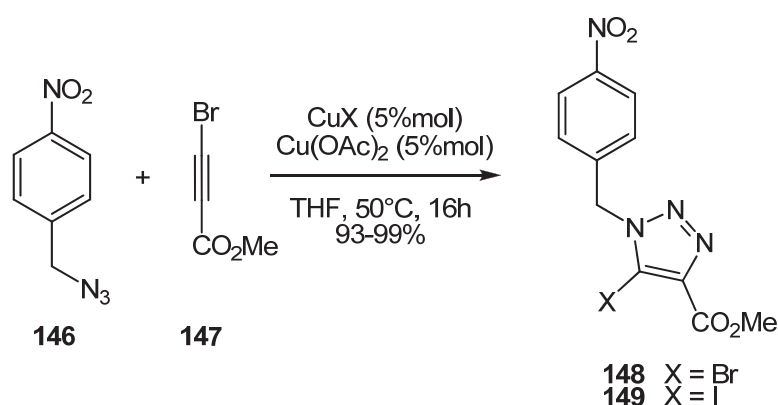


Schéma III-34 : Synthèse de 5-bromo-1,2,3-triazoles par Kuijpers *et al.*¹³⁴

Lorsque la source de cuivre(I) est du CuI la réaction conduit à un mélange de deux triazoles ($X = \text{Br}$ et $X = \text{I}$) dans un rapport 94:6. Le bromotriazole **146** est l'unique produit de la réaction lorsque la source de cuivre(I) utilisée est du CuBr mais la réaction est significativement plus lente (29% de conversion à t.a. en 40 heures). La même équipe a tenté la synthèse de iodotriazoles en utilisant le couple CuI/Cu(OAc)₂ mais les iodoalcynes se sont révélés instables dans leurs conditions réactionnelles.

Hein *et al.*¹³⁵ ont été les premiers à observer que les iodoalcynes, qui sont stables et accessibles à partir des alcynes terminaux correspondant, montrent une réactivité exceptionnelle vis-à-vis de la réaction CuAAC. Bien que la nature exacte de leurs interactions avec le cuivre ne soit pas établie, il semble qu'elles soient plus fortes qu'avec les alcynes vrais. En effet, quand la réaction est menée avec un mélange alcyne terminal/iodoalcyne, la formation du 5-prototriazole ne débute qu'à partir du moment où le iodoalcyne est totalement consommé.

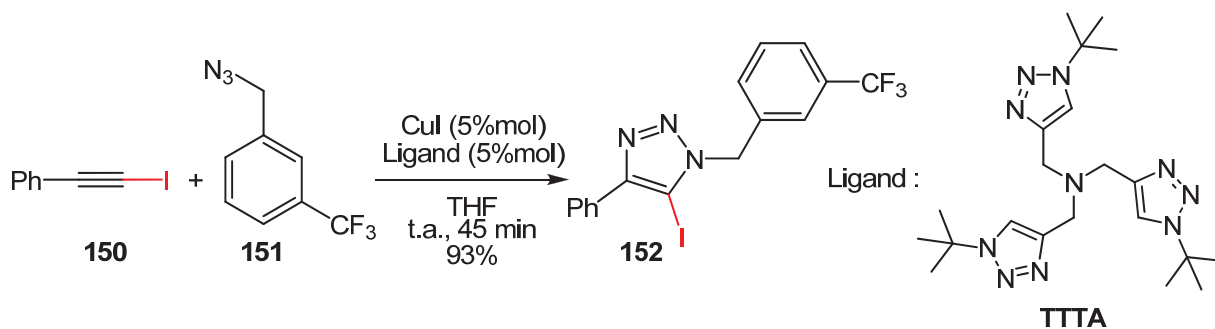


Schéma III-35 : Synthèse de 5-iodo-1,2,3-triazoles par Hein *et al.*¹³⁵

Avec ce type de conditions, la présence d'un ligand de type amine est indispensable. En l'absence de triéthylamine ou d'un autre ligand, aucune réaction n'est observée et c'est l'utilisation de la *tris*((1-*tert*-butyl-1*H*-1,2,3-triazolyl)méthyl)amine (TTTA, **Schéma III-35**) qui a permis d'obtenir les meilleurs rendements en iodotriazoles. La chimiosélectivité accrue de la réaction en présence de ce ligand vient du fait qu'à la fois le iodoalcyne **150** et le 5-iodotriazole **152** subissent une déhalogénéation réductrice lente en présence de sels de cuivre. L'accélération de la cinétique de cycloaddition par la présence du ligand permet d'éviter la formation de l'alcyne vrai et du 5-prototriazole.

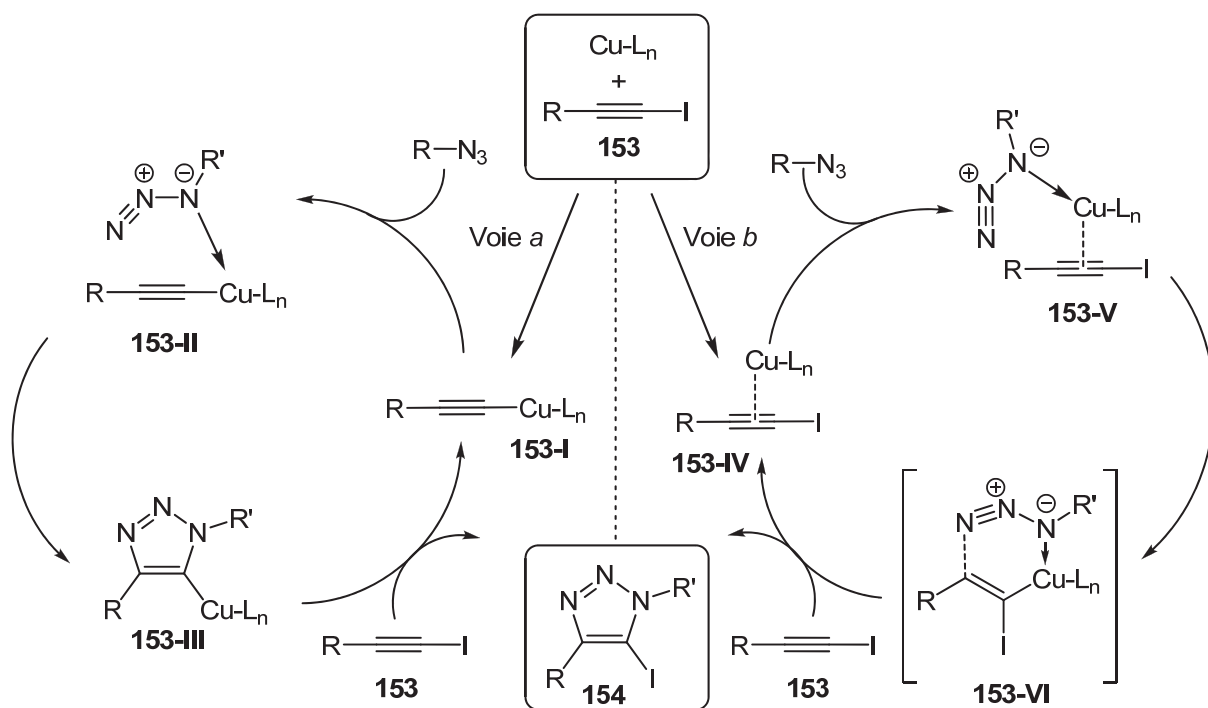


Schéma III-36 : Mécanismes proposés pour la cycloaddition entre un azoture et un iodoalcyne

Bien que cette réaction ait des points communs avec le processus de la réaction CuAAC classique, les modes d'activation d'un iodoalcyne et d'un alcyne vrai sont très probablement différents. Fokin *et al*¹⁴⁹ ont proposé deux voies d'accès différentes. La première (**Schéma III-36**, Voie *a*), semblable à celle proposée pour la réaction CuAAC, commence par la formation du complexe σ -acétylure **153-I**. Cette étape est suivie de la coordination de l'azoture et de la cyclisation pour former le triazole cuivré **153-III** qui subit un échange cuivre iode libérant ainsi le iodotriazole **154** et régénérant l'acétylure **153-I**. Cette voie *a* implique la rupture de la liaison C-I du iodoalcyne pour la reformer en fin de cycle.

L'autre alternative (**Schéma III-36**, Voie *b*) implique l'activation du iodoalcyne **153** par le cuivre par le biais de la formation d'un complexe π intermédiaire **153-IV**. Celui-ci incorpore ensuite l'azoture pour former le complexe **153-V** qui se cyclise pour former un intermédiaire à 6 centres **153-VI** qui conduit au iodotriazole **154**. La principale différence de ce mécanisme est qu'à aucun moment la liaison C-I n'est rompue. Bien qu'aucun des deux mécanismes n'ait été étudié en détail il semblerait que la voie *b* soit la plus probable. Le principal argument tient à la formation unique du iodotriazole, même quand la réaction est faite dans un solvant protique ou avec des substrats contenant des protons acides. Si le

processus passait par la voie *a* le triazole cuivré **153-III** pourrait être piégé par d'autres électrophiles que l'iode et notamment être protonné.

III.5.2 Formation de 5-iodo-1,2,3-triazoles par réaction CuAAC stœchiométrique en cuivre(I)

La synthèse de iodotriazoles est aussi possible à partir d'un azoture et d'un alcyne terminal en utilisant une source externe d'iode rendu plus électrophile par l'ajout d'additifs. Dans ce type de conditions, bien que l'atome d'iode ne provienne pas du CuI celui-ci est utilisé en quantité stœchiométrique dans la réaction. En partant de l'hypothèse que le triazole cuivré **153-III** (Schéma III-36) peut être piégé par un électrophile, Wu *et al.*¹³³ ont mis au point des conditions permettant d'obtenir des triazoles iodés en position 5 **154** (Schéma III-37).

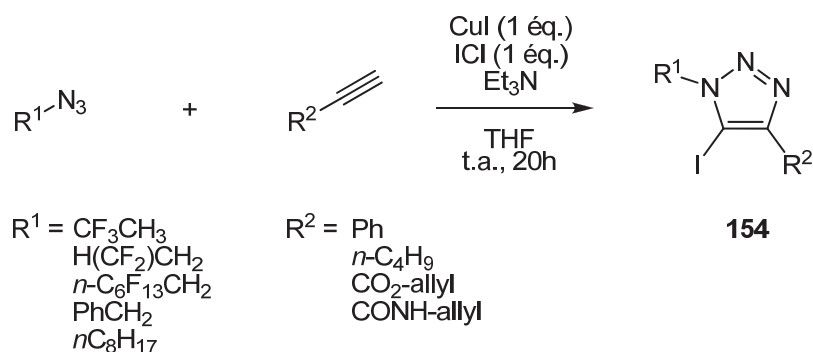


Schéma III-37 : Synthèse de 5-iodo-1,2,3-triazoles avec le système CuI/ICl

Lorsque la réaction est effectuée simplement avec une quantité stœchiométrique de CuI, le triazole iodé **154** est obtenu avec un rendement faible probablement à cause de la faible électrophilie de l'iode dans le THF. Ce rendement a été significativement amélioré grâce à l'ajout d'ICl qui est une source d'iode électrophile.

D'autres systèmes ont été développés pour cette iodation électrophile, notamment par Malnuit *et al.*¹⁵⁰ qui ont utilisé de l'iode associé à un oxydant comme le diacétate de iodosobenzène (DIB) et le nitrate d'ammonium cérique (CAN) ou le *N*-iodosuccinimide (NIS) qui est tout comme ICl une source d'iode électrophile (Schéma III-38).

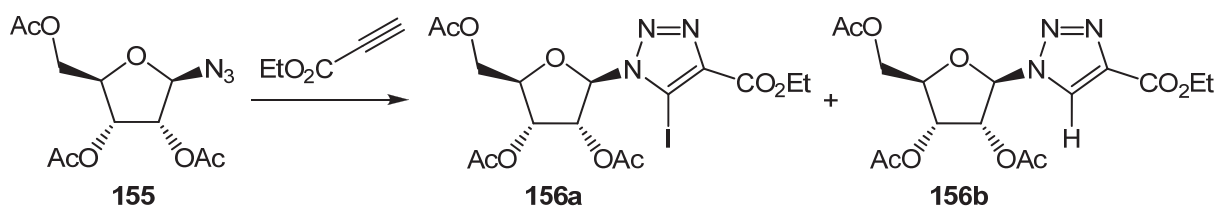


Schéma III-38 : Préparation de 5-iodo-1,2,3-triazoles par Malnuit *et al.*¹⁵⁰

Ratio alcyne/CuI/DIPEA (éq.)	Source d'I ⁺ (éq.)	Solvant	Rendement (%)	Ratio 156a/156b
2:2:5	I ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	93	40:60
1.2:1.2:5	I ₂ /DIB (2:1)	CH ₂ Cl ₂	92	90:10
1.2:1.2:5	I ₂ /CAN (2:1)	THF	95	>95:5
1.2:1.2:1.5	NIS (1)	CH ₂ Cl ₂	65	60:40
1.2:1.2:1.5	NIS (3)	CH ₂ Cl ₂	82	90:10

Tableau III-8 : Réactifs et conditions testés par Malnuit *et al.*¹⁵⁰

Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant les couples I₂/DIB et I₂/CAN qui ont conduit au 5-iodotriazole **156a** avec un très bon rendement tout en minimisant la formation du 5-prototriazole **156b** (Tableau III-8). Le CAN et le DIB ont été utilisés comme oxydants afin de générer l'iodonium en plus grande quantité. Le ratio DIPEA/I₂ est aussi très important puisque la DIPEA sert à la fois de base, de ligand du cuivre ainsi qu'à piéger le HI formé à partir de l'iode. Ainsi quand I₂ est utilisé seul, une plus grande quantité de DIPEA est nécessaire pour éviter la formation du 5-prototriazole **156b**. Ce résultat a été confirmé par l'utilisation de NIS à la place de I₂ et dans ces conditions 1.5 équivalents de DIPEA seulement sont suffisants pour avoir une transformation complète.

Enfin, plus récemment, Smith *et al.*¹⁵¹ ont mis au point des conditions stoechiométriques en cuivre mais qui ne nécessitent pas l'ajout d'un additif. En effet lorsque la DMAP est utilisée comme base à la place de la DIPEA, les auteurs ont observé la formation d'environ 20% de iodotriazole **157a** (Schéma III-39), une étude sur l'influence de la base mais aussi de la concentration sur la réaction CuAAC a été menée. Ainsi ils ont montré que la formation du iodotriazole **157a** dépend en partie de la concentration en alcyne.

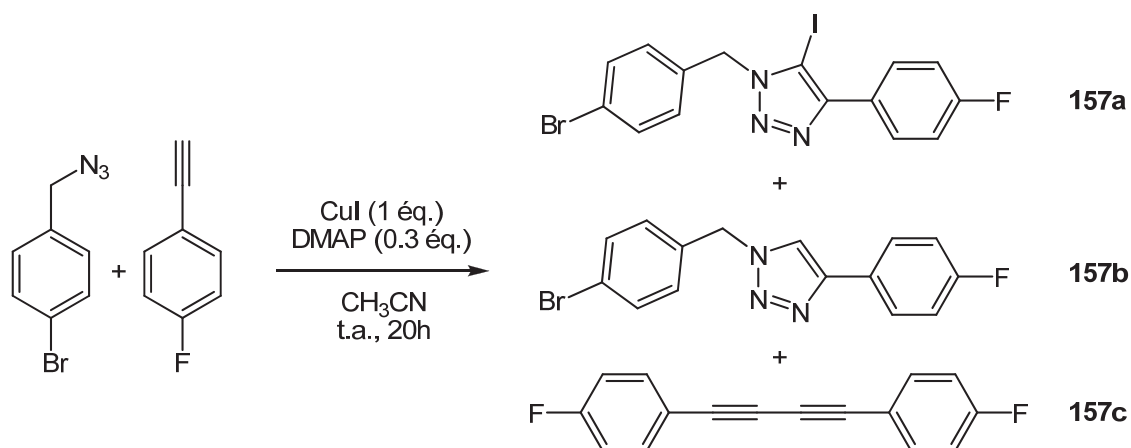


Schéma III-39 : Préparation de iodotriazoles sans additif

Ratio alcyne/azoture/DMAP/CuI	[Alcyne] mM	Distribution des produits (%)		
		157a	157b	157c
1:1:1:1	1000	12	88	--
1:1:1:1	3.5	58	21	21
1:3:0.3:1	3.5	96	--	4

Tableau III-9 : Conditions réactionnelles pour la formation de 5-iodotriazoles

L'abaissement de cette concentration de 1.0 M à 3.5 mM a permis d'obtenir le iodotriazole **157a** majoritairement (**Tableau III-9**). Cependant l'utilisation de DMAP en quantité stœchiométrique a conduit à la formation du produit d'homocouplage **157c** en quantité importante (20-75%) ce qui s'explique par le fait que la réaction de déprotonation de l'alcyne est accélérée par la présence d'une quantité importante de base. La formation de **157c** a été significativement diminuée lorsque 0.3 équivalents de DMAP sont utilisés. De plus dans ces conditions le produit **157a** est le seul cycloadduit obtenu en fin de réaction. Smith *et al.* ont proposé un mécanisme faisant intervenir l'influence de la nature de la base ainsi que de la concentration (**Schéma III-40**). Selon eux, dans des conditions diluées, le complexe **158-I** se désagrège pour former le *bis*-alcyne de cuivre **158-II** qui peut être responsable de la réaction d'homocouplage de l'alcyne. Ceci est en accord avec le mécanisme de la réaction de Glaser proposé par Bohlmann *et al.*¹⁵² De plus, la DMAP qui est une base fortement coordinante et peu encombrante (par rapport à la base de Hunig) stabilise probablement le complexe **158-II** qui, après incorporation de l'azoture, conduit au complexe **158-III**. Enfin la DMAP doit pouvoir stabiliser un des complexes **158-IV**, **V** ou **VI** afin de permettre un transfert intramoléculaire efficace de l'atome d'iode pour conduire au triazole iodé **159** alors que la DIPEA qui est un ligand plus encombré ne le permet pas.

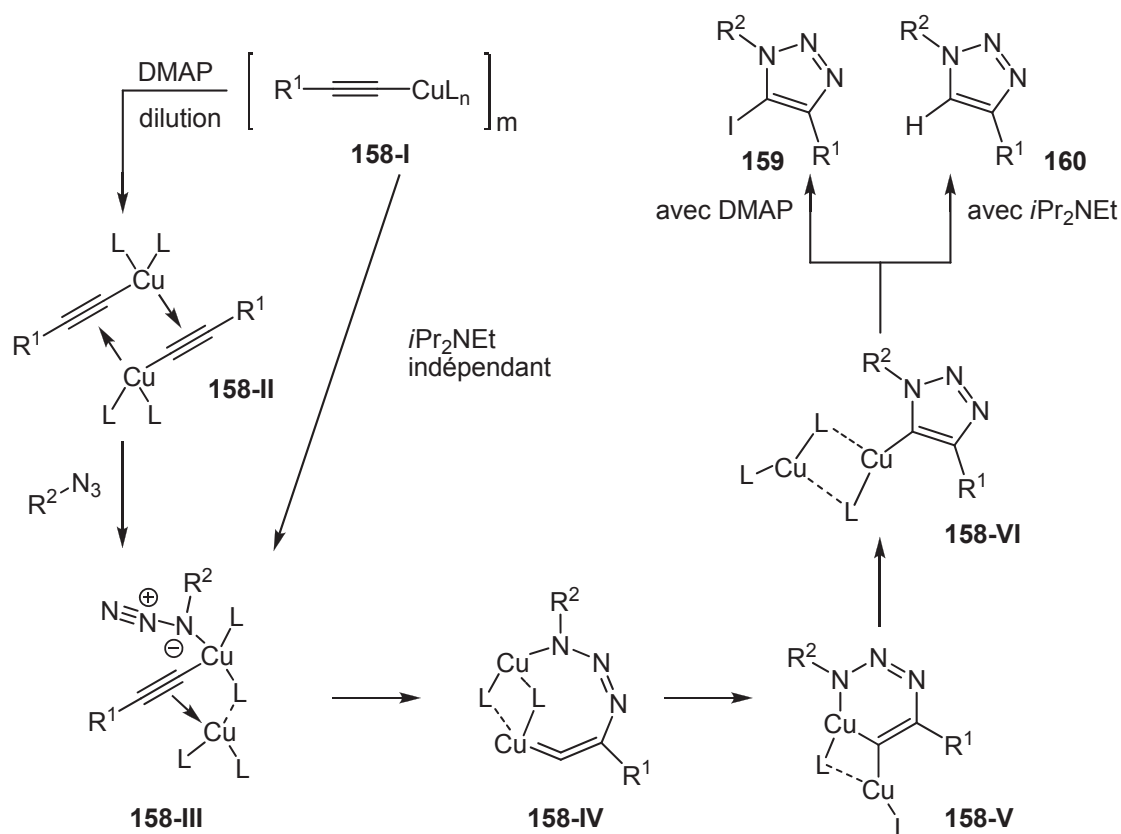


Schéma III-40 : Mécanisme de formation des 1,2,3-triazoles proposé par Smith *et al.*¹⁵¹

III.5.3 Synthèse de 5-halogéno-1,2,3-triazoles inhibiteurs potentiels de la GP

Etant données les activités prometteuses des triazoles publiés par l'équipe du Pr Somsák,¹³⁸ nous avons en préparé les analogues halogénés en position 5. En effet, les liaisons C-halogène apparaissent fréquemment dans les structures de complexes ligand/protéine mais n'ont été que récemment identifiées dans les systèmes biologiques comme appartenant à une classe spécifique ayant des caractéristiques physiques bien définies.¹⁵³ Nous avons donc regardé si la présence d'un halogène pouvait accroître l'affinité à nos inhibiteurs (**Schéma III-41**).

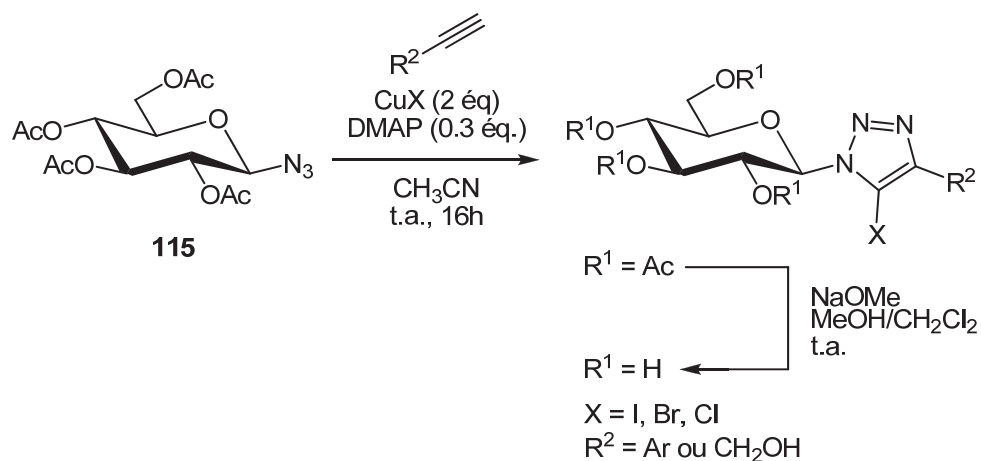


Schéma III-41 : Conditions utilisées pour la synthèse de 5-halogéno-1,2,3-triazoles

Nous nous sommes principalement inspirés de la méthode développée par Smith *et al.*¹⁵¹ car c'est celle qui nous est apparue la plus simple à mettre en œuvre pour la synthèse de ces composés. En effet, cette méthode ne nécessite ni l'ajout d'additifs pour permettre la iodation, ni de ligands spécifiques autour de l'atome de cuivre.

III.5.3.1 Synthèse de 1-(β -D-glucopyranosyl)-5-iodo-1,2,3-triazoles 4-substitués

Smith *et al.*¹⁵¹ ayant rapporté que l'un des paramètres prépondérant pour l'obtention du 5-halogénotriazole **159a** par rapport au 5-prototriazole **159b** était la concentration en alcyne, nous avons choisi d'adapter leur mode opératoire en additionnant l'alcyne en solution dans l'acétonitrile (50-100 mM) goutte à goutte sur 16 heures. Ainsi celui-ci est présent dans le milieu à une concentration toujours très faible.

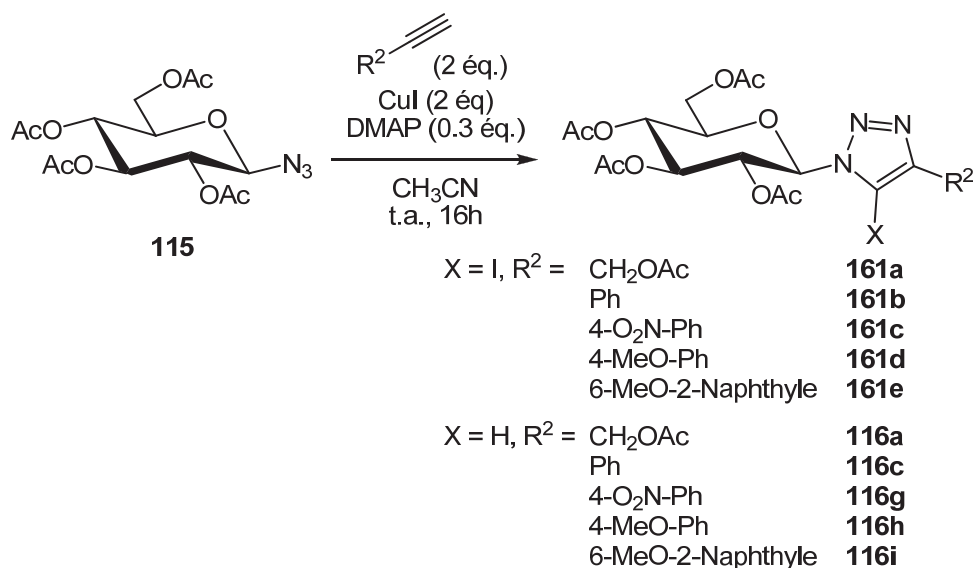


Schéma III-42 : Accès aux 5-iodo-1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués

Alcyne					
X = I	161a	161b	161c	161d	161e
Rendement	86%	84%	85%	82%	82%
X = H	116a	116c	116g	116h	116i
Rendement	14%	16%	15%	18%	18%

Tableau III-10 : Rendements de la cycloaddition conduisant aux 5-iodo-1,2,3-triazoles 161a-e

Nous avons choisi de synthétiser les analogues 5-iodés de 5-prototriazoles publiés par l'équipe du Pr. Somsák (**162a,b**) ainsi que de ceux que nous avons obtenus par la réaction CuAAC classique (**162c-e**) afin de mettre en évidence l'influence de l'atome d'iode (**Schéma III-42**). Le partenaire de l'azoture ne semble pas avoir d'effet sur le rendement de la réaction (**Tableau III-10**), l'utilisation de l'acétate de propargyle qui est appauvri en électrons tout comme le *p*-nitrophénylacétylène conduit à des rendements similaires à ceux obtenus avec des alcynes électro-enrichis. A noter que la conversion de l'azoture de départ **115** est totale et que l'autre produit de réaction est le cycloadduit 5-prototriazole **116**.

La déprotection des fonctions alcool a dans un premier temps été tentée dans un mélange MeOH/H₂O/Et₃N (2:1:1) mais dans ces conditions basiques aqueuses la liaison

carbone-iodé est réduite et c'est le 5-prototriazole **116** correspondant qui est isolé en fin de réaction. En revanche la déprotection en conditions de Zemplén a permis d'obtenir les 5-iodotriazoles **162a-e** libres avec un rendement quantitatif (**Schéma III-43**).

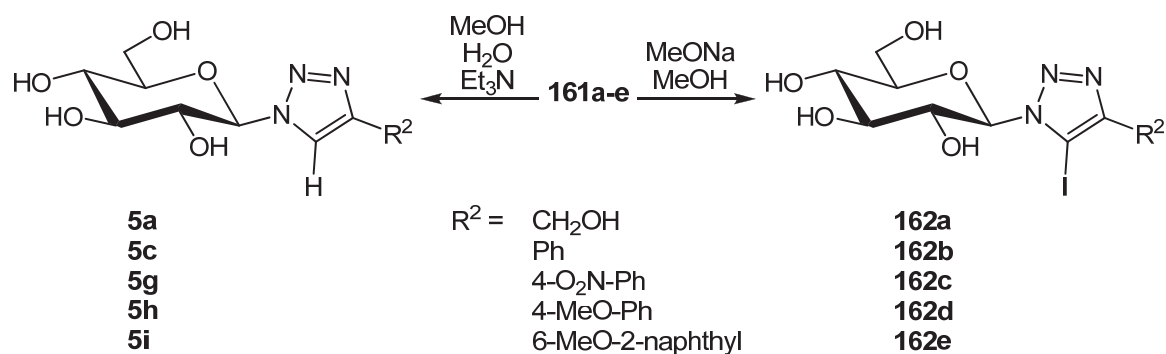


Schéma III-43 : Déprotection des 5-iodo-1,2,3-triazoles en fonction des conditions

III.5.3.2 Synthèse de 1-(β-D-glucopyranosyl)-5-bromo-1,2,3-triazoles substitués en 4

Nous avons exploité la même méthodologie pour la synthèse des 5-bromo-1,2,3-triazoles en utilisant du CuBr à la place du CuI. Nous nous sommes toutefois restreints à la synthèse des deux composés dont les analogues non halogénés ont les meilleures activités inhibitrices sur la GP à savoir ceux qui possèdent les résidus hydroxyméthyle et 6-méthoxy-2-naphthyle (**Schéma III-44**). La réaction conduit aux produits désirés avec de bons rendements, légèrement inférieurs à ceux obtenus avec le CuI, probablement à cause d'une électrophilie plus faible de l'atome de brome du CuBr. Comme dans le cas de la synthèse des 5-iodotriazoles, la conversion de l'azoture **115** est totale et le 5-prototriazole **116** est obtenu en plus du produit bromé.

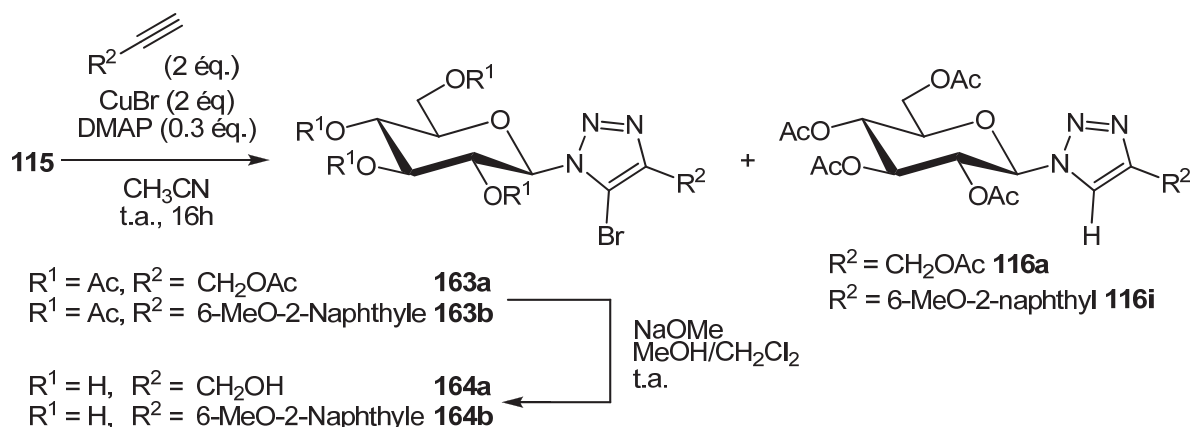


Schéma III-44 : Accès aux 5-bromo-1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués

Alcyne		
5-bromotriazole	164a	164b
Rendement	72%	71%
5-prototriazole	116a	116i
Rendement	18%	19%

Tableau III-11 : Rendements de la cycloaddition conduisant aux 5-bromo-1,2,3-triazoles

La déacétylation des composés **163a** et **163b** dans les conditions de Zemplén a conduit aux composés libres **164a** et **164b** avec des rendements quantitatifs.

III.5.3.3 Synthèse de 1-(β -D-glucopyranosyl)-5-chloro-1,2,3-triazoles 4-substitués, réactivité du CuCl

Enfin, nous avons préparé les analogues chlorés de nos triazoles. Pour cela nous avons utilisé des conditions réactionnelles similaires à celles vues précédemment avec l'accès aux dérivés iodés et bromés. Cependant l'utilisation du CuCl a montré une réactivité totalement différente comparée à celle du CuI et du CuBr (**Schéma III-45**). En effet, en plus des triazoles chlorés (**165a**, **166a**), nous avons aussi isolé en fin de réaction les produits **165b** et **166b**, résultants probablement de l'addition d'une molécule d'alcyne sur l'intermédiaires triazole cuivré, ainsi que les produit **165c** et **166c**, qui se sont révélés être des dimères de triazoles dont les deux sous-unités sont reliées par les carbones 5 de chaque hétérocycle. Enfin, une fraction de 5-prototriazole (**116a**, **116c**) est aussi isolée en fin de réaction.

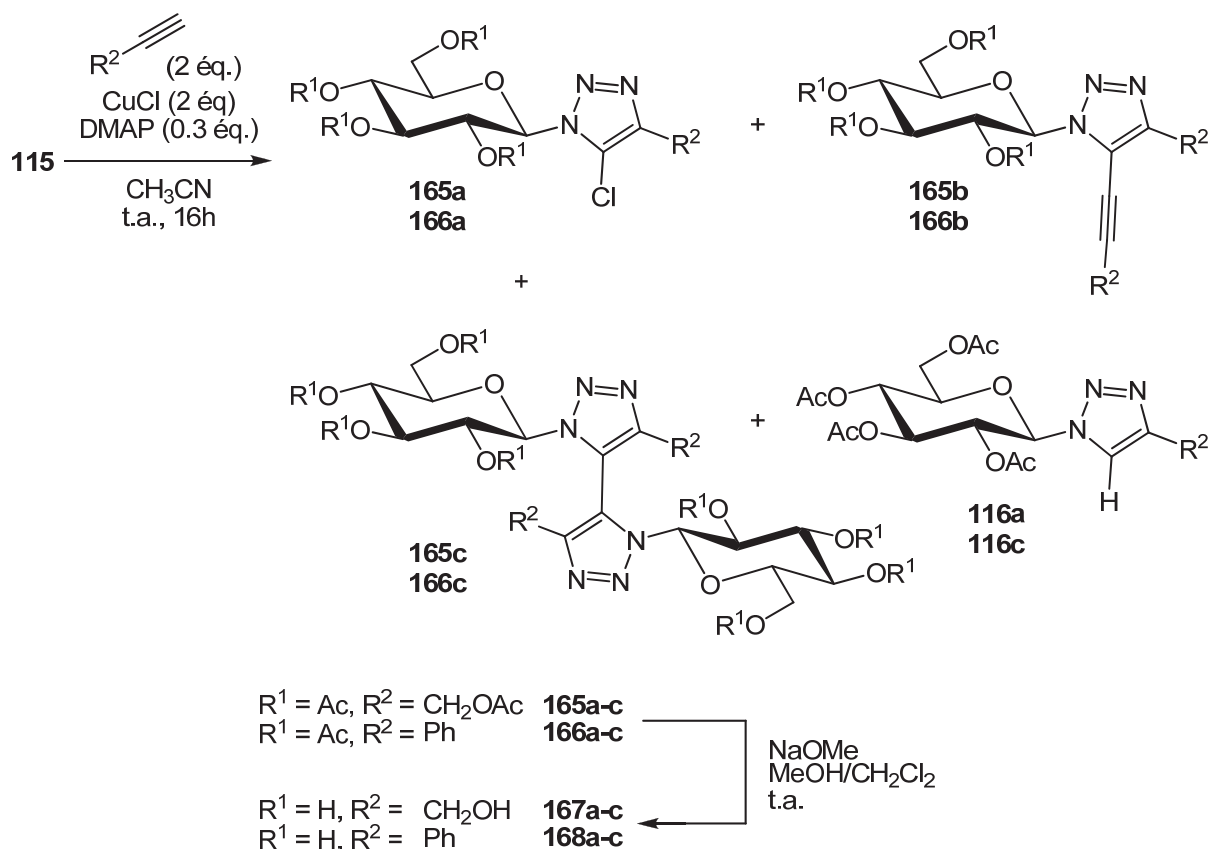


Schéma III-45 : Cycloaddition catalysée au CuCl

Alcyne	Distribution des produits (%)			
	5-chlorotriazole a	5-alcynyltriazole b	<i>bis</i> -triazole c	5-prototriazole
 165	5	19	61	15 (116c)
 166	9	16	56	19 (116a)

Tableau III-12 : Distribution des produits de la cycloaddition catalysée au CuCl

La formation de *bis*-triazoles de type **165c** et **166c** est décrite dans la littérature^{124,132} qui montre la formation de deux atropoisomères issus d'une rotation de 180° autour de la liaison C-5-C-5 des triazoles. Dans notre cas, l'analyse par RMN ¹H des composés **165c** (**Figure III-9**) et **166c** (**Figure III-8**) ne montre qu'un seul produit, ce qui laisse à penser que la stéréochimie du sucre induit la formation d'un seul des deux composés.

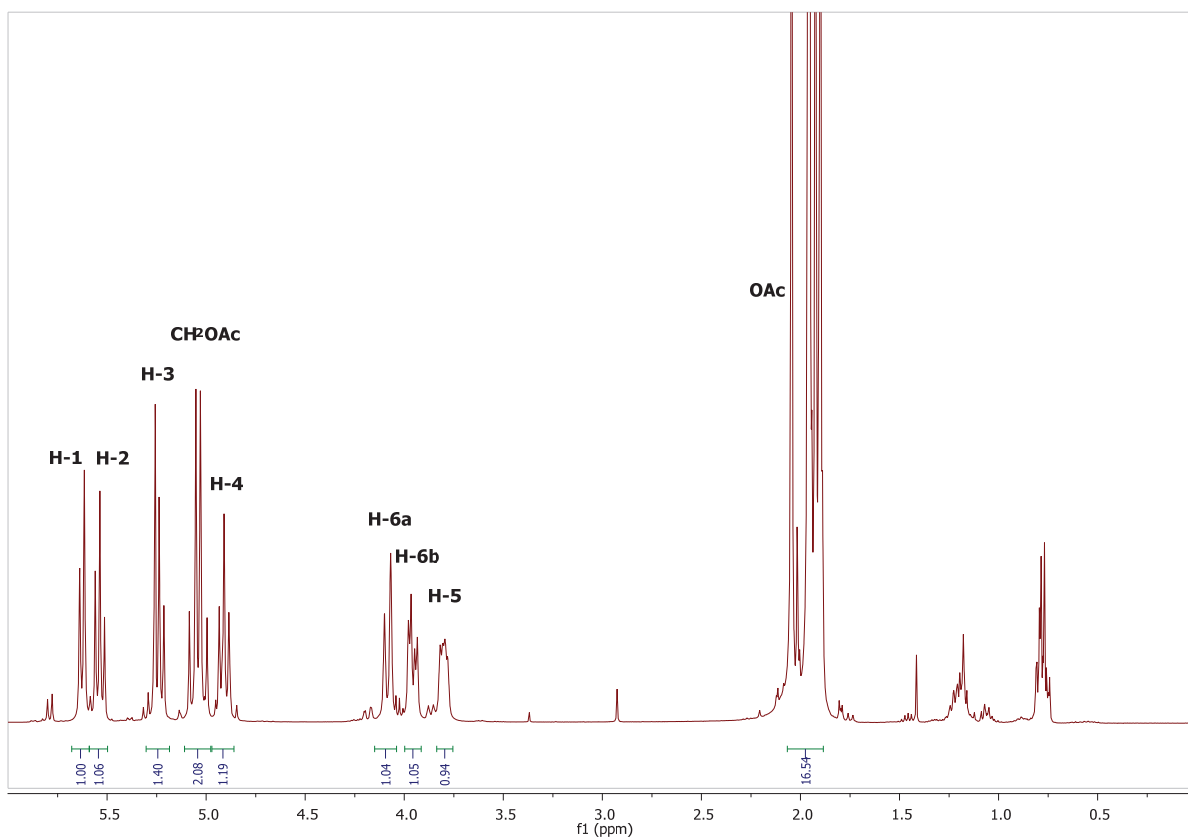


Figure III-8 : Spectre RMN ^1H (400 MHz) du composé 165c

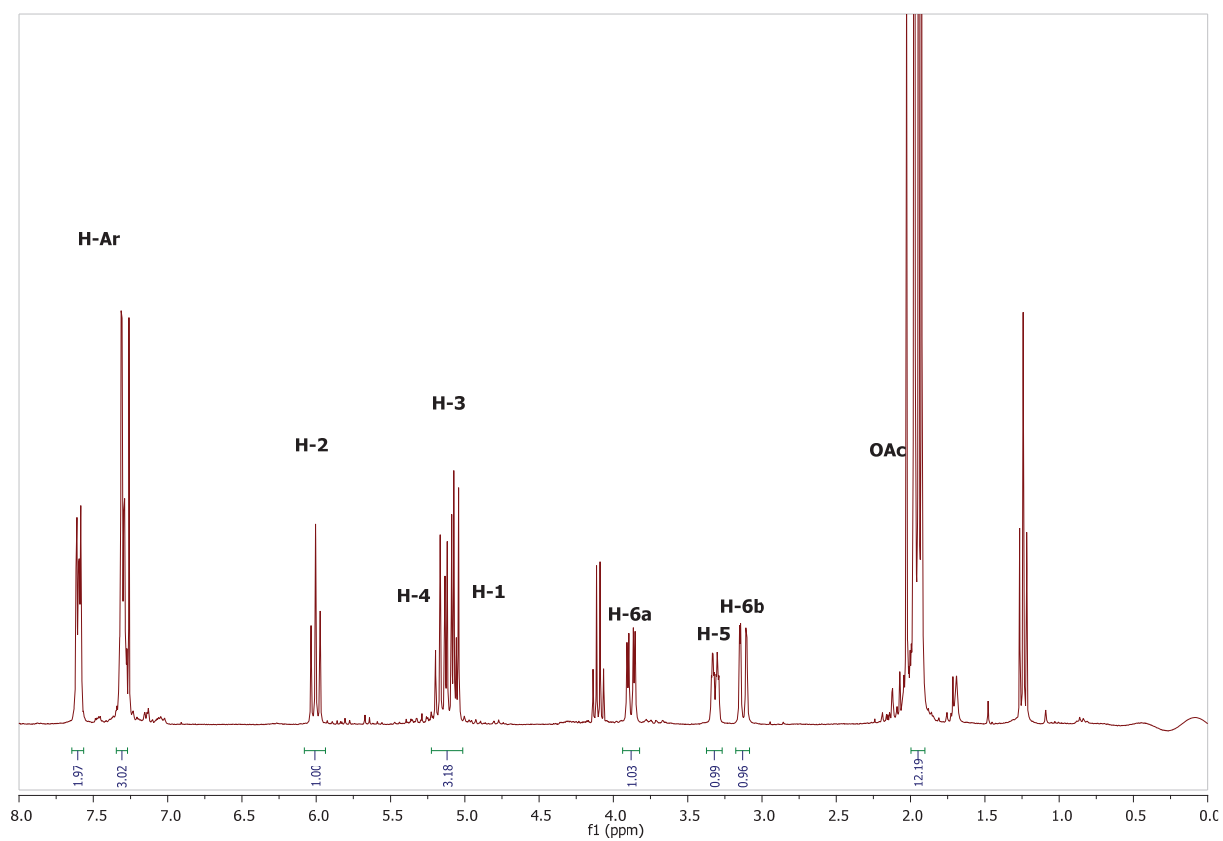


Figure III-9 : Spectre RMN ^1H (400 MHz) du composé 166c

Nous avons aussi pu obtenir des cristaux du composé **166c** (**Figure III-10**) dont l'analyse par diffraction des rayons X a permis de déterminer la stéréochimie (*aR*). Chaque triazole se situe dans un plan perpendiculaire à celui du sucre. Les deux triazoles sont perpendiculaires l'un par rapport à l'autre et le noyau phényle est situé dans le même plan que l'hétérocycle auquel il est lié.

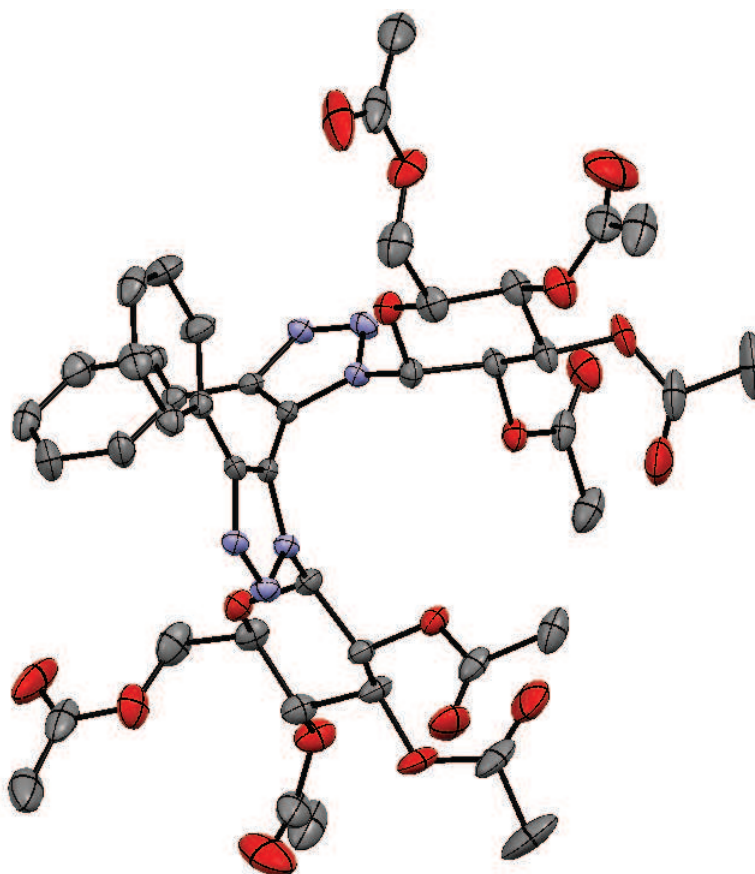


Figure III-10 : Représentation ellipsoïde du composé 166c de stéréochimie (*aR*)

Enfin, lorsque les fonctions hydroxyles sont libres le spectre RMN ^1H du composé **167c** est beaucoup plus complexe, ce qui suggère que plusieurs formes coexistent en solution du fait de l'encombrement stérique réduit après l'étape de déacétylation. Dans le cas du composé **168c**, après déacétylation, il n'y a toujours qu'une seule forme visible. Ceci suggère que l'encombrement stérique du phényle empêche la rotation autour de la liaison C-5-C-5 des triazoles.

A noter qu'à la différence des *bis*-triazoles **165c** et **166c**, les trois autres cycloadduits possèdent des polarités similaires ce qui rend leur séparation difficile. Par exemple le 5-

acétoxypropynyltriazole **165b** ainsi que le 5-chlorotriazole **166a** n'ont pu être séparés du 5-prototriazole correspondant.

La formation de ces produits, dans un premier temps secondaires, lors de la réaction CuAAC est décrite dans la littérature^{149,154} et ceux-ci ont fait l'objet d'études d'optimisation des conditions réactionnelles pour les rendre majoritaires (changements de base, utilisation de ligands du cuivre, etc). Cependant dans notre cas c'est simplement le changement du contre-ion cuivre qui a favorisé l'apparition de ces produits, ce qui laisse à penser que le CuCl possède des propriétés physico-chimiques différentes des autres sels de cuivre d'où une réactivité différente. En effet, parmi toutes les structures cristallines d'alcynures de cuivre présentes dans la base de données CCDC, plus de 90% montrent deux ou trois atomes de cuivre coordonnés à chaque molécule d'alcyne. Dans le cas du CuCl par contre, un seul atome de cuivre est coordonné à une molécule d'alcyne sur sa position terminale avec un angle de 180°C. Ce comportement particulier du CuCl avec les alcynes est probablement responsable de la différence de réactivité dans la réaction de cycloaddition qui entraîne la formation de produits non détectés lorsque CuI ou CuBr sont utilisés.

Le **Schéma III-46** regroupe les différentes voies impliquées dans la formation des quatre types de produits obtenus dans nos réactions CuAAC. La voie 1 implique le piégeage par un proton de l'intermédiaire cuivré **169-IV** pour conduire au 5-prototriazole **169**. La voie 2 passe par le même intermédiaire qui est piégé par un autre électrophile, dans notre cas un halogène présent sur le complexe de cuivre utilisé. Les voies 3 et 4 impliquent une série d'équilibres entre les complexes **169-V**, **VI** et **VII**. La première fait intervenir l'intermédiaire **169-V** où l'atome de cuivre en position 5 du triazole, complexé avec une molécule d'alcyne est susceptible de subir une élimination réductrice pour conduire au triazole **169-B**. Enfin, dans la voie 4 l'atome de cuivre du complexe **169-VII** est associé à un deuxième motif triazole, cas où l'élimination réductrice conduit au *bis*-triazole **169-C**.

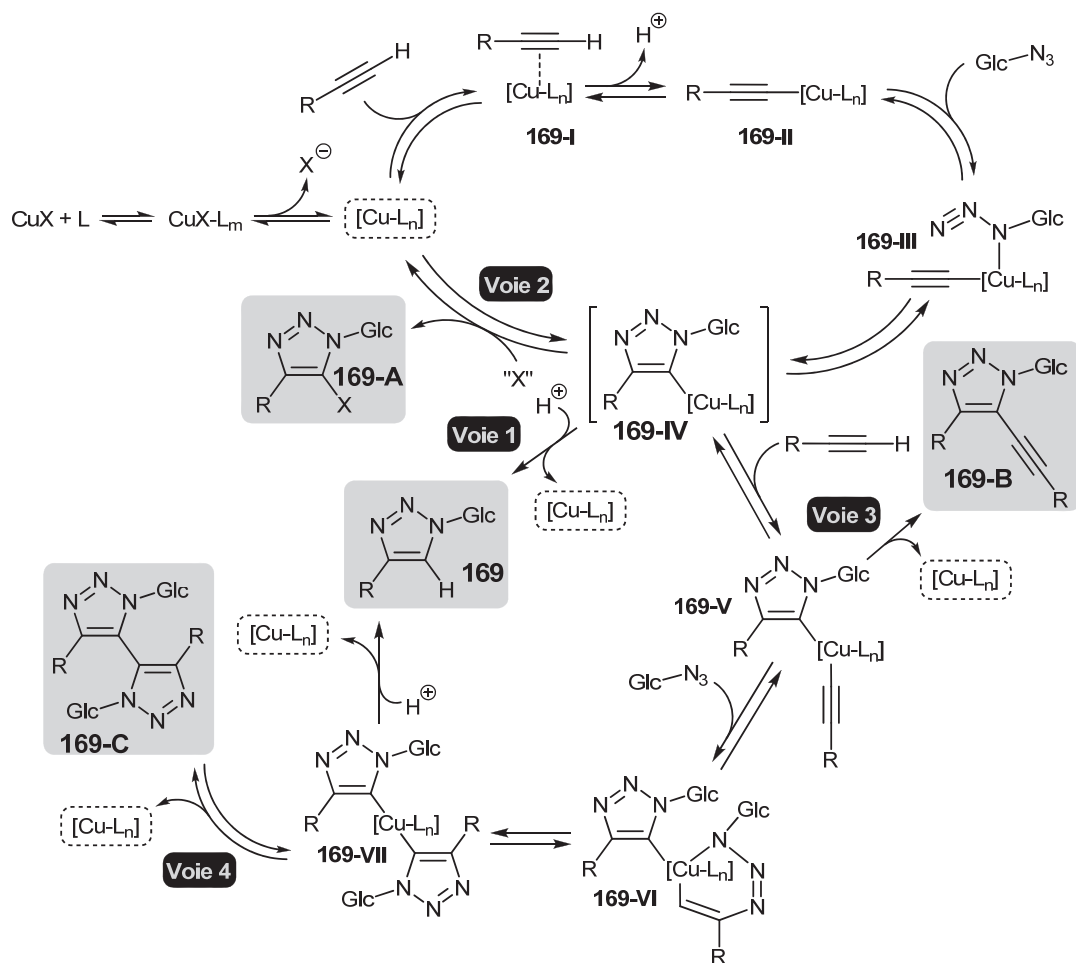


Schéma III-46 : Mécanisme proposé pour la formation des différents cycloadduits lors de l'emploi de CuCl (adapté des publications de Hein *et al.*¹²⁸ et Gonzalez *et al.*¹²⁹)

IV. Conclusions

La majorité des inhibiteurs décrits dans ce chapitre (

Figure III-11) a été obtenue par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne (CuAAC). Nous avons aussi pu compléter la famille des 5-(1-β-D-glucopyranosyl)-1,2,4-oxadiazoles 4-substitués dont le composé **3f** substitué par un motif 2-naphthyle qui a été préparé à l'échelle du gramme pour permettre des études *in vivo*. Deux nouvelles familles ont été développées : les 3-(1-β-D-glucopyranosyl)-5-alkylamino-1,2,4-oxadiazoles ainsi que les 1-(1-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-1,2,3-triazoles 4-substitués.

Enfin, en nous basant sur des observations faites au laboratoire ainsi que sur les données de la littérature, nous avons mis au point une méthode simple et rapide d'accès aux 5-

halogéno-1,2,3-triazoles qui ont pu être évalués comme inhibiteurs et ont servi d'intermédiaires aux réactions de couplage présentées dans le chapitre V.

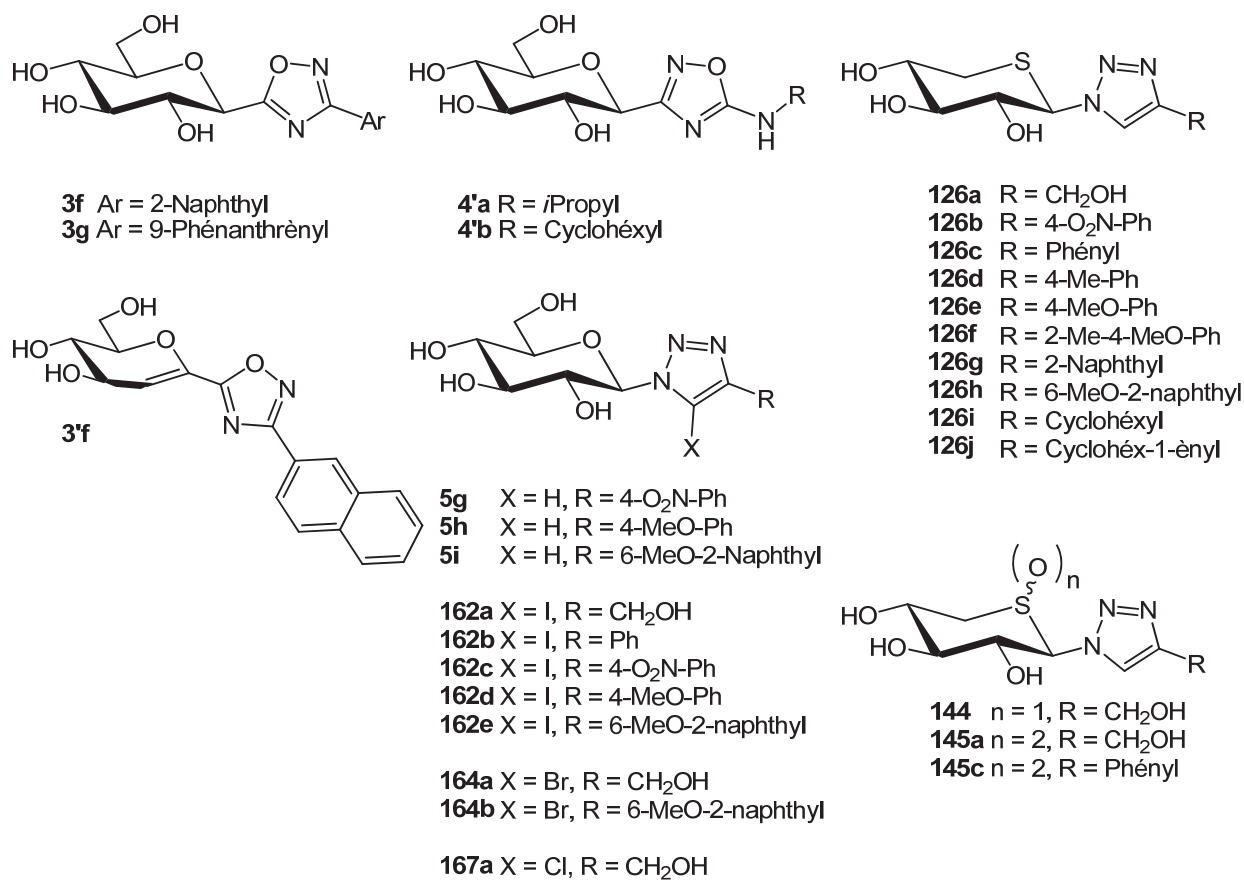


Figure III-11 : Inhibiteurs C- et N-glycosylés synthétisés

Chapitre IV : Fonctionnalisation en position 5 de 1- β -D-glucoopyranosyl-1,2,3-triazoles-4-substitués par couplages pallado-catalysés

La fonctionnalisation d'hétérocycles par des réactions de couplage croisé est très largement utilisée pour accéder à des architectures moléculaires complexes et bioactives aussi bien pour des molécules naturelles¹⁵⁵ que dans l'industrie pharmaceutique.¹⁵⁶ Une grande variété de ces couplages a été développée ces dernières années et implique une large gamme de dérivés organométalliques comme les dérivés du bore, du zinc, de l'étain, du silicium, du cuivre ou du magnésium. Ces réactions sont le plus souvent catalysées par des complexes de métaux de transitions tels que le palladium ou le nickel en présence d'une base organique ou inorganique (

Schéma IV-1).

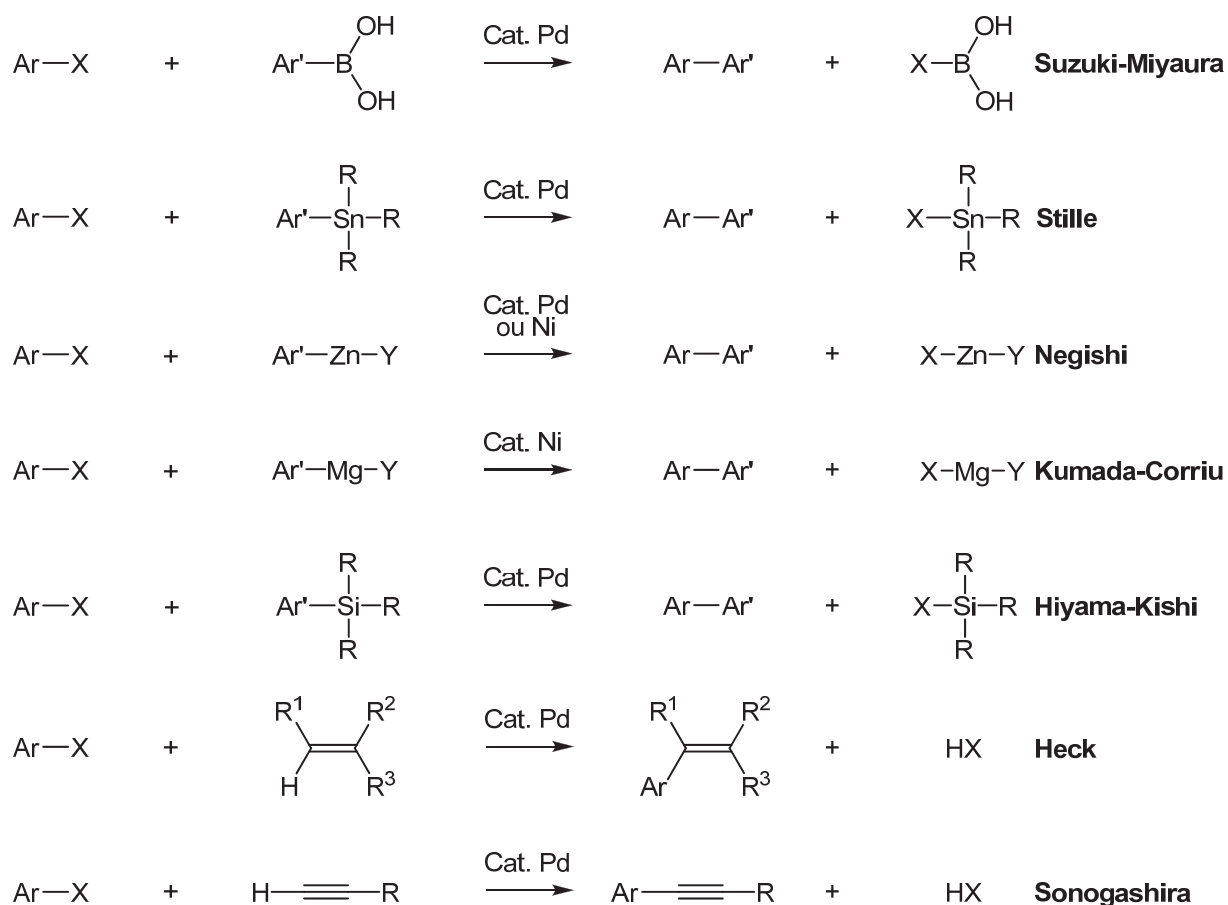


Schéma IV-1 : Exemples de couplages croisés catalysés par un métal de transition

Nous nous sommes principalement intéressés au couplage de Suzuki-Miyaura¹⁵⁷ qui permet la formation d'une liaison $\text{Csp}^2-\text{Csp}^2$ entre un halogénure d'aryle ou de vinyle et un acide boronique, ainsi qu'à la réaction de Sonogashira qui conduit à la création d'une liaison Csp^2-Csp entre un halogénure d'aryle ou de vinyle et un alcyne terminal (**Schéma IV-2**). Ces deux réactions font intervenir un catalyseur au palladium qui dans le cas de la réaction de Sonogashira peut être associé à un sel de cuivre.

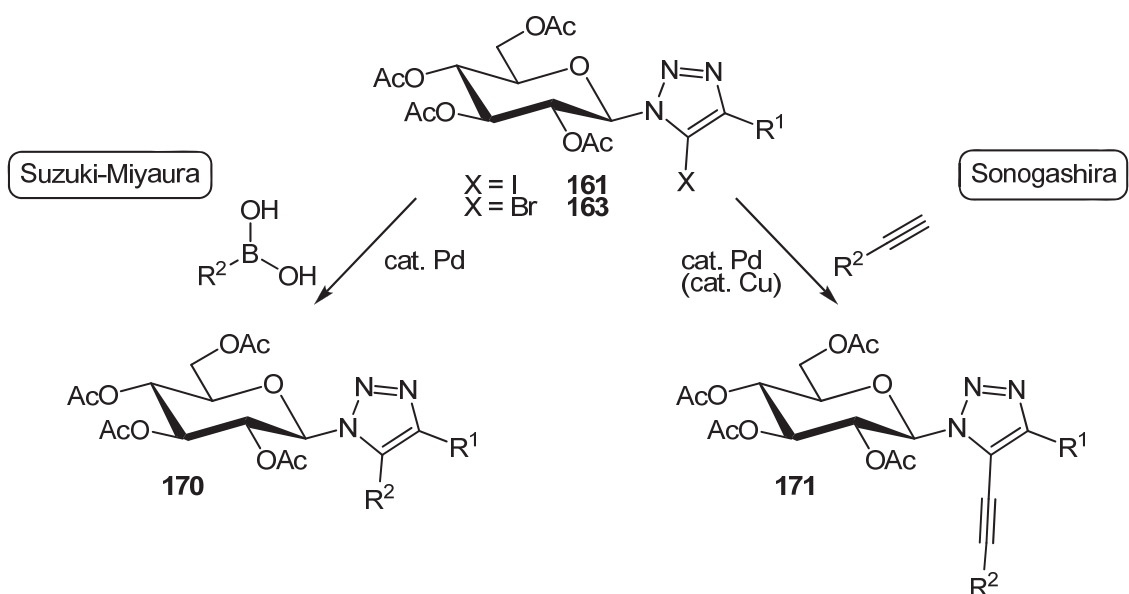


Schéma IV-2 : Accès à des glycosyl-triazoles polysubstitués par réaction de Suzuki-Miyaura (gauche) et Sonogashira (droite)

La fonctionnalisation de nos inhibiteurs dans une direction supplémentaire pourrait conduire à de nouvelles interactions tant au niveau de la poche β que du canal α du site catalytique de la GP et ainsi améliorer leur activité inhibitrice.

I. Réaction de Suzuki-Miyaura

Le couplage croisé de Suzuki-Miyaura (**Schéma IV-3**) a été décrit pour la première fois en 1979 par Akira Suzuki et Norio Miyaura avec un acide vinylboronique¹⁵⁷ puis en 1981 avec l'acide phénylboronique.¹⁵⁸ Cette réaction permet de coupler un halogénure d'aryle ou de vinyle avec un acide organoboronique afin de créer une liaison C-C (**Schéma IV-3**). Cette méthode de couplage, beaucoup utilisée en synthèse organique, présente plusieurs avantages. Les acides boroniques étant stables à l'air et à l'humidité, une large gamme de ces produits est disponible commercialement. De plus le sous-produit inorganique issu de la réaction est aisément éliminé par lavages aqueux lors du traitement. Les conditions réactionnelles, relativement douces, sont compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels et peuvent tolérer ou non un milieu réactionnel aqueux. Enfin, lorsque les conditions réactionnelles optimales sont trouvées, le produit de couplage est généralement obtenu avec un très bon rendement.

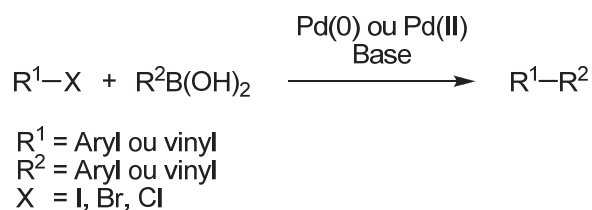


Schéma IV-3 : Réaction de Suzuki-Miyaura

I.1 Mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura

Comme la plupart des réactions de couplage de type Csp^2-Csp^2 catalysées par un métal de transition, la réaction de Suzuki-Miyaura procède selon un cycle catalytique comprenant trois étapes : addition oxydante, transmétallation et élimination réductrice (Schéma IV-4).

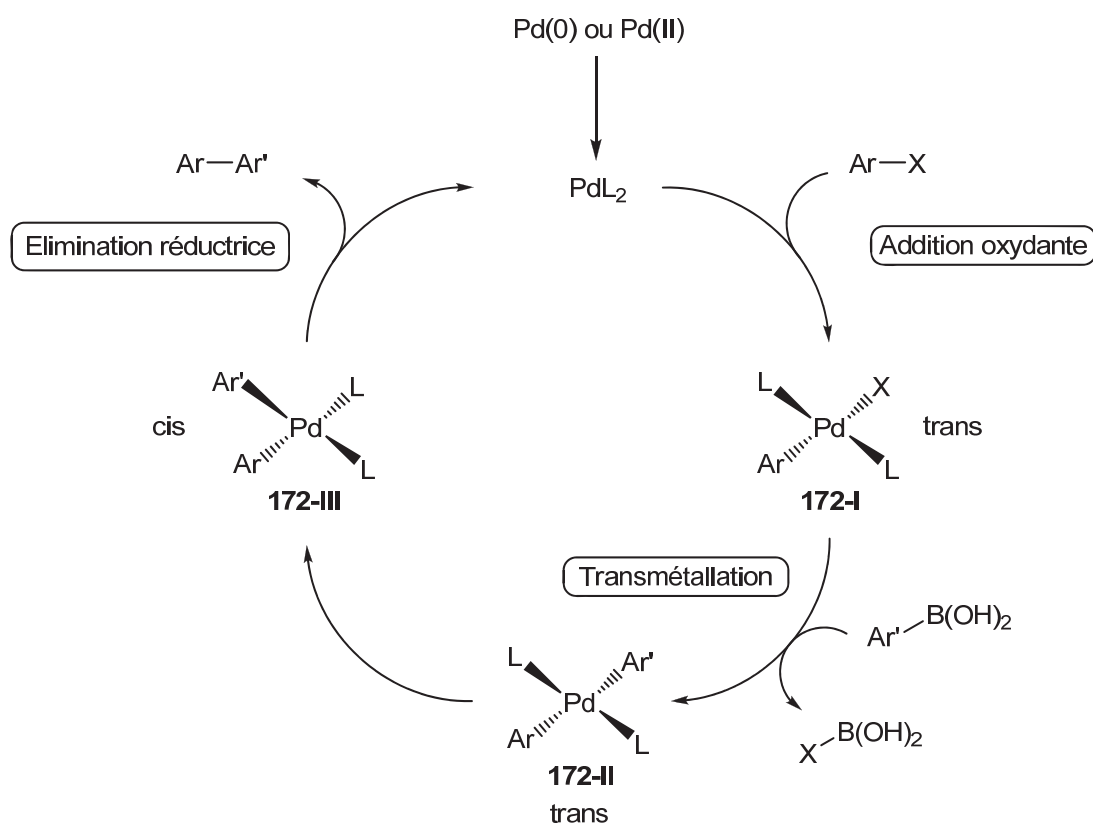


Schéma IV-4 : Mécanisme du couplage de Suzuki-Miyaura

I.1.1 Formation de l'espèce active

Tout d'abord, l'espèce catalytique PdL₂ est générée à partir d'un pré-catalyseur de degré d'oxydation (II) ou (0). Nous nous concentrerons sur le cas du chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (degré d'oxydation (II)) ainsi que du tétrakis(triphénylphosphine)palladium (degré d'oxydation (0)). Dans le cas du PdCl₂(PPh₃)₂ la réduction se fait *in situ* par la base notamment,¹⁵⁹ alors que pour le Pd(PPh₃)₄ qui est déjà de degré d'oxydation (0), la formation de l'espèce active Pd(PPh₃)₂ ou Pd(PPh₃)₃ se fait *via* un mécanisme de dissociation des phosphines pour conduire à des complexes à 16 et 14 électrons qui sont susceptibles de subir l'addition oxydante (**Schéma IV-5**).¹⁶⁰

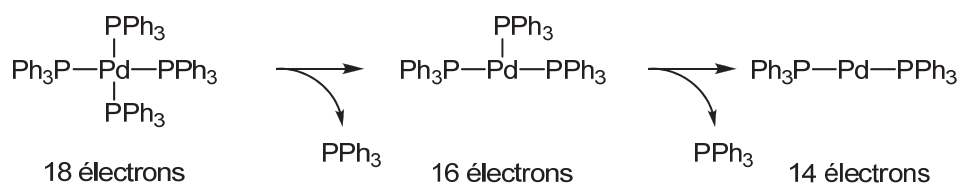


Schéma IV-5 : Dissociation successive des phosphines du Pd(PPh₃)₄

I.1.2 Addition oxydante

Une fois l'espèce active formée celle-ci subit l'addition oxydante d'un halogénure insaturé pour conduire à un complexe *trans*-σ-palladium (II). Ce processus est l'étape limitante de la cinétique du cycle catalytique et il dépend de la nature de l'halogénure ainsi que des substituants sur le noyau aromatique. L'ordre de réactivité des halogénures est le suivant : iodure > bromure >> chlorure.¹⁶¹ Deux réactions secondaires sont susceptibles de se produire pendant l'étape d'addition oxydante. Tout d'abord un échange aryle-aryle entre les phényles d'une phosphine et le noyau aromatique présent sur l'intermédiaire **172-I** a été observé par Marcuccio *et al.*¹⁶² Cette réaction est inhibée en milieu inerte et en présence de phosphines libres (**Schéma IV-6**).

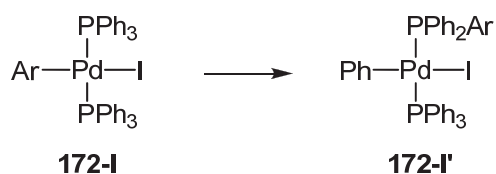


Schéma IV-6 : Echange aryle-aryle sur le produit d'addition oxydante

D'autre part, la réaction d'homocouplage des acides boroniques peut survenir lorsque l'étape d'addition oxydante est lente et surtout si on opère en présence d'oxygène. Amatore¹⁶³ a mis en évidence le rôle de complexes peroxydés du palladium dans la formation des produits d'homocouplage (Schéma IV-7).

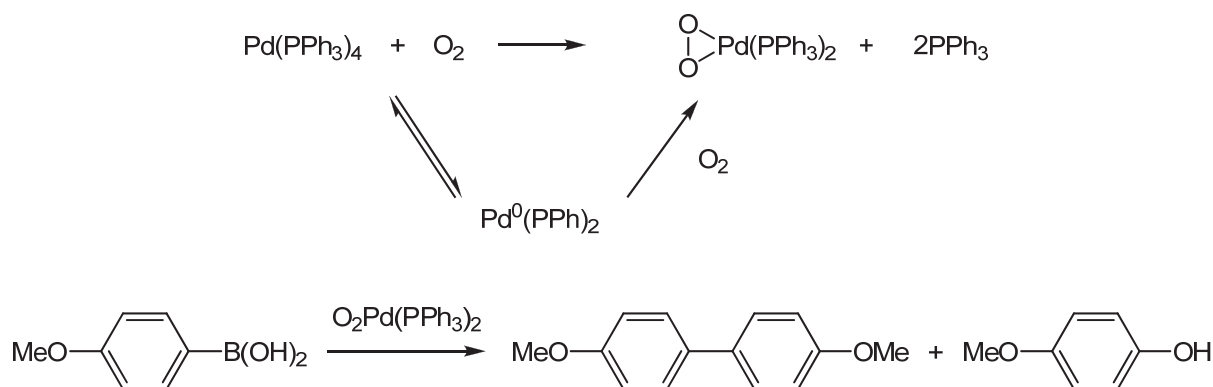


Schéma IV-7 : Réaction d'homocouplage d'un acide boronique

I.1.3 Rôle de la base

Différentes bases peuvent être utilisées dans la réaction de Suzuki-Miyaura, qu'elles soient minérales comme NaHCO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, CsF ou bien organiques, le plus souvent Et₃N ou *i*Pr₂NH. La base joue deux rôles au sein du cycle catalytique. D'une part, elle participe à la formation d'un « ate-complexe » ArB(OH)₃⁻ de l'acide boronique augmentant ainsi la nucléophilie de l'acide boronique et favorisant l'étape de transmétalement. Dans ce cas l'acide boronique se comporte comme un acide de Lewis pouvant réagir avec une base pour former le « ate-complexe » (Schéma IV-8, mécanisme A, Schéma IV-10).¹⁶⁴

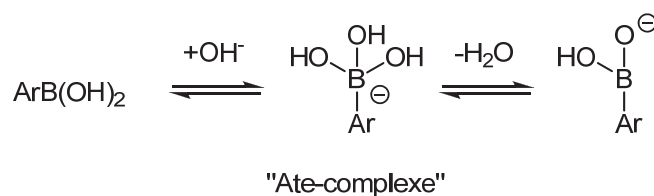


Schéma IV-8 : Formation d'un « ate-complexe » induit par la présence d'une base

La base peut provoquer d'autre part un échange avec le ligand halogéné de l'intermédiaire **173** d'addition oxydante (Schéma IV-9, mécanisme B, Schéma IV-10). En

effet ceux-ci sont facilement échangés par les anions de type RO^- pour former un complexe Pd-OR **174**. La liaison Pd-O plus polarisée de cet intermédiaire favorise l'étape de transmétallation.¹⁶⁵

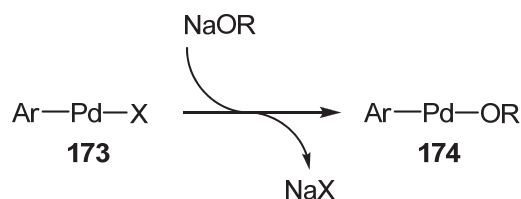


Schéma IV-9 : Echange halogène-alcoolate sur l'intermédiaire d'addition oxydante

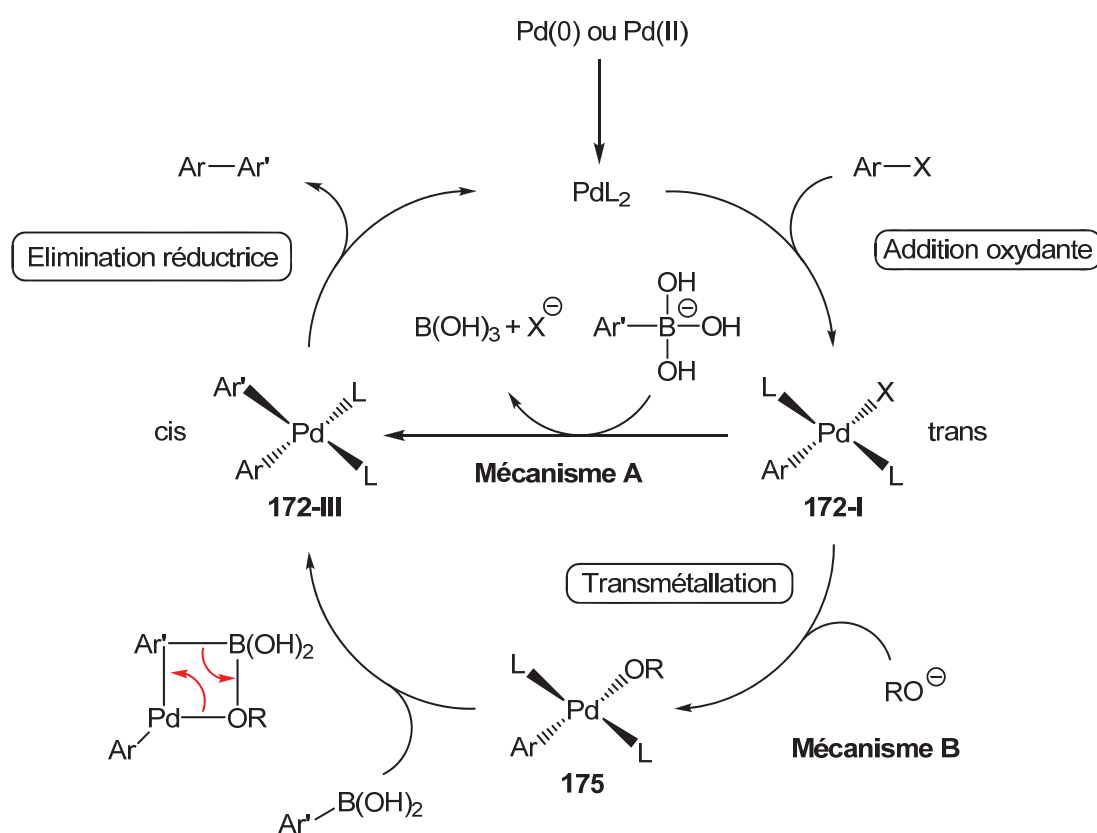


Schéma IV-10 : Illustration du rôle de la base dans le cycle catalytique de la réaction

I.1.4 Transmétallation

La transmétallation, qui peut se résumer à une réaction de substitution nucléophile, peut se dérouler selon deux voies différentes. L'organoborane peut réagir soit avec l'intermédiaire **172-I** issu de l'addition oxydante (voie A **Schéma IV-11**), soit avec le complexe **175** provenant de l'échange de ligand induit par la base (voie B **Schéma IV-11**).

Ainsi le groupement Ar', polarisé δ^- , est transféré sur le palladium par échange avec l'halogène.

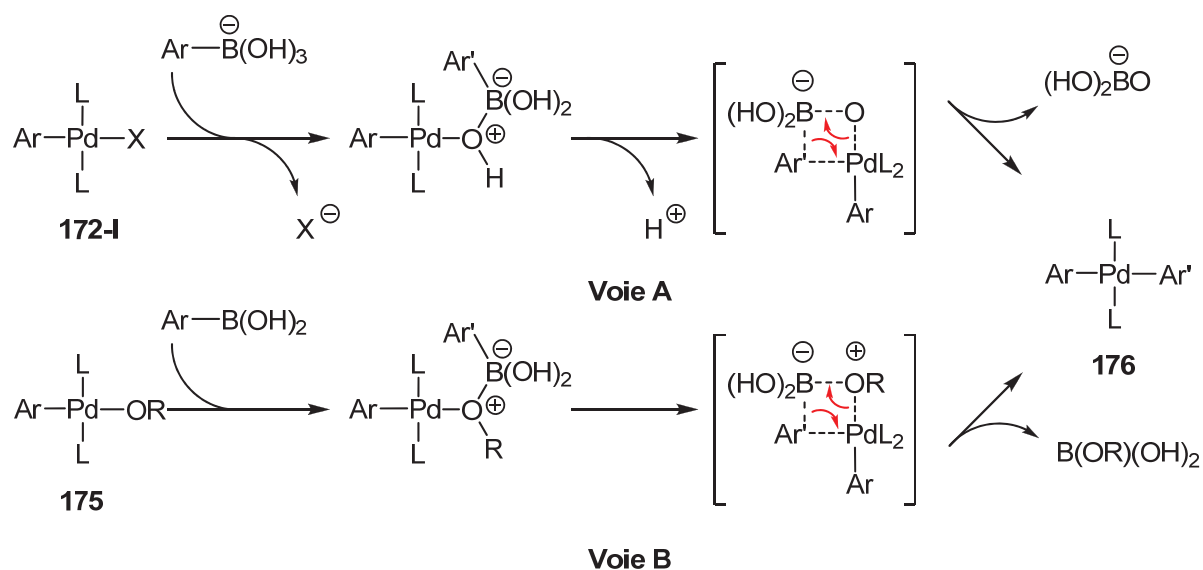


Schéma IV-11 : Etape de transmétallation

L'étape de transmétallation conduit à la formation de l'intermédiaire **176** de formule $\text{Ar-PdL}_2\text{-Ar}'$, sa force motrice tenant de la différence d'électronégativité entre le palladium ($\chi = 2.20$) et l'atome de bore ($\chi = 2.04$).¹⁶¹ Enfin, Maseras *et al.*¹⁶⁶ ont montré par des calculs DFT, un état de transition à 4 centres qui évolue vers le produit de transmétallation *via* un mécanisme concerté, l'étape limitante de la cinétique étant l'insertion du motif aryle sur le palladium.

I.1.5 Elimination réductrice

Durant la dernière étape du cycle catalytique, dont la cinétique est d'ordre 1, le Pd(II) au sein du complexe **176** issu de la transmétallation, est réduit sous la forme de Pd(0) (PdL_2) provoquant ainsi la libération du produit de couplage $\text{Ar-Ar}'$. Cette étape n'a lieu qu'après isomérisation du complexe *trans* **176**, en *cis* **177** (Schéma IV-12).¹⁶⁷

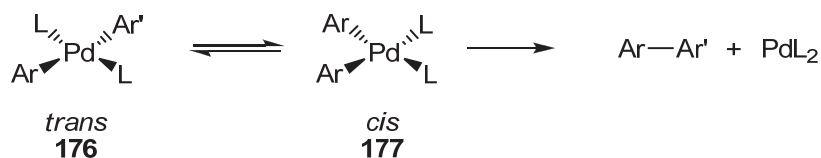


Schéma IV-12 : Isomérisation permettant l'élimination réductrice

Dans le cas d'un complexe *cis*-diarylpalladium, Yamamoto *et al.*¹⁶⁸ ont suggéré que l'élimination réductrice est favorisée par la participation des orbitales π des noyaux aromatiques. L'élimination se fait donc directement à partir du complexe tétra-coordiné (**Schéma IV-13**) contrairement au cas des complexes *cis*-alkylpalladium où l'élimination réductrice ne peut se faire qu'après dissociation des ligands L.

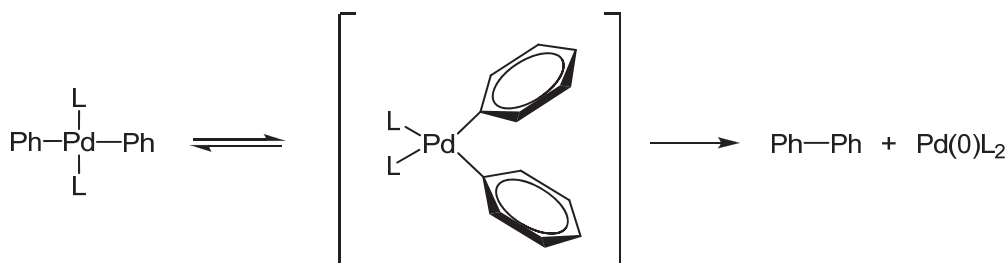


Schéma IV-13 : Participation des orbitales π des noyaux aromatiques

I.1.6 Isomérisation des intermédiaires

Au cours du cycle catalytique, de réactions d'isomérisation permettent le passage entre les complexes *cis* et les isomères *trans* (**Schéma IV-14**). En effet étant donné que les mécanismes de l'addition oxydante et de la transmétallation sont concertés à 3 ou 4 centres les produits de ces étapes doivent avoir une stéréochimie *cis*, or les intermédiaires isolés et caractérisés sont *trans*.^{169,170} Ceci suggère des réactions d'isomérisation entre les complexes **177** et **178** *cis* peu stables qui participent aux étapes du cycle et leurs isomères **176** et **172-I** *trans* plus stables et isolables. La vitesse de ces réactions a donc une forte influence sur la cinétique du cycle catalytique.

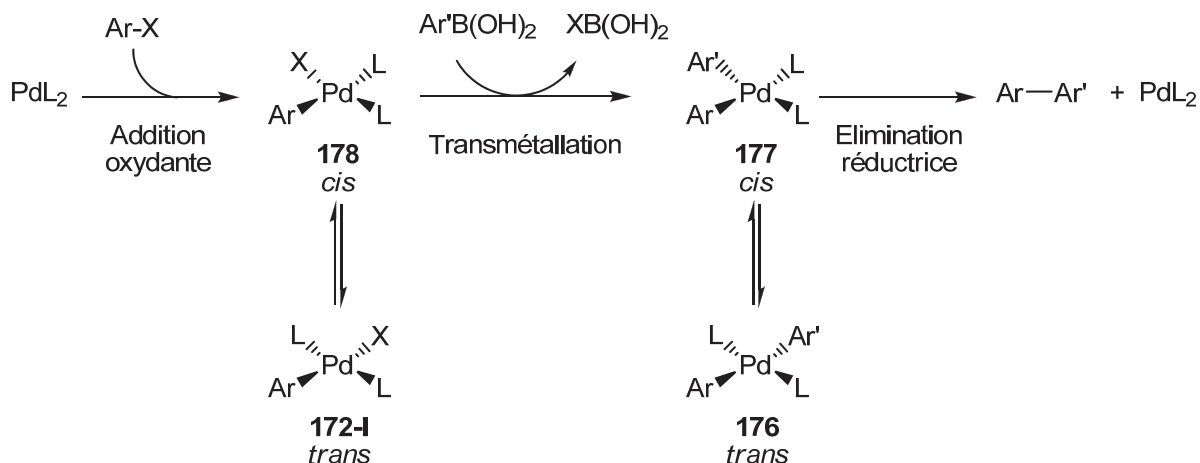


Schéma IV-14 : Réactions d'isomérisation

Casado *et al.*¹⁷¹ ont montré que le mécanisme des réactions d'isomérisation est différent selon la nature du solvant. Dans un solvant apolaire, peu coordinant, l'isomérisation de **178** peut procéder *via* un mécanisme de dissociation qui passe par un intermédiaire tri-coordiné. En revanche dans un solvant fortement coordinant, comme le THF, celui-ci assiste la réaction en favorisant la formation d'intermédiaires penta-coordinés. L'association d'un deuxième complexe de type X-PdL₂-Ar noté [Pd]-X est aussi possible et conduit au même type d'intermédiaires **172-I** (Schéma IV-15).

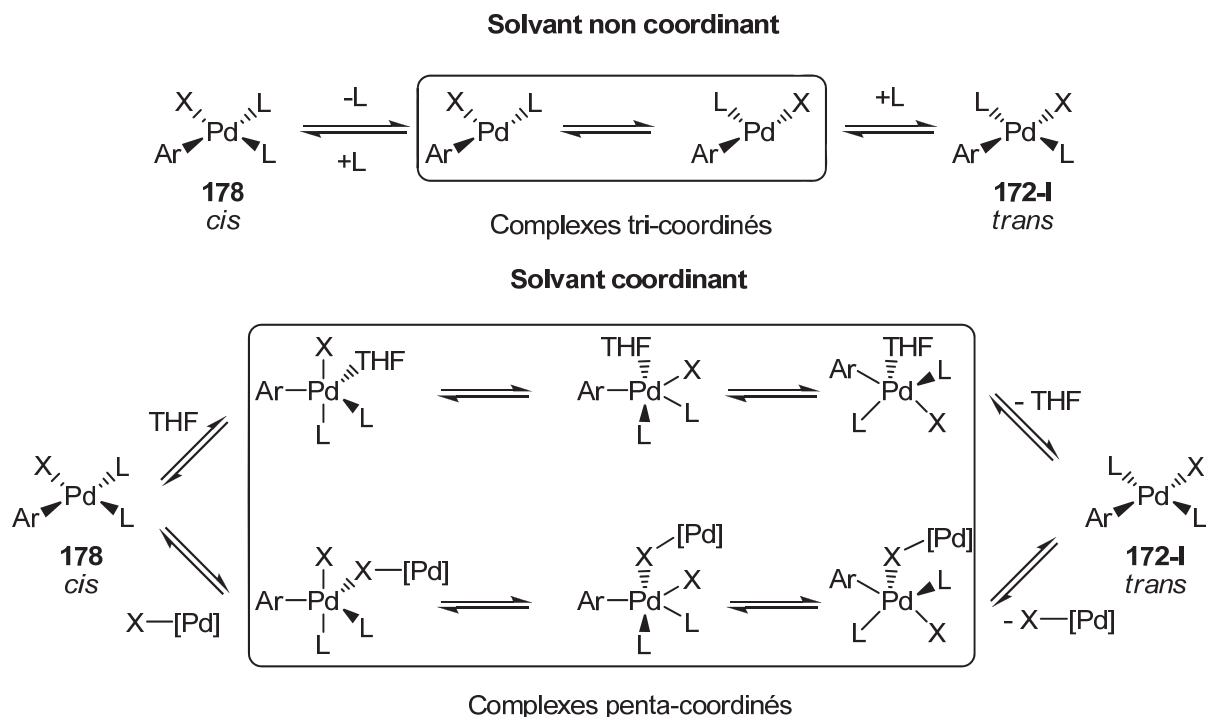


Schéma IV-15 : Mécanisme des réactions d'isomérisation en fonction du solvant

I.2 Synthèse de 1-(β-D-glucopyranosyl)-5-phényle-1,2,3-triazoles 4-substitués

Plusieurs exemples de fonctionnalisation de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués et iodés en position 5 sont décrits dans la littérature^{135,172-174} mais aucun ne fait intervenir de triazole substitué par un sucre. Les conditions utilisées sont très variées en termes de source de palladium, de nature de la base ainsi que du solvant et des conditions de réactionnelles. A la lecture de ces différents exemples, il nous est apparu que l'efficacité de ces réactions de couplage dépend en grande partie de la nature du substrat à fonctionnaliser, de l'encombrement stérique au niveau de l'halogène ainsi que des groupes fonctionnels portés par la molécule. Il a donc été nécessaire de tester différentes conditions parmi toutes celles décrites dans la littérature afin de trouver celles adaptées à notre cas particulier (**Tableau IV-1**).

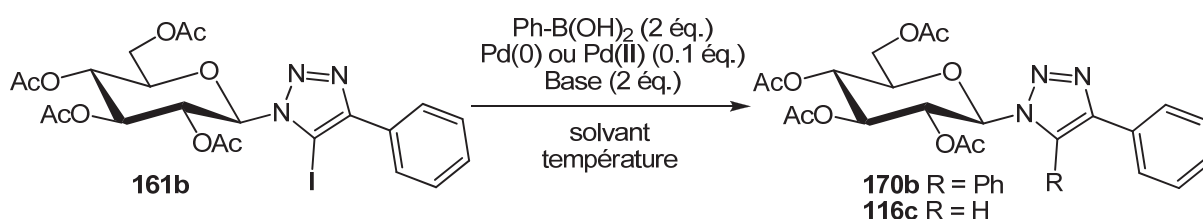


Schéma IV-16 : Couplage de Suzuki-Miyaura dans le cas du iodotriazole glycosylé 161b

Entrée	Catalyseur	Base	Solvant	Température	Temps	Ratio
						170b : 116c
1	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	<i>t</i> BuOK	Dioxane	100°C	16h	28 : 72
2	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	<i>t</i> BuOK	Dioxane	100°C (μOndes)	1h	20 : 80
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	K_3PO_4	Dioxane	100°C	16h	35 : 65
4	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	K_2CO_3	THF	70°C	16h	37 : 63
5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Et_3N	THF	70°C	16h	35 : 65
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_3PO_4	THF	70°C	16h	85 : 15
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Cs_2CO_3	THF	70°C	16h	90 : 10
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_3PO_4	Dioxane	100°C	16h	90 : 10
9*	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_3PO_4	Dioxane	100°C	16h	>95 : 5

*Réaction réalisée en tube de Schlenk

Tableau IV-1 : Conditions testées pour la réaction de Suzuki-Miyaura

Etant donné que les composés iodés sont les plus susceptibles de permettre l'addition oxydante sur le palladium, nous avons choisi le 1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-4-phényl-5-iodo-1,2,3-triazole **161b** comme substrat modèle et avons étudié sa réaction de couplage avec l'acide phénylboronique (**Schéma IV-16**).

Lorsqu'une source de palladium(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, entrées 1 à 5) est utilisée comme pré-catalyseur, une quantité importante de produit **116c** issu de la réduction de la liaison carbone-iode est isolée en fin de réaction. Nous avons vu dans le chapitre III qu'en milieu basique aqueux l'atome d'iode pouvait être substitué par un proton. Pour nos essais en milieu organique la présence d'eau résiduelle dans les solvants ou les réactifs ne peut pas être exclue et pourrait permettre la réaction parasite de protonation donnant **116c**. D'autre part, Zask *et al.*¹⁷⁵ ont montré que les halogénures d'aryle réagissent avec les bases de type alcoolate en présence de palladium pour conduire à la formation des produits réduits correspondants. C'est dans le cas où *t*BuOK est utilisé comme base que le produit réduit est formé de façon prépondérante (entrées 1 et 2). Toutefois le même phénomène est observé avec d'autres types de base (entrées 3 à 5). Ceci suggère que les deux processus sont impliqués dans la formation du 5-prototriazole **116c**. Les autres paramètres (température, solvant) de la réaction semblent ne pas avoir d'influence significative sur la nature du produit d'arrivée (produit de couplage **170b** ou 5-prototriazole **116c**). L'utilisation des micro-ondes conduit sensiblement au même résultat que les conditions thermiques classiques (entrée 2) et les différents solvants testés ne font pas varier la proportion de produit de couplage obtenue.

La source de palladium apparaît comme le principal paramètre influant cette réaction. Lorsque du palladium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, entrées 6 à 9) est utilisé comme pré-catalyseur, la quantité de produit réduit formée diminue significativement au profit du produit de couplage largement majoritaire. Encore une fois, les autres paramètres ne semblent pas avoir d'effets significatifs. Finalement, c'est l'emploi du tube de Schlenk (entrée 9), qui permet de réaliser la réaction dans conditions plus inertes, qui a conduit à la disparition quasi complète du produit de réduction. En effet, dans ce cas le produit de couplage est isolé avec un rendement quasiment quantitatif et l'analyse par spectrométrie de masse du mélange brut réactionnel ne montre pas la présence du produit réduit.

Une fois les conditions optimales trouvées pour le couplage sur le dérivé iodé **161b**, celles-ci ont été appliquées au composé bromé **163b** qui a conduit au produit de couplage **170c** avec un rendement de 89% (**Tableau IV-2**), les 11% restant correspondant au 5-

prototriazole **116i**. Enfin les composés substitués en position 5 par un noyau phényle ont été synthétisés à partir des précurseurs iodés **161a** et **161e** (Schéma IV-17).

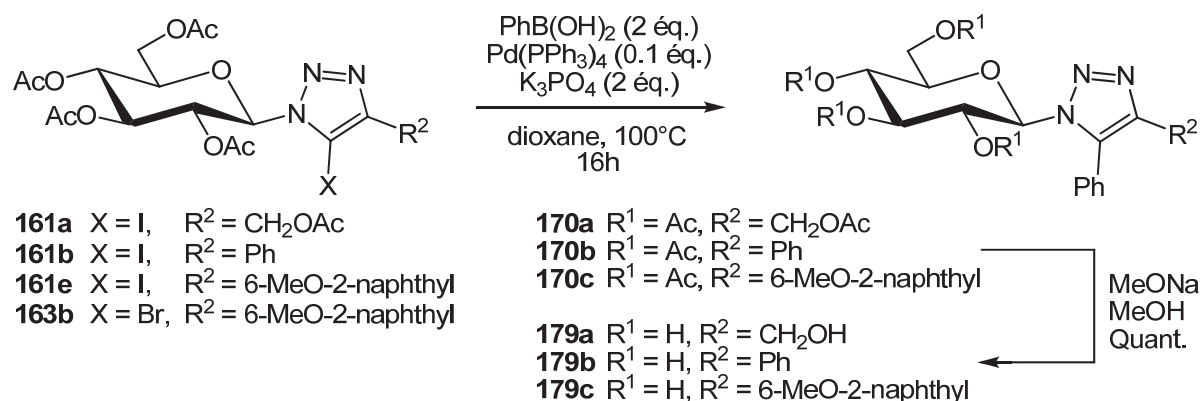


Schéma IV-17 : Couplages par réaction de Suzuki-Miyaura en conditions optimisées

Composé 5-halogéné		Produit de couplage	Rendement (%)
X	R ²		
I	CH ₂ OAc	170a	94
I	Ph	170b	95
I	6-MeO-2-naphthyl	170c	96
Br	6-MeO-2-naphthyl	170c	89

Tableau IV-2 : Rendements des réactions de Suzuki-Miyaura en conditions optimisées

Les produits de couplage **170a-c** ont ensuite été déprotégés dans les conditions de Zemplén classiques, avec des rendements quantitatifs, pour conduire aux composés **179a-c** et être ensuite testés comme inhibiteurs de la GP.

II. Réaction de Sonogashira

La formation de liaison de type Csp²-Csp par couplage pallado-catalysé entre un aryle halogéné et un acétylure métallique a été assez largement étudiée durant les trente dernières années, depuis les études de Heck¹⁷⁶ et Cassar¹⁷⁷ en 1975 (Schéma IV-18). Au cours des dernières décennies, les alcynylations catalysées par le palladium se sont révélées être la méthode la plus fiable pour la synthèse d'alcynes disubstitués.

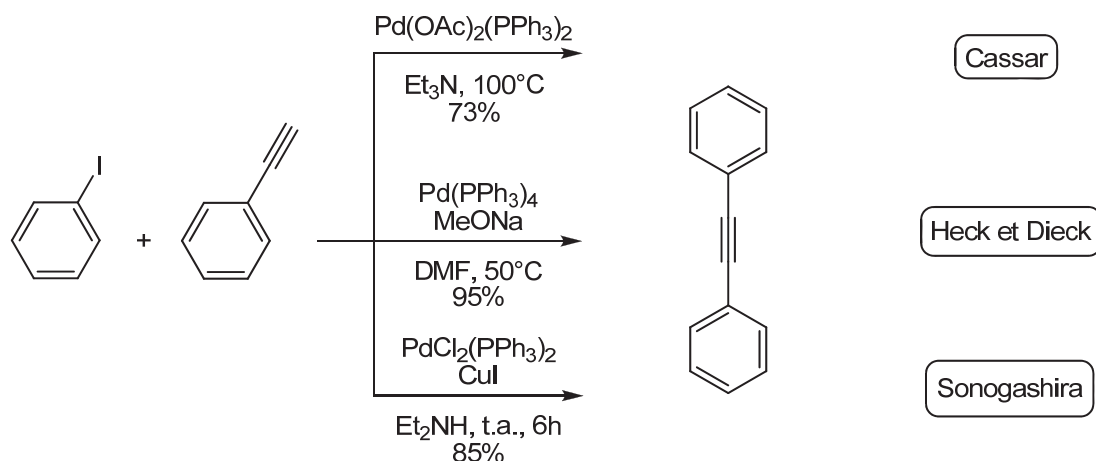


Schéma IV-18 : Conditions des couplages de Cassar, Heck et Dieck ou Sonogashira

A l'heure actuelle, la réaction la plus communément utilisée est un hybride entre le couplage de Castro-Stephens¹⁷⁸ catalysé par le cuivre et la version appliquée aux alcynes de la réaction de Heck.¹⁷⁹ Cette combinaison des deux méthodologies, appelée couplage de Sonogashira,¹⁸⁰ a été reportée pour la première fois en 1975 après que les auteurs aient observé que l'ajout d'une quantité catalytique de cuivre(I) accélère la réaction alors réalisable à température ambiante (Schéma IV-18).

II.1 Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée au cuivre

Bien que certains points du mécanisme de la réaction de Sonogashira restent encore inconnus, les cycles proposés impliquent deux sous-cycles indépendants. Un premier cycle (cycle A, Schéma IV-19) comporte les étapes classiques des couplages pallado-catalysés (addition oxydante, transmétallation et élimination réductrice). Le second cycle, quant à lui (cycle B, Schéma IV-19) fait intervenir la formation d'un acétylure de cuivre(I) **181-II**.

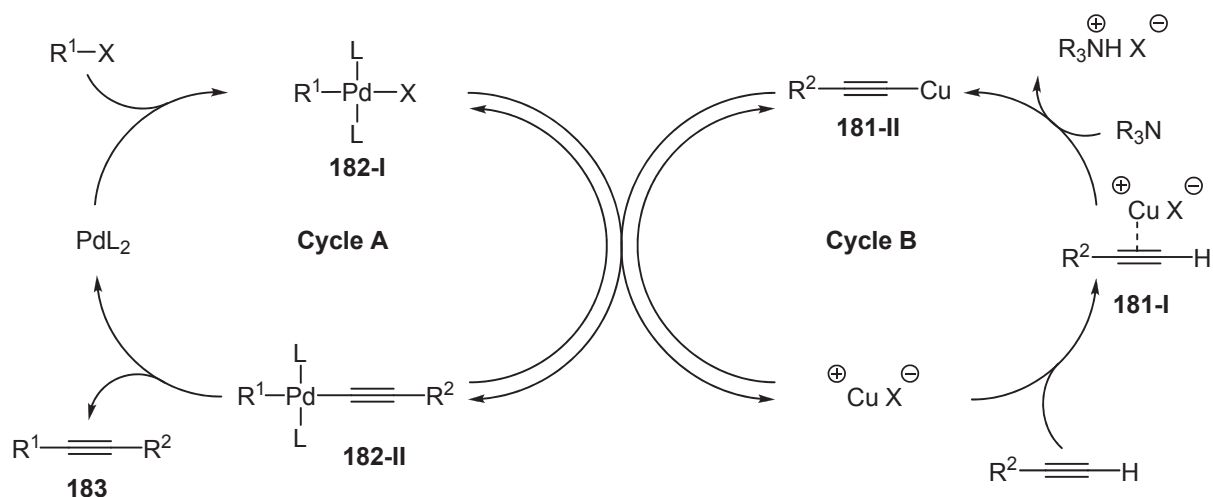


Schéma IV-19 : Cycles catalytiques de la réaction de Sonogashira

II.1.1 Formation de l'espèce active

Comme pour tous les couplages pallado-catalysés, la première étape du cycle est la formation de l'espèce active $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ à partir du pré-catalyseur. Dans le cas où la source de palladium est de degré d'oxydation (0), l'espèce catalytique est formée par une réaction de dissociation des ligands pour conduire à un complexe à 14 ou 16 électrons. Dans le cas d'une source de palladium au degré d'oxydation (II) comme $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, la réduction peut se faire par l'alcyne comme cela a été initialement proposé par Heck et Dieck¹⁷⁶ en 1975. Ce processus conduit à une espèce active à 16 électrons neutre (185) ou anionique¹⁸¹ (186) (Schéma IV-20).

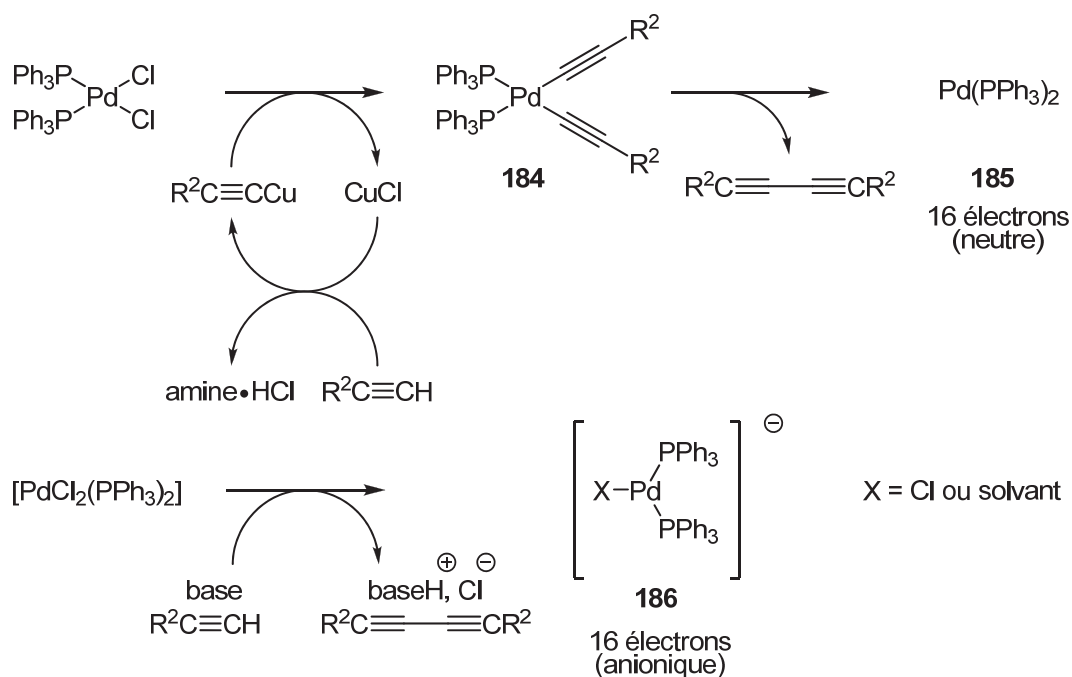


Schéma IV-20 : Réduction du Pd(II) par un alcyne

La majorité des couplages de Sonogashira en présence de cuivre se font avec un large excès d'amine comme base. Buchwald *et al.*¹⁸² ont démontré que cette amine joue un rôle important dans l'activation du catalyseur. En effet ils proposent un mécanisme dans lequel une espèce mono-coordinée PdL (**187**) est formée par un processus de σ -complexation-déhydropalladation suivi d'une élimination réductrice (**Schéma IV-21**).

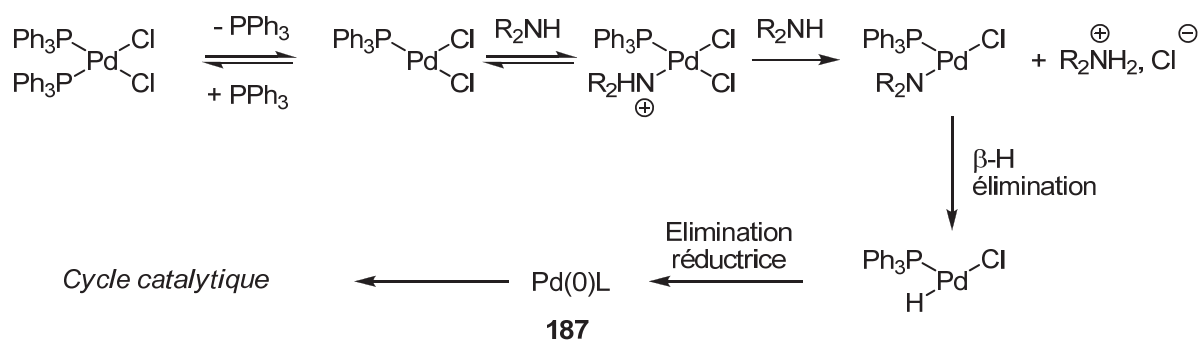


Schéma IV-21 : Rôle de la base dans la formation de l'espèce active

II.1.2 Cycle catalytique

La première étape d'addition oxydante procède, comme dans le cas de la réaction de Suzuki-Miyaura, par un mécanisme concerté impliquant un intermédiaire à trois centres, pour conduire à un complexe *trans*- σ -palladium(II) stable **188** (**Schéma IV-22**).

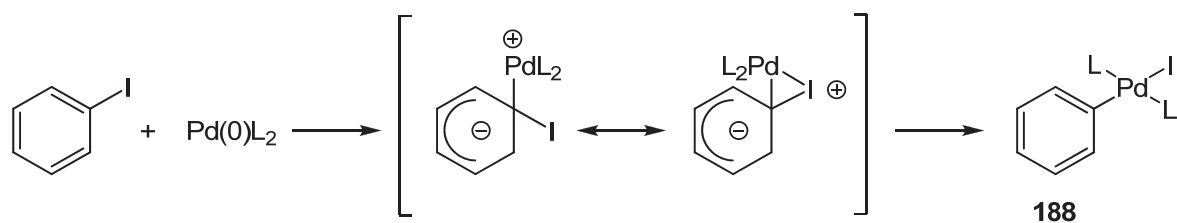


Schéma IV-22 : Mécanisme d'addition oxydante

La deuxième étape est un transfert intermoléculaire du ligand alcyne du cuivre sur le palladium. Cette transmétallation semble procéder *via* la formation d'intermédiaires bimétalliques dont les différentes structures sont en équilibre (**Schéma IV-23**).¹⁸³

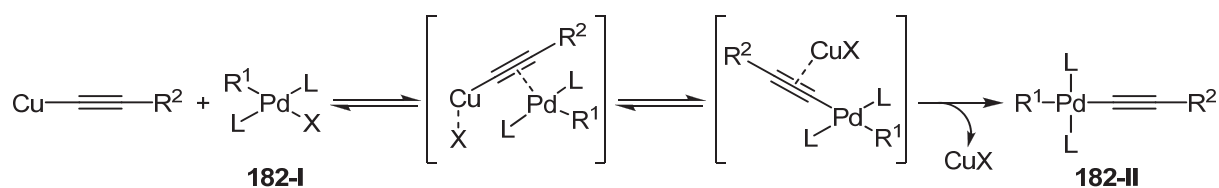


Schéma IV-23 : Transfert de l'alcyne du cuivre vers le palladium

Cette étape est suivie de l'élimination réductrice sur l'intermédiaire **182-II** pour conduire au produit de couplage **183** *via* deux mécanismes plausibles. Le premier implique une dissociation-association d'un ligand L du palladium qui conduit à une isomérisation *trans-cis* permettant l'élimination réductrice (**Schéma IV-24**).¹⁸³

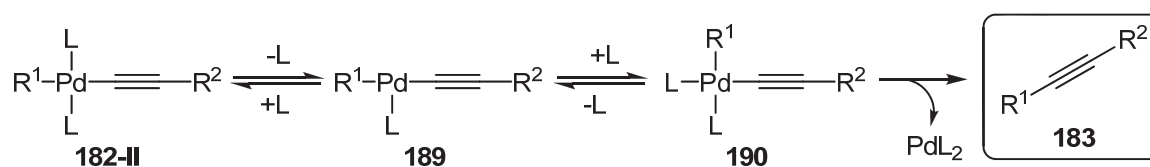


Schéma IV-24 : Isomérisation *trans-cis* via dissociation et association d'un ligand L

Dans le deuxième mécanisme, la réaction d'isomérisation *trans-cis* de l'intermédiaire **182-II** se fait par le biais d'une série d'équilibres où l'alcyne s'échange entre le palladium et le cuivre (**Schéma IV-25**).¹⁸³ La nature des intermédiaires de cette isomérisation qui peuvent être neutres (**193**) ou cationiques (**191** et **192**) reste à démontrer.

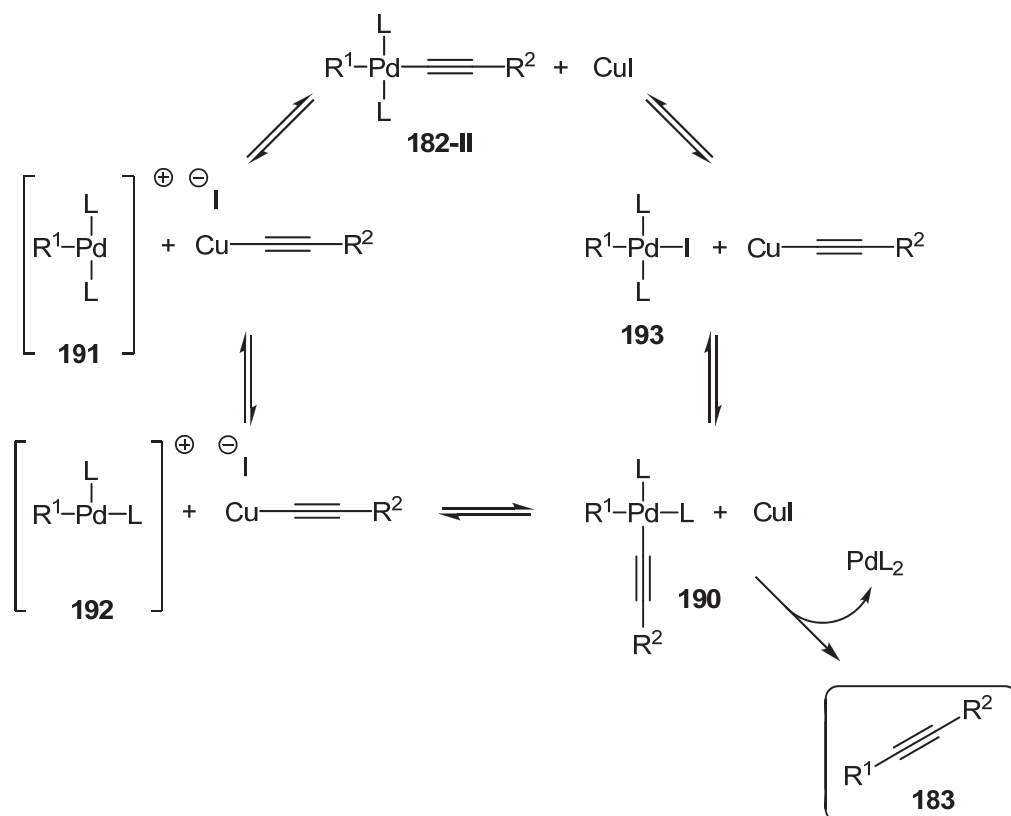


Schéma IV-25 : Isomérisation *trans-cis* via l'échange de l'alcyne entre le palladium et le cuivre

Certains points du mécanisme de la réaction de Sonogashira ne sont pas démontrés, et si par exemple la nature exacte de l'espèce catalytique reste floue, il a été montré que des complexes mono-coordinés Pd(PR₃) peuvent se former à cause de l'encombrement des phosphines. Il a aussi été suggéré que des complexes anioniques tri- et penta-coordinés [Pd(OAc)(PPh₃)₂]⁻ et [ArPdX(OAc)(PPh₃)₂]⁻ du palladium pouvaient être actifs au cours des étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice respectivement.¹⁸⁴ Enfin, comme pour la réaction CuAAC, la formation du produit issu du couplage de Glaser représente un inconvénient de cette réaction. Pour éviter la formation de ce produit, une méthodologie sans cuivre a été mise au point pour le couplage de Sonogashira.

II.2 Mécanisme de la réaction de Sonogashira sans cuivre

Le mécanisme de cette variante est encore moins bien connu que pour la version avec cuivre. La principale différence entre les deux processus réside dans l'étape d'insertion de l'alcyne sur le complexe de palladium. La base ne peut pas déprotoner la position terminale de l'alcyne sans une complexation préalable de celui-ci avec l'intermédiaire **182-I** issu de l'addition oxydante¹⁸⁵ (Schéma IV-26, cycle de gauche). Cependant, Ljungdahl *et al.*¹⁸⁶ ont

montré que la formation du complexe cationique **195** peut s'effectuer par le biais d'un échange entre l'halogène et la base qui joue alors le rôle de ligand. Le palladium électro-déficient permet alors d'activer la déprotonation (**Schéma IV-26**, cycle de droite).

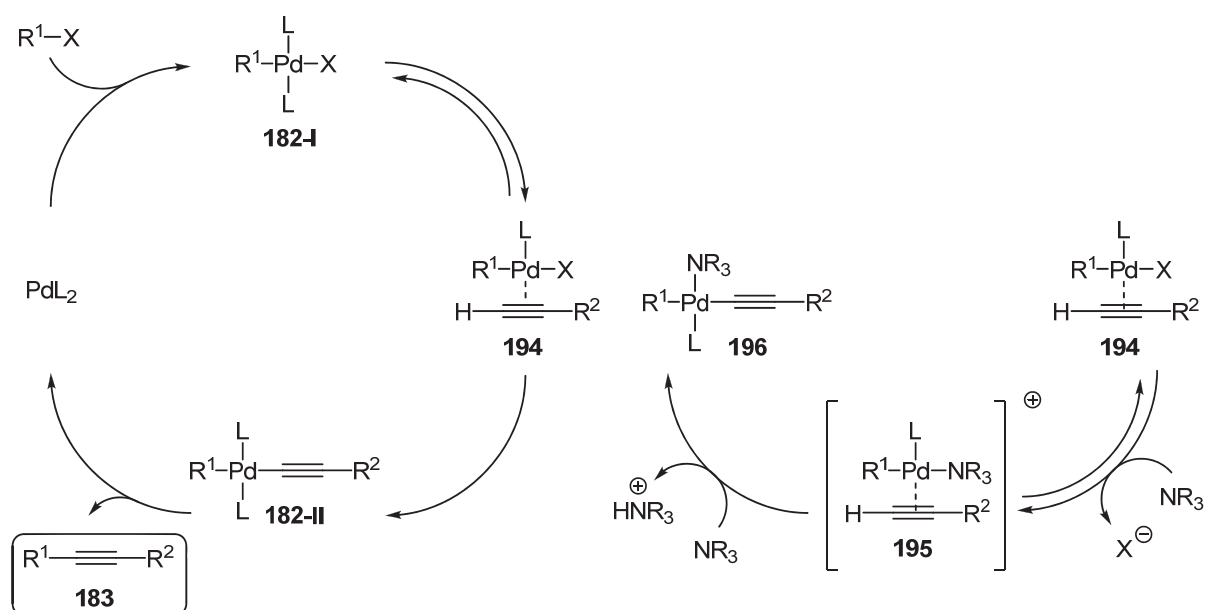


Schéma IV-26 : Mécanisme sans cuivre *via* la déprotonation de l'alcyne

Le deuxième mécanisme proposé par Heck¹⁷⁶ fait intervenir une étape de carbopalladation sur la triple liaison de l'alcyne conduisant au *syn*-adduit **197**. Cette étape est suivie d'une β -H élimination pour conduire au produit de couplage **183** (**Schéma IV-27**).

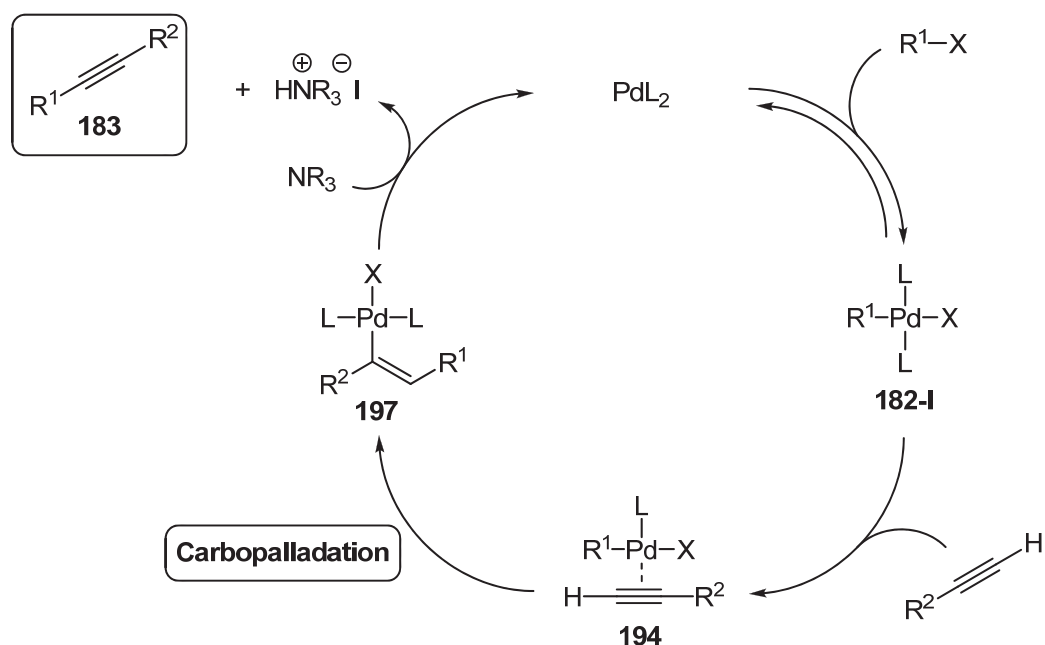


Schéma IV-27 : Mécanisme sans cuivre *via* une carbopalladation de l'alcyne

II.3 Synthèse de 1-(β -D-glucopyranosyl)-5-alcynyle-1,2,3-triazoles 4-substitués par couplage de Sonogashira

Comme pour la réaction de Suzuki-Miyaura, la diversité des conditions réactionnelles trouvées dans la littérature, laisse à penser qu'une étude au cas par cas est nécessaire afin de trouver les conditions optimales en fonction du substrat halogéné de départ. Nous avons utilisé comme modèles le 1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-4-phényl-5-iodo-1,2,3-triazole **161b** ainsi que le 1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(6-méthoxy-2-naphthyl)-5-bromo-1,2,3-triazole **163b**, et avons étudié leur réaction de couplage avec le phénylacétylène pour mettre au point les conditions de la réaction (Schéma IV-28).

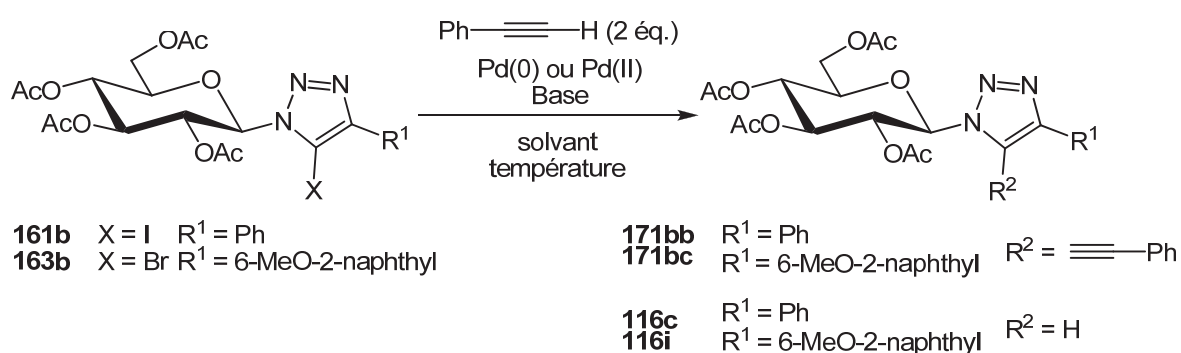


Schéma IV-28 : Synthèse de glucosyl-triazoles trisubstitués par couplage de Sonogashira

Entrée	X	Système catalytique	Base	Solvant	Température Temps	Ratio 171 : 116
1	I	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.1 éq.) CuI (0.2 éq.) PPh ₃ (0.1 éq.)	Et ₃ N (5 éq.)	DMF	100°C (μ Ondes) 1h	8 : 92
2	I	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.1 éq.) CuI (0.2 éq.) PPh ₃ (0.1 éq.)	Et ₃ N (1.5 éq.)	DMF	100°C 16h	5 : 95
3	I	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.1 éq.)	Et ₃ N (1.5 éq.)	CH ₃ CN	80°C 16h	4 : 96
4	I	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.1 éq.)	K ₂ CO ₃ (1.5 éq.)	THF	80°C 16h	0 : 100
5	I	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.1 éq.)	K ₂ CO ₃ (1.5 éq.)	THF	50°C 16h	Produit de départ
6	I	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.1 éq.)	K ₂ CO ₃ (1.5 éq.)	THF	t.a. 16h	Produit de départ
7*	I	Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 éq.)	Et ₃ N (1.5 éq.)	THF	80°C 16h	30 : 70
8	I	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05 éq.) CuI (0.1 éq.)	Et ₃ N (1.5 éq.)	THF	80°C 16h	45 : 55
9*	I	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05 éq.) CuI (0.1 éq.)	Et ₃ N (1.5 éq.)	THF	80°C 16h	67 : 33
10*	I	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05 éq.) CuI (0.1 éq.)	K ₃ PO ₄ (1.1 éq.)	THF	80°C 16h	93 : 7
11*	Br	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05 éq.) CuI (0.1 éq.)	Et ₃ N (1.5 éq.)	THF	80°C 16h	Produit de départ
12*	Br	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05 éq.) CuI (0.1 éq.)	K ₃ PO ₄ (1.5 éq.)	THF	80°C 16h	Produit de départ
13*	Br	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05 éq.) CuI (0.1 éq.)	K ₃ PO ₄ (1.1 éq.)	THF	80°C 16h	Pas de conversion

*Réaction réalisée en tube de Schlenk

Tableau IV-3 : Optimisation des conditions pour le couplage de Sonogashira

Même si la littérature indique que l'utilisation de PdCl₂(PPh₃)₂ permet l'obtention du produit de couplage avec un très bon rendement,¹⁷² tout comme pour la réaction de Suzuki-Miyaura, l'emploi d'une source de palladium de degré d'oxydation (II) (entrées 1 à 6) conduit, pour les couplages testés, à la formation, de manière quasi quantitative, du produit **116** issu de la réduction de la liaison carbone-iodé et ce indépendamment des variations effectuées sur les autres paramètres de la réaction.

En revanche lorsqu'une source de palladium(0) est utilisée (Pd(PPh₃)₄) (entrées 7 à 10), le produit de couplage **171** est majoritairement formé. Les conditions sans cuivre testées¹⁸⁷ (entrée 7) ont conduit à la formation du produit de couplage **171** avec un rendement de 30%, augmenté à 45% dans les mêmes conditions en présence de 10% mol. de CuI (entrée 8).

Cependant le produit réduit **116** toujours formé malgré des conditions réactionnelles anhydres, laisse penser que le dérivé iodé est peut-être trop réactif avec pour conséquence une cinétique d'addition oxydante trop rapide par rapport à la vitesse des autres étapes du cycle catalytique. Ceci résulterait en une accumulation de l'intermédiaire **182-I** Ar-Pd-I qui serait susceptible de conduire au 5-prototriazole **116** par une réaction parasite favorisée par la concentration élevée de cet intermédiaire. Nous avons par conséquent appliqué les mêmes conditions sur le dérivé bromé **163b** (entrées 11 à 13), mais dans ce cas là, aucune conversion du produit de départ n'est observée, ce qui suggère que le palladium ne peut pas s'insérer dans la liaison carbone-brome. L'influence de la nature de la base a aussi été examinée. Le remplacement de la triéthylamine par une base minérale (K_3PO_4 , entrée 10) a conduit au produit de couplage **171** avec un très bon rendement (93%). Les meilleures conditions ont été appliquées au dérivé bromé **163b** (entrée 13) mais aucune conversion du produit de départ n'a été observée. Ces résultats concernant le composé bromé **163b** suggèrent que l'étape d'addition oxydante n'a pas lieu dans ces conditions réactionnelles.

Une fois les conditions optimales déterminées, nous les avons appliquées aux dérivés iodés des triazoles 4-substitués par les motifs acétoxyméthyle (**161a**) phényle (**161b**) et 6-méthoxy-2-naphthyle (**161e**) pour les coupler avec différents alcynes (Schéma IV-29, Tableau IV-4).

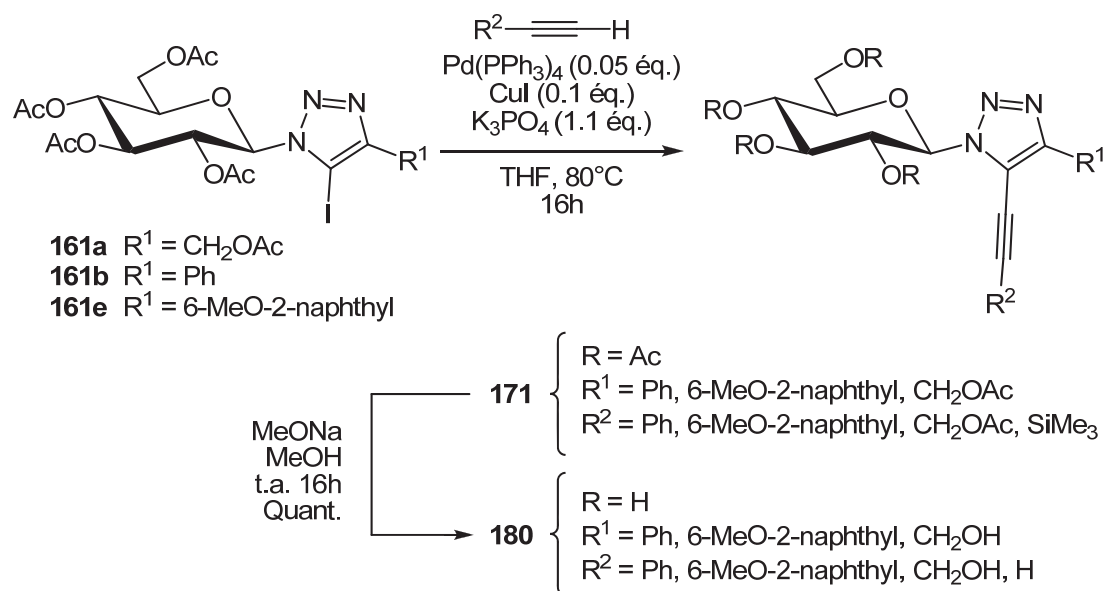


Schéma IV-29 : Composés 5-alcynyle synthétisés par réaction de Sonogashira

Produit	R ¹	R ²	Rendement (%)
171aa	CH ₂ OAc	CH ₂ OAc	49
171ab	CH ₂ OAc	Ph	87
171ac	CH ₂ OAc	6-MeO-2-naphthyl	86
171ad	CH ₂ OAc	SiMe ₃	73
171bb	Ph	Ph	93
171ca	6- MeO-2-naphthyl	CH ₂ OAc	45
171cb	6- MeO-2-naphthyl	Ph	92
171cc	6- MeO-2-naphthyl	6-MeO-2-naphthyl	71
171cd	6- MeO-2-naphthyl	SiMe ₃	72

Tableau IV-4 : Rendements des couplages de Sonogashira

D'une manière générale, lorsque les dérivés iodés sont mis en réaction avec des alcynes aromatiques (Ph et 6-MeO-2-naphthyle), le produit couplé **171** est obtenu avec de bons rendements (71-93%) et la formation du produit réduit **116** correspondant est limitée. Des résultats satisfaisants sont obtenus également avec le triméthylsilylacétylène (rendements 73 et 72%), bien que le groupement silyle soit en partie hydrolysé lors de la réaction, probablement du fait des conditions basiques associées au chauffage. En revanche, l'acétate de propargyle s'est révélé être un mauvais partenaire pour la réaction de couplage (rendements 45 et 49%). D'une manière générale, les alcynes substitués par des groupements électro-attracteurs sont de mauvais nucléophiles dans la réaction d'alcynylation de Sonogashira et il ne semble pas exister de solution pour contourner cette faible réactivité si ce n'est l'emploi des dérivés métalliques correspondants où le proton de l'alcyne est substitué par un atome de zinc ou d'étain par exemple.¹⁸⁸

III. Réaction de Heck

La réaction de couplage pallado-catalysé rapportée la première fois indépendamment par Heck¹⁷⁹ et Mizoroki¹⁸⁹ au début des années 1970 permet la formation d'une liaison Csp²-Csp² entre un halogénure d'aryle ou de vinyle et un alcène. Elle a été reportée pour la première fois indépendamment par Heck¹⁷⁹ et Mizoroki¹⁸⁹ au début des années 1970.

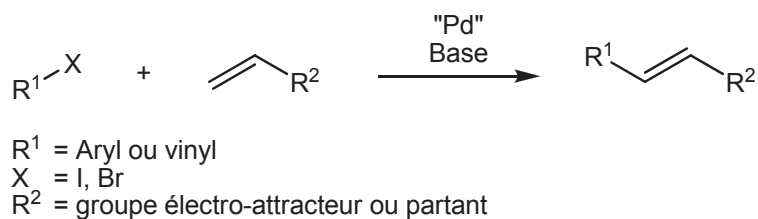


Schéma IV-30 : Réaction de Heck

Le mécanisme de cette réaction (**Schéma IV-31**) débute, comme pour les autres couplages décrits, par une addition oxydante du dérivé halogéné sur le palladium(0). Cette étape est suivie d'une association puis insertion de l'alcène sur le complexe métallique (**198-II**), avant que le produit de couplage **199** soit libéré *via* une étape de β -H élimination sur l'intermédiaire **198-III**.

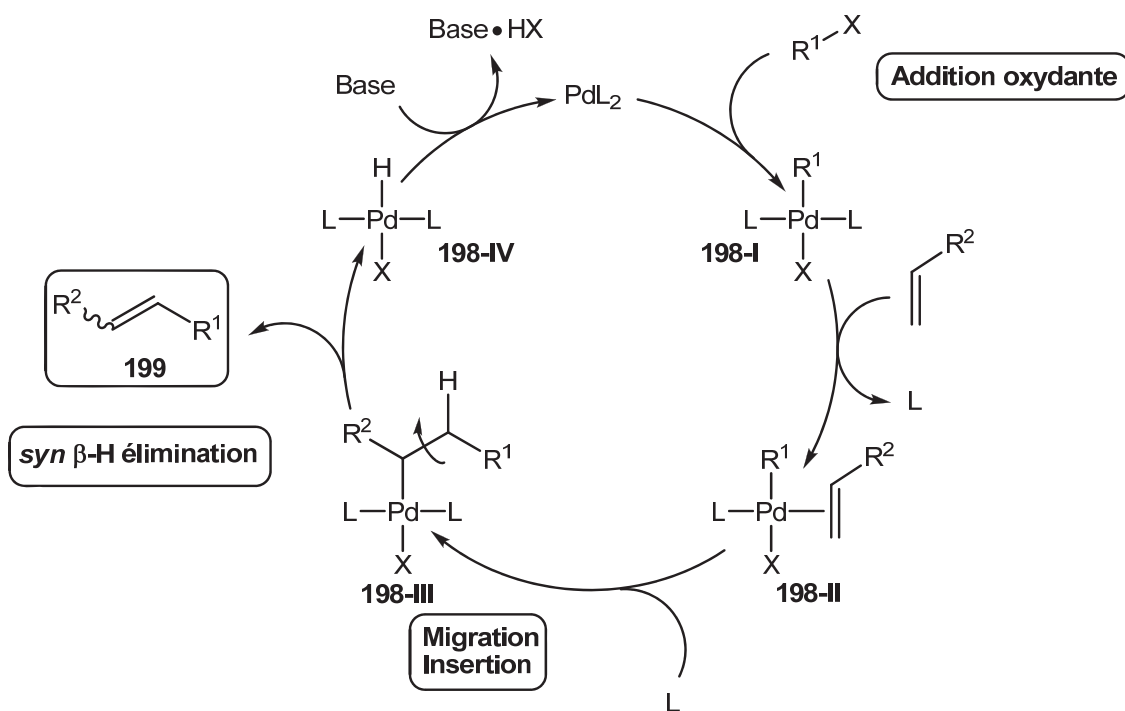


Schéma IV-31 : Mécanisme de la réaction de Heck

Nous avons tenté d'appliquer des conditions réactionnelles trouvées dans la littérature pour le couplage de iodotriazoles avec des alcènes électro-appauvris^{172,190} en y ajoutant les modifications nécessaires, déduites par l'optimisation des conditions de couplages de Suzuki-Miyaura et de Sonogashira. Cependant aucune des conditions testées n'a permis d'obtenir le produit de couplage **199**. C'est le produit réduit **116** qui est formé dans tous les cas de manière quasi-quantitative.

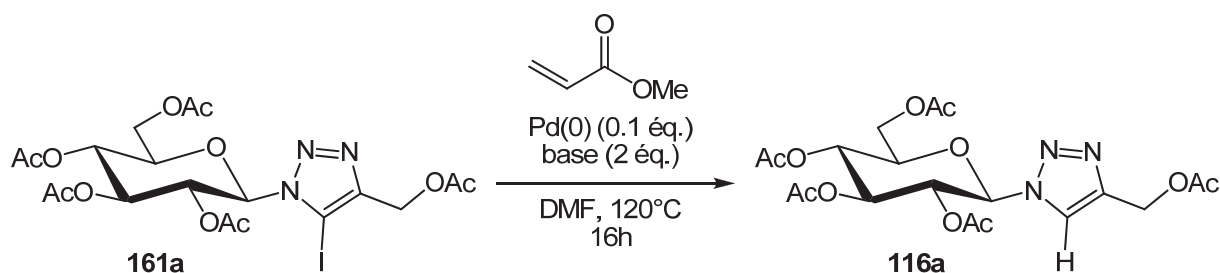


Schéma IV-32 : Couplage de Heck testé sur un triazole 5-iodé

Entrée	Catalyseur	Additif	Base
1	Pd(PPh ₃) ₄	--	K ₃ PO ₄
2	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	K ₃ PO ₄
3	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	NaHCO ₃
4	Pd ₂ dba ₃	<i>n</i> Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	NaHCO ₃
5	Pd ₂ dba ₃	<i>n</i> Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	Cs ₂ CO ₃

Tableau IV-5 : Conditions testées pour le couplage de Heck

Nous avons choisi l'acrylate de méthyle comme partenaire du iodotriazole car cet alcène est un substrat type dans les couplages de Heck. L'utilisation de Pd(PPh₃)₄ (entrées **1** à **3**) n'a donné aucun résultat même associé au bromure de tétrabutylammonium que Jeffery²⁹ a rapporté comme ayant un effet positif sur cette réaction de couplage. Cependant, après traitement et purification du produit de la réaction correspondant à l'entrée 1 nous avons isolé un autre produit que le 5-prototriazole **116a** avec un rendement de 10%. L'analyse par spectrométrie de masse (**Figure IV-1**) a révélé que ce produit, qui montre le massif isotopique caractéristique du palladium, correspondait à l'intermédiaire **198-I** issu de l'addition oxydante (**Figure IV-2**). Ce complexe est probablement de configuration *trans*, car plus stable. Ceci a été confirmé avec l'analyse RMN du proton (**Figure IV-3**) montrant bien 30 protons aromatiques ainsi que l'absence du pic caractéristique du proton H-5 du triazole à 7.78 ppm.¹⁹¹ L'analyse des multiplicités ainsi que des constantes de couplages associées aux expériences RMN 2D ont permis d'attribuer les signaux des protons et de confirmer la structure chaise, habituelle pour ces composés, du cycle pyranose. Enfin le spectre RMN ¹H montre aussi un dédoublement des deux protons méthyléniques en α de la position 4 du triazole. Ceci suggère que la rotation au niveau de la liaison carbone anomère–azote est bloquée et que la présence d'un groupement aromatique en position 5 rend ces deux protons

diastéréotopiques car ils ne subissent pas de la même façon l'influence de son cône d'anisotropie.

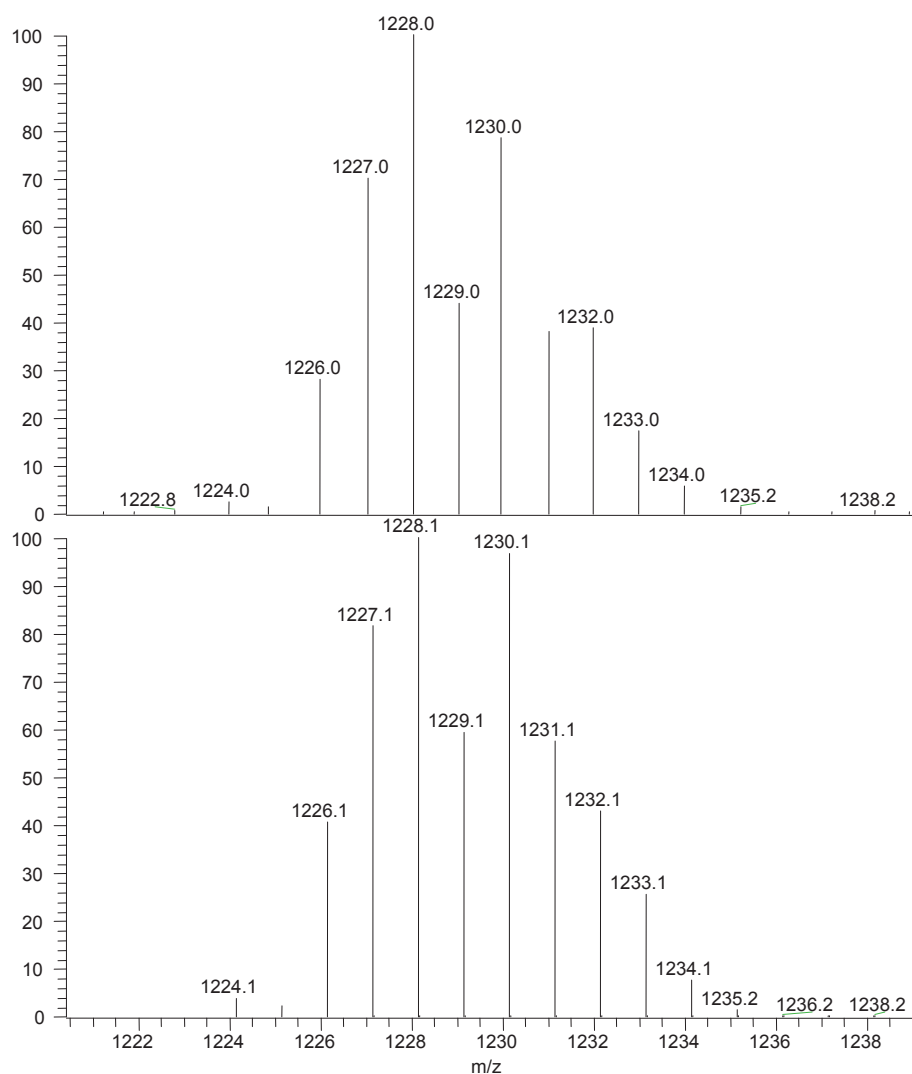


Figure IV-1 : Massifs isotopiques expérimental (haut) et théorique (bas) du complexe palladié 200

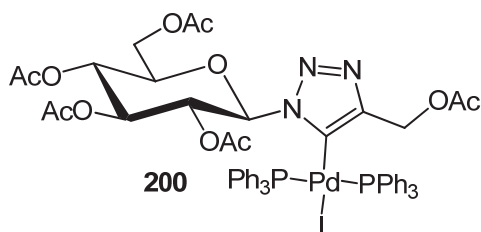


Figure IV-2 : Intermédiaire d'addition oxydante isolé en fin de réaction

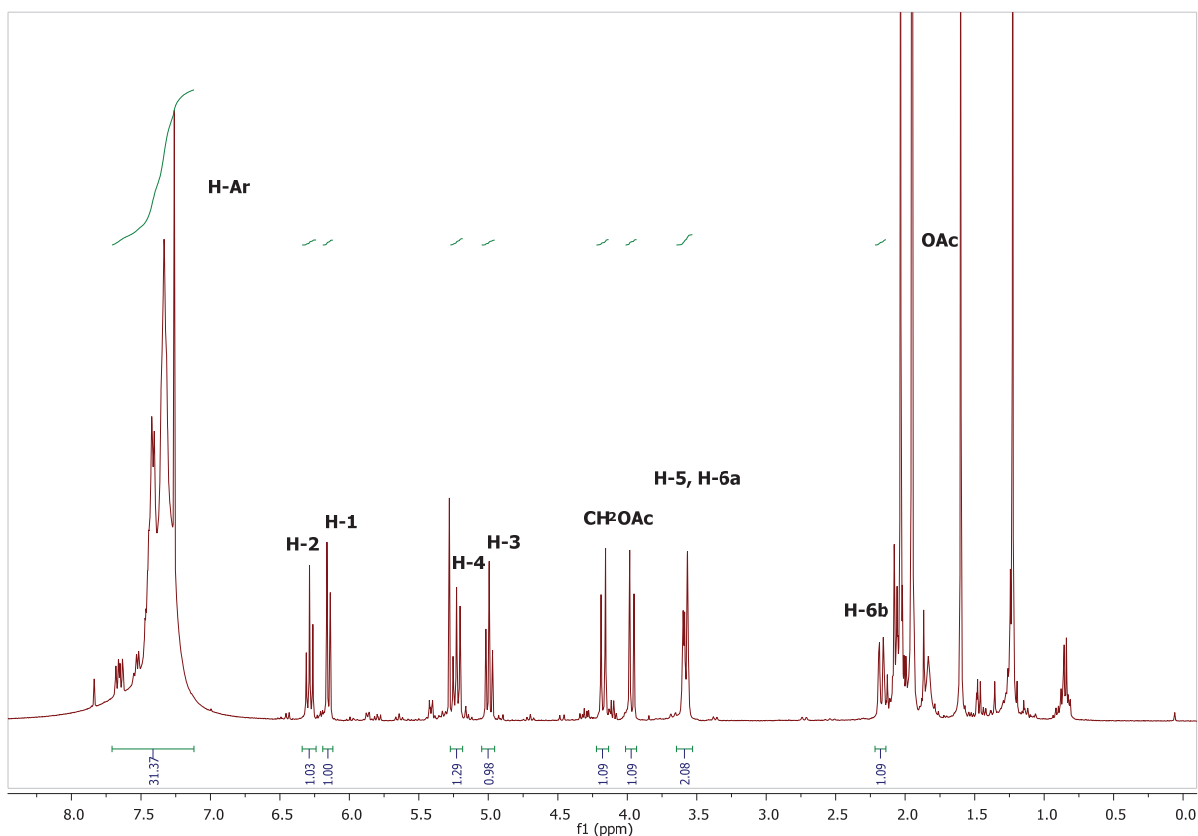


Figure IV-3 : RMN ^1H de l'intermédiaire 200

Le fait que le complexe **200** ait résisté au traitement et à la purification sur gel de silice prouve qu'il est extrêmement stable. De plus la quantité isolée correspond à la charge de palladium utilisée, ce qui signifie que l'étape d'addition oxydante a bien eu lieu mais que la stabilité de cet intermédiaire a bloqué le cycle catalytique. L'insertion de l'alcène sur le complexe métallique pour conduire à l'intermédiaire **198-II** nécessite la dissociation d'un ligand L du palladium.¹⁹² Nous avons donc tenté d'utiliser du Pd_2dba_3 (entrées 4 et 5) dans l'espoir qu'une meilleure capacité des ligands dibenzylidène acétone à se dissocier du métal faciliterait cette étape d'insertion. Malheureusement ceci n'a eu aucun effet, pas plus que l'utilisation d'une base plus forte telle que le carbonate de césium (entrée 5).

IV. Fonctionnalisation des triazoles 1,4,5-trisubstitués après l'étape de couplage

Les couplages au palladium décrits précédemment nous ont permis de fonctionnaliser les triazoles en position 5 par des groupements aromatiques encombrants (phényle, 6-MeO-2-naphyle) ou par des alcynes plus petits : (acétylène, 3-hydroxypropyne). Dans le but d'accéder à des inhibiteurs capables d'une meilleure fixation au site catalytique. La triple

liaison des composés **171ad'** et **171cd'** a été réduite en double ou simple liaison. Les alcynes **171ad'** et **171cd'** ont donc été réduits en 5-éthyltriazoles **201a** et **201c** qui ont été déprotégés pour fournir les inhibiteurs **202a** et **202c** de la GP. Les composés **203a** et **203c** portant une double liaison sont quant à eux susceptibles d'être fonctionnalisés par différentes méthodes permettant ainsi de moduler la structure, l'encombrement ainsi que la polarité du substituant en position 5.

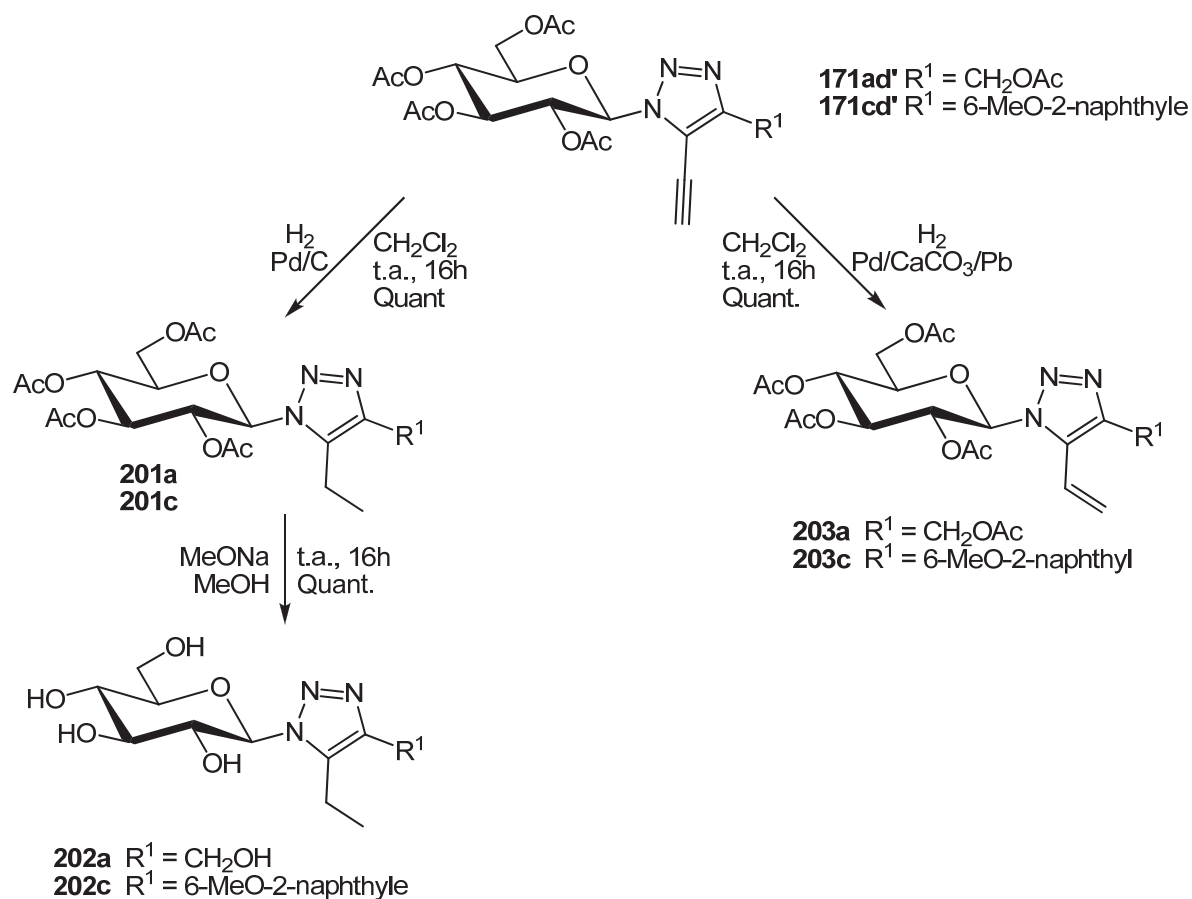


Schéma IV-33 : Réduction partielle ou totale de la triple liaison des alcynes XX et XX

Afin de fonctionnaliser la double liaison des 5-vinyltriazoles **203a** et **203c** trois types de réactions ont été tenté (Schéma IV-34) : (1) La dihydroxylation par le tétr oxyde d'osmium, (2) l'époxydation suivie d'une ouverture de l'époxyde **205** par un nucléophile et enfin (3) la réaction de métathèse avec l'acrylate de méthyle afin de conduire aux esters α,β -insaturés **206a** et **206c**.

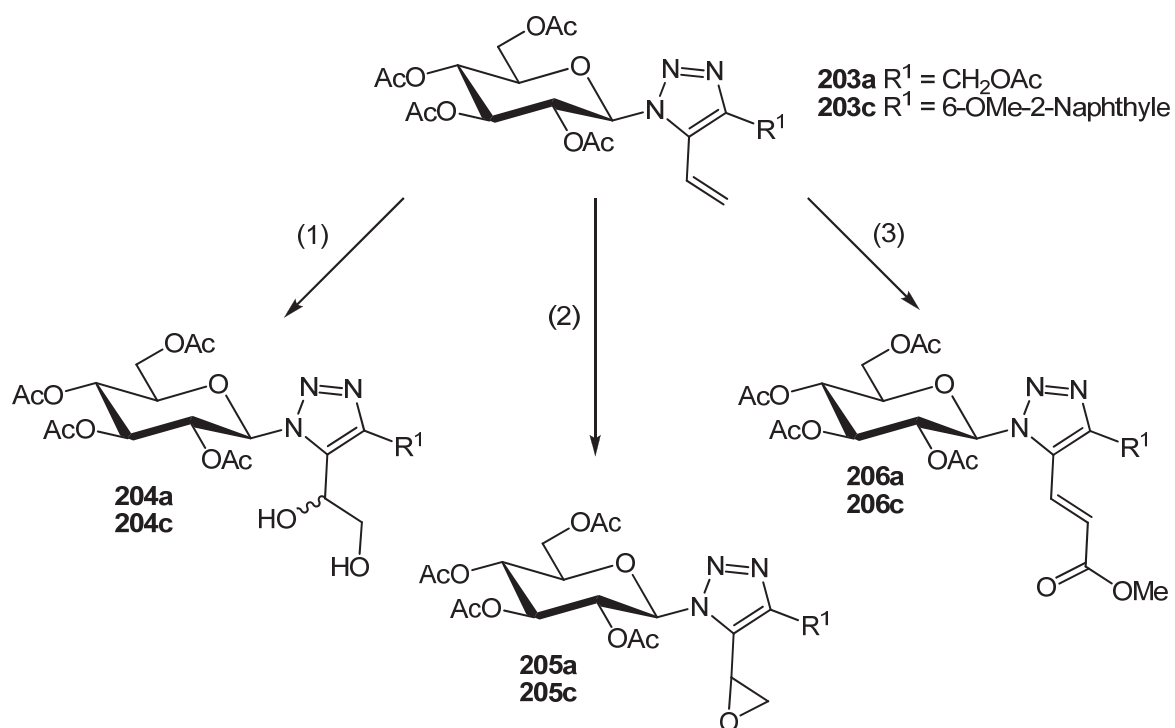


Schéma IV-34 : Essais de fonctionnalisation de la double liaison

Aucune des méthodes testées (**Tableau IV-6**) n'a conduit produit souhaité, quelles que soient les conditions utilisées. Dans tous les cas, aucune conversion du produit de départ **203** n'a été observé par CCM, ce qui suggère que l'encombrement stérique induit par la présence du sucre en position 1 et du substituant en position 4, bloque l'accès à la double liaison, empêchant ainsi toute réaction sur ce site.

Réaction	Conditions	Résultat
Dihydroxylation (1)	AD-mix β cat. <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1 t.a., 16h	Produit de départ
	AD-mix α cat. <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1 0°C, 24h	
	AD-mix α cat. + OsO ₄ cat. <i>t</i> BuOH/H ₂ O/CH ₃ CN 1:1:0.1 0°C, 24h	Produit de départ
	OsO ₄ (1 éq.) <i>t</i> BuOH/H ₂ O/CH ₃ CN 1:1:0.1 -20°C, 16h puis 0°C, 24h	
Epoxydation (2)	<i>m</i> -CPBA (1.5 éq.) THF, t.a. 16h puis 60°C, 8h	Produit de départ
	<i>m</i> -CPBA (10 éq.) THF, t.a. 5h puis 60°C 16h	
Métathèse (3)	Grubbs II (5% mol) CH ₂ Cl ₂ 30°C, 10h	Produit de départ

Tableau IV-6 : Conditions des réactions testées sur les dérivés XXa et XXb

V. Conclusions

Les résultats obtenus sur les différents couplages réalisés ont montré que dans tous les cas, lorsque du Pd(PPh₃)₄ est utilisé sur les dérivé iodés, l'étape d'addition oxydante a bien lieu. En effet l'obtention de l'intermédiaire **200** isolable dans le cas de la réaction de Heck va dans ce sens. En revanche dans le cas des dérivés bromés, le cycle catalytique de la réaction de Suzuki-Miyaura se déroule normalement mais dans les conditions de Sonogashira, l'absence de conversion du produit de départ suggère que la première étape d'addition oxydante n'a pas lieu. Ceci peut être attribué à la réactivité moindre des dérivés bromés vis-à-vis de l'addition oxydante. La présence de 5-prototriazole en fin de réaction indique une

réaction parasite parallèle au cycle catalytique. Le fait que la proportion de ce produit diminue lorsque les conditions réactionnelles sont plus rigoureusement anhydres démontre que ce produit est formé en présence de traces d'eau. Enfin, les couplages de Heck n'ont pas abouti car l'intermédiaire **200** issu de l'addition oxydante, trop stable, est peu apte à subir l'insertion de la double liaison, bloquant ainsi la suite du processus. Ceci peut venir soit de l'impossibilité du complexe *trans* à s'isomériser, soit de l'encombrement stérique trop important pour permettre l'approche de la double liaison. Ce phénomène stérique peut aussi être invoqué dans le cas des réactions tentées sur les 5-vinyltriazoles **203a** et **203c** qui n'ont montré aucune conversion du produit de départ.

Les réactions décrites dans ce chapitre ont permis de synthétiser 14 inhibiteurs potentiels du site catalytique de la GP (**Figure IV-4**). Les deux 5-vinyltriazoles n'ont pas été déprotégés car d'autres essais de fonctionnalisation de la double liaison sont envisageables.

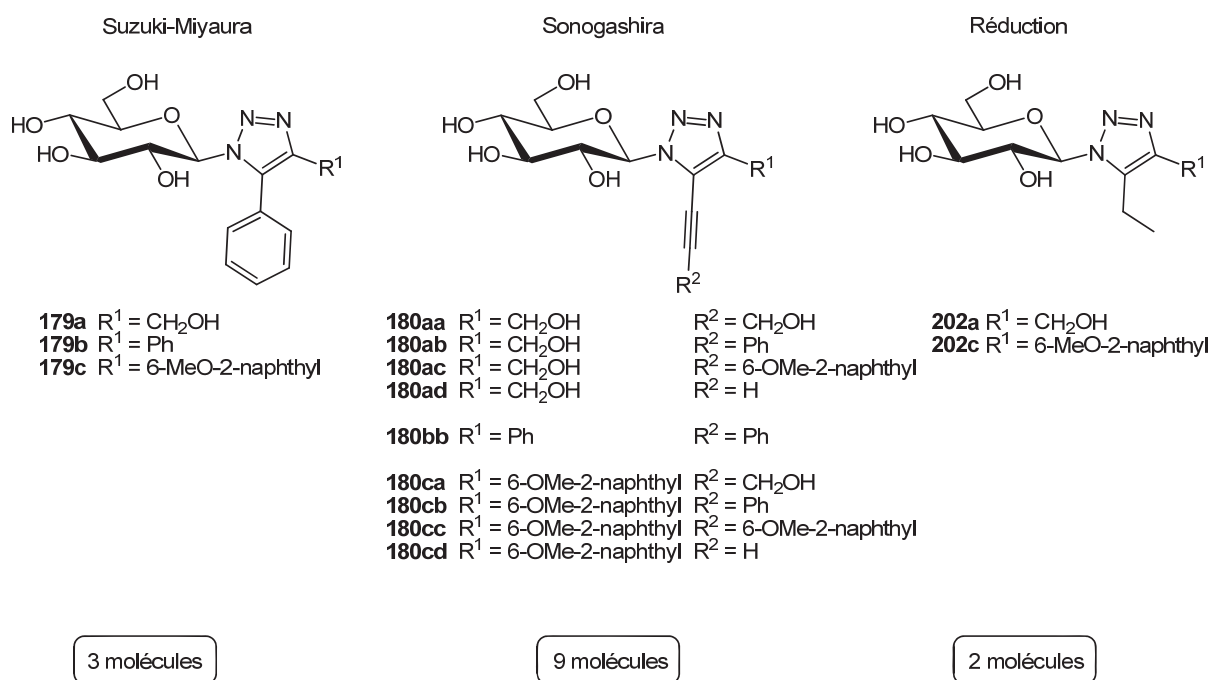


Figure IV-4 : Inhibiteurs synthétisés par couplages palado-catalysés

Chapitre V : Evaluation des inhibiteurs synthétisés : enzymologie, cristallographie et activités biologiques

Les synthèses exposées précédemment ont conduit à divers glyco- et glucomimétiques en majorité sous forme acétylée. Leur déacétylation a conduit, avec de très bon rendements, aux analogues du glucose visés dans notre recherche d'inhibiteurs ligands du site actif de la glycogène phosphorylase. Ces composés ont été étudiés dans le groupe du Dr. Evangelia Chrysina à Athènes pour l'aspect enzymologie et cristallographie des complexes enzyme-ligand.

Les données enzymatiques concernant les inhibitions de la GP, en général la forme non phosphorylée extraite du muscle de lapin (RMGPb), sont exprimées par les concentrations équivalentes à une inhibition de 50% (IC₅₀). Compte tenu de l'existence pour la GP de plusieurs sites de liaison et pour avoir une connaissance fine du mode de liaison associé à la structure quaternaire du complexe enzyme-ligand, une étude structurale a été réalisée ou est en cours pour la plupart des molécules inhibitrices.

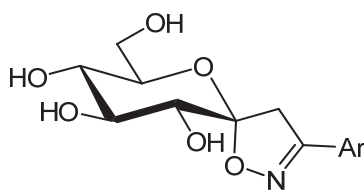
Enfin, les composés les plus prometteurs ont fait l'objet de tests cellulaires *in vitro* et dans les tous meilleurs cas, d'études *in vivo* sur le rat. Ces mesures sur cultures primaires d'hépatocytes de rat ainsi que sur l'animal ont été coduites sous la responsabilité du Dr. Jacqueline Azay-Milhau par J. Leroy puis S. Balzarin au centre de pharmacologie et d'innovation dans le diabète à la faculté de pharmacie de Montpellier, université Montpellier I. Les études sur cultures primaires d'hépatocytes humains, qui constituent un modèle plus prédictif, ont été réalisées par C. Duret, ingénieur d'étude dans l'unité INSERM U1040 à Montpellier. C'est cet ensemble de résultats qui exposé ci-après.

I. Enzymologie et cristallographie

I.1 Cinétique enzymatique

Après déacétylation, les composés sont systématiquement envoyés à l'équipe du Dr. Evangelia Chrysina à Athènes pour être évalués pour leur inhibition sur la GPb musculaire du lapin (RMGPb). Ce groupe travaille sur la glycogène phosphorylase depuis plus de 20 ans et possède un savoir faire important dans l'obtention, la purification et la cristallisation de cette enzyme. Les activités inhibitrices de nos composés sont regroupées par familles dans les **Graphique V-1 à Graphique V-4**).

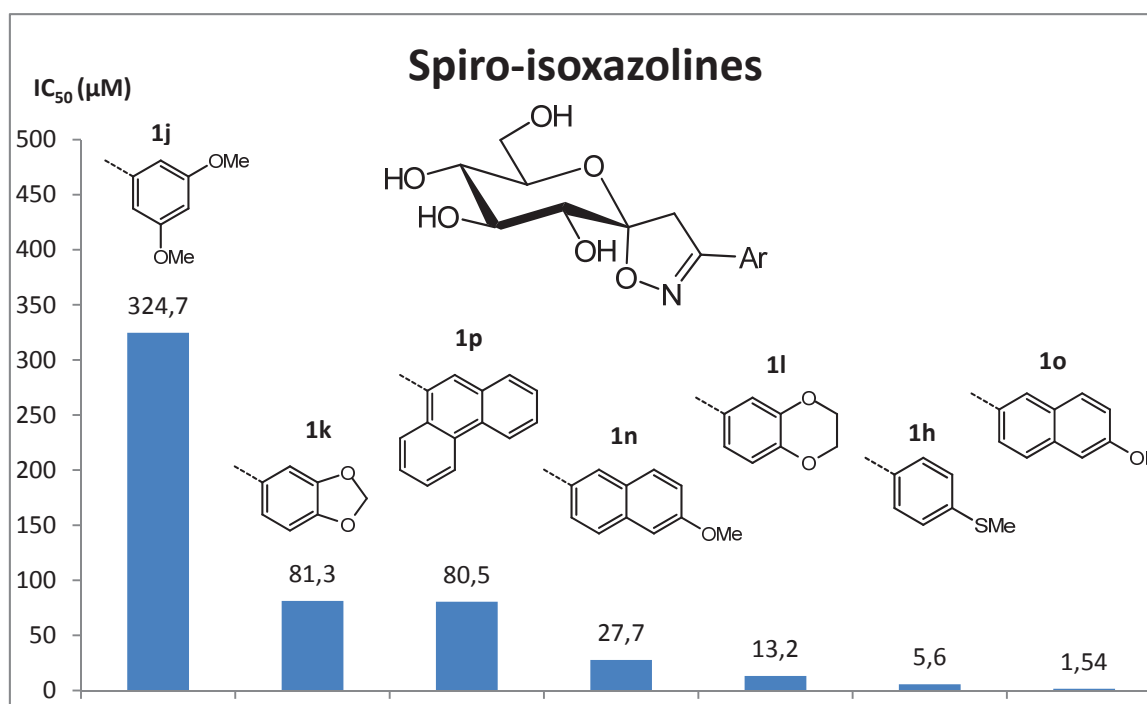
D'une manière générale, les spiro-isoxazolines **1** (**Graphique V-1**) sont de bons inhibiteurs de la GP et les nouvelles molécules de cette famille que nous avons testées montrent des activités du même ordre de grandeur (μM) que celles déjà étudiées (**Figure V-1**).^{56,193}



1a	Ar = 4-MeO-Ph	$K_i = 6.3 \mu\text{M}$
1b	Ar = 4-Me-Ph	$K_i = 7.9 \mu\text{M}$
1c	Ar = Ph	$K_i = 19.6 \mu\text{M}$
1d	Ar = 4-O ₂ N-Ph	$K_i = 92.5 \mu\text{M}$
1e	Ar = 2-Naphthyl	$K_i = 0.63 \mu\text{M}$

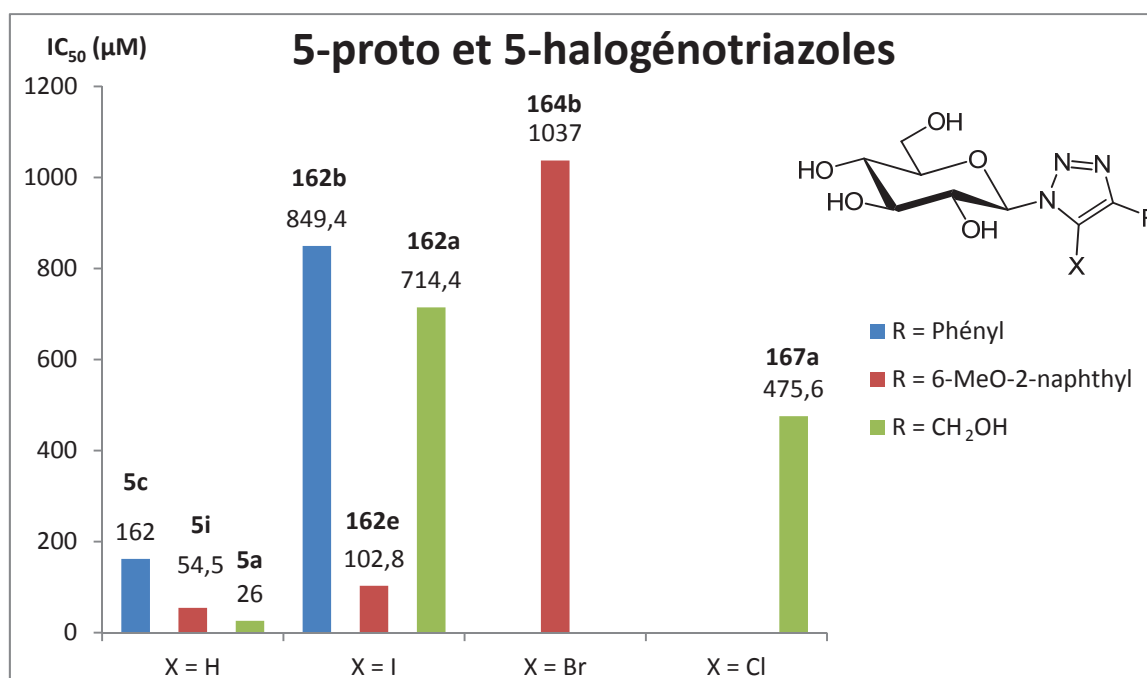
Figure V-1 : Spiro-isoxazolines précédemment étudiées

Les molécules substituées par des motifs bicycliques (**1k-p**) sont les plus actives mais le composé **1h** portant un groupement SMe en *para* du phényle montre lui aussi un IC_{50} intéressant ($5.6 \mu\text{M}$), meilleur que celui du dérivé **1a** portant un groupement méthoxy sur la même position, probablement du fait de la capacité du soufre à former des liaisons hydrogène par l'intermédiaire de ses doublets d'électrons non liants ou bien par le biais d'interactions faibles permises par l'hydrophobie plus forte du soufre. L'introduction d'un substituant en position 6 du noyau 2-naphthyle n'apporte pas d'effet positif. Le dérivé 6-méthoxy-2-naphthyle **1n** ($IC_{50} = 27.7 \mu\text{M}$) est moins actif que le 2-naphthyle **1m** ($K_i = 0.63 \mu\text{M}$) et le dérivé 6-hydroxy-2-naphthyle ($IC_{50} = 1.54 \mu\text{M}$) **1o** a un IC_{50} équivalent. C'est très certainement le caractère donneur de liaison hydrogène du composé **1o** qui explique la différence d'inhibition avec l'analogue méthoxy **1n**. La possibilité qu'ont ces deux composés à former de nouvelles liaisons hydrogène ne se traduit pas nettement en terme d'activité. Enfin, le composé **1p** substitué par un résidu 9-phénanthrényle, qui peut être assimilé à un hybride entre un motif 1-naphthyle et 2-naphthyle, est moins actif ($IC_{50} = 80.5 \mu\text{M}$) que les dérivés bicycliques **1k-o** ce qui suggère que ce groupement aromatique est trop encombrant et impose des changements conformationnels défavorables à l'intérieur du site catalytique. Ces points seront discutés par la suite dans le cadre des études cristallographiques.



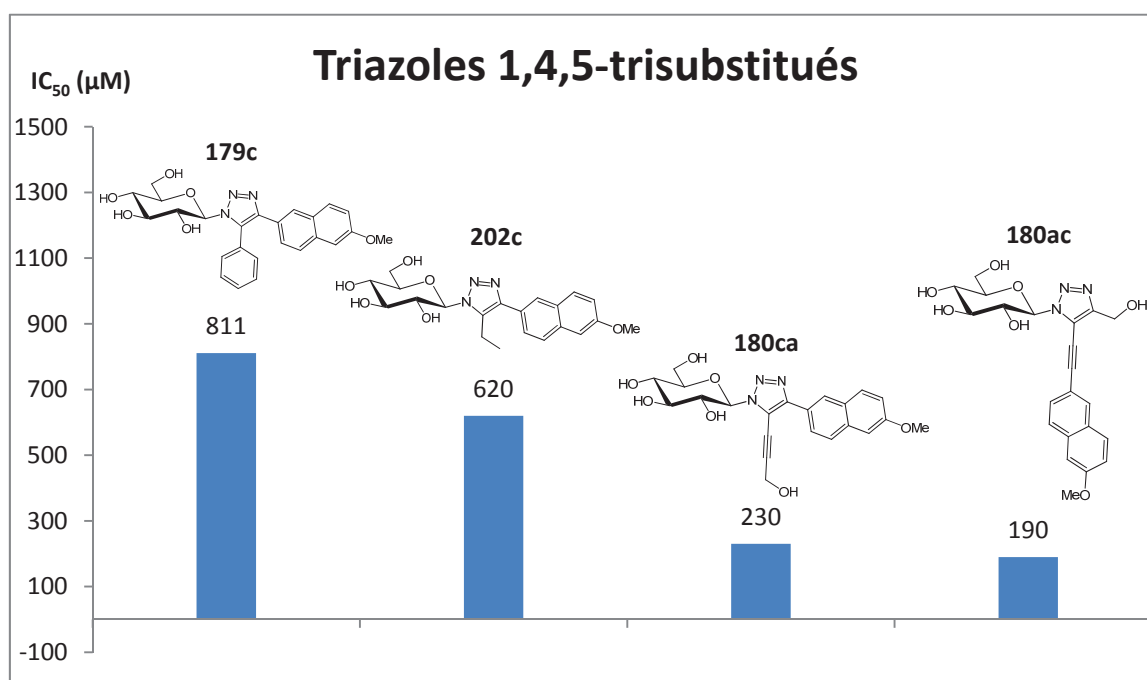
Graphique V-1 : Activités inhibitrices des C-glycosylidène-spiro-isoxazolines

Par comparaison avec les IC_{50} déterminés pour les 1-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles 4-substitués **5**, les mesures faites sur les 5-halogénotriazoles (**Graphique V-2**) montrent que l'introduction d'un halogène en position 5 du triazole est néfaste pour son activité inhibitrice. Les dérivés 5-iodés **162a-e** sont 5 fois moins actifs en moyenne que les 5-prototriazoles **5** correspondants et le dérivé 5-bromé **164b** est 20 fois moins actif que son analogue non halogéné. L'analogue bromé **164a** du composé **162a** ne montre aucune activité inhibitrice aux concentrations testées. Enfin le composé 5-chloré **167a** est 1.5 fois plus actif que son analogue iodé cependant, étant le seul de cette famille à avoir été testé, il est impossible d'en déduire une relation structure activité générale pour les dérivés chlorés qui dans tous les cas semblent être moins actifs que les 5-prototriazoles **5** correspondants.



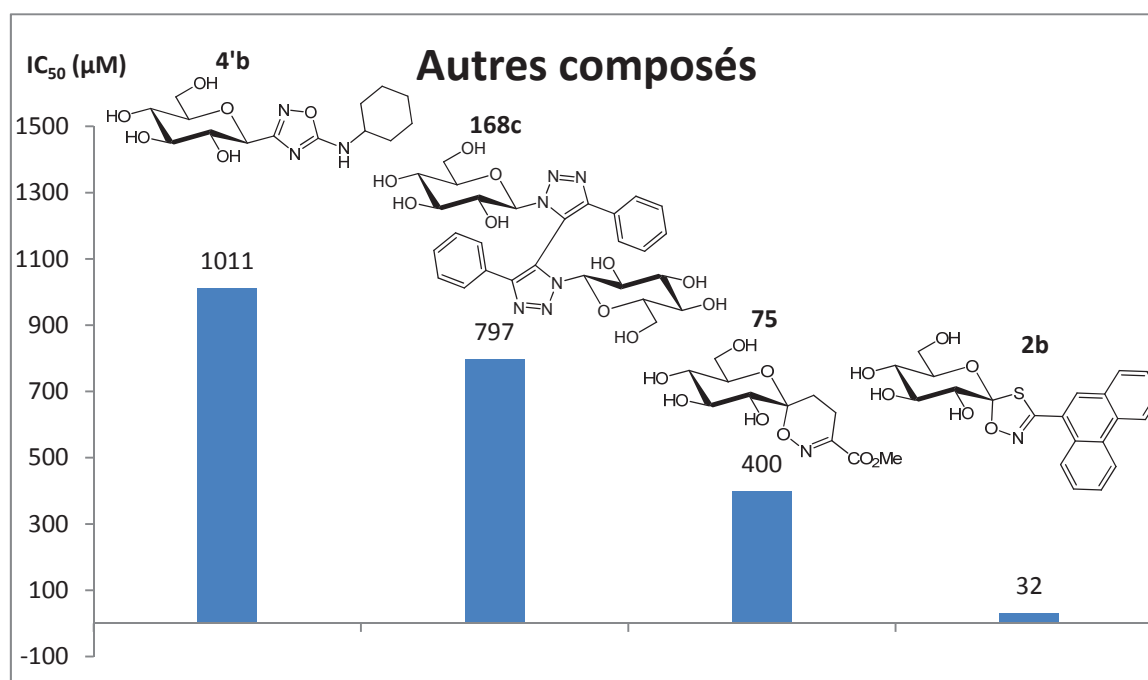
Graphique V-2 : Activités inhibitrices des 5-proto et 5-halogéno-1,2,3-triazoles 4-substitués

Pour les 1-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles, la substitution en position 5 du noyau triazole par des groupements apolaires aromatiques (**179c** et **180ac**), aliphatiques (**202c**) ou par un groupement polaire peu encombrant (**180ca**) a un effet négatif sur l'activité du composé (**Graphique V-3**). Ces résultats suggèrent que la zone de la poche catalytique située dans la direction α par rapport au motif glucose n'est pas assez volumineuse pour accueillir un substituant. D'autres composés de cette famille n'ont pas encore été testés, notamment les molécules substituées par un éthylène ou un acétylène (**180ad,cd**) Un résultat est toutefois étonnant : les composés **180ca** et **180ac** montrent des activités similaires alors que les substituants du noyau triazole sont très différents, ceci laisse à penser que le composé **180ac** se lie dans le site actif de manière à orienter le motif 6-méthoxy-2-naphthyle vers le canal β par le biais d'une rotation autour de la liaison C-1–N-1. Des études cristallographiques sont en cours pour confirmer ce phénomène qui confirmerait le manque d'espace libre dans la direction α du site catalytique



Graphique V-3 : Activités inhibitrices des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués XX-XX

A l'exception du spiro-oxathiazole **2b**, qui appartient à la famille des inhibiteurs les plus efficaces,¹⁹⁴ les molécules des autres familles représentées sur le **Graphique V-4**, n'ont pas montré d'activités prometteuses. Dans le cas du *bis*-triazole **168c** cela n'a rien de surprenant, sa structure étant radicalement différente des gluco-hétérocycles et gluco-spiro-hétérocycles habituellement testés contre la GP et sans complémentarité avec la structure du site actif. En ce qui concerne les alkylamino-1,2,4-oxadiazoles (le dérivé isopropylamino **4'a** n'a montré aucune inhibition aux concentrations testées) et la spiro-oxazine **75**, l'absence d'activité inhibitrice s'explique probablement par l'absence de groupement aromatique orienté vers le canal β et permettant la stabilisation de l'inhibiteur à l'intérieur de la poche catalytique. Concernant les spirooxathiazoles qui montrent de bonnes inhibitions même dans le cas du composé **2b** où le phénanthrène volumineux pourrait avoir un effet négatif, il est possible que la géométrie rigide particulière de ces composés permette à la fois une bonne insertion du résidu glucose au site actif mais aussi une orientation optimale de l'aglycone dans la poche β . Les paramètres géométriques associés aux propriétés du soufre (hydrophobie, longueur de la liaison C-S) sont sans doute des facteurs qui contribuent d'une manière déterminante à l'activité de ces ligands.



Graphique V-4 : Activités inhibitrices des composés appartenant aux autres familles (5-alkylamino-1,2,4-oxadiazoles, *bis*-triazoles, spiro-oxazines et spiro-oxathiazoles)

Une dernière famille de composés, dérivés du 5-thio- β -D-xylose (**Figure V-2**), n'a montré aucune activité inhibitrice aux concentrations testées ($IC_{50} > 1$ mM). Cette absence d'activité provient en partie du manque de solubilité des composés déacétylés qui même dans le DMSO sont très peu solubles : l'équipe du Dr. Evangelia Chrysina nous a fait part de leurs difficultés à obtenir des solutions exploitables pour les tests enzymatiques. D'autre part, l'absence du groupement hydroxyméthyle en C-5 et donc l'incapacité des composés à interagir avec le résidu His377 du site catalytique, a très probablement un effet négatif sur la liaison du motif 5-thioxylopyranose au site de fixation du glucose comme cela est connu pour d'autres xylosides. L'espoir d'établir des interactions favorables soit au niveau des aglycones soit par oxydation du soufre endocyclique n'a pas été réalisé. En effet, aucune amélioration n'a été apportée par la présence d'un ou deux atome(s) d'oxygène sur l'atome de soufre endocyclique puisque les sulfoxydes et les sulfones testés n'ont pas montré non plus d'activité inhibitrice ($IC_{50} > 1$ mM).

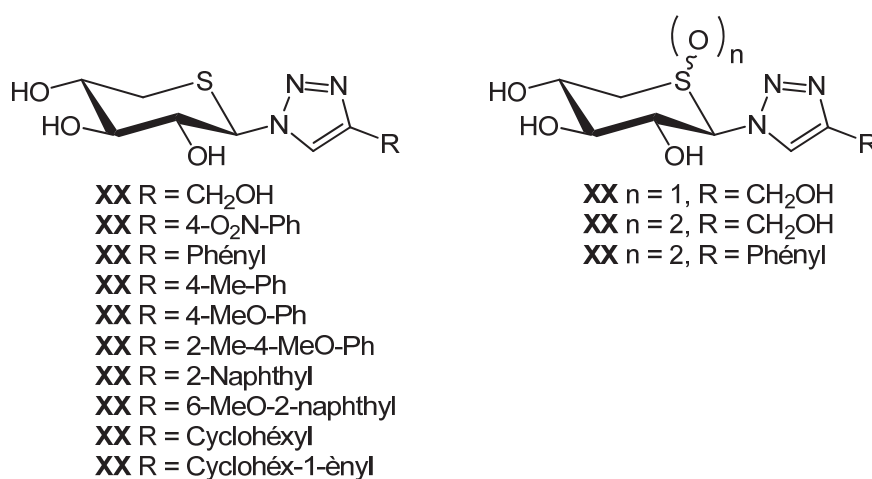


Figure V-2 : Composés dérivé du 5-thio- β -D-xylose ne possédant aucune activité inhibitrice

I.1 Etudes cristallographiques

La co-cristallisation de nos composés avec la GP est une technique maîtrisée par l'équipe du Dr. Evangelia Chrysina en vue de l'étude par diffraction des rayons X sur des échantillons mono-cristallins à l'aide de rayonnement synchrotron disponible à l'EMBL d'Hambourg. Ces études permettent d'étudier le mode de liaison adopté par les inhibiteurs, les changements conformationnels de l'enzyme induits par la fixation d'un inhibiteur ainsi que les interactions mises en jeu entre l'inhibiteur et la protéine. Seuls les composés montrant les meilleures activités ont pu faire l'objet de ces études.

Des données ont été récoltées pour les nouvelles spiro-isoxazoline **1h**, **1k**, **1l** et **1o** et comparées avec les résultats obtenus pour la spiro-isoxazoline **1m** substituée par le motif 2-naphthyle. La superposition des structures 3D montre que le mode de liaison dans le site de fixation du glucose reste le même (**Figure V-3**). Par contre, l'orientation du noyau isoxazoline ainsi que du groupement aromatique changent en fonction du substituant. Ces changements induisent des modifications conformationnelles au niveau de la structure tertiaire du site catalytique et plus particulièrement au niveau des résidus de la boucle 280s qui permet ou non le passage du glycoène vers le site actif (**Figure V-4**).

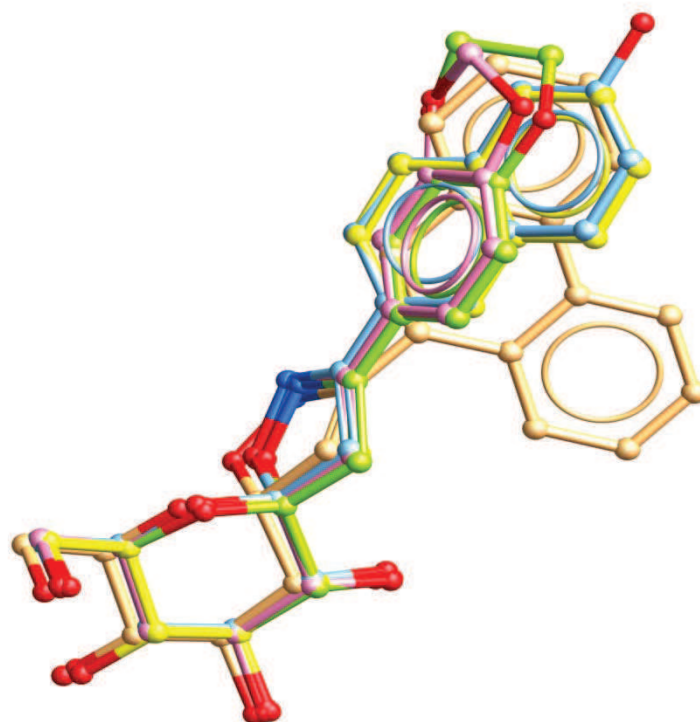


Figure V-3 : Superposition des spiro-isoxazolines 1k, 1l, 1m, 1o et 1p liées au site catalytique de la RMGPb

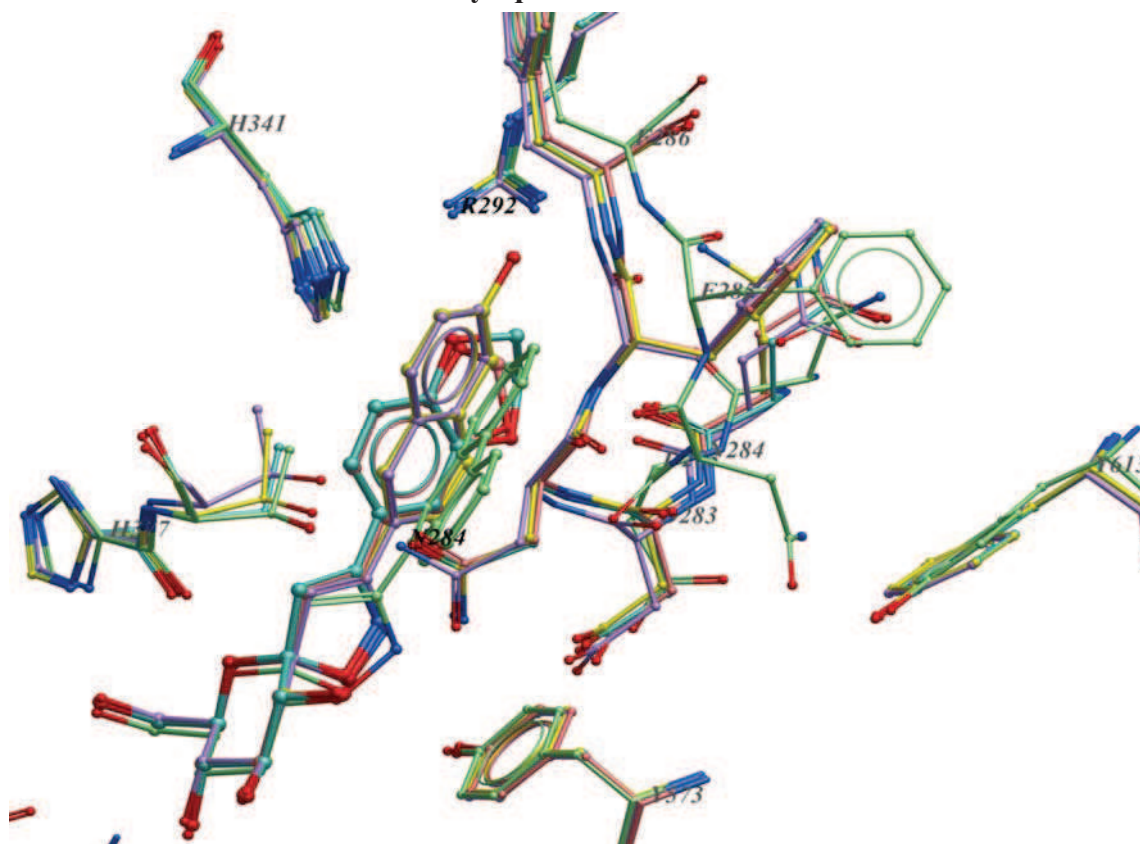


Figure V-4 : Superposition des ligands 1k, 1l, 1m, 1o, 1p et des résidus du site actif de la RMGPb entourant le motif isoxazoline et son substituant aromatique

L'introduction d'un groupement hydroxyle en position 6 du naphthyle (**Figure V-5**, $IC_{50} = 1.54 \mu M$) conduit à un inhibiteur ayant une activité similaire à l'analogue 2-naphthyle non substitué. Les liaisons hydrogène supplémentaires formées entre l'hydroxyle et les résidus Asn282, Arg292 et Glu385 par le biais de deux molécules d'eau semblent insuffisantes pour compenser les altérations observées sur la chaîne latérale du résidu Asn282 (rotation de 60° et déplacement des atomes de 0.5 \AA environ). Une molécule d'eau est déplacée pour éviter le contact avec l'atome d'azote de la chaîne latérale du résidu Asn282. Cette dernière, dans sa nouvelle position, forme une liaison directe avec l'atome d'oxygène de la chaîne principale du résidu Phe285 induisant de légers changements à la fois sur la chaîne principale (atomes C et O) et les atomes de carbone du cycle phényle qui se déplacent de 0.5 \AA environ.

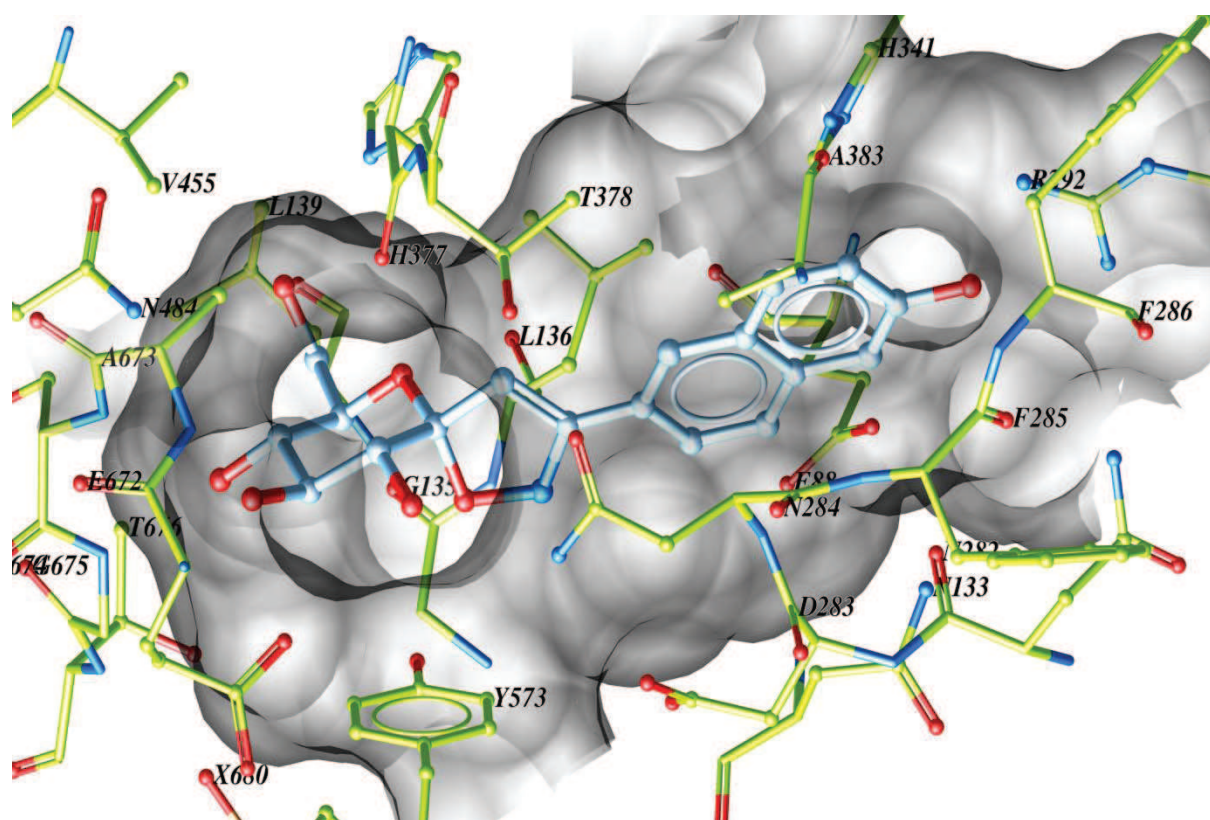


Figure V-5 : Représentation schématique de la spiro-isoxazoline 1o liée au site actif de la RMGPb

Le remplacement du noyau phényle externe du naphthyle par un noyau 1,4-dioxane (**Figure V-6**, $IC_{50} = 13.2 \mu M$) facilite la formation directe de liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène du substituant et les résidus Asn282 et His341 respectivement. L'atome d'oxygène en position 4 du dioxane forme une liaison hydrogène supplémentaire relayée par une molécule d'eau avec l'atome d'oxygène du résidu Ala383 qui se rapproche alors légèrement du ligand (de 0.4 Å environ). L'introduction du motif 1,4-dioxane entraîne une rotation du groupement aromatique de 20° environ autour de la liaison reliant l'isoxazoline au substituant 1,4-benzodioxanyle. L'inhibiteur se rapproche de la boucle 280s ce qui stabilise l'état T. Mais pour cela, les atomes des résidus Asn282 et Asn284 sont déplacés de ~0.4 à ~1.2 Å et de ~0.5 Å respectivement. Ces modifications dans la boucle 280s peuvent avoir un impact négatif et être responsable de la moins bonne activité comparé à l'inhibiteur **1m**.

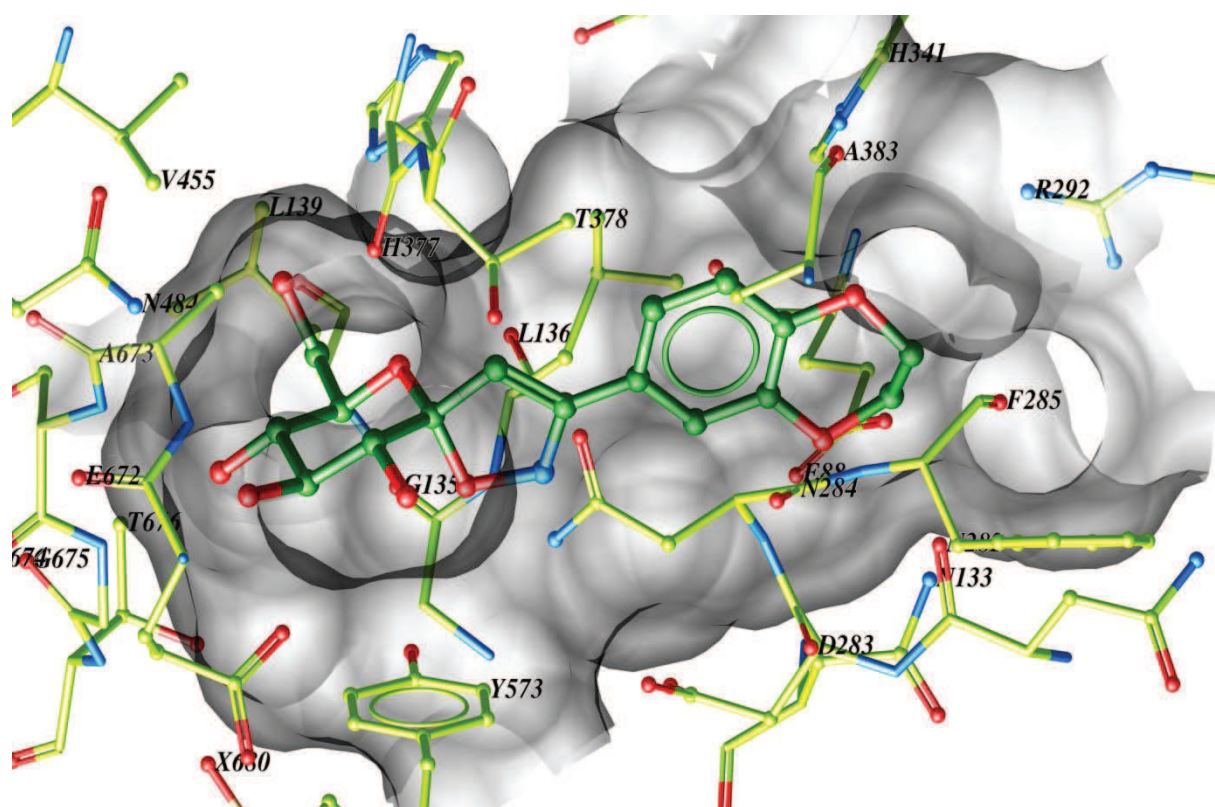


Figure V-6 : Représentation schématique de la spiro-isoxazoline 11 liée au site actif de la RMGPb

Au contraire du composé **11**, les modifications induites par la fixation de **1k**, portant un noyau 1,3-benzodioxolane (**Figure V-7**, $IC_{50} = 81.3 \mu M$), sont moins importantes. Tout comme dans le cas du composé **11**, deux liaisons hydrogène supplémentaires sont formées avec les résidus His341 et Asn282. Une légère perturbation est observée sur le reste des résidus de la boucle 280s et particulièrement l'acide aminé Phe285 dont l'atome d'oxygène du carbonyle interagit avec l'atome d'oxygène O-1 du 1,3-dioxolane par le biais d'une molécule d'eau. Les modifications observées peuvent être attribuées au réarrangement du réseau de molécules d'eau du site catalytique. D'un point de vue global les structures des complexes RMGPb avec les composés **1k** et **11** sont très similaires malgré la meilleure inhibition de **11**. Ceci pourrait s'expliquer par des liaisons hydrogène plus courtes entre les atomes d'oxygène du noyau 1,4-dioxane par rapport à celles formées dans le cas du motif 1,3-dioxolane.

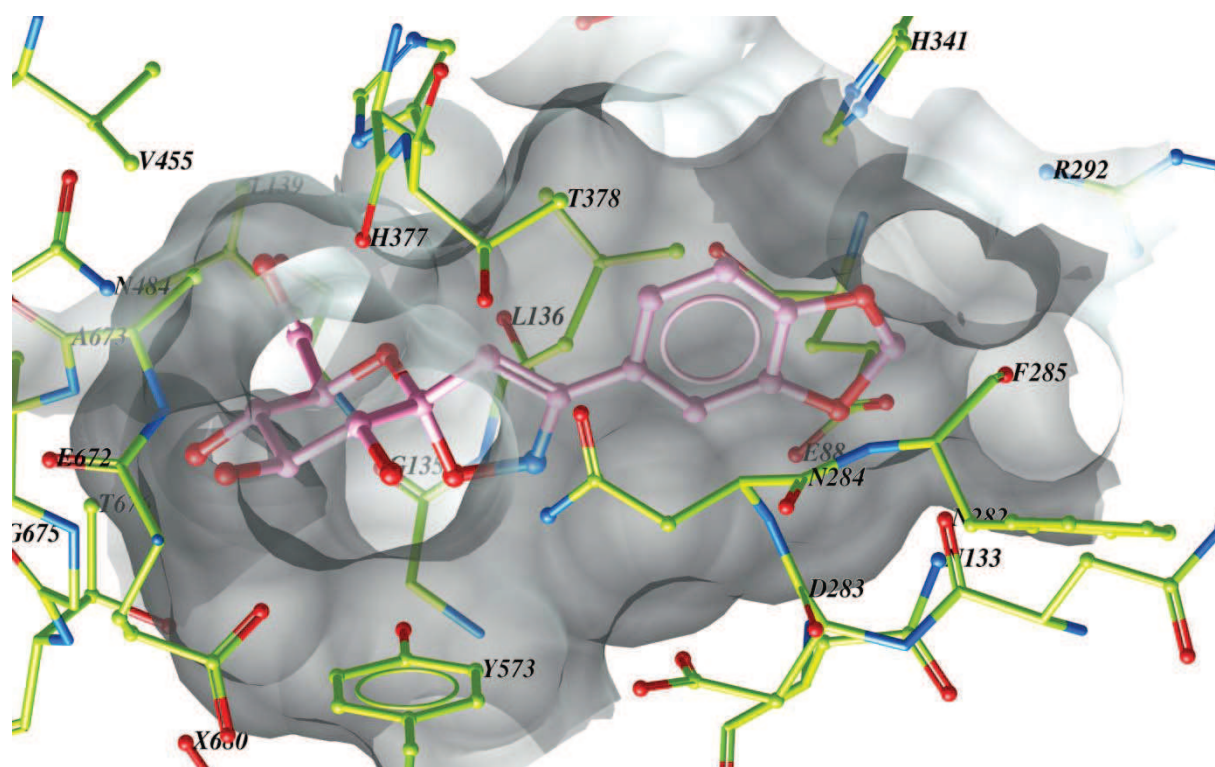


Figure V-7 : Représentation schématique de la spiro-isoxazoline 1k liée au site actif de la RMGPb

Le composé **1p**, substitué par un motif 9-phénanthryle (**Figure V-8**), possède un $IC_{50} = 80.5 \mu\text{M}$. La structure cristalline révèle qu'en se liant au site actif de la GP, les résidus de la boucle 280s s'écartent fortement de leur position initiale pour former un espace suffisant à l'intérieur du canal β et permettre l'insertion du noyau 9-Phénanthrényle (**Figure V-9**). Ces modifications importantes sont le plus visibles sur les résidus Asn282, Asp283, Asn284 et Phe285. Plus précisément, les atomes des chaînes principales des résidus bordant la boucle sont déplacés de $\sim 1.1 \text{ \AA}$ à $\sim 6.6 \text{ \AA}$. La chaîne latérale du résidu Asn284, en particulier, s'oriente de manière à éviter la contrainte stérique avec le noyau phénanthrène et se trouve, dans sa nouvelle position, intercalée entre les résidus Phe285 et Tyr613, dénaturant ainsi le site inhibiteur de la GP situé au voisinage du site catalytique. Le résidu Phe285 change alors de conformation par rotation de ses deux angles dièdres (χ_1 , χ_2) de ($\sim 40^\circ$, $\sim 163^\circ$) respectivement. Une analyse plus approfondie des changements induits par la présence du 9-phénanthryle est actuellement en cours.

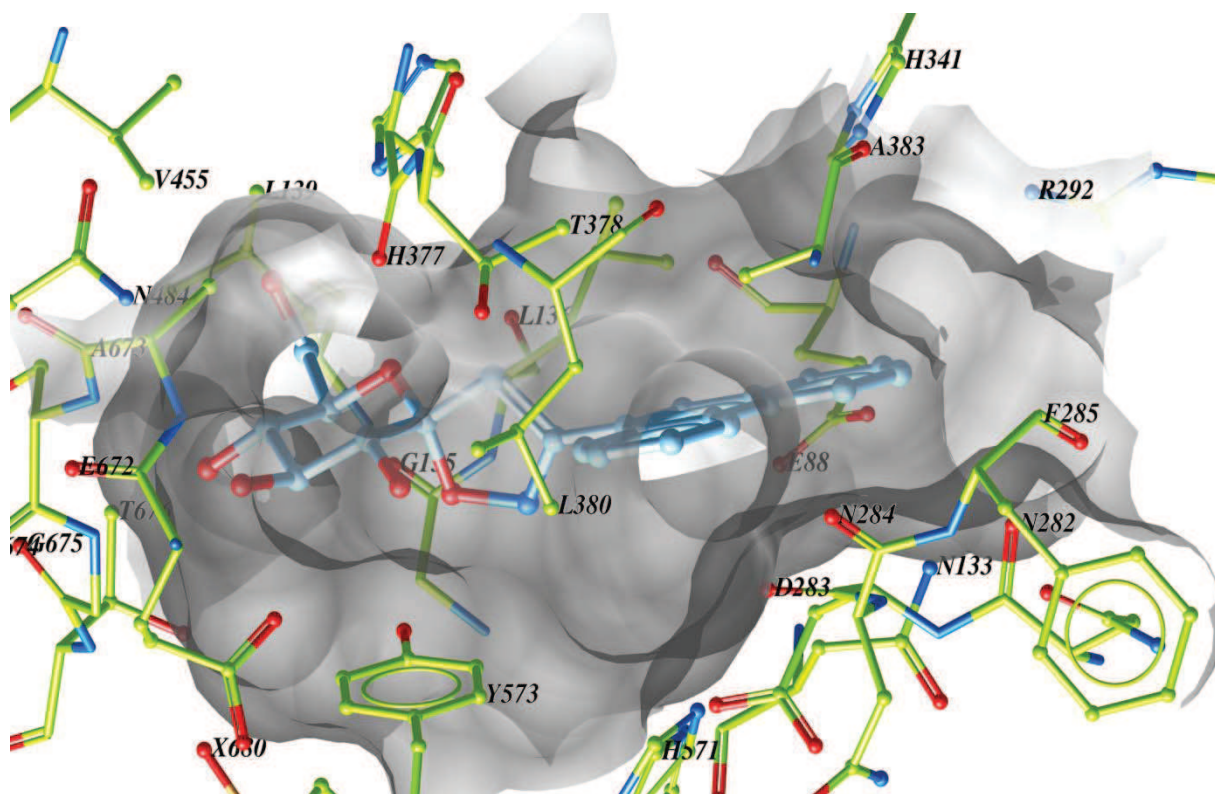


Figure V-8 : Représentation schématique de la spiro-isoxazoline 1p liée au site actif de la RMGP*b*

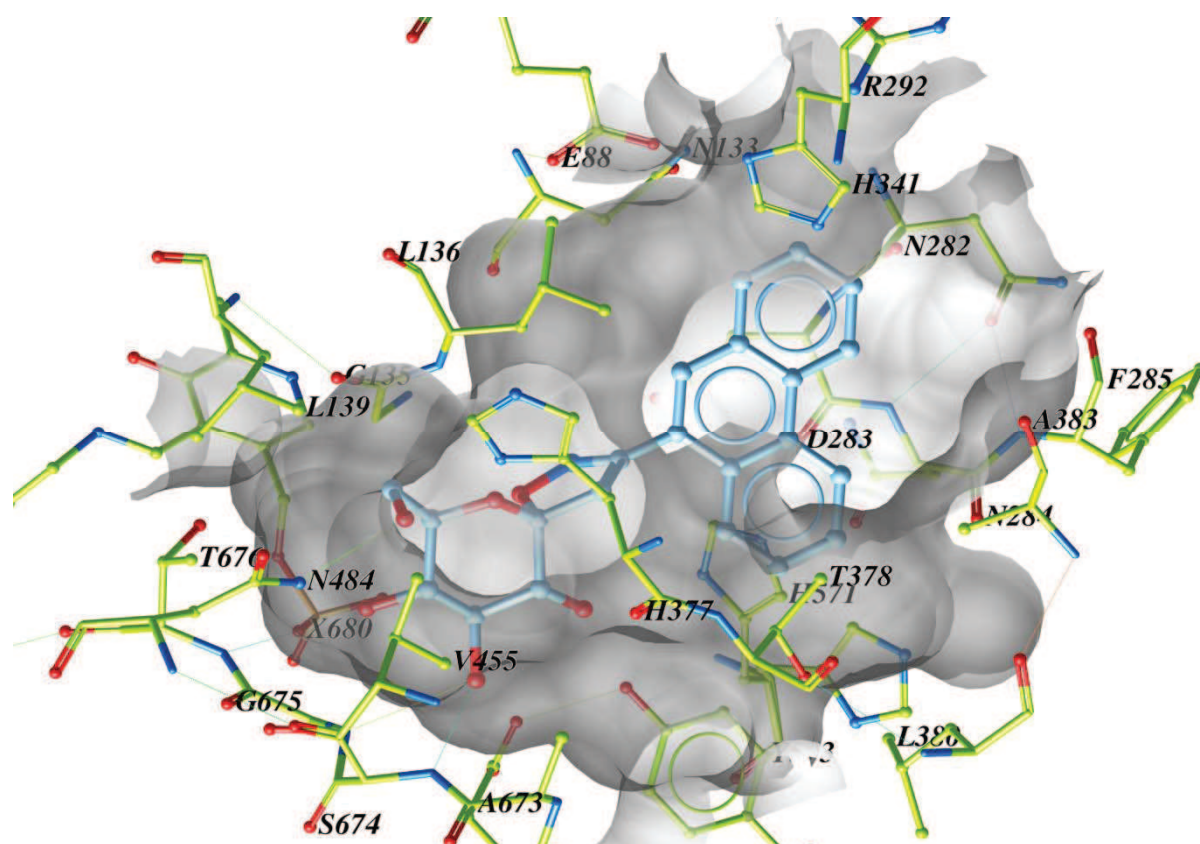


Figure V-9 : Représentation schématique alternative de la spiro-isoxazoline 1p liée au site actif de la RMGP*b* selon un plan parallèle au noyau phénanthrène

II. Tests *in vitro* sur hépatocytes de rats et hépatocytes humains

Les composés validés par les tests enzymatiques comme étant les plus actifs ont été testés *in vitro* sur des hépatocytes de rat par l'équipe du Dr. Jacqueline Azay-Milhau et cultures primaires d'hépatocytes humains par l'équipe du Pr. Patrick Maurel.

II.1 Isolement des hépatocytes

Les hépatocytes sont isolés par perfusion du foie. Dans un premier temps, les interactions cellulaires sont affaiblies par perfusion avec une solution dépourvue en cation divalent, puis le foie est dissocié par la collagénase, ce qui permet d'obtenir des cellules isolées. Au bout de 5-10 minutes, lorsque la digestion est visible, la perfusion est arrêtée. Le prélèvement hépatique est ensuite placé dans une boîte de Pétri et dilacéré avec une paire de ciseaux stériles afin de libérer le plus grand nombre d'hépatocytes. Ces cellules sont ensuite transvasées dans une bouteille stérile de 250 mL de tampon BSA. La présence d'un volume important de tampon est nécessaire afin d'inactiver la collagénase encore présente dans le prélèvement. L'homogénat cellulaire obtenu va ensuite subir une étape de filtration pour éliminer les agrégats cellulaires. La filtration est réalisée à travers une triple couche de gaze stérile. La suspension hépatocytaire est ensuite placée dans des tubes stériles de 50 mL puis est centrifugée à 50 g pendant 5 minutes à température ambiante. Le surnageant est éliminé par aspiration, le culot est remis en suspension dans le tampon BSA et l'opération est répétée deux fois. Le culot est ensuite remis en suspension dans le milieu d'ensemencement. Lors de cette étape, une première évaluation de la qualité des hépatocytes peut être établie. Une séparation claire du culot cellulaire et du surnageant ou une sédimentation rapide des hépatocytes sont le gage d'une bonne préparation. Enfin, une mesure quantitative de la viabilité et du nombre de cellule est effectuée en diluant le milieu de culture en présence de bleu de trypan (0.1% final). A l'origine, ce protocole développé chez le rat était réalisé *in situ*, puis il a été adapté pour l'utilisation *ex vivo* des pièces de lobectomies humaines (**Schéma V-1**).

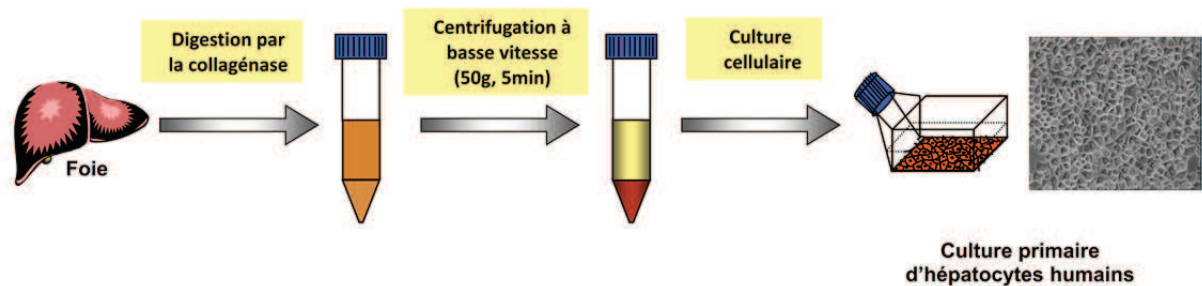
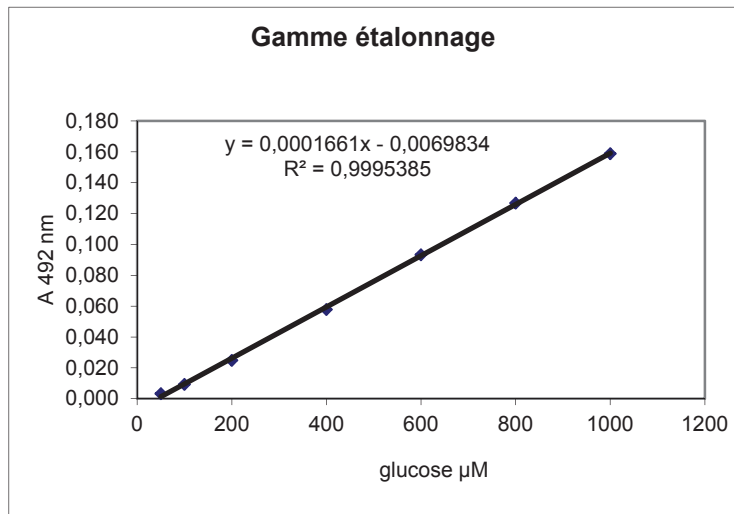


Schéma V-1 : Principales phases de la culture d'hépatocytes humains

Régulièrement, le laboratoire (INSERM U632/U1040), qui est un des rares à avoir mis au point un protocole de culture d'hépatocytes humains viables et fonctionnels, dispose de pièces de lobectomies hépatiques non infectieuses prélevées sur des malades dans le cadre de traitement de différentes pathologies (métastase, carcinome hépatocellulaire). Plus rarement, le laboratoire dispose de foies de donneurs d'organes lorsque le greffon n'est pas transplantable. Ce matériel est difficile d'accès et les hépatocytes humains adultes ne peuvent pas être amplifiés *in vitro* et sont difficilement cryoconservables. Ces deux sources d'hépatocytes constituent donc le meilleur modèle pour l'étude de physiopathologies hépatiques.

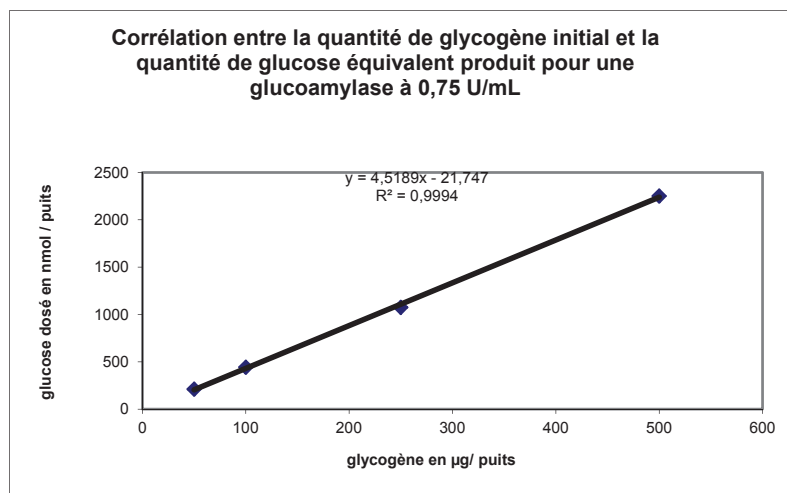
II.2 Evaluation des effets des inhibiteurs sur le relargage hépatique de glucose

Après isolement, les hépatocytes sont mis en culture sur une journée. Puis ils sont placés dans un milieu de charge, contenant de l'insuline et une forte concentration en glucose, durant 20 heures afin d'augmenter leur teneur en glycogène. A l'issue de cette phase, le milieu est remplacé par un milieu sans glucose avec glucagon, contenant ou non la molécule à tester. Après 3 heures d'incubation, le surnageant est prélevé pour doser le glucose relargué par spectrophotométrie UV à 492 nm (**Graphique V-5**).



Graphique V-5 : Relation entre l'absorbance à 492 nm et la concentration en glucose (kit de dosage megazyme)

Après congélation / décongélation des plaques, l'amyloglucosidase est ajoutée dans les puits. La digestion du glycogène en glucose est réalisée durant 2 heures à 40°C sous agitation. 10 μL de chaque puits sont prélevés et transférés en plaque 96 puits pour doser le glucose formé, qui est proportionnel à la quantité de glycogène dégradé par puits. Cette mesure permet d'évaluer la quantité de glucose relargué sous l'effet de la molécule à tester par rapport à la quantité totale de glycogène stockée dans la cellule (**Graphique V-6**).

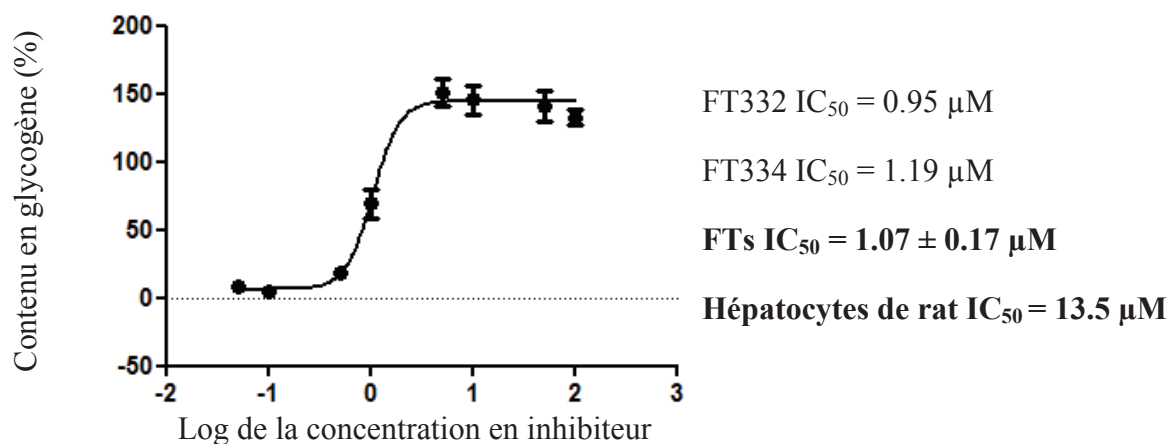
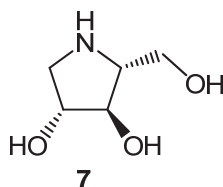


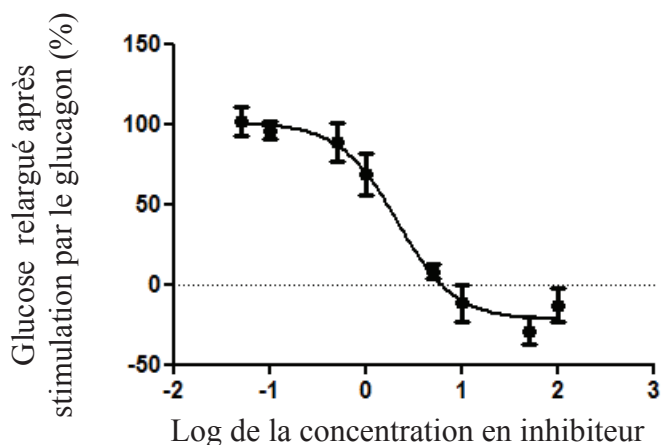
Graphique V-6

La dernière mesure, un dosage des protéines, permet de vérifier que la quantification ces cellules/puits a été bien réalisée, ce qui permet d'affirmer que les résultats obtenus sont bien dus aux inhibiteurs et non à un manque de cellules/puits.

II.3 Résultats et discussion

Les tests cellulaires ont été effectués avec 4 de nos composés (**Tableau V-1**) : la 5-(1- β -D-glucopyranosylidène)-3-(2-naphthyl)-spiro-isoxazoline **1m** ainsi que son analogue acétylé **53m**, le 5-(1- β -D-glucopyranosylidène)-3-(2-naphthyl)-spiro-oxathiazole **2a** et le 5-(1- β -D-glucopyranosyl)-3-(2-naphthyle)-1,2,4-oxadiazole **3m**. Le 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (DAB, **7**) dont l'activité sur les hépatocytes de rat est connue ($IC_{50} = 1.1 \pm 0.2 \mu M$) a aussi été testé et fait office de référence. En raison de la forte variabilité inter-individuelle de la concentration en glycogène et du relargage du glucose après stimulation par le glucagon, les IC_{50} ont été calculés à partir des courbes correspondant au relargage spécifique de glucose et à la quantité proportionnelle de glycogène intracellulaire d'hépatocytes isolés de trois foies différents (notés FT####).





FT337 IC₅₀ = 4.12 μM

FT332 IC₅₀ = 0.79 μM

FT344 IC₅₀ = 1.40 μM

FTs IC₅₀ = 2.10 ± 1.78 μM

Inhibiteur	IC ₅₀ hépatocytes de rat (μM)	IC ₅₀ hépatocytes humains (μM)	
		Contenu en glycogène	Glucose relargué
<p>3f</p>	119	FT332 : 49.11 FT334 : 39.85 FT349 : 94.27 FTs : 61.08 ± 29.12	FT332 : 47.14 FT337 : 112.1 FT349 : 50.87 FTs : 70.04 ± 36.48
<p>1m</p>	50.2	FT332 : 21.32 FT334 : 15.95 FT339 : 5.28 FTs : 14.18 ± 8.16	FT332 : 25.58 FT334 : 17.62 FT339 : 16.64 FTs : 19.95 ± 4.90
<p>53m</p>	17.2	FT332 : 5.42 FT338 : 0.98 FT349 : 0.73 FTs : 2.38 ± 2.64	FT332 : 5.58 FT338 : 0.68 FT349 : 1.23 FTs : 2.50 ± 2.68
<p>2a</p>	13	FT332 : 6.88 FT334 : 4.64 FT349 : 3.75 FTs : 5.09 ± 1.61	FT332 : 1.16 FT334 : 1.71 FT349 : 4.47 FTs : 2.54 ± 1.93

Tableau V-1 : Valeurs des IC₅₀ mesurés sur les hépatocytes de rats et les hépatocytes humains

Dans un premier temps, il est intéressant de noter que les activités de chaque inhibiteur sur les hépatocytes de rat ou humains reflètent les observations faites pour les tests enzymatiques réalisés sur la RMGPb. En effet l'oxadiazole **3f** est moins actif que la spiroisoxazoline **1m** qui est elle-même moins active que le spiro-oxathiazole **2a**. De plus la spiroisoxazoline **53m**, dont les fonctions alcools sont acétylées est plus active que son analogue libre d'un facteur 7 environ. Ceci s'explique probablement par le fait que la présence des acétates hydrophobes permet une meilleure pénétration de la barrière cellulaire, les acétates

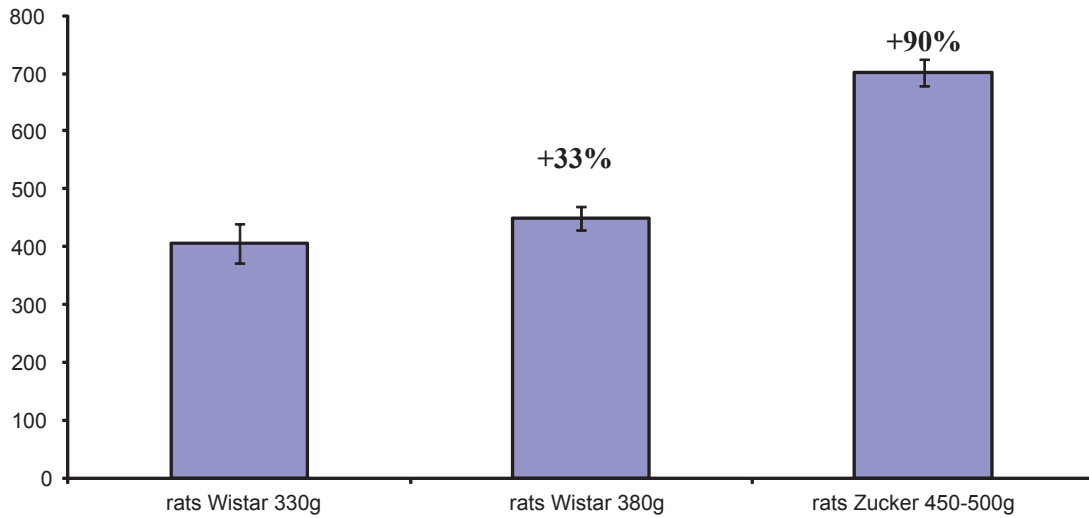
étant ensuite hydrolysés par les estérases intracellulaires. La différence de réponse en fonction du foie utilisé est aussi bien visible puisque l'activité d'un même composé peuvent varier jusqu'à un facteur 7 d'un foie à l'autre, d'où la nécessité d'évaluer l'efficacité d'une même molécule sur des foies différents. La spiro-isoxazoline **53m** est le meilleur de nos inhibiteurs, l'IC₅₀ mesuré est proche de la valeur trouvée avec le DAB, mais notre molécule présente l'avantage de stabiliser l'état T, moins actif de la GP, contrairement au DAB qui stabilise l'état R ce qui en fait un candidat plus efficace pour l'inhibition de la production hépatique de glucose.

III. Tests *in vivo* sur des rats Wistar et Zucker

III.1 Test du « challenge au glucagon »

Le test réalisé *in vivo* sur les rats est appelé « challenge au glucagon ». Ce test consiste à comparer l'évolution de la glycémie d'animaux traités ou non avec un inhibiteur lorsque la production hépatique de glucose est stimulée par l'injection de glucagon, une des hormones qui déclenchent la cascade de réactions de la glycogénolyse. Deux modèles de rats sont envisageables pour ce test. Le rat Wistar qui est un rat domestique classique élevé en captivité pèse, adulte, entre 250 et 500 g pour les femelles et 450 à 700 g pour les mâles. Le rat Zucker quant à lui est issu d'élevages spécifiques afin de servir de modèle génétique aux études sur l'obésité et l'hypertension et peut peser jusqu'à 1 kg. Si le rat Zucker n'est pas diabétique, il est résistant à l'insuline sans être hyperglycémique à jeun. Dans le cas du rat Wistar, les premiers tests sans inhibiteur ont montré une faible production hépatique de glucose après administration sous-cutanée de glucagon (**Graphique V-7**, les résultats obtenus sur la glycémie sont classiquement présentés en aire sous courbe sur la durée des mesures). Le rat Zucker a donc été choisi comme modèle pour l'étude de nos composés. A l'heure actuelle, nous avons obtenu des résultats uniquement pour trois de nos composés, l'oxadiazole **3f**, la spiro-isoxazoline **1m** ainsi que le spiro-oxathiazole **2a**. Les tests *in vivo* demandent des quantités beaucoup plus importantes de produit (~1 g) ce qui nous a obligé à limiter les tests aux composés déjà validés comme étant les plus actifs par les tests enzymatiques sur la RMGP_b et cellulaires sur les hépatocytes de rats et humains.

Aire sous courbe sur 45 minutes



Graphique V-7 : Production hépatique de glucose après injection de glucagon

Expérimentalement, les molécules sont administrées par voie orale, puis 10 minutes après un prélèvement de sang est effectué à l'extrémité de la queue pour avoir une glycémie basale des animaux avant l'injection de glucagon par voie sous-cutanée dans la région scapulaire. Dix minutes après le premier prélèvement, l'injection de glucagon à 200 µg/kg est réalisée et des prélèvements de sang sont faits à 10, 20 et 45 minutes pour suivre l'évolution de la glycémie et donc par conséquent la production hépatique de glucose (**Schéma V-2**).

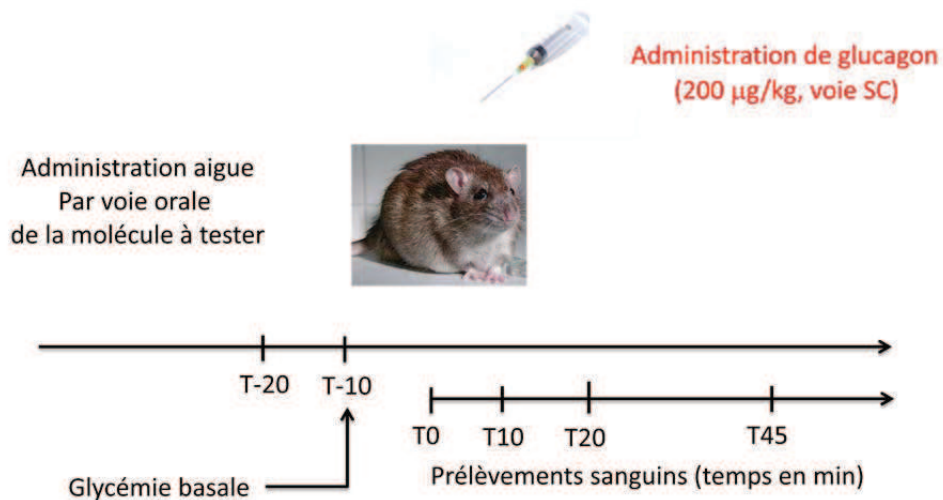
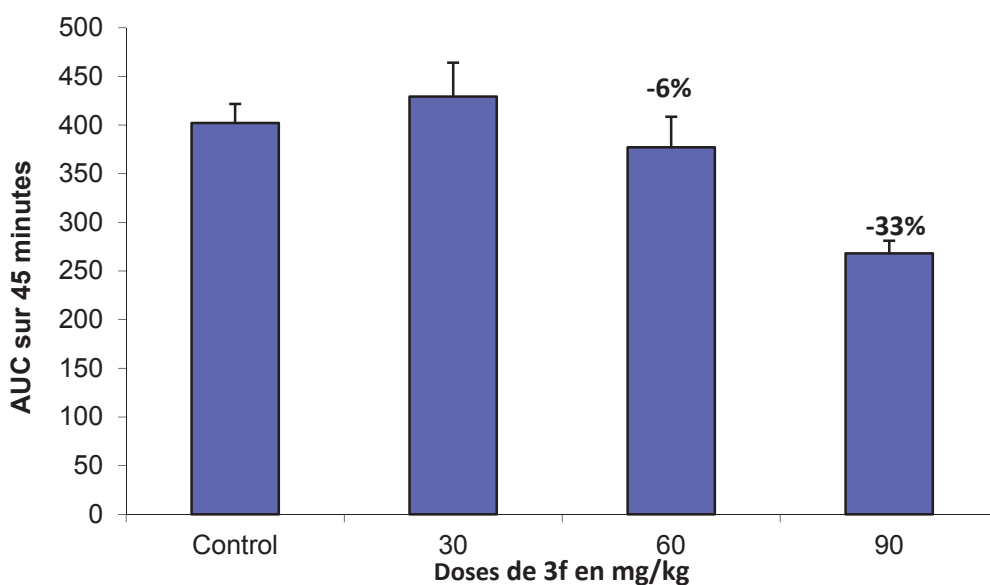
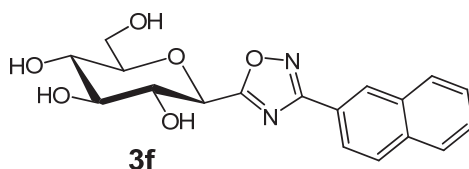


Schéma V-2 : Schéma de la procédure suivie pour le test du challenge au glucagon

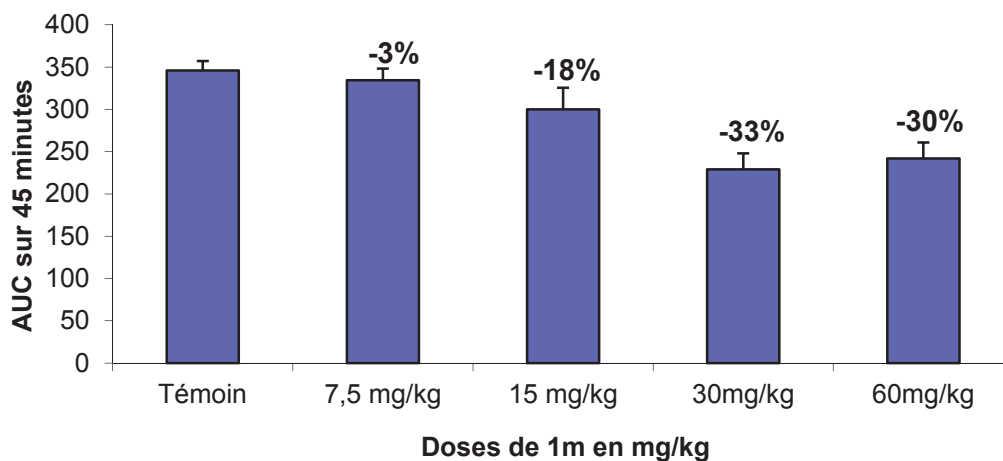
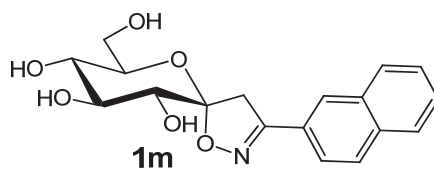
III.2 Résultats et discussion

Les trois molécules testées donnent une réponse en termes de réduction de la production hépatique de glucose et comme pour les tests sur hépatocytes, la hiérarchie observée en enzymologie est respectée. L'effet inhibiteur de l'oxadiazole **3f** est visible à partir d'une dose de 60 mg/kg avec une réduction de l'ordre de 6% de la glycémie. Cet effet augmente avec la dose administrée et une diminution significative de 33% est observée à la dose de 90 mg/kg (**Graphique V-8**). L'analogue acétylé de **3f** a lui aussi été testé mais n'est pas actif à cause vraisemblablement de problèmes de solubilité. Cette réduction de 33% peut être considérée comme raisonnable pour des applications médicales potentielles en termes de réduction de la glycémie.

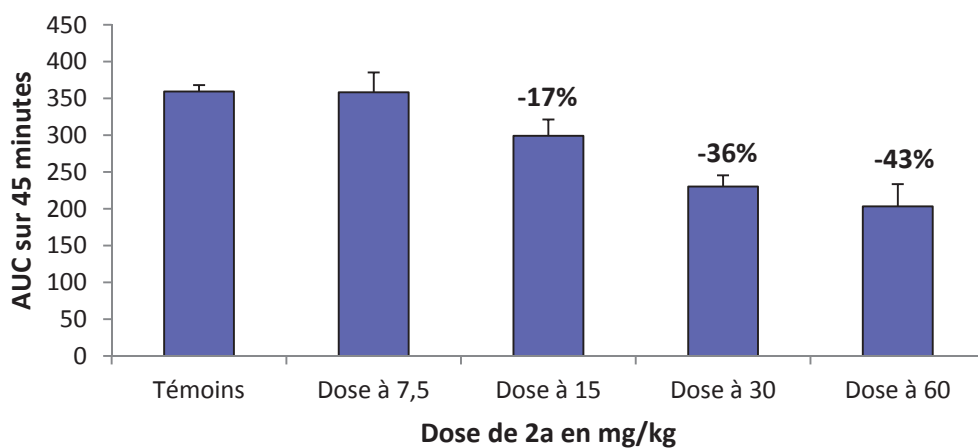
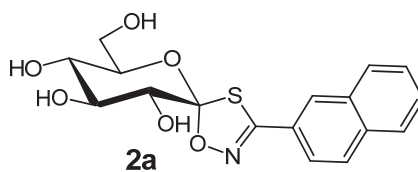


Graphique V-8 : Production hépatique de glucose en fonction de la dose de 3f administrée

La spiro-isoxazoline **1m** et le spiro-oxathiazole **2a** ont montré des comportements assez similaires mais sont actifs à de concentrations moindres comparé à l'oxadiazole **3f** (**Graphique V-8** et **Graphique V-9**). En effet, à 15 mg/kg la baisse de production hépatique de glucose est de 18% dans le cas de **1m** et de 17% pour **2a**. A 30 mg/kg les valeurs sont aussi très proches avec une réduction de 33 et 36% pour **1m** et **2a** respectivement. La principale différence entre les deux composés est que dans le cas du spiro-oxathiazole **2a** l'effet continue d'augmenter avec la dose avec une réduction de 43% à 60 mg/kg, alors que dans le cas de la spiro-isoxazoline **1m** l'effet se stabilise aux alentours de 30% pour une dose supérieure à 30 mg/kg.



Graphique V-9 : Production hépatique de glucose en fonction de la dose de 1m administrée



Graphique V-10 : Production hépatique de glucose en fonction de la dose de 2a administrée

III. Conclusions

Les résultats obtenus par les études cellulaires et *in vivo* sont globalement en accord avec les tests enzymatiques. Selon les molécules et leurs doses, la diminution observée en présence d'inhibiteurs chez le rat Zucker permet d'obtenir une réponse au glucagon qui se rapproche de celle observée sans inhibiteurs chez le rat Wistar. Ceci devrait permettre d'espérer pour certaines molécules étudiées d'obtenir une réponse au glucagon « normalisée » et non un effondrement de la production hépatique de glucose qui conduirait à un état d'hypoglycémie néfaste. D'autres mesures restent encore à faire et notamment des études subchroniques de 7 à 10 jours afin d'évaluer la toxicité des produits sur des rats Zucker mais aussi sur des rats ZDF (Zucker Diabetic Fatty) qui contrairement aux rats Zucker sont des animaux diabétiques dont la pathologie a de nombreuses similitudes avec le diabète de type 2 observé chez l'homme (obésité, insulino-résistance et intolérance au glucose). Le choix des molécules se portera sur des inhibiteurs qui, aux doses utilisées, préserveront une réponse au glucagon relativement normale comme c'est le cas pour la spiro-isoxazoline **1m** et le spiro-oxathiazole **2a**.

Conclusion générale – perspectives

Les désordres métaboliques et notamment le diabète de type 2 ont des impacts négatifs sanitaires et économiques suscitant d'actives recherches. Divers traitements sont disponibles pour les patients diabétiques de type 2 mais leurs limitations demandent l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques. Les mécanismes complexes de régulation de la glycémie offrent de nombreuses cibles pharmacologiques, enzymes, peptides, récepteurs. La glycogène phosphorylase qui contrôle la production hépatique de glucose offre une possibilité intéressante car son inhibition bien contrôlée pourrait éviter des états hypo glycémiques néfastes. Cette approche a fait l'objet du projet ANR GPDia, pour un travail en collaboration dans lequel cette thèse s'inscrit.

Des études nombreuses de chimie médicinale ont visé ces dernières années à la conception d'inhibiteurs de la GP, dont certains présentent des activités remarquables. Ces efforts n'ont cependant pas encore débouché sur la mise sur le marché de composés actifs, en raison de limitations au niveau des activités *in vivo* qui sont relativement peu documentées dans la littérature. Un intérêt particulier a été porté au site catalytique qui peut fixer le glucose et ses dérivés, classe d'inhibiteurs la plus importante actuellement. Cependant une de leurs limitations tient du fait qu'ils peuvent interagir avec d'autres enzymes du métabolisme des sucres, soit tels quels, soit après modifications. D'autre part, l'inhibition de la GP doit préserver l'activité de la glycogène synthase qui ne se maintient que si la concentration en GP_a est faible. La connaissance de ce contrôle réciproque oriente vers la recherche d'inhibiteurs de la GP qui stabilisent sa conformation T.

Les études sur la GP à l'heure de la génomique et de la protéomique peuvent être aisément justifiées simplement en citant ce que Johnson et coll.,¹⁹⁵ les pionniers dans ce domaine, ont écrit en 1989 : « *La force motrice des travaux sur la glycogène phosphorylase vient du fait qu'elle constitue un modèle d'étude pour la plupart des aspects de l'action et la régulation enzymatique. Après un demi-siècle de travaux variés, ceux-ci génèrent encore de la nouveauté et des surprises...* ». Vingt-deux ans plus tard, avec la découverte de nouveaux sites de liaison pour la GP et la compréhension accrue de l'allostérie de cette enzyme, cette affirmation est toujours vraie.

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont permis la synthèse de 53 nouveaux inhibiteurs potentiels de la GP. Ceux-ci n'ont pas tous été testés à l'heure où je termine de rédiger cette thèse. Cependant, grâce aux études cristallographiques, enzymatiques, cellulaires et *in vivo*, de nouveaux éléments ont déjà pu être apportés et ont ouvert la porte à de nombreuses perspectives de synthèse pour le futur.

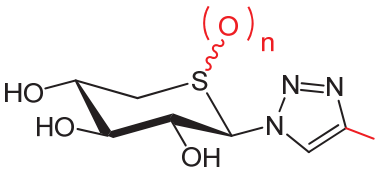
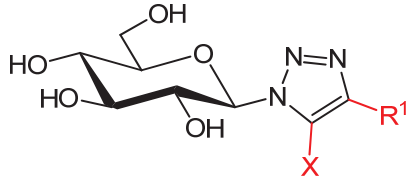
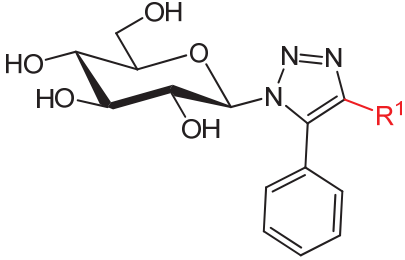
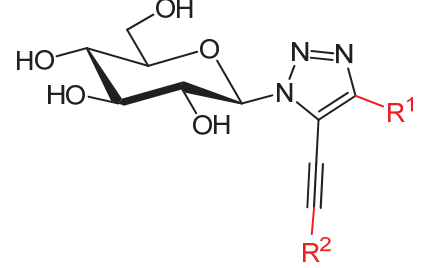
Les études sur les composés dérivés du D-xylose ont confirmé l'importance particulière de la liaison hydrogène avec le résidu His377 du site de fixation du sucre sans laquelle les composés ne peuvent s'ancrer correctement dans cette poche. De plus, ces études ont montré qu'un effort particulier doit être consacré à la solubilité des composés. Du fait du caractère hydrophile et hydrophobe du site catalytique, les motifs aromatiques semblent indispensables notamment pour assurer de fortes interactions au niveau du canal β , cependant la solubilité limitée des composés porteurs d'un groupement naphthyle constitue très certainement un frein pour une activité biologique *in vivo* optimale et de potentielles applications. Les études structurales de la poche catalytique montrent que le canal β dispose encore d'espace non occupé, même après l'insertion d'un résidu naphthyle. Des fonctionnalisations de ce noyau aromatique sur diverses positions par des groupements polaires et solubilisant constituent une perspective prometteuse pour la conception d'inhibiteurs plus actifs.

A la vue des résultats obtenus, les familles de composés les plus actives sont les spiro-isoxazolines **1** et les spiro-oxathiazoles **2**. En effet, les composés appartenant à ces deux familles restent à ce jour les plus actifs et les plus prometteurs au niveau cellulaire et *in vivo*. C'est pour cela que les voies d'accès à ces composés doivent encore faire l'objet d'optimisations, notamment dans le cas des spiro-oxathiazoles **2** dont la synthèse à l'échelle du gramme reste très fastidieuse, le rendement de la réaction et sa stéréosélectivité étant très moyens. Cependant, les triazoles **5** qui ont montré de bonnes activités et qui offrent, par le biais des méthodologies de couplages pallado-catalysés mises au point, de nombreuses possibilités de fonctionnalisation dans différentes directions de l'espace, constituent semble-t-il une piste qui doit continuer à être explorée. La facilité d'obtention de ces composés par synthèse pourrait jouer un rôle crucial dans l'optique de développement d'un candidat médicament pour le traitement de l'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les tests sur hépatocytes humains et *in vivo* sur le rat, maintenant optimisés, sont encore en cours. D'autres études doivent être conduites sur des échelles de temps plus longues, afin d'évaluer la toxicité et les effets secondaires des composés, ainsi que pour valider la stratégie d'inhibition de la GP pour le traitement d'une pathologie chronique, nécessitant la prise quotidienne de médicaments pendant toute la vie d'un patient diabétique. A ce stade, la corrélation entre les activités enzymatiques, cellulaires et *in vivo* montre toutefois que ce type de composé possède une biodisponibilité satisfaisante, qui permet un effet modulable sur la production hépatique de glucose. En effet, il est crucial d'intégrer que la glycémie doit pouvoir être régulée précisément avec un temps de latence le plus court possible pour éviter de conduire à un état d'hypoglycémie tout aussi néfaste que l'hyperglycémie.

Enfin pour conclure, afin de donner une dimension supplémentaire au projet, des études prédictives devront être conduites afin de permettre la conception d'inhibiteurs plus actifs. Jusqu'à présent les synthèses ont été dirigées par les résultats enzymatiques, l'utilisation de méthodes comme le docking devraient permettre d'affiner encore mieux la relation structure activité des inhibiteurs et permettre, associées aux nombreuses données structurales sur la GP de concevoir des ligands plus affins.

Structure générale				
Enzymologie	X = CH₂ : 8 molécules 324 μM > IC ₅₀ > 1.5 μM X = S : 2 molécules 32.4 μM > IC ₅₀ > 0.16 μM	1 molécule IC ₅₀ 400 μM	2 molécules Ar = 2-Naphthyl IC ₅₀ = 11.6 μM Ar = 9-Phénanthryl En cours	2 molécules IC ₅₀ > 1 mM
Cristallographie	X = CH₂ 4 structures + En cours X = S 1 structure + En cours		En cours	
Tests cellulaires	X = CH₂, Ar = 2-Naphthyl IC ₅₀ = 50 μM (rat) IC ₅₀ = 14.2 μM (humain) Ar = 6-HO-2-naphthyl En cours X = S, Ar = 2-Naphthyl IC ₅₀ = 13 μM (rat) IC ₅₀ = 5.1 μM (humain)		Ar = 2-Naphthyl IC ₅₀ = 119 μM (rat) IC ₅₀ = 61 μM (humain)	
Etudes <i>in vivo</i> Inhibition de la production hépatique de glucose	X = CH₂, Ar = 2-Naphthyl -33% à 30 mg/kg X = S, Ar = 2-Naphthyl -36% à 30 mg/kg -43% à 60 mg/kg		Ar = 2-Naphthyl -33% à 90 mg/kg	

Structure générale				
Enzymologie	<p>n = 0 : 10 molécules</p> <p>n = 1 : 1 molécule</p> <p>n = 2 : 2 molécules $IC_{50} > 1 \text{ mM}$</p>	<p>X = H : 3 molécules R¹ = 6-MeO-2-naphthyl $IC_{50} = 55 \mu\text{M}$ R¹ = 4-MeO-Ph, 4-O₂N-Ph En cours X = I, Br, Cl : 8 molécules $1 \text{ mM} > IC_{50} > 103 \mu\text{M}$ X = Ethyl : 2 molécules En cours</p>	<p>3 molécules R¹ = 6-MeO-2-naphthyl, Ph $1 \text{ mM} > IC_{50} > 55 \mu\text{M}$ R¹ = CH₂OH En cours</p>	<p>9 molécules $230 \mu\text{M} > IC_{50} > 190 \mu\text{M}$ + En cours</p>
Cristallographie		En cours	En cours	En cours

PARTIE EXPERIMENTALE

General procedures

All reagents for synthesis commercially available (highest purity available for reagent grade compounds) were used without further purification. Solvents were distilled over CaH₂ (CH₂Cl₂), Mg/I₂ (MeOH), Na/benzophenone (THF) or purchased dry. All reactions were performed under an Argon atmosphere. Reactions under microwave activation were performed on a Biotage Initiator system. NMR solvents were purchased from Euriso-Top (Saint Aubin, France). Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on aluminum sheets coated with silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). TLC plates were inspected by UV light ($\lambda = 254$ nm) and developed by treatment with a mixture of 10% H₂SO₄ in EtOH/H₂O (95:5 v/v) followed by heating. Silica gel column chromatography was performed with silica gel Si 60 (40–63 μ m). Optical rotation was measured using a Perkin Elmer polarimeter. NMR spectra were recorded at 293 K, unless otherwise stated, using a 300 MHz, 400 MHz or 500 MHz spectrometer. Shifts are referenced relative to deuterated solvent residual peaks. The following abbreviations are used to explain the observed multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet bs, broad singlet, pdd is used for carbohydrate protons that should give doublets but appear as false triplets. Complete signal assignments from 1D and 2D NMR were based on COSY, HSQC and HMBC correlations. Protons and carbon atoms are numbered according to the carbohydrate (e.g. H-1, C-1 etc), Heterocycles' protons and carbon atoms bear numbers followed by an apostrophe (e.g. H-1', C-1' etc). High Resolution (LSIMS) mass spectra were recorded in the positive mode using a Thermo Finnigan Mat 95 XL spectrometer. ESI mass spectra were recorded in the positive mode using a Thermo Finnigan LCQ spectrometer. High resolution (HR-ESI-QToF) mass spectra were recorded using a Bruker MicroToF-Q II XL spectrometer.

Warning about sodium azide (NaN₃)

Sodium azide, when inhaled, is highly toxic and may cause death (MSDS J.T. Baker). Precautions must be taken when weighing the material such as using a powder mask and a teflon spatula (metallic spatula may cause explosion). Azidation reactions were performed behind a plastic shield due to potential explosion. DMF is used as a polar solvent favoring the reaction but also to maintain a slightly basic pH (> 8) of the solution. With acidic pH hydrazoic acid (HN₃) may be formed, which may explode and/or, when inhaled, may cause intoxication, damage of the central nervous system and blood pressure effects.

Protocols and characterisations

General procedure A for the Zemplén deacylation

To a suspension of acetylated compound (1 eq.) in dry MeOH (5 mL/0.2 mmol), was added MeONa (0.4 eq.). If the acetylated compound was not soluble in MeOH CH₂Cl₂ was added in order to reach reasonable solubility. The mixture was stirred at r.t. for 16 hours, neutralized with Amberlite IR 120 resin, filtrated and concentrated *in vacuo* to afford the corresponding deprotected compound.

General procedure B for the synthesis of 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranosyl)-5-alkylamino-1,2,4-oxadiazole 4''**a,b** and 3-(β-D-glucopyranosyl)-5-alkylamino-1,2,4-oxadiazoles 4'**a,b**

A solution of *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranosyl)-formamidoxime XX (100 mg, 0.16 mmol, 1eq.) and *N,N'*-dialkylcarbodiimide (0.33 mmol, 2.1 eq.) in toluene (2 mL) was stirred at 110°C for 16 hours and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography (PE/EtOAc 6:4) to afford 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranosyl)-5-alkylamino-1,2,4-oxadiazole 4''**a,b** mixed with a small portion of urea. The benzoylated compounds were deacetylated using standard Zemplén conditions (see general procedure A) and purified over silica gel chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) to afford 3-(β-D-glucopyranosyl)-5-alkylamino-1,2,4-oxadiazoles 4'**a,b**.

General procedure C for the synthesis of aldoximes 51f-p

To a suspension of aldehyde (24.24 mmol, 1 eq.) in ethanol was added NH₂OH·HCl (48.48 mmol, 2 eq.) and NaOH (43.64 mmol, 1.8 eq.). The suspension was stirred at 80°C for 4 hours and concentrated *in vacuo*. The crude product was solubilized in EtOAc (200 mL), washed with 1N HCl (2 x 200 mL), water (4 x 200 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. If TLC showed impurities the solid was washed with a minimum of cold Et₂O to afford the aldoxime as a white powder.

General procedure D for the synthesis of spiro-isoxazolines 53f-p

To a solution of methylene *exo*-glycal **11** (100 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) and aldoxime **51** (0.58 mmol, 2 eq.) in THF (10 mL) was added NaOCl_{aq} 9°C_{chl} (5 mL) overnight using a syringe pump. The mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography (7:3 PE/EtOAc) to afford the corresponding spiro-isoxazoline.

General procedure E for the synthesis of (1*S*)-2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1,5-anhydro-D-glucitolspiro[1.5]-3-(aryl)-1,4,2-oxathiazoles 69a,b

A solution of (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-((*Z*)-(hydroxyimino)(aryl)methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (200 mg, 1 eq.) and NBS (4 eq.) in dry CCl₄ (5 mL) was placed over a 60W tungsten lamp and heated at reflux for 30 minutes. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL), washed with a

saturated solution of Na₂S₂O₃ (3 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography (PE/EtOAc 7:3) to afford cyclised compounds **69a** and **69b**.

General procedure F for the synthesis of hydroxymoyl chlorides 81f,g

To a solution of aldoxime (5.00 mmol, 1 eq.) in dry DMF (30 mL) was added NCS (1.2 eq.) portionwise over 2 minutes while HCl was bubbled in the solution. The mixture was stirred at r.t. for 2 hours, diluted with EtOAc (150 mL), washed with water (3 x 100 mL), brine (3 x 100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. If TLC of the crude product showed impurities it was dissolved in a minimum of CH₂Cl₂ and precipitated with PE. The solid was filtered to afford hydroxymoyl chlorides **81f,g**.

General procedure G for the synthesis of 3-aryl-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranosyl)-1,2,4-oxadiazoles 82f,g

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranosyl cyanide (500 mg, 0.83 mmol, 1 eq.) and hydroxymoyl chloride (2.48 mmol, 3 eq.) in dry toluene (30 mL) was added dropwise overnight using a syringe pump a solution of triethylamine (~3M in toluene). The mixture was stirred at 110°C overnight and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography (PE/EtOAc 9:1) to afford oxadiazoles **82f,g**.

General procedure H for the synthesis of 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazoles 116g-i

A suspension of 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl azide **115** (200 mg, 0.54 mmol, 1 eq.), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and alkyne (1.08 mmol, 2 eq.) in dry DMF (5 mL) was sonicated for a few seconds then DIPEA (670 μL, 4.05 mmol, 7.5 eq.) was added and the mixture was stirred for 2 hours at 110°C. The mixture was then diluted with EtOAc (100 mL), washed with 1N HCl (2 x 50 mL), saturated NaHCO₃ (2 x 50 mL), water (2 x 50 mL), brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was suspended in a minimum of CH₂Cl₂ (~5 mL), precipitated with PE and filtered to afford analytically pure 1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazole.

General procedure I for the synthesis of 1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazole 125a-j

A suspension of 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl azide **124** (200 mg, 0.63 mmol, 1 eq.), CuI (6 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.) and alkyne (1.26 mmol, 2 eq.) in dry DMF (5 mL) was sonicated for a few seconds then DIPEA (823 μL, 4.73 mmol, 7.5 eq.) was added and the mixture was stirred for 2 hours at 110°C. The mixture was then diluted with EtOAc (100 mL), washed with 1N HCl (2 x 50 mL), saturated NaHCO₃ (2 x 50 mL), water (2 x 50 mL), brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was suspended in a minimum of CH₂Cl₂ (~5 mL), precipitated with PE and filtered to afford analytically pure 1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazole.

General procedure J for the modified Zemplén deacylation

Sodium methoxide (0.3 eq.) was added to a solution of 1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(substituted)-1,2,3-triazole (1 eq.) in a DMF/MeOH (9:1) mixture (10 ml/0.2 mmol). The mixture was stirred at r.t. overnight, neutralized with Amberlite IR 120 resin and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was washed with a minimum of methanol and filtered to give an analytically pure 1-(5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(substituted)-1,2,3-triazole.

General procedure K for the synthesis of 1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazole *S*-oxides 140A,E-142A,E

To a solution of 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl azide **124** or 1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(substituted)-1,2,3-triazole **125a,c** (1 eq.) in dry THF (5 mL/0.3 mmol) was added dropwise a solution of *m*-CPBA (1.2 eq.) in dry THF (5 mL/0.4 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 15 minutes, diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed successively with Na₂S₂O₃ (50 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (2 x 50 mL), and a saturated solution of NaCl (2 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product (white solid) was purified over silica flash chromatography (eluant Et₂O/CH₂Cl₂ 9:1) to give a portion of the starting product, a pure fraction of the less polar sulfoxide, the last fraction being a mixture of the two diastereoisomers.

General procedure L for the synthesis of 1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazole *S,S*-dioxides 143a,c

To a suspension of 1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazole **125a,c** (1 eq.) and ammonium molybdate (0.05 eq.) in dry ethanol (10 mL/0.5 mmol) was added at 0°C a solution of hydrogen peroxide 35% wt. in water (8 eq.). The mixture was stirred at 0°C for 1 hour, allowed to warm up to r.t. and stirred for 16 more hours. The mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The organic layers were combined, washed with Na₂S₂O₃ 10% in water (3 x 50 mL), water (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1) to afford 1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazole *S,S*-dioxides 143a,c

General procedure M for the deacetylation of xylose-based triazoles *S*-oxides and *S,S*-dioxides in acidic conditions

To a solution of acetylated compound **140-143** in a 1:1 mixture of dry THF and dry MeOH (10 mL/100 mg), was added AcCl (100 μ L/100 mg) at 0°C. The mixture was stirred at r.t. overnight and concentrated *in vacuo* to afford deacetylated product.

General procedure N for the synthesis of 1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-halogeno-4-substituted-1,2,3-triazole 161a-e, 163a,b and 165a

To a suspension of 1-(2,3,4,6-Tetra-*O*- β -D-glucopyranosyl)-azide (1.000 g, 2.68 mmol, 1 eq.), CuX (5.36 mmol, 2 eq.), DMAP (58 mg, 0.80 mmol, 0.3 eq.), and CH₃CN (200 ml). A solution of alkyne (5.36 mmol) in CH₃CN (20 ml) was added dropwise with a syringe pump over 16 hours to the mixture. The mixture is then concentrated under reduced pressure,

suspended in EtOAc and filtered through celite. The filtrate is concentrated under reduced pressure and purified over silica gel chromatography with mixtures of EtOAc and PE.

General procedure O for the Suzuki reactions on 5-iodo or 5-bromotriazoles

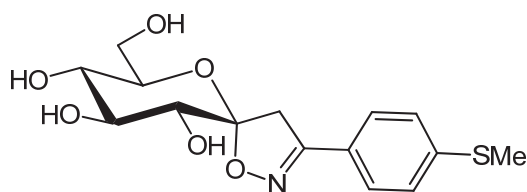
A Schlenk tube was loaded with 5-iodo or 5-bromo triazole (100 mg, 1 eq.), PhB(OH)₂ (2 eq.), K₃PO₄ (2 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq.). The tube was then purged with argon, dioxan (1 ml) was added and the mixture was placed in a pre heated oil bath (100°C). The mixture was stirred at 100°C for 16 hours, allowed to cool down to room temperature, filtered through celite and washed with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified over silica gel chromatography with mixtures of CH₂Cl₂ and EtOAc.

General procedure P for the Sonogashira reactions on 5-iodotriazoles 161a,b,e

A Schlenk tube was loaded with 5-iodo triazole **161a, c** or **e** (100 mg, 1 eq.), CuI (0.1 eq.), K₃PO₄ (1.1 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq.). The tube was then purged with argon, THF (1 ml) and alkyne (2 eq.) were then added and the mixture was placed in a pre heated oil bath (70°C). The mixture was stirred at 70°C for 16 hours, allowed to cool down at room temperature, filtered through celite and washed with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified over silica gel chromatography with mixtures of EtOAc and PE

General procedure Q for the reduction of the triple bond of compounds 171ad' and 171cd'

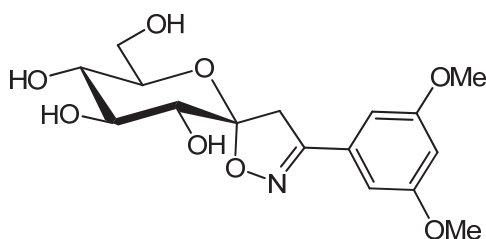
To a solution of compound **171ad'** or **171cd'** (1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (5 mL/100 mg) was added palladium on activated charcoal (0.05 eq. 10% wt.) (compounds **201**) or Lindlar catalyst (compounds **203**) (0.05 eq.). The flask was flushed with argon and then with hydrogen and was stirred at r.t. for 16 hours. The solution was filtered through celite, washed with CH₂Cl₂ (~30 mL) and concentrated *in vacuo* to afford analytically pure compounds **201a,c** and **203a,c**.



(5R,7R,8S,9S,10R)-7-(hydroxymethyl)-3-(4-(methylthio)phenyl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triol **1h**

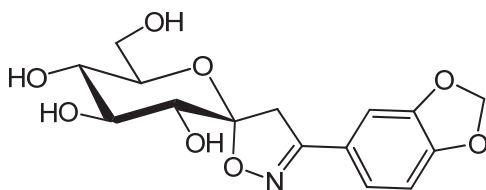
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); R_f = 0.22 (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 215-216°C (MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = +71 (c 1, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.59-7.62 (m, 2H, H-Ar), 7.28-7.31 (m, 2H, H-Ar), 3.72-3.83 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.67-3.72 (m, 2H, H-3, H-4'a), 3.58 (d, 1H, J = 9.8 Hz, H-2), 3.44 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-4), 3.31 (d, 1H, J = 17.5 Hz, H-4'b), 2.51 (s, 3H, SCH₃); ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ

159.2 (C-3'), 143.8 (C-Ar), 128.1 (2CH-Ar), 126.9 (2CH-Ar), 126.7 (C-Ar), 110.8 (C-1), 76.1 (C-3), 75.8 (C-5), 73.1 (C-2), 71.3 (C-4), 62.3 (C-6), 44.2 (C-4'), 14.9 (SCH₃); **HRMS** [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₂₀NO₆S 342.1011; found 342.1014



(5R,7R,8S,9S,10R)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-7-(hydroxymethyl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triol 1j

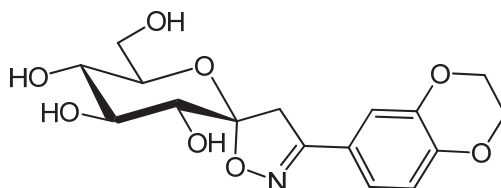
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.20$ (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 138-139°C (MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +106$ (c 1.02, MeOH); **¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)** δ 6.82 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz, H-Ar), 6.56 (m, 1H, H-Ar), 3.79-3.84 (m, 1H, H-5), 3.79 (s, 6H, OCH₃), 3.77-3.79 (m, 1H, H-6a), 3.71 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 3.69 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-4'a), 3.66-3.72 (m, 1H, H-6b), 3.59 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-2), 3.45 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-4), 3.30 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-4'b); **¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz)** δ 162.5 (C-Ar), 159.6 (C-3'), 132.2 (C-Ar), 110.9 (2C-Ar), 105.8 (2CH-Ar), 103.5 (CH-Ar), 76.1 (C-3), 75.8 (C-5), 73.1 (C-2), 71.3 (C-4), 62.3 (C-6), 55.9 (2CH₃, OCH₃), 44.2 (C-4'); **HRMS** [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₁₆H₂₁NNaO₈S 378.1159, found 378.1149



(5R,7R,8S,9S,10R)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-7-(hydroxymethyl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triol 1k

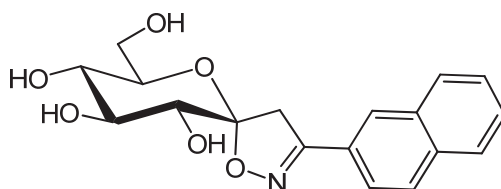
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.21$ (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 131-132°C (MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +92$ (c 1.05, MeOH); **¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)** δ 7.23 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H-Ar), 7.13 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.7$ Hz, H-Ar), 6.87 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 6.01 (s, 2H, OCH₂O), 3.71-3.82 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.64-3.70 (m,

2H, H-3, H-4'a), 3.57 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-2), 3.43 (dd, 1H, $J = 9.9, 9.0$ Hz, H-4), 3.28 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, H-4'b); ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ 159.2 (C-3'), 151.2 (C-Ar), 149.7 (C-Ar), 124.5 (C-Ar), 123.1 (CH-Ar), 110.7 (C-1), 109.3 (CH-Ar), 107.0 (CH-Ar), 103.1 (OCH₂O), 76.1 (C-3), 75.8 (C-5), 73.1 (C-2), 71.3 (C-4), 62.3 (C-6), 44.4 (C-4'); HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₁₈NO₈ 340.1032; found 340.1030



(5R,7R,8S,9S,10R)-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-7-(hydroxymethyl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triol 1l

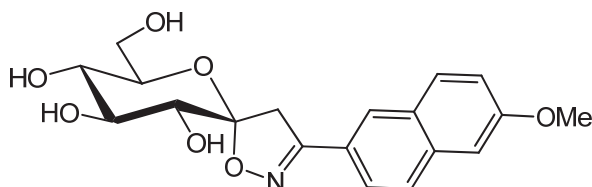
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.19$ (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 129-130°C (MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +96$ (c 0.96, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.18 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-Ar), 7.15 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz, H-Ar), 6.87 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-Ar), 4.25-4.28 (m, 4H, OCH₂), 3.70-3.82 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.63-3.70 (m, 2H, H-3, H-4'a), 3.57 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-2), 3.43 (dd, 1H, 9.8, 9.2 Hz, H-4), 3.27 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-4'b); ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ 159.1 (C-3'), 147.3 (C-Ar), 145.2 (C-Ar), 123.6 (C-Ar), 121.4 (CH-Ar), 118.6 (CH-Ar), 116.6 (CH-Ar), 110.6 (C-1), 76.1 (C-3), 75.8 (C-5), 73.1 (C-2), 71.3 (C-4), 65.8, 65.6 (2CH₂, OCH₂), 62.3 (C-6), 44.4 (C-4'); HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₂₀NO₈ 354.1189; found 354.1185



(5R,7R,8S,9S,10R)-7-(hydroxymethyl)-3-(naphthalen-2-yl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triol 1m

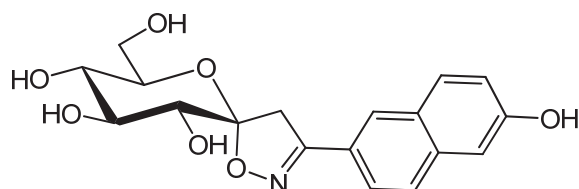
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.23$ (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 199-200°C (MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +69$ (c 1, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H, H-Ar), 7.91-7.98 (m, 3H, H-Ar), 7.86 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.4$ Hz, H-Ar),

7.55-7.58 (m, 2H, H-Ar), 3.70 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, H-4'a), 3.44-3.60 (m, 4H, H-3, H-5, H-6a, H-6b), 3.36 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, H-4'b), 3.21-3.32 (m, 2H, H-2, H-4). In agreement with data found in the literature.⁵⁶



(5R,7R,8S,9S,10R)-7-(hydroxymethyl)-3-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triol **1n**

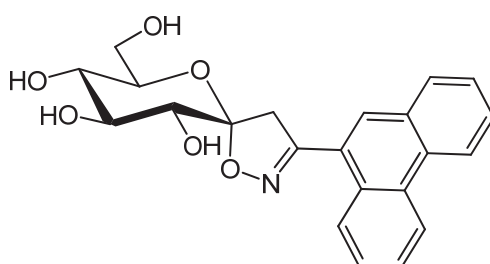
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.21$ (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 221-222°C (MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +97$ (c 1.09, MeOH); ¹H NMR (DMSO *d*₆, D₂O, 400 MHz) δ 8.05 (d, 1H, $J < 0.5$ Hz, H-Ar), 7.91 (dd, 1H, $J = 14.8, 8.8$ Hz, H-Ar), 7.85-7.94 (m, 2H, H-Ar), 7.83 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.3$ Hz, H-Ar), 7.36 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-Ar), 7.21 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.5$ Hz, H-Ar), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'a), 3.55-3.63 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.41-3.51 (m, 2H, H-3, H-6b), 3.42 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-2), 3.31 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'b), 3.20 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-4); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, D₂O, 100 MHz) δ 158.6 (C-Ar), 157.5 (C-3'), 135.4 (C-Ar), 130.3 (CH-Ar), 128.2 (C-Ar), 127.7 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 124.5 (C-Ar), 123.6 (CH-Ar), 119.5 (CH-Ar), 109.8 (C-1), 106.5 (CH-Ar), 75.2 (C-3), 74.2 (C-5), 71.7 (C-2), 69.9 (C-4), 60.8 (C-6), 55.6 (OCH₃), 43.0 (C-4'), HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₁₉H₂₁NNaO₇ 398.1216, found 398.1214



(5R,7R,8S,9S,10R)-7-(hydroxymethyl)-3-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triol **1o**

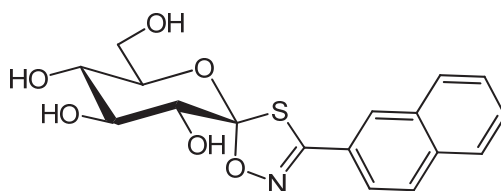
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.11$ (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 170-171°C (MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +72$ (c 1.14, MeOH); ¹H NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 400 MHz) δ 7.98 (d, 1H, $J < 0.5$ Hz, H-Ar), 7.84 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-Ar), 7.76 (dd,

1H, $J = 8.7, 1.6$ Hz, H-Ar), 7.71 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-Ar), 7.15 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-Ar), 7.12 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.4$ Hz, H-Ar), 3.67 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'a), 3.56-3.63 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.44-3.50 (m, 2H, H-3, H-6b), 3.42 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-2), 3.30 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-4'b), 3.20 (dd, 1H, $J = 9.5, 9.0$ Hz, H-4); ^{13}C NMR (DMSO d_6 + D_2O , 100 MHz) δ 157.6 (C-Ar), 156.7 (C-3'), 135.6 (C-Ar), 130.6 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.0 (CH-Ar), 123.7 (C-Ar), 123.4 (CH-Ar), 119.5 (CH-Ar), 109.7 (C-1), 109.2 (CH-Ar), 75.1 (C-3), 74.2 (C-5), 71.7 (C-2), 69.9 (C-4), 60.8 (C-6), 43.1 (C-4'); HRMS [ESI+] m/z [M+Na] $^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_7$ 384.1054, found 384.1048



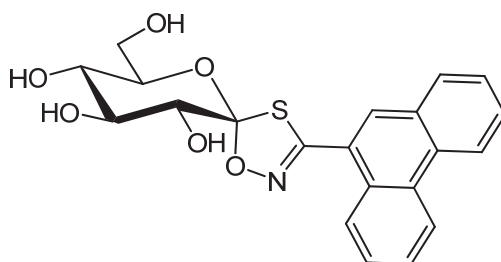
(5R,7R,8S,9S,10R)-7-(hydroxymethyl)-3-(phenanthren-9-yl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triol 1p

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.22$ (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 153-154°C (MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +85$ (c 1.08, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.90 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 8.82 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-Ar), 8.75 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 7.99 (s, 1H, H-Ar), 7.97 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-Ar), 7.61-7.74 (m, 4H, H-Ar), 4.02 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-4'a), 3.94 (ddd, 1H, $J = 9.9, 4.8, 2.3$ Hz, H-5), 3.86 (dd, 1H, $J = 12.0, 2.3$ Hz, H-6a), 3.75-3.82 (m, 2H, H-3, H-6b), 3.68 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-2), 3.58 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-4'b), 3.50 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-4); ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ 160.3 (C-3'), 132.3 (C-Ar), 132.1 (C-Ar), 131.0 (CH-Ar), 130.4 (CH-Ar), 130.3 (C-Ar), 129.4 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 126.5 (C-Ar), 128.2 (2CH-Ar), 124.1 (CH-Ar), 123.7 (CH-Ar), 109.9 (C-1), 76.3 (C-3), 75.9 (C-5), 73.1 (C-2), 71.4 (C-4), 62.4 (C-6), 47.4 (C-4'); HRMS [ESI+] m/z [M+Na] $^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6$ 431.1219, found 431.121



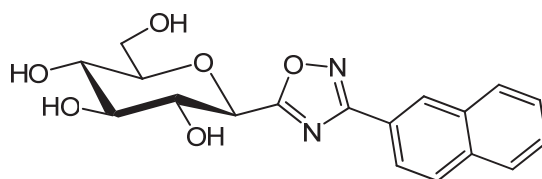
(1S)-1,5-Anhydro-D-glucitol-spiro[1.5]-3-(2-naphthyl)-1,4,2-oxathiazole 2a

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); Analysis in agreement with data found in the literature.¹⁹⁴



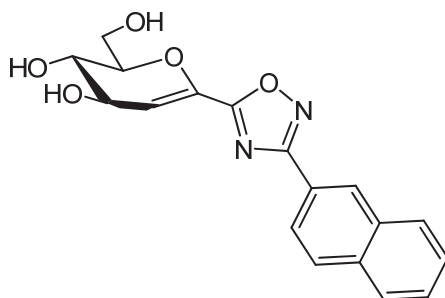
(1S)-1,5-Anhydro-D-glucitol-spiro[1.5]-3-(2-phenanthryl)-1,4,2-oxathiazole 2b

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 196-197°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = +52$ (c 1, MeOH); **$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz)** δ 8.70 (m, 1H, H-Ar), 8.64 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 8.55 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.4$ Hz, H-Ar), 7.98 (s, 1H, H-Ar), 7.86 (dd, 1H, $J = 7.8, 0.8$ Hz, H-Ar), 7.62 (m, 4H, H-Ar), 4.04 (ddd, 1H, $J = 10.1, 4.6, 2.3$ Hz, H-5), 3.96 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-2), 3.92 (dd, 1H, $J = 12.3, 2.3$ Hz, H-6a), 3.87 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-3), 3.84 (dd, 1H, $J = 12.3, 4.7$ Hz, H-6b), 3.60 (dd, 1H, $J = 10.0, 9.1$ Hz, H-4); **$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz)** δ 156.5 (C-3'), 132.4 (C-Ar), 131.9 (C-Ar), 131.8 (CH-Ar), 131.7 (C-Ar), 130.3 (CH-Ar), 130.0 (C-Ar), 129.6 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 127.5 (C-1), 127.5 (CH-Ar), 124.6 (C-Ar), 124.1 (CH-Ar), 123.7 (CH-Ar), 77.4 (C-5), 76.2 (C-3), 72.7 (C-2), 70.8 (C-4), 62.1 (C-6); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NNaO}_6\text{S}$ 436.0825; found 436.0824



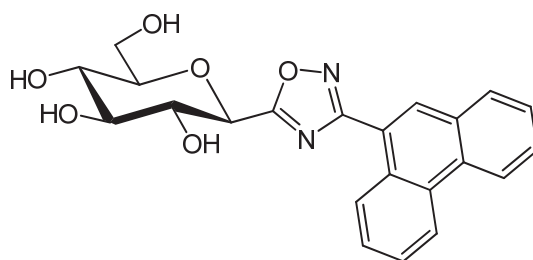
3-phenanthryl-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,4-oxadiazole 3f

Prepared according to general procedure A. White powder (263 mg, 0.73 mmol, 93%); $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); $^1\text{H NMR}$ (Acetone d_6 , 300 MHz) δ 8.69 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz, H-Ar), 8.15 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.6$ Hz, H-Ar), 8.00-8.11 (m, 3H, H-Ar), 7.60-7.67 (m, 2H, H-Ar), 4.74 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-1), 3.97 (dd, 1H, $J = 12.2, 0.8$ Hz, H-6a), 3.88 (dd, 1H, $J = 9.8, 8.9$ Hz, H-2), 3.78 (dd, 1H, $J = 12.2, 4.5$ Hz, H-6b), 3.53-3.63 (m, 3H, H-3, H-4, H-5). In agreement with data found in the literature.¹¹⁰



5-(2-deoxy-D-arabino-hex-1-enopyranosyl)-3-(2-naphthyl)-1,2,4-oxadiazole 3'f

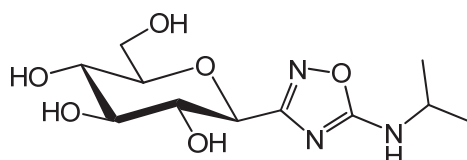
Prepared according to general procedure A. White powder (0.05 mmol, 7%); $R_f = 0.39$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); $^1\text{H NMR}$ (Acetone d_6 , 300 MHz) δ 8.65 (s, 1H, H-Ar), 8.15 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.6$ Hz, H-Ar), 8.02-8.08 (m, 3H, H-Ar), 7.62-7.66 (m, 2H, H-Ar), 6.21 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, H-2), 4.41 (dd, 1H, $J = 7.2, 2.8$ Hz, H-3), 4.10-4.14 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.00 (dd, 1H, $J = 12.5, 5.3$ Hz, H-6b), 3.81 (dd, 1H, $J = 9.5, 7.2$ Hz, H-4). In agreement with data found in the literature.¹¹⁰



3-phenanthryl-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,4-oxadiazole 3g

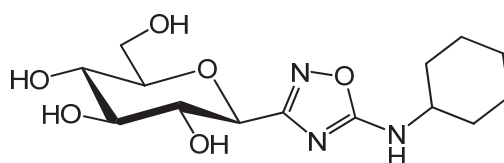
Prepared according to general procedure A. White powder (326 mg, 0.80 mmol, 94%); $R_f = 0.21$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 78-79°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = +12$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO $d_6 + \text{D}_2\text{O}$, 400 MHz) δ 8.98-9.00 (m, 1H, H-Ar), 8.92 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 8.85 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-Ar), 8.65 (s, 1H, H-Ar), 8.21 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-Ar), 7.73-7.86 (m, 4H, H-Ar), 4.72 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-1), 3.67-3.76 (m, 2H, H-2, H-6a), 3.37-3.52 (m, 3H, H-3, H-5, H-6b), 3.25 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-4); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO $d_6 + \text{D}_2\text{O}$, 100

MHz δ 176.2 (C-5'), 168.2 (C-3'), 131.5 (CH-Ar), 131.1 (C-Ar), 130.4 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 129.9 (CH-Ar), 129.2 (CH-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.7 (2CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 123.8 (CH-Ar), 123.1 (CH-Ar), 121.9 (C-Ar), 82.1 (C-5), 77.4 (C-3), 73.3 (C-1), 72.5 (C-2), 69.9 (C-4), 61.0 (C-6); **HRMS** [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₂₂H₂₀N₂NaO₆ 431.1214; found 431.1206



5-(β -D-glucopyranosyl)-3-(isopropylamino)-1,2,4-oxadiazole 4'a

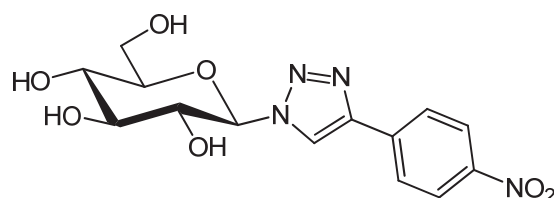
Prepared according to general procedure **B**. White powder (46 mg, 0.16 mmol, Quant.); R_f = 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH); mp = 206-207°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20}$ = +150 (c 1.1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)** δ 4.18 (d, 1H, J = 9.7 Hz, H-1), 3.85-3.91 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.86 (dd, 1H, J = 12.1, 2.0 Hz, H-6a), 3.69 (dd, 1H, J = 12.1, 4.9 Hz, H-6b), 3.65 (m, 1H, H-2), 3.45 (m, 2H, H-3, H-4), 3.39 (ddd, 1H, J = 10.0, 5.1, 2.1 Hz, H-5), 1.26 (d, 6H, J = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂); **¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz)** δ 172.4 (C-3'), 169.1 (C-5'), 82.4 (C-5), 79.3 (C-3), 75.3 (C-1), 73.3 (C-2), 71.1 (C-4), 62.8 (C-6), 47.2 (CH(CH₃)₂), 22.9 (CH(CH₃)₂), 22.8 (CH(CH₃)₂); **HRMS** [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₁₁H₁₉N₃NaO₆ 312.1166; found 312.1166



5-(β -D-glucopyranosyl)-3-(cyclohexylamino)-1,2,4-oxadiazole 4'b

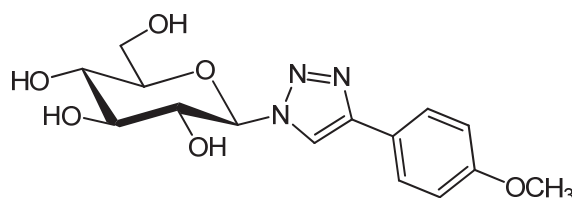
Prepared according to general procedure **B**. White powder (53 mg, 0.16 mmol, Quant.); R_f = 0.13 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); mp = 213-214°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20}$ = +139 (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)** δ 4.18 (d, 1H, J = 9.7 Hz, H-1), 3.86 (dd, 1H, J = 12.2, 1.9 Hz, H-6a), 3.69 (dd, 1H, J = 12.0, 4.9 Hz, H-6b), 3.64 (dd, 1H, J = 9.6, 4.6 Hz, H-2), 3.51-3.57 (m, 1H, H-Cy) 3.36-3.48 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 1.99-2.02 (m, 2H, H-Cy), 1.78-1.81 m, 2H, H-Cy), 1.64-1.68 (m, 1H, H-Cy), 1.18-1.45 (m, 5H, H-Cy); **¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz)** δ

172.5 (C-3'), 169.1 (C-5'), 82.4 (C-5), 79.3 (C-3), 75.3 (C-1), 73.3 (C-2), 71.2 (C-4), 62.8 (C-6), 54.2 (CH, cyclohexyl), 34.0 (CH₂, cyclohexyl), 34.0 (CH₂, cyclohexyl), 26.5 (CH₂, cyclohexyl), 26.0 (CH₂, cyclohexyl); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₄H₂₄N₃O₆ 330.1660; found 330.1660



1-(β-D-glucopyranosyl)-4-(4-nitrophenyl)-1,2,3-triazole **5g**

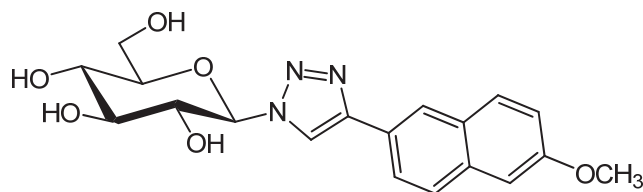
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); *R_f* = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); mp = 208-209°C (MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -52 (c 1, DMSO); **¹H NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 400 MHz)** δ 9.12 (s, 1H, H-5'), 8.34 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-Ar), 8.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-Ar), 5.63 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-1), 3.80 (pdd, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-2), 3.72 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, H-6a), 3.44-3.54 (m, 3H, H-3, H-5, H-6b), 3.27 (pdd, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-4); **¹³C NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 100 MHz)** δ 146.8 (C-Ar), 144.6 (C-4'), 137.1 (C-Ar), 126.1 (2CH-Ar), 124.6 (2CH-Ar), 122.8 (C-5'), 87.9 (C-1), 80.0 (C-5), 76.6 (C-3), 72.3 (C-2), 69.6 (C-4), 60.7 (C-6); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₁₄H₁₆N₄NaO₇ 375.0911; found 375.0927



1-(β-D-glucopyranosyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole **5h**

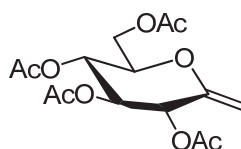
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); *R_f* = 0.11 (PE/EtOAc 7:3); mp = 212-213°C (MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -58 (c 1, DMSO); **¹H NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 400 MHz)** δ 8.66 (s, 1H, H-5'), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-Ar), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-Ar), 5.54 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-1), 3.77-3.81 (m, 4H, H-2, OCH₃), 3.70 (dd, 1H, *J* = 10.5, <0.5 Hz, H-6a), 3.45-3.50 (m, 2H, H-5, H-6b), 3.42 (pdd, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-3), 3.26 (pdd, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-4); **¹³C NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 100 MHz)** δ 159.4 (C-Ar), 146.6 (C-4'), 126.9 (2CH-Ar), 123.3 (C-Ar), 119.8 (C-5'), 114.7 (2CH-Ar), 87.9 (C-1), 80.1 (C-5), 76.9 (C-

3), 72.3 (C-2), 69.7 (C-4), 60.9 (C-6), 55.4 (OCH₃); **HRMS** [ESI⁺] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₂₀N₃O₆ 338.1347; found 338.1340



1-(β-D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,2,3-triazole **5i**

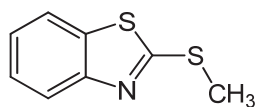
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); *R_f* = 0.08 (CH₂Cl₂/MeOH); mp = 242-243°C (MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -76 (c 1, DMSO); **¹H NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 400 MHz)** δ 8.88 (s, 1H, H-5'), 8.37 (s, 1H, H-Ar), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-Ar), 7.90 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H-Ar), 7.88 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-Ar), 7.34 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-Ar), 7.20 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.2 Hz, H-Ar), 5.60 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-1), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (pdd, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-2), 3.73 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H-6a), 3.45-3.53 (m, 3H, H-3, H-5, H-6b), 3.28 (pdd, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-4); **¹³C NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 100 MHz)** δ 157.6 (C-Ar), 146.7 (C-4'), 134.1 (C-Ar), 129.7 (CH-Ar), 128.6 (C-Ar), 127.5 (CH-Ar), 125.9 (C-Ar), 124.2 (CH-Ar), 123.6 (CH-Ar), 120.5 (C-5'), 119.3 (CH-Ar), 106.1 (CH-Ar), 87.8 (C-1), 80.0 (C-5), 76.8 (C-3), 72.3 (C-2), 69.6 (C-4), 60.8 (C-6), 55.4 (OCH₃); **HRMS** [ESI⁺] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₉H₂₂N₃O₆ 388.1503; found 388.1505



2,6-Anhydro-1-deoxy-3,4,5,7-tetrakis-*O*-(acetyl)-*D*-gluco-hept-1-enitol **11**

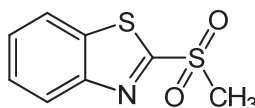
2,6-Anhydro-1-deoxy-3,4,5,7-tetrakis-*O*-(triethylsilyl)-*D*-gluco-hept-1-enitol (2.872 g, 4.54 mmol, 1 eq.) was solubilized in a solution of TBAF 1M in THF (21.8 mL, 21.79 mmol, 4.8 eq.) and stirred for 4 hours at r.t. The mixture was then cooled down to 0°C and pyridine (24 mL) and Ac₂O (12 mL) were added. The mixture was stirred at r.t. for 16 hours, then hydrolyzed at 0°C with HCl 1N (40 mL), extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with 1N HCl (2 x 100 mL), saturated NaHCO₃ (2 x 100 mL), water (2 x 100 mL), brine (2 x 100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The

crude product was purified over silica gel chromatography (7:3 PE/EtOAc) to afford **11** as a colorless oil (1.424 g, 4.13 mmol, 91%). Analysis were in agreement with data found in the literature.¹⁹⁶



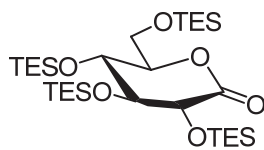
2-(methylthio)benzo[d]thiazole **35**

To a solution of 2-mercaptobenzothiazole (10.0 g, 59.79 mmol, 1 eq.) in dry DMF (20 mL) was added sodium hydride (2.63 g, 65.77 mmol, 1.1 eq.) at 0°C under argon. After 30 minutes, MeI (7.45 ml, 119.58 mmol, 2 eq.) was added slowly at 0°C and the mixture was stirred at r.t. for 16 hours. The mixture was hydrolyzed with water (100 ml) and extracted with EtOAc (3 x 100 ml). The organic layers were combined, washed with water (5 x 50 ml), brine (2 x 50 ml), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude sulfide was suspended in a minimum of cold EtOH and filtered to give **2** as a white powder (9.090 g, 50.22 mmol, 84%). Analysis in agreement with data found in the literature.¹⁹⁷



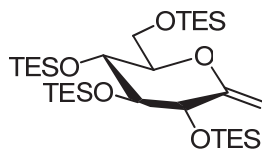
2-(methylsulfonyl)benzo[d]thiazole **36**

To a solution of **2** (9.090 g, 50.22 mmol, 1 eq.) in EtOH (50 ml), was added ammonium molybdate (3.094 g, 2.51 mmol, 0.05 eq.). The mixture was cooled down to 0°C and a solution of hydrogen peroxide 35% in water (25.8 ml, 301.32 mmol, 6 eq.) was added. The reaction was stirred at r.t. for 16 hours, hydrolyzed with water (100 ml) and extracted with EtOAc (3 x 150 ml). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (3 x 75 ml), water (2 x 50 ml), brine (2 x 50 ml), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude product was suspended in a minimum of cold EtOH and filtered to give **3** as a beige powder (9.092 g, 42.69 mmol, 85%). Analysis in agreement with data found in the literature.¹⁹⁷



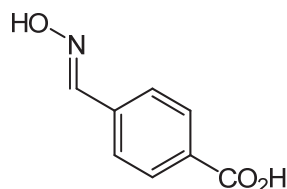
2,3,4,6-Tetrakis-*O*-(triethylsilyl)-D-glucofuranose-1,5-lactone **38**

To a solution of δ -gluconolactone (5.00 g, 28.1 mmol, 1 eq.) in dry DMF (50 mL) under argon was added imidazole (15.30 g, 224.8 mmol, 8 eq.). The solution was allowed to cool down to 0°C and then TES-Cl was added (22.7 mL, 13.49 mmol, 4.8 eq.). The mixture was stirred at r.t. for 16 hours, hydrolyzed with water (50 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with water (5 x 100 mL), brine (2 x 100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to give **4** as a colorless oil (17.02 g, 26.85 mmol, 96%). Analysis were in agreement with data found in the literature.⁸⁵



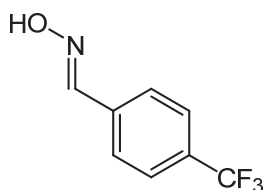
2,6-Anhydro-1-deoxy-3,4,5,7-tetrakis-*O*-(triethylsilyl)-D-gluco-hept-1-enitol **43**

A solution of lactone **38** (1eq) and sulfone **36** (1.2 eq.) in dry THF (10 mL/1.3 mmol of **38**) was cooled down to -78°C then LiHMDS (1.2 eq.) was added dropwise so that the temperature didn't exceed -70°C. The mixture was stirred at -78°C for 30 min. then AcOH (3 eq.) was added, followed by EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The mixture was allowed to warm up to r.t. and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The organic layer was washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in THF (20 mL) and DBU (2 eq.) was added. The mixture was stirred at r.t. for 30 min. and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography (PE/CH₂Cl₂ 9:1) to afford *exo*-glycal **43** as a colorless oil (75%). Analysis were in agreement with data found in the literature.⁸⁵



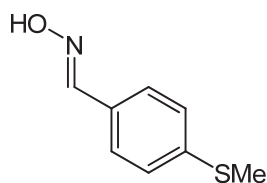
4-((hydroxyimino)methyl)benzoic acid 51f

Obtained from our collaborators in Hungary; mp = 221-222 °C (CH₂Cl₂/PE); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 12.98 (br s, 1H, CO₂H), 11.56 (s, 1H, OH), 8.21 (s, 1H, HC=N), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-Ar), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-Ar); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 167.7 (CO₂H), 147.6 (HC=N), 137.2 (C-Ar), 131.2 (C-Ar), 129.8 (2CH-Ar), 126.5 (2CH-Ar); HRMS [ESI-] *m/z* [M-H]⁻ calcd. for C₈H₆NO₃ 164.0353, found 164.0351.



4-(trifluoromethyl)benzaldehyde oxime 51g

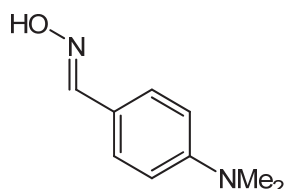
Prepared according to general procedure C. White crystals (5.16 g, 27.28 mmol, 95%); mp = 98-99 °C (CH₂Cl₂/PE); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 11.62 (s, 1H, OH), 8.24 (s, 1H, HC=N), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-Ar), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-Ar); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 147.1 (HC=N), 137.1 (C-Ar), 129.3 (q, 1C, *J* = 32.0 Hz, C-Ar) 127.0 (2CH-Ar), 125.6 (d, 2CH, *J* = 3.1 Hz, CH-Ar), 124.1 (q, 1C, *J* = 272.0 Hz, CF₃) 122.3 (C-Ar); HRMS [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₈H₇F₃NO 190.0474, found 190.0480.



4-(methylthio)benzaldehyde oxime 51h

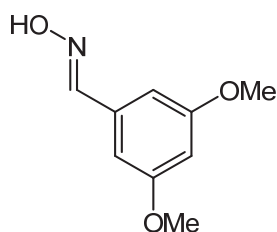
Prepared according to general procedure C. White powder (5.37 g, 32.19 mmol, 98%); mp = 99-100 °C (CH₂Cl₂/PE); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 11.1 (s, 1H, OH), 8.09 (s, 1H, HC=N), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-Ar), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-Ar), 2.49 (s, 3H, SCH₃);

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 75 MHz) δ 147.7 (HC=N), 139.7 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 126.8 (2CH-Ar), 125.7 (2CH-Ar), 14.4 (SCH₃); **HRMS** [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₈H₁₀NOS 168.0478, found 170.0481.



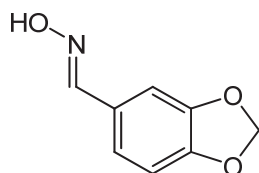
4-(dimethylamino)benzaldehyde oxime 51i

Prepared according to general procedure C. White powder (5.30 g, 32.17 mmol, 96%); mp = 149-150°C (CH₂Cl₂/PE); ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) δ 10.22 (s, 1H, OH), 7.53 (s, 1H, HC=N), 6.96 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-Ar), 6.26 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-Ar), 2.48 (s, 6H, N(CH₃)₂); ^{13}C NMR (DMSO d_6 , 75 MHz) δ 150.9 (C-Ar), 148.1 (HC=N), 127.5 (2CH-Ar), 120.6 (C-Ar), 111.9 (2CH-Ar), 39.8 (N(CH₃)₂); **HRMS** [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₉H₁₃N₂O 165.1022, found 165.1026.



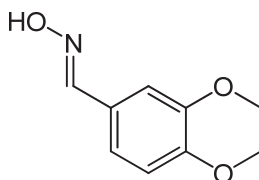
3,5-dimethoxybenzaldehyde oxime 51j

Prepared according to general procedure C. White powder (1.15 g, 5.34 mmol, 97%); mp = 121-122°C (CH₂Cl₂/PE); ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) δ 11.23 (s, 1H, OH), 8.06 (s, 1H, HC=N), 6.76 (d, 2H, J = 2.3 Hz, H-Ar), 6.51 (t, 1H, J = 2.3 Hz, H-Ar), 3.75 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (DMSO d_6 , 75 MHz) δ 160.6 (2C-Ar), 148.0 (HC=N), 135.0 (C-Ar), 104.3 (2CH-Ar), 101.3 (CH-Ar), 55.2 (OCH₃); **HRMS** [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₉H₁₂NO₃ 182.0812, found 182.0817.



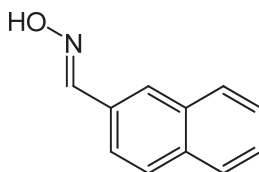
benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde oxime 51k

Prepared according to general procedure C. White powder (5.45 g, 32.97 mmol, 99%); mp = 106-107 (CH₂Cl₂/PE); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 11.04 (s, 1H, OH), 8.03 (s, 1H, HC=N), 7.14 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-Ar), 7.03 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.3 Hz, H-Ar), 6.92 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-Ar), 6.04 (s, 2H, OCH₂O); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 148.3 (C-Ar), 147.8 (HC=N), 127.4 (C-Ar), 122.0 (CH-Ar), 108.4 (CH-Ar), 104.9 (CH-Ar), 101.3 (OCH₂O); HRMS [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₈H₈NO₃ 166.0499, found 166.0504.



2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-carbaldehyde oxime 51l

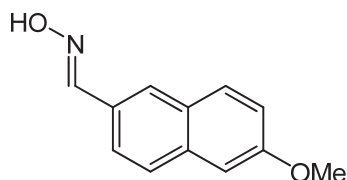
Prepared according to general procedure C. White powder (2.19 g, 12.25 mmol, 98%); mp = 98-99°C (CH₂Cl₂/PE); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 11.00 (s, 1H, OH), 8.00 (s, 1H, HC=N), 7.04-7.08 (m, 2H, H-Ar), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-Ar), 4.24 (s, 4H, CH₂O); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 147.6 (HC=N), 144.5 (C-Ar), 143.5 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 119.8 (CH-Ar), 117.4 (CH-Ar), 114.8 (CH-Ar), 64.2 (CH₂O), 64.0 (CH₂O); HRMS [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₉H₁₀NO₃ 180.0655, found 180.0655.



2-naphthaldehyde oxime 51m

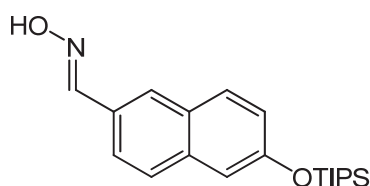
Prepared according to general procedure C. White powder (5.26 g, 30.73 mmol, 96%); mp = 165-166°C (CH₂Cl₂/PE); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 11.35 (s, 1H, OH), 8.30 (s, 1H, HC=N), 8.01 (s, 1H, H-Ar), 7.90-7.93 (m, 3H, H-Ar), 7.83 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.5 Hz, H-Ar),

7.52-7.55 (m, 2H, H-Ar); ^{13}C NMR (DMSO d_6 , 75 MHz) δ 148.2 (HC=N), 133.3 (C-Ar), 132.9 (C-Ar), 130.8 (C-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 122.5 (CH-Ar); HRMS [ESI+] m/z [M+H] $^+$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}$ 172.0757, found 172.0759.



6-methoxy-2-naphthaldehyde oxime 51n

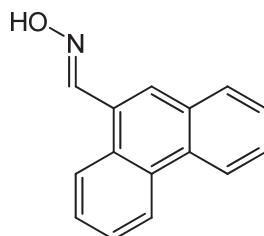
Prepared according to general procedure C. White powder (5.47 g, 27.20 mmol, 99%); mp = 160-161°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) δ 11.20 (s, 1H, OH), 8.24 (s, 1H, HC=N), 7.92 (s, 1H, H-Ar), 7.80-7.85 (m, 2H, H-Ar), 7.77 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.4$ Hz, H-Ar), 7.33 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-Ar), 7.18 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.5$ Hz, H-Ar), 3.88 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO d_6 , 75 MHz) δ 157.9 (C-Ar), 148.3 (HC=N), 134.8 (C-Ar), 129.7 (CH-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 127.3 (2CH-Ar), 123.0 (CH-Ar), 119.0 (CH-Ar), 106.3 (CH-Ar), 55.3 (OCH_3); HRMS [ESI+] m/z [M+H] $^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 202.0863, found 202.0864.



6-(triisopropylsilyloxy)-2-naphthaldehyde oxime (51o)

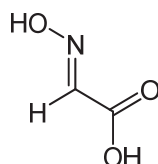
Prepared according to general procedure C. White foam (1.83 g, 5.33 mmol, 97%); ^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 11.21 (s, 1H, OH), 8.23 (s, 1H, HC=N), 7.92 (s, 1H, H-Ar), 7.84 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-Ar), 7.79 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-Ar), 7.74 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, 1.3 Hz, H-Ar), 7.29 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-Ar), 7.15 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.2$ Hz, H-Ar), 1.32 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.08 (d, 18H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (DMSO d_6 , 100 MHz) δ 154.0 (C-Ar), 148.3 (HC=N), 134.7 (C-Ar), 129.9 (CH-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.3 (CH-

Ar), 127.2 (CH-Ar), 122.9 (CH-Ar), 122.2 (CH-Ar), 114.3 (CH-Ar), 17.8 (CH(CH₃)₂), 12.1 (CH(CH₃)₂); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₀H₃₀NO₂Si 344.2040, found 344.2041.



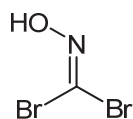
Phenanthrene-9-carbaldehyde oxime (51p)

Prepared according to general procedure C. White powder (5.28 g, 23.76 mmol, 98%); mp = 160-161°C (CH₂Cl₂/PE); **¹H NMR** (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 11.51 (s, 1H, OH), 8.89 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-Ar), 8.80-8.88 (m, 3H, H-Ar), 8.12 (s, 1H, HC=N), 8.03 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.64-7.77 (m, 4H, H-Ar); **¹³C NMR** (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 148.9 (HC=N), 130.7 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 129.0 (CH-Ar), 128.9 (C-Ar), 128.8 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.3 (2CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 123.4 (CH-Ar), 122.9 (CH-Ar); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₁₂NO₂ 202.0863, found 202.0864.



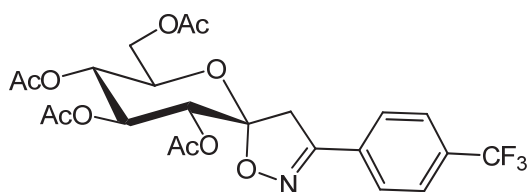
2-(hydroxyimino)acetic acid (51q)

A solution of glyoxylic acid hydrate (6.71 g, 72.85 mmol, 1 eq.), NH₂OH·HCl (5.57 g, 80.14 mmol, 1.1 eq.) and KOH (8.16 g, 145.71 mmol, 2 eq.) in water (35 mL) was stirred at r.t. for 16 hours. The mixture was acidified (pH = 2) with HCl 1N and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was suspended in a minimum of cold CH₃CN and filtrated to afford **71'** as a white powder (5.78 g, 64.84 mmol, 89%); mp = 77-78 (CH₃CN); **¹H NMR** (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 12.38 (br s, 2H, NOH, CO₂H), 7.42 (s, 1H, HC=N); **¹³C NMR** (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 164.2 (CO₂H), 142.0 (HC=N); **HRMS** [CI-] *m/z* calcd. for C₂H₂O₃ 88.0040, found 88.0036.



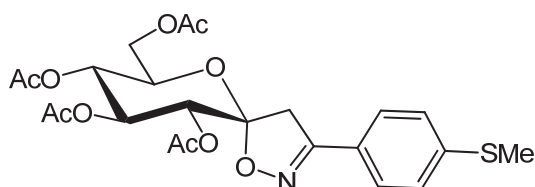
hydroxycarbonimidic dibromide (52q)

To a solution of 2-(hydroxyimino)acetic acid (1.00 g, 11.24 mmol, 1 eq.) in THF (5 mL) and water (1.5 mL) at 0°C was added NBS (3.60 g, 20.23 mmol, 1.8 eq.) portionwise. When all the NBS was dissolved the reaction was allowed to reach r.t. and was stirred until the mixture became colorless (~60 minutes). The mixture was then diluted with EtOAc (50 mL), washed with water (3 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **71** as a colorless oil (1.98 g, 9.75 mmol, 87%); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 12.72 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 95.1 (HC=N); HRMS [ESI+] *m/z* calcd. for CHBr₂NNaO 223.8323, found 223.8315.



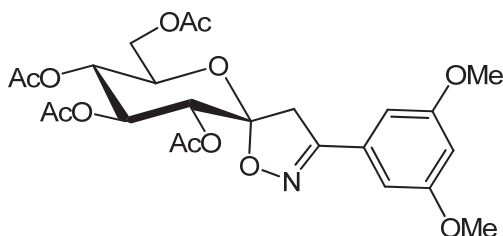
(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate **53g**

Prepared according to general procedure **D**. White foam (146 mg, 0.28 mmol, 95%); *R*_f = 0.4 (PE/EtOAc 7:3); [α]_D²⁰ = +72 (c 1.02, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-Ar), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-Ar), 5.57 (pdd, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-3), 5.45 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, H-2), 5.23 (pdd, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-4), 4.35 (ddd, 1H, *J* = 9.1, 3.7, 1.9 Hz, H-5), 4.31 (dd, 1H, 12.4, 3.8 Hz, H-6a), 4.07 (dd, 1H, *J* = 12.4, 1.9 Hz, H-6b), 3.43 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H-4'a), 3.35 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H-4'b), 2.08, 2.07, 2.06, 2.03 (4s, 12H, acetyl); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.3, 169.9, 169.6 (4C, acetyl), 156.8 (C-3'), 132.5 (q, 1C, *J* = 32.8 Hz, C-Ar), 131.8 (C-Ar), 127.2 (CH-Ar), 125.9 (q, 1CH, 3.7 Hz, CH-Ar), 121.1 (q, 1C, *J* = 272.4 Hz, CF₃), 107.5 (C-1), 71.6 (C-3), 69.7 (C-5), 69.3 (C-2), 67.8 (C-4), 61.4 (C-6), 43.1 (C-4'), 20.7, 20.7, 20.6, 20.6 (4CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₅F₃NO₁₀ 532.1431; found 532.1425.



(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(4-(methylthio)phenyl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53h

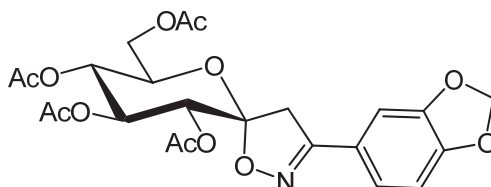
Prepared according to general procedure **D**. White powder (142 mg, 0.28 mmol, 96%); $R_f = 0.3$ (PE/EtOAc 7:3); $mp = 238-239^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = +57$ (c 1.09, CH_2Cl_2) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-Ar), 7.25 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz, H-Ar), 5.55 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.42 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-2), 5.21 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-4), 4.28-4.36 (m, 2H, H-6a + H-5), 4.04-4.07 (m, 1H, H-6b), 3.39 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'a), 3.30 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'b), 2.51 (s, 3H, methyl), 2.08, 2.06, 2.05, 2.02 (4s, 12H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.3, 169.8, 169.6 (4C, acetyl), 157.4 (C-3'), 142.8 (C-Ar), 127.1 (2CH-Ar), 125.8 (2CH-Ar), 124.5 (C-Ar), 107.0 (C-1), 71.7 (C-3), 69.5 (C-5), 69.2 (C-2), 67.9 (C-4), 61.5 (C-6), 43.4 (C-4'), 20.7, 20.7, 20.6, 20.6 (4CH₃, acetyl), 15.09 (CH₃, methyl); **HRMS** [ESI+] m/z $[M+H]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_{10}\text{S}$ 510.1434; found 510.1438.



(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53j

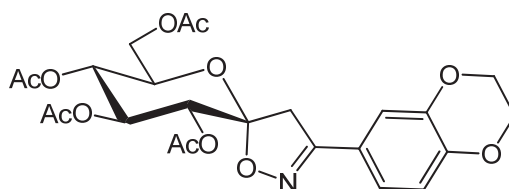
Prepared according to general procedure **D**. White powder (143 mg, 0.27 mmol, 94%); $R_f = 0.3$ (PE/EtOAc 7:3); $mp = 173-174^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = +67$ (c 1.06, CH_2Cl_2) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz, H-Ar), 6.53 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-Ar), 5.55 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.42 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-2), 5.21 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-4), 4.28-4.36 (m, 2H, H-6a + H-5), 4.05 (dd, 1H, $J = 12.1, 1.7$ Hz, H-6b), 3.81 (s, 6H, OCH₃), 3.38 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, H-4'a), 3.30 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, H-4'b), 2.08, 2.06, 2.05, 2.02 (4s, 12H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.2, 169.8, 169.6 (4C, acetyl), 161.0 (2C-Ar), 157.9 (C-3'), 129.9 (C-Ar), 107.1 (C-1), 104.8 (2CH-Ar), 103.3 (CH-Ar), 71.6 (C-3),

69.5 (C-5), 69.2 (C-2), 67.9 (C-4), 61.5 (C-6), 55.5 (2CH₃, OCH₃), 43.4 (C-4'), 20.7, 20.7, 20.6, 20.6 (4CH₃, acetyl); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀NO₁₂ 524.1768; found 524.1771.



(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53k

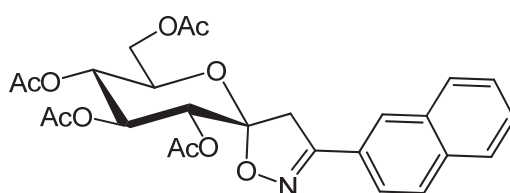
Prepared according to general procedure **D**. White powder (140 mg, 0.28 mmol, 95%); *R_f* = 0.3 (PE/EtOAc 7:3); mp = 149-150°C (CH₂Cl₂/PE); [α]_D²⁰ = +71 (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.25 (s, 1H, H-Ar), 7.01 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-Ar), 6.82 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-Ar), 6.03 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.55 (pdd, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-3), 5.42 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, H-2), 5.21 (pdd, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-4), 4.32 (m, 2H, H-5 + H-6a), 4.05 (pdd, 1H, *J* = 11.5 Hz, H-6b), 3.36 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, H-4'a), 3.30 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, H-4'b), 2.07, 2.07, 2.05, 2.02 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (100MHz, CDCl₃)** δ 170.5, 170.2, 169.7, 169.5 (4C, acetyl), 157.3 (C-3'), 149.9 (C-Ar), 148.2 (C-Ar), 122.3 (C-Ar), 122.1 (CH-Ar), 108.3 (CH-Ar), 106.9 (C-1), 106.4 (CH-Ar), 101.7 (OCH₂O), 71.6 (C-3), 69.4 (C-5), 69.1 (C-2), 67.8 (C-4), 61.5 (C-6), 43.5 (C-4'), 20.7, 20.6, 20.6, 20.6 (4CH₃, acetyl); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₆NO₁₂ 508.1455; found 508.1459.



(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53l

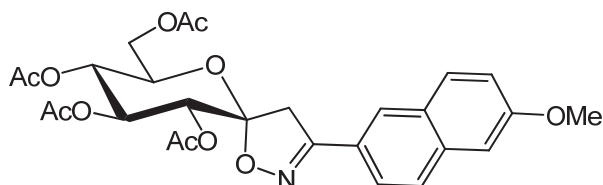
Prepared according to general procedure **D**. White powder (135 mg, 0.26 mmol, 89%); *R_f* = 0.3 (PE/EtOAc 6:4); mp = 145-146°C (CH₂Cl₂/PE); [α]_D²⁰ = +37 (c 1.1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.16 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-Ar), 7.11 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.0 Hz, H-Ar),

6.86 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-Ar), 5.52 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.39 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-2), 5.18 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-4), 4.25-4.34 (m, 6H, H-5, H-6a, O-CH₂-CH₂-O), 4.03 (dd, 1H, $J = 12.0, 1.4$, H-6b), 3.34 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'a), 3.26 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'b), 2.06, 2.04, 2.03, 1.99 (4s, 12H, acetyl); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 170.4, 169.9, 169.7 (4C, C=O), 157.4 (C-3'), 146.1 (C-Ar), 143.8 (C-Ar), 121.7 (C-Ar), 120.6 (CH-Ar), 117.8 (CH-Ar), 116.1 (CH-Ar), 107.0 (C-1), 71.8 (C-3), 69.5 (C-5), 69.3 (C-2), 68.0 (C-4), 64.7 (CH₂O), 64.3 (CH₂O), 61.6 (C-6), 43.7 (C-4'), 20.8, 20.8, 20.7, 20.7 (4CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₂₈NO₁₂ 522.1612; found 522.1610.



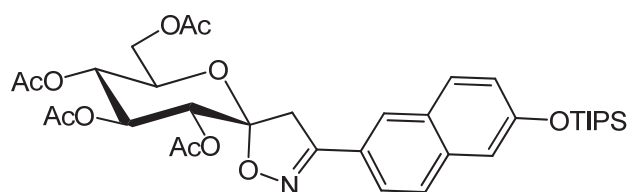
(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(naphthalen-2-yl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53m

Prepared according to general procedure D. White powder (147 mg, 0.29 mmol, 99%); $R_f = 0.3$ (PE/EtOAc 6:4); mp = 240-241°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = +39$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.7$ Hz, H-Ar), 7.76-7.82 (m, 4H, H-Ar), 7.46-7.50 (m, 2H, H-Ar), 5.56 (dd, 1H, $J = 10.1, 9.3$ Hz, H-3), 5.45 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-2), 5.21 (dd, 1H, $J = 10.0, 9.5$ Hz, H-4), 4.35 (ddd, 1H, $J = 10.1, 3.7, 2.0$ Hz, H-5), 4.28 (dd, 1H, $J = 12.4, 3.9$ Hz, H-6a), 4.02 (dd, 1H, $J = 12.6, 1.9$ Hz, H-6b), 3.51 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'a), 3.42 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'b), 2.02, 2.01, 1.99, 1.98 (4s, 12H, acetyl). In agreement with data found in the literature.⁵⁶



(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53n

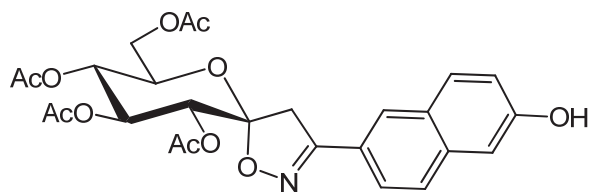
Prepared according to general procedure **D**. White powder (156 mg, 0.29 mmol, 99%); $R_f = 0.3$ (PE/EtOAc 7:3); mp > 250°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = +43$ (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.89 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.6$ Hz, H-Ar), 7.82 (pd, 1H, H-Ar), 7.75 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-Ar), 7.72 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-Ar), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.5$ Hz, H-Ar), 7.14 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-Ar), 5.58 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.46 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-2), 5.23 (pdd, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.37 (ddd, 1H, $J = 10.2, 3.6, 2.0$ Hz, H-5), 4.31 (dd, 1H, $J = 12.4, 3.8$ Hz, H-6a), 4.06 (dd, 1H, $J = 12.3, 1.7$ Hz, H-6b), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'a), 3.43 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'b), 2.07, 2.06, 2.05, 2.02 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.8, 170.5, 170.0, 169.7 (4C, C=O), 159.2 (C-Ar), 158.1 (C-3'), 136.0 (C-Ar), 130.1 (CH-Ar), 128.3 (C-Ar), 127.7 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 123.9 (CH-Ar), 123.7 (C-Ar), 119.8 (CH-Ar), 107.1 (C-1), 106.2 (CH-Ar), 71.8 (C-3), 69.6 (C-5), 69.4 (C-2), 68.1 (C-4), 61.7 (C-6), 55.5 (OCH₃), 43.6 (C-4'), 20.9, 20.8, 20.8, 20.7 (4CH₃, acetyl); **HRMS [ESI+]** m/z $[M+H]^+$ calcd. for C₂₇H₃₀NO₁₁ 544.1819; found 544.1815.



(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(6-(triisopropylsilyloxy)naphthalen-2-yl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53o

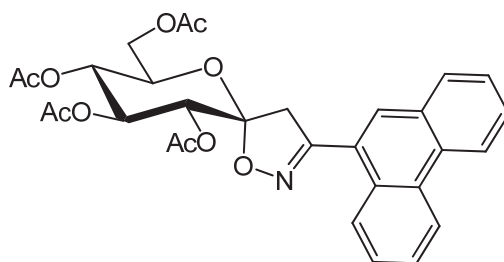
Prepared according to general procedure **D**. Pale yellow oil (185 mg, 0.27 mmol, 93%); $R_f = 0.8$ (PE/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +48$ (c 1, CH₂Cl₂) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.86 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.7$ Hz, H-Ar), 7.80 (d, 1H, $J < 1.5$ Hz, H-Ar), 7.71 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-Ar), 7.69 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-Ar), 7.21 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-Ar), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz, H-Ar), 5.58 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.46 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-2), 5.23 (dd, 1H, $J = 10.1, 9.5$ Hz, H-4), 4.37 (ddd, 1H, $J = 10.2, 3.8, 2.1$ Hz, H-5), 4.31 (dd, 1H, $J = 12.5, 3.9$ Hz, H-6a), 4.05 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.0$ Hz, H-6b), 3.53 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'a), 3.43 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-4'b), 2.07, 2.05, 2.05, 2.02 (4s, 12H, acetyl), 1.30 (m, 3H, CH-isopropyl), 1.12 (d, 18H, $J = 7.4$ Hz, CH₃-isopropyl); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.8, 170.5, 170.0, 169.7 (4C, acetyl), 158.1 (C-3'), 155.7 (C-Ar), 135.9 (C-Ar), 130.1 (CH-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 123.8 (C-Ar), 123.6 (CH-Ar), 123.1 (CH-Ar), 114.8 (CH-Ar), 107.1 (C-1), 71.8 (C-3), 69.6 (C-5), 69.4 (C-2), 68.1 (C-4), 61.7 (C-6), 43.6 (C-4'), 20.9, 20.8, 20.7,

20.7 (4CH₃, acetyl), 18.0 (CH(CH₃)₂), 12.8 (CH(CH₃)₂); **HRMS** [ESI+] *m/z* calcd. [M+Na]⁺ for C₃₅H₄₇NNaO₁₁Si 708.2811; found 708.2797.



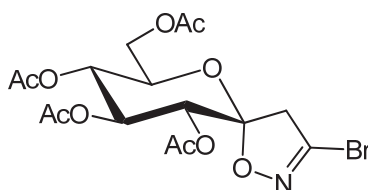
(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-1,6-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53o'

A solution of **53o** (1 eq.) in TBAF (1M solution in THF) (1.2 eq.) was stirred at room temperature for 60 minutes and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography (PE/EtOAc 6:4) to afford **53o'** as a white foam; 99%; R_f = 0.2 (PE/EtOAc 6:4); [α]_D²⁰ = +51 (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.83 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.7 Hz, H-Ar), 7.73 (s, 1H, H-Ar), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-Ar), 7.65 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-Ar), 7.12-7.15 (m, 2H, H-Ar), 6.29 (br s, 1H, OH), 5.59 (pdd, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-3), 5.47 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, H-2), 5.24 (pdd, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-4), 4.38 (ddd, 1H, *J* = 10.3, 3.7, 2.2 Hz, H-5), 4.30 (dd, 1H, *J* = 12.6, 3.8 Hz, H-6a), 4.10 (dd, 1H, *J* = 12.6, 2.1 Hz, H-6b), 3.51 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H-4'a), 3.42 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H-4'b), 2.08, 2.06, 2.05, 2.03 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.1, 170.6, 170.1, 169.9 (4C, C=O), 158.2 (C-3'), 155.5 (C-Ar), 136.0 (C-Ar), 130.6 (CH-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 123.8 (CH-Ar), 123.4 (C-Ar), 119.0 (CH-Ar), 109.9 (CH-Ar), 107.1 (C-1), 71.9 (C-3), 69.6 (C-5), 69.4 (C-2), 68.1 (C-4), 61.7 (C-6), 43.6 (C-4'), 20.9, 20.8, 20.8, 20.7 (4CH₃, acetyl); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₆H₂₈NO₁₁ 530.1657; found 530.1647.



(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(phenanthren-9-yl)-1,6-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53p

Prepared according to general procedure **D**. White powder (157 mg, 0.28 mmol, 96%); $R_f = 0.3$ (PE/EtOAc 7:3); mp > 250°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = +57$ (c 1.06, CH₂Cl₂); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.02-9.05 (m, 1H, H-Ar), 8.60-8.69 (m, 2H, H-Ar), 7.82-7.84 (m, 1H, H-Ar), 7.77 (m, 1H, H-Ar), 7.68-7.69 (m, 3H, H-Ar), 7.60-7.61 (m, 1H, H-Ar), 5.65 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.52 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-2), 5.27 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-4), 4.45 (m, 1H, H-5), 4.36 (dd, 1H, $J = 12.6, 3.8$ Hz, H-6a), 4.07-4.14 (m, 1H, H-6b), 3.71 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, H-4'a), 3.61 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-4'b), 2.10, 2.07, 2.04 (3s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.6, 170.3, 169.8, 168.6 (4C, C=O), 158.7 (C-3'), 131.3 (C-Ar), 130.8 (C-Ar), 130.6 (CH-Ar), 130.4 (C-Ar), 129.3 (CH-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.6 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 124.2 (C-Ar), 123.0 (CH-Ar), 122.7 (CH-Ar), 105.9 (C-1), 71.7 (C-3), 69.6 (C-5), 69.2 (C-2), 68.0 (C-4), 61.6 (C-6), 46.3 (C-4'), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (4CH₃, acetyl); **HRMS [ESI+]** m/z [M+H]⁺ calcd. for C₃₀H₃₀NO₁₀ 564.1870; found 564.1876.

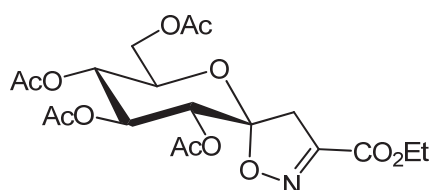


(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-bromo-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53q

To a solution of **11** (650 mg, 1.89 mmol, 1 eq.) and K₂CO₃ (2.61 g, 18.9 mmol, 10 eq.) in dry THF, was added dropwise over 16 hours using a syringe pump a solution of hydroxycarbonimidic dibromide (1.92 g, 9.45 mmol, 5 eq.) in THF (20 mL). The mixture was diluted in EtOAc (100 mL) and washed with water (3 x 100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography (PE/EtOAc 7:3) to afford **53q** as needles (752 mg, 1.61 mmol, 85%); $R_f = 0.3$ (PE/EtOAc 7:3); mp = 70-71°C (EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20} = +33$ (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 5.45 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.30 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-2), 5.15 (pdd, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-4), 4.32-4.22 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.05 (dd, 1H, $J = 13.9, 3.5$ Hz, H-6b), 3.24 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz, H-4'a), 3.15 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, H-4'b), 2.08, 2.07, 2.01, 1.98 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.7, 170.2, 169.8, 169.6 (4C, C=O), 138.9 (C-3'), 107.7 (C-1), 71.3 (C-3), 69.8 (C-5), 69.0 (C-2), 67.7 (C-4), 61.4 (C-6), 49.3 (C-4'), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (4CH₃, acetyl); **HRMS [ESI+]** m/z [M+Na]⁺ calcd. for

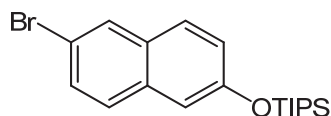
$C_{16}H_{20}BrNNaO_{10}$ 488.0168; found 488.0171; **DRX** A Suitable crystal was selected and mounted on a Gemini kappa-geometry diffractometer (Agilent Technologies UK Ltd) equipped with an Atlas CCD detector and using Mo radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Intensities were collected at 180 K by means of the CrysAlisPro software. Reflection indexing, unit-cell parameters refinement, Lorentz-polarization correction, peak integration and background determination were carried out with the CrysAlisPro software. An analytical absorption correction was applied using the modeled faces of the crystal. The structure was solved by direct methods with SIR97 [3] and the least-square refinement on F^2 was achieved with the CRYSTALS software. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were all located in a difference map and were initially refined with soft restraints on the bond lengths and angles to regularize their geometry (C---H in the range 0.93--0.98 \AA) and $U_{iso}(H)$ (in the range 1.2-1.5 times U_{eq} of the parent atom), after which the positions were refined with riding constraints.

$C_{16}H_{20}BrNO_{10}$	$F(000) = 952$
$M_r = 466.24$	$D_x = 1.553 \text{ Mg m}^{-3}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$
Hall symbol: P 2ac 2ab	Cell parameters from 2928 reflections
$a = 8.260 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 3.3\text{--}29.6^\circ$
$b = 8.901 (1) \text{ \AA}$	$\mu = 2.12 \text{ mm}^{-1}$
$c = 27.114 (4) \text{ \AA}$	$T = 180 \text{ K}$
$V = 1993.5 (6) \text{ \AA}^3$	Needle, colorless
$Z = 4$	$0.48 \times 0.20 \times 0.15 \text{ mm}$



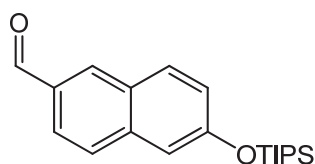
(5R,7R,8R,9S,10R)-7-(acetoxymethyl)-3-(ethoxycarbonyl)-1,6-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8,9,10-triyl triacetate 53r

To a solution of **11** (460 mg, 1.34 mmol, 1 eq.), and hydroxymoyl chloride **60r** (1.01 g, 6.68 mmol, 5 eq.) in dry CH₂Cl₂ (15 mL) was added dropwise over 16 hours using a syringe pump a solution of Et₃N (1.4 mL, 10.02 mmol, 7.5 eq.) in CH₂Cl₂ (3.5 mL). The mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified over silica gel chromatography (PE/EtOAc 7:3), to afford **8m** as a white foam (549 mg, 1.20 mmol, 90%); R_f = 0.3 (PE/EtOAc 7:3); [α]_D²⁰ = +39 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.46 (dd, 1H, *J* = 10.0, 9.5 Hz, H-3), 5.33 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, H-2), 5.15 (dd, 1H, *J* = 10.1, 9.5 Hz, H-4), 4.32 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.19-4.24 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.06 (dd, 1H, *J* = 12.2, 1.8 Hz, H-6b), 3.22 (d, 1H, *J* = 18.9 Hz, H-4'a), 3.13 (d, 1H, *J* = 19.0 Hz, H-4'b), 2.04, 2.03, 2.00, 1.96 (4s, 12H, acetyl), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.3, 170.2, 169.8 (4C, acetyl), 159.9 (CO₂Et), 153.1 (C-3'), 109.1 (C-1), 71.7 (C-3), 70.2 (C-5), 69.3 (C-2), 67.9 (C-4), 62.9 (CH₂CH₃), 61.6 (C-6), 42.4 (C-4'), 21.1, 20.9, 20.9, 20.9 (4CH₃, acetyl), 14.4 (CH₂CH₃); HRMS [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₁₉H₂₅NNaO₁₂ 482.1274; found 482.1271.



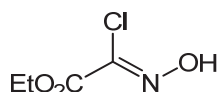
(6-bromonaphthalen-2-yloxy)triisopropylsilane **54o**

To a solution of 6-bromonaphthalen-2-ol (5.00 g, 22.40 mmol, 1 eq.) and imidazole (3.05 g, 44.80 mmol, 2 eq.) in dry DMF (40 mL), was added chlorotriisopropylsilane (5.75 mL, 26.88 mmol, 1.2 eq.) at 0°C. The mixture was stirred at r.t. for 16 hours, hydrolyzed with water (40 mL), extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with water (4 x 50 mL), brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to give **7j''** as a pale yellow oil (8.27 g, 21.95 mmol, 98%); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.91 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-Ar), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-Ar), 7.55 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-Ar), 7.47 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.9 Hz, H-Ar), 7.18 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-Ar), 7.14 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.4 Hz, H-Ar), 1.24-1.37 (m, 3H, CH(CH₃)₂), 1.13 (d, 18H, *J* = 7.1 Hz, CH(CH₃)₂); In agreement with data found in the literature.¹⁹⁸



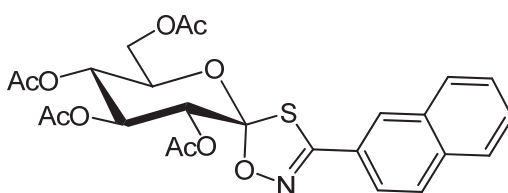
6-(triisopropylsilyloxy)-2-naphthaldehyde 55o

A solution of (6-bromonaphthalen-2-yloxy)triisopropylsilane (3.35 g, 8.85 mmol, 1 eq.) in dry THF (60 mL) was cooled down to -78°C . A solution of nBuLi 1.5 M in hexane (24.3 mL, 38.94 mmol, 4.4 eq.) was added dropwise so that the temperature wouldn't exceed -70°C . The mixture was stirred for 5 hours at -78°C , then DMF (5.1 mL, 66.38 mmol, 7.5 eq.) was added dropwise so that the temperature would not exceed -50°C . The mixture was stirred for 45 minutes at -50°C , then poured on a solution of HCl 1N in water at 0°C . The mixture was allowed to warm up to r.t. overnight, extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography to afford **7j'** as a colorless oil (4.11 g, 7.88 mmol, 89%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.08 (s, 1H, HC=O), 8.23 (s, 1H, H-Ar), 7.85-7.91 (m, 2H, H-Ar), 7.75 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-Ar), 7.24 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-Ar), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz, H-Ar), 1.27-1.37 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (d, 18H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). In agreement with data found in the literature.¹⁹⁸



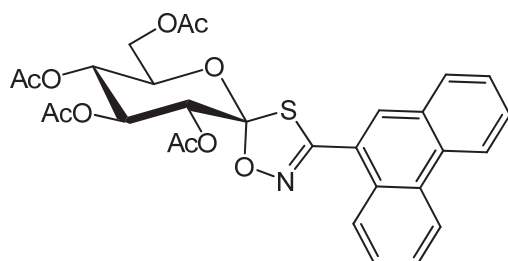
Ethyl 2-chloro-2-(hydroxyimino)acetate 60r

To a solution of ethyl 2-aminoacetate hydrochloride (10 g, 71.6 mmol, 1 eq.) in water (15 mL), was added HCl 10N (6.32 mL, 71.6 mmol, 1 eq.) dropwise. The mixture was cooled down to -5°C and a solution of NaNO_2 (4.94 g, 71.6 mmol, 1 eq.) in water (10 mL) was added dropwise over 20 minutes. The mixture was stirred at -5°C for 30 minutes and HCl 10N (6.32 mL, 71.6 mmol, 1 eq.) and a solution of NaNO_2 (4.94 g, 71.6 mmol, 1 eq.) in water (10 mL) were added dropwise. The mixture was stirred at -5°C for 2 hours and extracted with Et_2O (3 x 100 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was crystallized from PE overnight and filtered to afford **7m** as a white powder (6.13 g, 40.40 mmol, 56%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.25 (br s, 1H, OH), 4.40 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3). In agreement with data found in the literature⁹³.



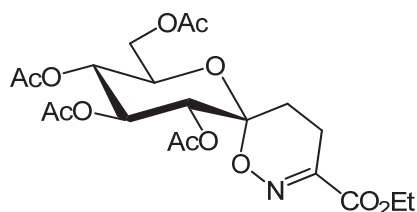
(1*S*)-2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1,5-anhydro-D-glucitolspiro[1.5]-3-(2-naphthyl)-1,4,2-oxathiazole 69a

Prepared according to general procedure E. White powder (72 mg, 0.14 mmol, 36%). Analysis in agreement with data found in the literature.¹⁹⁴



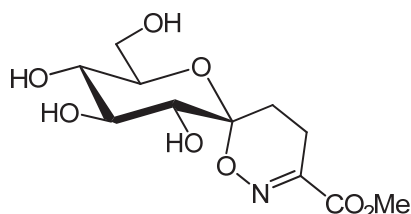
(1*S*)-2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1,5-anhydro-D-glucitolspiro[1.5]-3-(2-phenanthryl)-1,4,2-oxathiazole 69b

Prepared according to general procedure E. White powder (97 mg, 0.17 mmol, 49%); $R_f = 0.63$ (PE/EtOAc 6:4); mp = 123-124°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = +56$ (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 8.72-8.73 (m, 1H, H-Ar), 8.65-8.67 (m, 2H, H-Ar), 8.02 (s, 1H, H-Ar), 7.88-7.90 (m, 1H, H-Ar), 7.67-7.75 (m, 3H, H-Ar), 7.62-7.65 (m, 1H, H-Ar), 5.68-5.73 (m, 2H, H-2, H-3), 5.30-5.34 (m, 1H, H-4), 4.53 (ddd, 1H, $J = 10.4, 3.7, 2.2$ Hz, H-5), 4.39 (dd, 1H, $J = 12.7, 3.9$ Hz, H-6a), 4.17 (dd, 1H, $J = 12.7, 2.0$ Hz, H-6b), 2.15, 2.11, 2.08, 2.06 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz)** δ 17037, 169.8, 169.6, 169.6 (4C, C=O), 156.0 (C-3'), 132.1 (CH-Ar), 131.5 (C-Ar), 130.8 (C-Ar), 130.3 (C-Ar), 129.5 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 128.7 (C-Ar), 127.7 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 126.6 (CH-Ar), 123.1 (CH-Ar), 122.8 (CH-Ar), 122.6 (C-Ar), 121.9 (C-1), 71.3 (C-3), 70.8 (C-5), 68.1 (C-2), 67.8 (C-4), 61.4 (C-6), 20.9, 20.8, 20.7, 20.7 (4CH₃, acetyl); **HRMS [ESI+]** m/z $[M+Na]^+$ calcd. for C₂₉H₂₇NNaO₁₀S 604.1248; found 604.1223



(6R,8R,9R,10S,11R)-8-(acetoxymethyl)-3-(ethoxycarbonyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-ene-9,10,11-triyl triacetate (74)

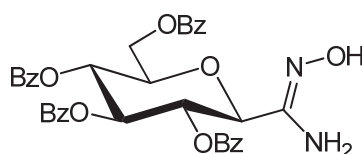
To a suspension of methylene *exo*-glycal **11** (100 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) and Na₂CO₃ (247 mg, 2.33 mmol, 8 eq.) in dry CH₂Cl₂ (10 mL), was added dropwise overnight using a syringe pump ethyl 3-bromo-2-(hydroxyimino)propanoate (210 mg, 1.16 mmol, 4 eq.). The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL), washed with water (2 x 50 mL), brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography (PE/EtOAc 7:3) to afford **74** as a white powder (83 mg, 0.17 mmol, 60%); R_f = 0.24 (PE/EtOAc 7:3); mp = 110-111°C (CH₂Cl₂/PE); [α]_D²⁰ = +21 (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 5.64 (pdd, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-3), 5.15 (pdd, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-4), 5.12 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H-2), 4.31 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.22 (dd, 1H, *J* = 12.3, 4.1 Hz, H-6a), 4.04 (ddd, 1H, *J* = 10.3, 3.8, 1.9 Hz, H-5), 3.99 (dd, 1H, *J* = 12.4, 1.8 Hz, H-6b), 2.60 (dd, 1H, *J* = 19.1, 6.5 Hz, H-4'a), 2.46 (m, 1H, H-4'b), 2.05, 2.02, 2.00, 1.97 (4s, 12H, acetyl), 1.94 (m, 1H, H-5'a), 1.73 (m, 1H, H-5'b), 1.34 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170.6, 170.2, 169.9, 169.7 (4C, acetyl), 162.7 (CO₂Et), 152.2 (C-3'), 96.6 (C-1), 71.8 (C-2), 70.8 (C-3), 69.6 (C-5), 68.4 (C-4), 62.4 (CH₂CH₃), 61.5 (C-6), 22.7 (C-5'), 20.7, 20.7, 20.7, 20.7 (4CH₃, acetyl), 17.1 (C-4'), 14.2 (CH₂CH₃); **HRMS [ESI⁺] *m/z* [M+Na]⁺** calcd. for C₂₀H₂₇NNaO₁₂ 496.1425; found 496.1430



(6R,8R,9S,10S,11R)-methyl-9,10,11-trihydroxy-8-(hydroxymethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-ene-3-carboxylate (75)

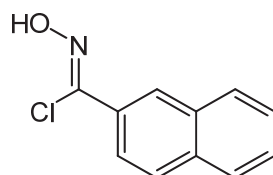
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); R_f = 0.12 (EtOAc/MeOH 9:1); mp = 98-99°C (MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = +26 (c 1, MeOH); **¹H NMR (CD₃OD, 400**

MHz) δ 3.85 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.74 (dd, 1H, $J = 12.0, 2.3$ Hz, H-6a), 3.65 (dd, 1H, $J = 12.1, 5.2$ Hz, H-6b), 3.53 (ddd, 1H, $J = 10.1, 5.2, 2.3$ Hz, H-5), 3.38 (dd, 1H, $J = 9.9, 9.0$ Hz, H-4), 3.30 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-2), 2.59 (m, 2H, H-4'a, H-4'b), 2.16 (m, 1H, H-5'a), 1.86 (m, 1H, H-5'b); **^{13}C NMR ($CD_3OD, 100$ MHz)** δ 164.6 (CO_2CH_3), 153.1 (C-3'), 99.3 (C-1), 76.2 (C-2), 75.9 (C-5), 75.0 (C-3), 62.3 (C-6), 53.1 (CO_2CH_3), 23.7 (C-5'), 18.2 (C-4'); **HRMS [ESI +]** m/z $[M+Na]^+$ calcd. for $C_{11}H_{17}NNaO_8$ 314.0846; found 314.0847



C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-formamidoxime 78

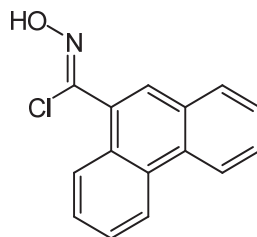
A solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl cyanide (3.00 g, 4.96 mmol, 1 eq.) and hydroxylamine hydrochloride (0.86 g, 12.4 mmol, 2.5 eq.) in pyridine (10 mL) was stirred at 50°C for 5 hours. The mixture was diluted with EtOAc (250 mL), washed with 1N HCl (2 x 100 mL), saturated $NaHCO_3$ (2 x 100 mL), water (2 x 100 mL), brine (2 x 100 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford analytically pure amidoxime **78** (3.24 g, 4.91 mmol, 99%) as a white foam. $R_f = 0.48$ (PE/EtOAc 1:1); **1H NMR ($CDCl_3, 300$ MHz)** δ 7.83-8.07 (m, 8H, H-Ar), 7.50-7.60 (m, 2H, H-Ar), 7.27-7.46 (m, 10H, H-Ar), 5.99 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 5.76 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 5.72 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-2), 4.78 (br s, 2H, NH_2), 4.65 (dd, 1H, $J = 12.4, 2.7$ Hz, H-6a), 4.50 (dd, 1H, $J = 12.4, 5.1$ Hz, H-6b), 4.34 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-1), 4.23 (ddd, 1H, $J = 9.7, 5.1, 2.5$ Hz, H-5). In agreement with data found in the literature.¹¹⁶



N-hydroxy-2-naphthimidoyl chloride 81f

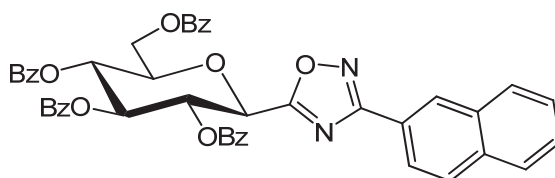
Prepared according to general procedure F. Pale yellow powder (920 mg, 4.47 mmol, 89%); $R_f = 0.88$ (CH_2Cl_2); **1H NMR ($CDCl_3, 300$ MHz)** δ 8.34 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-Ar), 7.96 (dd,

1H, $J = 8.8, 1.9$ Hz, H-Ar), 7.91-7.94 (m, 1H, H-Ar), 7.82-7.87 (m, 2H, H-Ar), 7.76 (s, 1H, OH), 7.51-7.58 (m, 2H, H-Ar). In agreement with data found in the literature.¹¹⁰



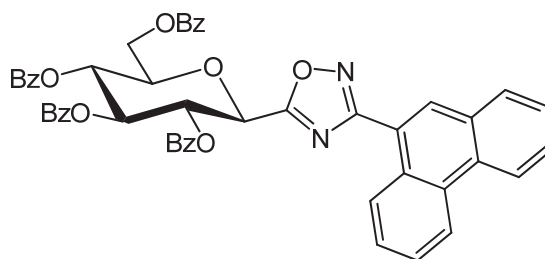
N-hydroxyphenanthrene-9-carbimidoyl chloride 81g

Prepared according to general procedure F. White powder (956 mg, 3.74 mmol, 75%); $R_f = 0.94$ (CH_2Cl_2); mp = 91-92°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$) $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO } d_6, 300 \text{ MHz}$) δ 12.56 (s, 1H, OH), 8.88-8.96 (m, 2H, H-Ar), 8.11-8.14 (m, 3H, H-Ar), 7.70-7.83 (m, 4H, H-Ar); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO } d_6, 75 \text{ MHz}$) δ 150.7 (C=N), 133.5 (C-Ar), 130.3 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 128.6 (CH-Ar), 127.8 (C-Ar), 126.9 (2CH-Ar), 126.8 (2CH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 122.4 (2CH-Ar), 124.3 (CH-Ar); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClNO}$ 255.0451; found 255.0452



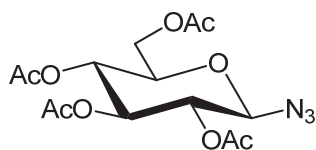
3-(2-naphthyl)-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-1,2,4-oxadiazole 82f

Prepared according to general procedure G. White powder (615 mg, 0.79 mmol, 96%); $R_f = 0.32$ (PE/EtOAc 7:3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H, H-Ar), 7.91-8.01 (m, 12H, H-Ar), 7.16-7.26 (m, 14H, H-Ar), 6.01-6.11 (m, 2H, H-2, H-3), 5.89 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 5.29 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 4.74 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.8$ Hz, H-6a), 4.59 (dd, 1H, $J = 12.5, 5.0$ Hz, H-6b), 4.42 (ddd, 1H, $J = 9.8, 5.0, 2.8$ Hz, H-5). In agreement with data found in the literature.¹¹⁰



3-(9-phenanthryl)-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-1,2,4-oxadiazole 82g

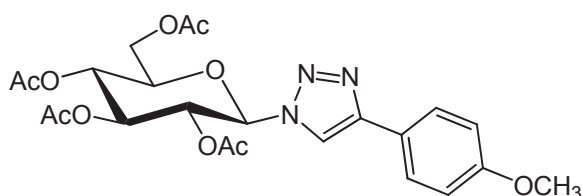
Prepared according to general procedure G. White powder (697 mg, 0.85 mmol, 95%); $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 8:2); mp = 123-124°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -9$ (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8.81 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 8.73 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 8.67 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-Ar), 8.34 (s, 1H, H-Ar), 8.05-8.08 (m, 2H, H-Ar), 7.89-7.97 (m, 8H, H-Ar), 7.66-7.74 (m, 3H, H-Ar), 7.29-7.62 (m, 12H, H-Ar), 6.09-6.17 (m, 2H, H-2, H-3), 5.91 (pdd, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-4), 5.34 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-1), 4.75 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.7$ Hz, H-6a), 4.61 (dd, 1H, $J = 12.4, 5.2$ Hz, H-6b), 4.44 (ddd, 1H, $J = 9.6, 4.9, 2.8$ Hz, H-5); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 172.9 (C-5'), 169.3 (C-3'), 166.6, 166.2, 165.6, 165.6 (4C, C=O), 134.0 (CH-Ar), 134.0 (CH-Ar), 133.8 (CH-Ar), 133.6 (CH-Ar), 132.2 (CH-Ar), 132.0 (C-Ar), 131.1 (C-Ar), 131.0 (C-Ar), 130.4 (2CH-Ar), 130.3 (2CH-Ar), 130.3 (2CH-Ar), 130.3 (2CH-Ar), 130.1 (CH-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.0 (4C-Ar), 128.9 (5CH-Ar), 128.8 (4CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 123.3 (CH-Ar), 123.0 (CH-Ar), 122.5 (C-Ar), 77.7 (C-5), 74.1 (C-3), 73.1 (C-1), 71.2 (C-2), 69.5 (C-4), 63.4 (C-6); **HRMS [ESI+]** m/z [M+H]⁺ calcd. for C₅₀H₃₇N₂O₁₀ 824.2370; found 824.2375



2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl azide 115

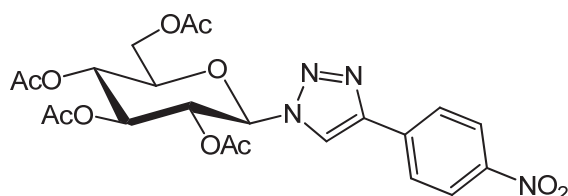
To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide (10.00 g, 24.33 mmol, 1 eq.), sodium azide (7.91 g, 48.66 mmol, 2eq.) and tetrabutylammonium hydrogen sulfate (8.26 g, 24.33 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (100 mL). The two phase mixture was vigorously stirred at r.t. for 2 hours. EtOAc (1 L) was then added, the organic phase separated then successively washed with saturated NaHCO₃ (2 x 250 mL), H₂O (2 x 250 mL) and brine (2 x 250 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford analytically pure 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-

β -D-glucopyranosyl azide **115** as a white powder (8.45 g, 22.63 mmol, 93%); $R_f = 0.55$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.22 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-3), 5.10 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-4), 4.96 (pdd, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-2), 4.65 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-1), 4.28 (dd, 1H, $J = 12.5, 4.8$ Hz, H-6a), 4.17 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.3$ Hz, H-6b), 3.79 (ddd, 1H, $J = 9.9, 4.7, 2.4$ Hz, H-5), 2.10, 2.08, 2.03, 2.01 (4s, 12H, acetyl). In agreement with data found in the literature.¹⁹⁹



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole **116g**

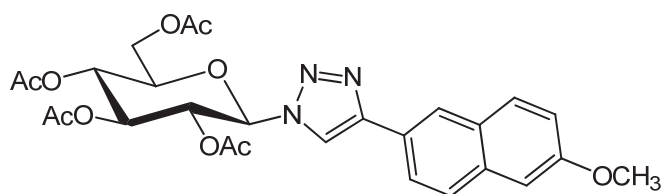
Prepared according to general procedure **H**. White powder (259 mg, 0.51 mmol, 95%); $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 1:1); mp = 189-190°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -111$ (c 1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.83 (s, 1H, H-5'), 7.77 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-Ar), 7.04 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-Ar), 6.38 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-1), 5.68 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-2), 5.60 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-3), 5.17 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-4), 4.42 (ddd, 1H, $J = 9.9, 5.2, 2.3$ Hz, H-5), 4.16 (dd, 1H, $J = 12.5, 5.4$ Hz, H-6a), 4.10 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.0$ Hz, H-6b), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.04, 2.01, 1.98, 1.81 (4s, 12H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.0, 169.6, 169.4, 168.6 (4C, C=O), 159.3 (C-Ar), 146.9 (C-4'), 126.6 (2CH-Ar), 122.6 (C-Ar), 119.4 (C-5'), 83.9 (C-1), 73.2 (C-5), 72.1 (C-3), 70.2 (C-2), 67.6 (C-4), 61.8 (C-6), 55.2 (OCH_3), 20.5, 20.4, 20.3, 19.9 (4 CH_3 , acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_{10}$ 506.1769; found 506.1768



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(4-nitrophenyl)-1,2,3-triazole **116h**

Prepared according to general procedure **H**. Pale yellow powder (259 mg, 0.50 mmol, 92%); $R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 1:1); mp = 175-176°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -99$ (c 1, CH_2Cl_2); ^1H

NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.26 (s, 1H, H-5'), 8.35 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-Ar), 8.12 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-Ar), 6.47 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H-1), 5.67 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-2), 5.63 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-3), 5.18 (pdd, 1H, J = 9.5 Hz, H-4), 4.45 (ddd, 1H, J = 9.7, 5.1, 2.0 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, J = 12.6, 5.4 Hz, H-6a), 4.12 (dd, 1H, J = 12.4, 1.6 Hz, H-6b), 2.05, 2.01, 1.98, 1.82 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170.0, 169.6, 169.4, 168.7 (4C, C=O), 146.9 (C-Ar), 145.1 (C-4'), 136.4 (C-Ar), 126.1 (2CH-Ar), 124.5 (2CH-Ar), 122.7 (CH-Ar), 84.1 (C-1), 73.3 (C-5), 72.0 (C-3), 70.4 (C-2), 67.5 (C-4), 61.7 (C-6), 20.5, 20.4, 20.3, 19.9 (4CH₃, acetyl); **HRMS [ESI+]** m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₂₂H₂₄N₄NaO₁₁ 543.1334; found 543.1323



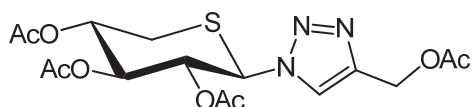
**1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,2,3-triazole
116i**

Prepared according to general procedure **H**. Pale yellow powder (294 mg, 0.53 mmol, 98%); R_f = 0.08 (PE/EtOAc 7:3); mp = 210-211°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20}$ = -106 (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8.28 (s, 1H, H-5'), 8.08 (s, 1H, H-Ar), 7.88 (dd, 1H, J = 8.6, 1.4 Hz, H-Ar), 7.79 (dd, 2H, J = 8.9, 2.5 Hz, H-Ar), 7.11-7.18 (m, 2H, H-Ar), 5.96 (d, 1H, J = 9.4 Hz, H-1), 5.56 (pdd, 1H, J = 9.5 Hz, H-2), 5.46 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-3), 5.29 (pdd, 1H, J = 9.7 Hz, H-4), 4.34 (dd, 1H, J = 12.6, 5.0 Hz, H-6a), 4.17 (dd, 1H, J = 12.4, 1.6 Hz, H-6b), 4.04 (ddd, 1H, J = 10.0, 4.8, 1.8 Hz, H-5), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 2.10, 2.08, 2.05, 1.90 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170.7, 170.1, 169.5, 169.2 (4C, C=O), 158.2 (C-Ar), 148.9 (C-4'), 134.7 (C-Ar), 129.9 (CH-Ar), 129.0 (C-Ar), 127.6 (CH-Ar), 125.2 (C-Ar), 124.9 (C-5'), 124.5 (CH-Ar), 119.6 (CH-Ar), 117.7 (CH-Ar), 105.9 (CH-Ar), 86.0 (C-1), 75.3 (C-5), 72.9 (C-3), 70.3 (C-2), 67.9 (C-4), 61.7 (C-6), 55.5 (OCH₃), 20.9, 20.7, 20.7, 20.4 (4CH₃, acetyl); **HRMS [ESI+]** m/z [M+H]⁺ calcd. for C₂₇H₃₀N₃O₁₀ 556.1926; found 556.1918



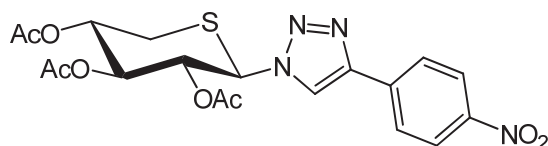
2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl azide 124

To a solution of sodium azide (1.83 g, 28.15 mmol, 2 eq.) in DMSO (402 mL) was added 2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- α -D-xylopyranosyl bromide (5.00 g, 14.08 mmol, 1 eq.). The reaction was stirred at r.t. for 2 hours, diluted with Et₂O (150 mL), washed with water (100 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with water (4 x 150 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was solubilized in a minimum of Et₂O, precipitated with PE and filtered to afford 2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl azide XX as a white powder (3.84 g, 12.11 mmol, 86%); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.03-5.18 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.48 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-1), 2.95 (dd, 1H, *J* = 13.7, 3.7, H-5e), 2.71 (dd, 1H, *J* = 13.7, 10.5, H-5a), 2.09, 2.03, 2.03 (3s, 9H, acetyl). In agreement with data found in the literature.¹⁴⁰



1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(acetoxymethyl)-1,2,3-triazole 125a

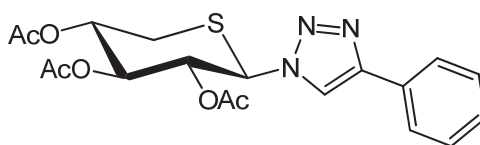
Prepared according to general procedure I. White powder (243 mg, 0.59 mmol, 93%); R_f = 0.11 (PE/EtOAc 6:4); mp = 158-159°C (MeOH); [α]_D²⁰ = +21 (c 1.45, DMSO); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (br s, 1H, H-5'), 5.77 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-1), 5.52 (pdd, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-2), 5.24 (pdd, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-3), 5.14-5.19 (m, 1H, H-4), 5.17 (s, 2H, CH₂OAc), 3.07 (dd, 1H, *J* = 13.8, 4.2 Hz, H-5e), 2.91 (dd, 1H, *J* = 13.8, 10.3 Hz, H-5a), 2.07, 2.06, 2.02, 1.80 (4s, 12H, acetyl); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 169.8, 169.5, 169.0 (4C, C=O), 73.9 (C-2), 72.7 (C-3), 72.0 (C-4), 60.9 (C-1), 57.5 (CH₂OAc), 29.6 (C-5), 20.9, 20.8, 20.6, 20.1 (4CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₁₆H₂₁NaN₃O₈S 438.0942; found 438.0946



1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(4-nitrophenyl)-1,2,3-triazole 125b

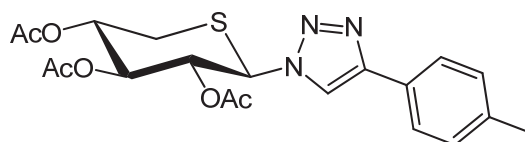
Prepared according to general procedure I. Pale yellow powder (0.59 mmol, 275 mg, 94%); R_f = 0.53 (PE/EtOAc 1:1); mp = 244-245°C (MeOH); [α]_D²⁰ = +15 (c 1, DMSO); ¹H NMR

(DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 9.13 (s, 1H, H-5'), 8.33 (d, 2H, J = 8.9 Hz H-Ar), 8.14 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-Ar), 6.45 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-1), 5.59 (pdd, 1H, J = 9.7 Hz, H-2), 5.41 (pdd, 1H, J = 9.6 Hz, H-3), 5.21 (pddd, 1H, J = 10.3, 4.4 Hz, H-4), 3.29 (dd, 1H, J = 13.2, 11.1 Hz, H-5a), 3.07 (dd, 1H, J = 13.3, 4.4 Hz, H-5e), 2.08, 2.04, 1.84 (3s, 9H, acetyl); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 169.3, 169.1, 168.4 (3C, C=O), 146.8 (C-Ar), 144.9 (C-4'), 136.2 (C-Ar), 126.1 (2CH-Ar), 124.3 (2CH-Ar), 123.2 (C-5'), 73.7 (C-2), 72.0 (C-3), 71.5 (C-4), 58.9 (C-1), 28.1 (C-5), 20.5, 20.1, 19.7 (3CH₃, acetyl); HRMS [ESI +] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₁₉H₂₀N₄NaO₈S 487.0900; found 487.0900



1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(phenyl)-1,2,3-triazole 125c

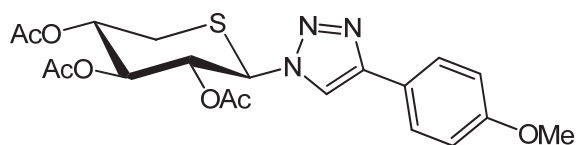
Prepared according to general procedure I. White powder (253 mg, 0.60mmol, 96%); R_f = 0.61 (PE/EtOAc 1:1); mp > 250 °C (MeOH); [α]_D²⁰ = +11 (c 0.94, DMSO); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.92 (s, 1H, H-5'), 7.80-7.83 (m, 2H, H-Ar), 7.33-7.46 (m, 3H, H-Ar), 5.85 (d, 1H, J = 10.2 Hz, H-1), 5.63 (dd, 1H, J = 10.2, 9.1 Hz, H-2), 5.17-5.31 (m, 2H, H-3, H-4), 3.10 (dd, 1H, J = 13.6, 4.3 Hz, H-5e), 2.94 (dd, 1H, J = 13.8, 10.5 Hz, H-5a), 2.08, 2.04, 1.82 (3s, 9H, acetyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.7, 169.4, 169.0 (3C, C=O), 148.5 (C-4'), 129.8 (C-Ar), 128.9 (2CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 125.9 (2CH-Ar), 118.3 (C-5'), 73.6 (C-2), 72.7 (C-3), 71.9 (C-4), 60.7 (C-1), 29.6 (C-5), 20.8, 20.5, 20.1 (3CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₁₉H₂₁N₃NaO₈S 442.1049; found 442.1048



1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(4-methylphenyl)-1,2,3-triazole 125d

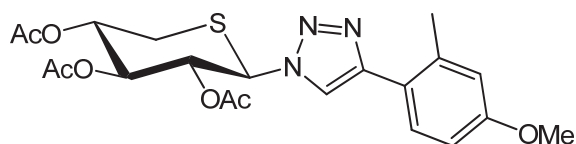
Prepared according to general procedure I. White powder (249 mg, 0.57 mmol, 90%); R_f = 0.80 (PE/EtOAc 1:1); mp > 250 °C (MeOH); [α]_D²⁰ = +14 (c 1, DMSO); ¹H NMR (Acetone *d*₆, 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H, H-5'), 7.78 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-Ar) 7.25 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H-Ar), 6.24 (d, 1H, J = 10.2 Hz, H-1), 5.70 (dd, 1H, J = 10.0, 9.5 Hz, H-2), 5.39 (pdd, 1H, J =

9.6 Hz, H-3), 5.20 (ddd, 1H, J = 10.8, 9.9, 4.5 Hz, H-4), 3.28 (dd, 1H, J = 13.5, 10.8 Hz, H-5a), 3.11 (dd, 1H, J = 13.5, 4.5, H-5e), 2.35 (s, 3H, methyl), 2.03, 1.99, 1.76 (3s, 9H, acetyl); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 169.3, 169.1, 168.4 (3C, C=O), 146.8 (C-4'), 137.5 (C-Ar), 129.4 (2CH-Ar), 127.2 (C-Ar), 125.1 (2CH-Ar), 120.5 (C-5'), 73.7 (C-2), 72.1 (C-3), 71.5 (C-4), 58.8 (C-1), 28.1 (C-5), 20.7 (CH₃, methyl), 20.5, 20.1, 19.7 (3CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₀H₂₃N₃NaO₆S 456.1205; found 456.1205



1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole 125e

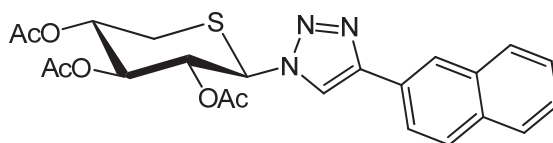
Prepared according to general procedure I. White powder (229 mg, 0.51 mmol, 81%); *R*_f = 0.60 (PE/EtOAc 1:1); mp = 249-250 °C (MeOH); [α]_D²⁰ = +17 (c 1, DMSO); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 8.69 (s, 1H, H-5'), 7.78 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-Ar), 7.00 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-Ar), 6.37 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-1), 5.63 (pdd, 1H, J = 9.7 Hz, H-2), 5.39 (pdd, 1H, J = 9.6 Hz, H-3), 5.10 (pddd, 1H, J = 10.3, 4.2 Hz, H-4), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (dd, 1H, J = 13.3, 11.4 Hz, H-5a), 2.93 (dd, 1H, J = 13.2, 4.5 Hz, H-5e), 2.03, 1.98, 1.95 (3s, 9H, acetyl); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 169.3, 169.1, 168.3 (3C, C=O), 159.2 (C-Ar), 146.6 (C-4'), 126.6 (2CH-Ar), 122.5 (C-Ar), 119.9 (C-5'), 114.2 (2CH-Ar), 73.6 (C-2), 72.1 (C-3), 71.5 (C-4), 58.8 (C-1), 55.1 (OCH₃), 28.1 (C5), 20.5, 20.1, 19.7 (3CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₀H₂₃N₃NaO₇S 472.1154; found 472.1156



1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-4-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole 125f

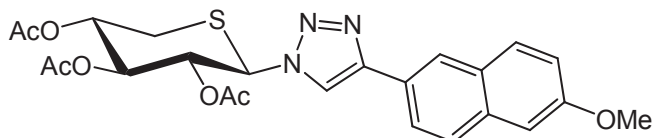
Prepared according to general procedure I. White powder (280 mg, 0.60 mmol, 96%); *R*_f = 0.44 (PE/EtOAc 6:4); mp = 189-190°C (MeOH); [α]_D²⁰ = +19 (c 1, DMSO); ¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H, H-5'), 7.58 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-Ar), 6.84-6.87 (m, 2H, H-Ar), 6.38 (d, 1H, J = 9.9 Hz, H-1), 5.68 (pdd, 1H, J = 9.8 Hz, H-2), 5.39 (pdd, 1H, J = 9.6

Hz, H-3), 5.13 (pddd, 1H, J = 10.8, 4.3 Hz, H-4), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (pdd, 1H, J = 13.1, 11.1 Hz, H-5a), 3.03 (dd, 1H, J = 13.2, 4.3 Hz, H-5e), 2.35 (s, 3H, methyl), 2.03, 1.99, 1.76 (3s, 9H, acetyl); ¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 169.3, 169.1, 168.3 (3C, C=O), 158.9 (C-Ar), 147.1 (C-Ar), 145.9 (C-4'), 136.8 (C-Ar), 129.6 (CH-Ar), 121.9 (C-5'), 115.9 (CH-Ar), 111.5 (CH-Ar), 73.7 (C-2), 72.2, (C-3), 71.5 (C-4), 58.8 (C-1), 55.0 (OCH₃), 28.1 (C-5), 20.9 (CH₃, methyl), 20.5, 20.1, 19.7 (3CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₁H₂₅N₃NaO₇S 486.1311; found 486.1311



1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-4-(2-naphthyl)-1,2,3-triazole 125g

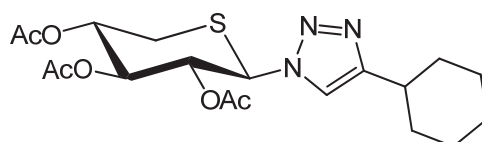
Prepared according to general procedure I. White powder (280 mg, 0.59 mmol, 95%); R_f = 0.69 (PE/EtOAc 1:1); mp > 250°C (MeOH); [α]_D²⁰ = +22 (c 1.08, DMSO); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H, H-5'), 8.04 (s, 1H, H-Ar), 7.83-7.90 (m, 4H, H-Ar), 7.46-7.53 (m, 2H, H-Ar), 5.89 (d, 1H, J = 10.3 Hz, H-1), 5.67 (dd, 1H, J = 10.2, 9.2 Hz, H-2), 5.29 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-3), 5.23 (pddd, 1H, J = 10.1, 4.3 Hz, H-4), 3.10 (dd, 1H, J = 13.8, 4.3 Hz, H-5e), 2.96 (dd, 1H, J = 13.8, 10.5 Hz, H-5a), 2.08, 2.05, 1.83 (3s, 9H, Acetyl); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 169.6, 169.3 (3C, C=O), 148.8 (C-4'), 133.6 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 128.8 (CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.3 (C-Ar), 126.7 (CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 124.9 (C-5'), 123.9 (CH-Ar), 118.7 (CH-Ar), 73.8 (C-2), 72.9 (C-3), 72.1 (C-4), 60.9 (C-1), 29.7 (C-5), 20.9, 20.6, 20.2 (3CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₃H₂₃N₃NaO₆S 492.1200; found 492.1200



1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,2,3-triazole 125h

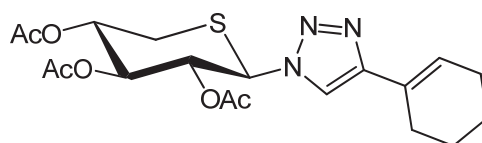
Prepared according to general procedure I. White powder (308 mg, 0.62 mmol, 98%); R_f = 0.61 (PE/EtOAc 1:1); mp > 250°C (MeOH); [α]_D²⁰ = +26 (c 0.63, DMSO); ¹H NMR

(DMSO d_6 , 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H, H-5'), 8.35 (s, 1H, H-Ar), 7.95 (dd, 1H, J = 8.6, 1.3 Hz, H-Ar), 7.88 (d, 2H, J = 9.7 Hz, H-Ar), 7.34 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H-Ar), 7.20 (dd, 1H, J = 8.9, 2.4 Hz, H-Ar), 6.42 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-1), 5.62 (pdd, 1H, J = 9.7 Hz, H-2), 5.42 (pdd, 1H, J = 9.6 Hz, H-3), 5.12 (pddd, 1H, J = 10.7, 4.3, H-4), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (dd, 1H, J = 13.1, 11.2, H-5a), 3.06 (dd, 1H, J = 13.2, 4.3 H-5e), 2.04, 1.99, 1.77 (3s, 9H, acetyl); ¹³C NMR (DMSO d_6 , 75 MHz) δ 169.3, 169.1, 168.4 (3C, C=O), 157.5 (C-Ar), 147.0 (C-4'), 134.0 (C-Ar), 129.5 (CH-Ar), 128.3 (C-Ar), 127.3 (CH-Ar), 125.1 (C-Ar), 123.9 (CH-Ar), 123.6 (CH-Ar), 120.8 (C-5'), 119.1 (CH-Ar), 105.9 (CH-Ar), 73.7 (C-2), 72.1 (C-3), 71.6 (C-4), 58.8 (C-1), 55.1 (OCH₃), 28.1 (C-5), 20.5, 20.1, 19.7 (3CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₂₄H₂₅N₃NaO₇S 522.1311; found 522.1312



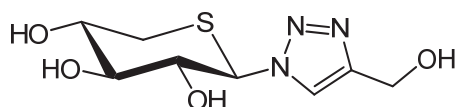
1-(2,3,4-Tri-O-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(cyclohexyl)-1,2,3-triazole 125i

Prepared according to general procedure I. White powder (241 mg, 0.57 mmol, 90%); R_f = 0.77 (PE/EtOAc 1:1); mp = 209-210°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20}$ = +39 (c 1, DMSO); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39 (s, 1H, H-5'), 5.75 (d, 1H, J = 10.3 Hz, H-1), 5.53 (pdd, 1H, J = 9.7 Hz, H-2), 5.23 (pdd, 1H, J = 9.7 Hz, H-3), 5.16 (pddd, 1H, J = 9.7, 4.4 Hz, H-4), 3.05 (dd, 1H, J = 13.6, 4.2, H-5e), 2.89 (dd, 1H, J = 13.7, 10.4, H-5a), 2.69-2.78 (m, 1H, cyclohexyl), 2.06, 2.02, 1.79 (3s, 9H, acetyl), 1.99-2.04 (m, 2H, cyclohexyl), 1.60-1.78 (m, 4H, cyclohexyl), 1.23-1.45 (m, 4H, cyclohexyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.7, 169.4, 168.9 (3C, C=O), 154.5 (C-4'), 118.1 (C-5'), 73.7 (C-2), 72.7 (C-3), 72.0 (C-4), 60.5 (C-1), 35.2 (CH, cyclohexyl), 32.7 (2CH₂, cyclohexyl), 29.5 (C5), 26.0 (2CH₂, cyclohexyl), 25.9 (CH₂, cyclohexyl), 20.7, 20.4, 20.0 (CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₁₉H₂₇N₃NaO₆S 448.1518; found 448.1517



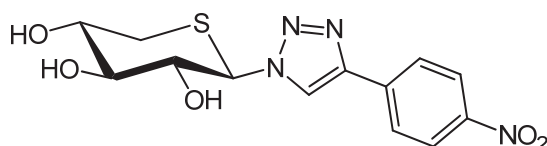
1-(2,3,4-Tri-O-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-(cyclohex-1-enyl)-1,2,3-triazole 125j

Prepared according to general procedure I. White powder (238 mg, 0.56 mmol 89%); mp = 194-195°C (MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.52 (s, 1H, H-5'), 6.54 (m, 1H, CH-sp2), 5.78 (d, 1H, J = 10.3 Hz, H-1), 5.56 (pdd, 1H, J = 9.6 Hz, H-2), 5.23 (pdd, 1H, J = 9.1 Hz, H-3), 5.17 (pddd, 1H, J = 9.8, 4.3 Hz, H-4), 3.03 (dd, 1H, J = 13.9, 4.2 Hz, H-5e), 2.90 (dd, 1H, J = 13.7, 10.3, H-5a), 2.30-2.34 (m, 2H, cyclohexene), 2.17-2.20 (m, 2H, cyclohexene), 2.06, 2.02, 1.81 (3s, 9H, acetyl), 1.71-1.79 (m, 2H, cyclohexene), 1.63-1.69 (m, 2H, cyclohexene); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.7, 169.4, 169.0 (3C, C=O), 126.7 (C-4'), 126.0 (CH, cyclohexene), 116.8 (C-5'), 77.2 (C, cyclohexene), 73.5 (C-2), 72.7 (C-3), 71.9 (C-4), 60.5 (C-1), 29.5 (C-5), 26.2, 25.2, 22.3, 22.1 (4CH₂, cyclohexene), 20.7, 20.4, 20.1 (3CH₃, acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₁₉H₂₅N₃NaO₆S 446.1362; found 446.1362



5-thio- β -D-xylopyranosyl-4-hydroxymethyl-1,2,3-triazole 126a

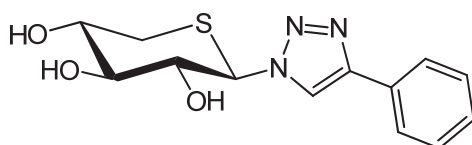
Prepared according to general procedure J. White powder (Quant.); R_f = 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 171-172°C (MeOH/Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ = +42 (c 0.81, DMSO); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.01 (s, 1H, H-5'), 5.57 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-1), 4.68 (s, 2H, CH₂OH), 4.03 (dd, 1H, J = 9.9, 9.0 Hz, H-2), 3.77 (ddd, 1H, J = 10.7, 9.1, 4.6, H-4), 3.28-3.32 (m, 1H, H-3), 2.87 (dd, 1H, J = 13.6, 107 Hz, H-5a), 2.78 (dd, 1H, J = 13.6, 4.6 Hz, H-5e); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 149.0 (C-4'), 123.9 (C-5'), 79.5 (C-3), 77.5 (C-2), 74.2 (C-4), 64.1 (C-1), 56.5 (CH₂OH), 33.2 (C-5); **HRMS** [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₈H₁₃N₃NaO₄S 270.0519; found 270.0519



5-thio- β -D-xylopyranosyl-4-(4-nitrophenyl)-1,2,3-triazole 126b

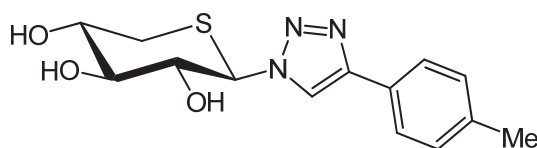
Prepared according to general procedure J. Pale yellow powder (Quant.); R_f = 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 131-132°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20}$ = +16 (c 1.25, DMSO); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, 400MHz, 45°C) δ 8.92 (s, 1H, H-5'), 8.30 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 2H-Ar),

8.13 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, 2H-Ar), 5.66 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-1), 3.94 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-2), 3.61 (ddd, 1H, $J = 10.4, 9.0, 4.4$ Hz, H-4), 3.24 (pdd, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 2.83 (dd, 1H, $J = 13.3, 10.7$ Hz, H-5a), 2.74 (dd, 1H, $J = 13.4, 4.5$ Hz, H-5e); ^{13}C NMR (DMSO d_6 + D_2O , 400 MHz, 45°C) δ 146.7 (C-Ar), 144.3 (C-4'), 136.9 (C-Ar), 126.0 (2CH-Ar), 124.3 (2CH-Ar), 123.1 (C-5'), 77.5 (C-3), 75.6 (C-2), 72.5 (C-4), 62.4 (C-1), 31.8 (C-5); HRMS [CI+] m/z [M+H] $^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 339.0763; found 339.0762



5-thio- β -D-xylopyranosyl-4-phenyl-1,2,3-triazole 126c

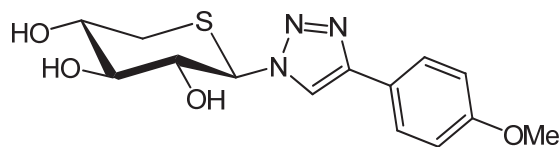
Prepared according to general procedure J. White powder (Quant.); $R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 219-220°C (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14$ (c 1, DMSO); ^1H NMR (DMSO d_6 + D_2O , 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H, H-5'), 7.87 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.46 (m, 2H, H-Ar), 7.31-7.35 (m, 1H, H-Ar), 5.63 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-1), 3.92 (dd, 1H, $J = 9.9, 8.9$ Hz, H-2), 3.58 (ddd, 1H, $J = 10.8, 9.1, 4.5$ Hz, H-4), 3.21 (pdd, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-3), 2.82 (dd, 1H, $J = 13.4, 10.8$ Hz, H-5a), 2.71 (dd, 1H, $J = 13.4, 4.5$ Hz, H-5e); ^{13}C NMR (DMSO d_6 + D_2O , 100 MHz) δ 146.8 (C-Ar), 129.5 (CH-Ar), 129.5 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 125.7 (2CH-Ar), 121.5 (C-5'), 77.7 (C-3), 75.8 (C-2), 72.8 (C-4), 62.4 (C-1), 32.0 (C-5); HRMS [CI+] m/z [M+H] $^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 294.0912; found 294.0913



5-thio- β -D-xylopyranosyl-4-(4-methylphenyl)-1,2,3-triazole 126d

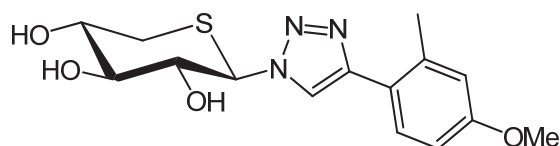
Prepared according to general procedure J. White powder (Quant.); $R_f = 0.31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 235-236°C (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29$ (c 1.07, DMSO); ^1H NMR (DMSO d_6 + D_2O , 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H, H-5'), 7.72 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 7.25 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-Ar), 5.60 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-1), 3.90 (dd, 1H, $J = 9.9, 8.9$ Hz, H-2), 3.58 (ddd, 1H, $J = 10.6, 9.0, 4.5$ Hz, H-4), 3.19 (pdd, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-3), 2.80 (dd, 1H, $J = 13.4, 10.8$ Hz, H-5a), 2.71 (dd, 1H, $J = 13.4, 4.5$ Hz, H-5e), 2.30 (s, 3H, methyl); ^{13}C NMR (DMSO d_6 + D_2O , 100

MHz) δ 146.7 (C-4'), 137.9 (C-Ar), 129.9 (2CH-Ar), 127.8 (C-Ar), 125.5 (2CH-Ar), 120.9 (C-5'), 77.8 (C-3), 75.8 (C-2), 72.8 (C-4), 62.5 (C-1), 32.1 (C-5), 21.1 (C-methyl); **HRMS** [CI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₄H₁₈N₃O₃S 308.1070; found 308.1070



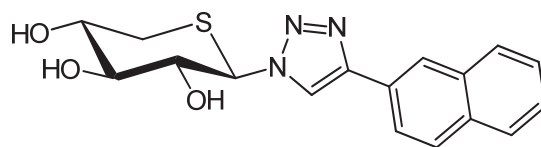
5-thio- β -D-xylopyranosyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole 126e

Prepared according to general procedure J. White powder (Quant.); R_f = 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); mp = 236-237°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20}$ = +37 (c 1.11, DMSO); **¹H NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 400 MHz)** δ 8.41 (s, 1H, H-5'), 7.71 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2H-Ar), 6.97 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2H-Ar), 5.55 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-1), 3.92 (pdd, 1H, J = 9.3 Hz, H-2), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.60-3.67 (m, 1H, H-4), 3.21 (pdd, 1H, J = 8.8 Hz, H-3), 2.70-2.85 (m, 2H, H-5a, H-5e); **¹³C NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 100 MHz)** δ 160.2 (C-Ar), 147.5 (C-4'), 127.8 (2CH-Ar), 123.3 (C-Ar), 121.3 (C-5'), 115.5 (2CH-Ar), 78.3 (C-3), 76.4 (C-2), 73.3 (C-4), 63.1 (C-1), 56.1 (CH₃-methoxy), 32.5 (C-5); **HRMS** [CI +] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₄H₁₈N₃O₄S 324.1018; found 324.1017



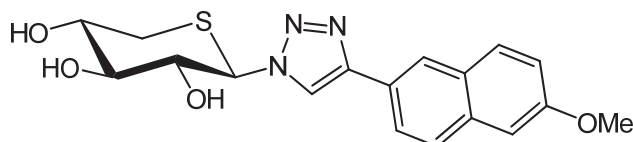
5-thio- β -D-xylopyranosyl-4-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole 126f

Prepared according to general procedure J. White powder (Quant.); R_f = 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); mp = 199-200°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20}$ = +37 (c 1.10, DMSO); **¹H NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 400 MHz)** δ 8.22 (s, 1H, H-5'), 7.56 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-Ar), 6.81-6.84 (m, 2H, H-Ar), 5.56 (d, 1H, 10.0 Hz, H-1), 3.94 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-2), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (pddd, 1H, J = 9.5, 4.9 Hz, H-4), 3.20 (pdd, 1H, J = 8.9 Hz, H-3), 2.68-2.83 (m, 2H, H-5a, H-5e), 2.32 (s, 3H, methyl); **¹³C NMR (DMSO *d*₆ + D₂O, 100 MHz)** δ 159.9 (C-Ar), 146.5 (C-4'), 138.0 (C-Ar), 130.8 (CH-Ar), 123.5 (C-5'), 122.8 (C-Ar), 117.0 (CH-Ar), 112.7 (CH-Ar), 78.3 (C-3), 76.4 (C-2), 73.3 (C-4), 63.1 (C-1), 56.0 (CH₃-methoxy), 32.5 (C-5), 21.8 (CH₃-methyl); **HRMS** [CI +] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₂₀N₃O₄S 338.1175; found 338.1176



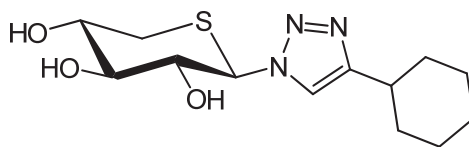
5-thio-β-D-xylopyranosyl-4-(2-naphthyl)-1,2,3-triazole 126g

Prepared according to general procedure **J**. White powder (Quant.), $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 239-240°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +34$ (c 0.90, DMSO); **^1H NMR (DMSO d_6 + D_2O , 400 MHz)** δ 8.82 (s, 1H, H-5'), 8.42 (s, 1H, H-Ar), 7.91-8.03 (m, 4H, H-Ar), 7.49-7.56 (m, 2H, H-Ar), 5.67 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-1), 3.95 (dd, 1H, $J = 9.9, 8.9$ Hz, H-2), 3.60 (ddd, 1H, $J = 10.7, 9.0, 4.4$, H-4), 3.23 (pdd, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 2.84 (dd, 1H, $J = 13.4, 10.8$, H-5a), 2.73 (dd, 1H, $J = 13.4, 4.4$ Hz, H-5e); **^{13}C NMR (DMSO d_6 + D_2O , 100 MHz)** δ 146.5 (C-4'), 133.3 (C-Ar), 132.8 (C-Ar), 128.8 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.9 (CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 123.8 (CH-Ar), 123.7 (CH-Ar), 121.6 (C-5'), 77.7 (C-3), 75.8 (C-2), 72.8 (C-4), 62.4 (C-1), 32.0 (C-5); **HRMS [ESI+]** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 344.1063; found 344.1064



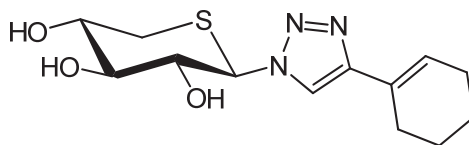
5-thio-β-D-xylopyranosyl-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,2,3-triazole 126h

Prepared according to general procedure **J**. White powder (Quant.); $R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp > 250°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +17$ (c 1.21, DMSO); **^1H NMR (DMSO d_6 + D_2O , 400 MHz)** δ 8.59 (s, 1H, H-5'), 8.22 (s, 1H, H-Ar), 7.81-7.85 (m, 3H, H-Ar), 7.26 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-Ar), 7.14 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.3$ Hz, H-Ar), 5.59 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-1), 3.96 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-?), 3.81 (s, 3H, H- OCH_3), 3.66 (pddd, 1H, $J = 9.6, 4.9$ Hz, H-4), 3.24 (pdd, 1H, 8.9 Hz), 2.69-2.85 (m, 2H, H-5a, H-5e); **^{13}C NMR (DMSO d_6 + D_2O , 100 MHz)** δ 158.4 (C-Ar), 147.5 (C-4'), 134.8 (C-Ar), 130.4 (CH-Ar), 129.3 (C-Ar), 128.4 (CH-Ar), 125.9 (C-Ar), 124.8 (CH-Ar), 124.6 (CH-Ar), 121.9 (C-5'), 119.8 (CH-Ar), 107.1 (CH-Ar), 78.2 (C-3), 76.3 (C-2), 73.1 (C-4), 63.1 (C-1), 56.1 (CH_3 -methoxy), 32.3 (C-5); **HRMS [CI+]** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 374.1175; found 374.1174



5-thio-β-D-xylopyranosyl-4-cyclohexyl-1,2,3-triazole 126i

Prepared according to general procedure J. White powder (Quant.); $R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 205-206°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +40$ (c 1.03, DMSO); **$^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6 + D_2O , 400 MHz)** δ 7.87 (s, 1H, H-5'), 5.51 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-1), 3.85 (dd, 1H, J = 9.8, 9.0 Hz, H-2), 3.54 (ddd, 1H, J = 10.3, 9.1, 4.5 Hz, H-4), 3.13 (pdd, 1H, J = 8.9 Hz, H-3), 2.75 (dd, 1H, J = 13.4, 10.8, H-5a), 2.66 (dd, 1H, J = 13.4, 4.5 Hz, H-5e), 2.60-2.66 (m, 1H, cyclohexyl), 1.93 (m, 2H, cyclohexyl), 1.73 (m, 2H, cyclohexyl), 1.66 (m, 1H, cyclohexyl), 1.34 (m, 4H, cyclohexyl), 1.19 (m, 1H, cyclohexyl); **$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO d_6 + D_2O , 100 MHz)** δ 152.0 (C-4'), 120.3 (C-5'), 77.8 (C-3), 75.5 (C-2), 72.7 (C-4), 62.1 (C-1), 34.7 (CH, cyclohexyl), 32.6 (CH₂, cyclohexyl), 32.5 (CH₂, cyclohexyl), 32.0 (C-5), 25.8 (CH₂, cyclohexyl), 25.7 (2CH₂, cyclohexyl); **HRMS [ESI+]** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 300.1376; found 300.1375



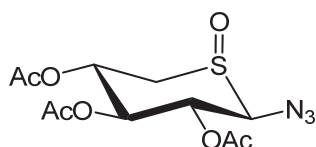
5-thio-β-D-xylopyranosyl-4-(cyclohex-1-enyl)-1,2,3-triazole 126j

Prepared according to general procedure J. White powder (Quant.); $R_f = 0.31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 178-179°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +28$ (c 1.10, DMSO); **$^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6 + D_2O , 400 MHz)** δ 8.10 (s, 1H, H-5'), 6.40 (m, 1H, Csp²-H cyclohexenyl), 5.52 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-1), 3.86 (dd, 1H, J = 9.9, 8.9 Hz, H-2), 3.55 (ddd, 1H, J = 10.6, 9.0, 4.5 Hz, H-4), 3.15 (pdd, 1H, J = 8.9 Hz, H-3), 2.76 (dd, 1H, J = 13.4, 10.7 Hz, H-5a), 2.67 (dd, 1H, J = 13.4, 4.6 Hz, H-5e), 2.28 (m, 2H, cyclohexenyl), 2.12 (m, 2H, cyclohexenyl), 1.66 (m, 2H, cyclohexenyl), 1.58 (m, 2H, cyclohexenyl); **$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO d_6 + D_2O , 100 MHz)** δ 148.3 (C-4'), 127.5 (C, cyclohexenyl), 124.4 (Csp², cyclohexenyl), 119.8 (C-5'), 77.9 (C-3), 75.8 (C-2), 72.9 (C-4), 62.3 (C-1), 32.1 (C-5), 26.1 (CH₂, cyclohexenyl), 25.0 (CH₂, cyclohexenyl), 22.4 (CH₂, cyclohexenyl), 22.2 (CH₂, cyclohexenyl); **HRMS [ESI+]** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 298.1220; found 298.1213



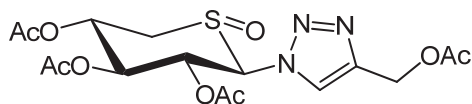
2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl azide (*S*)-*S*-Oxide 140E

Prepared according to general procedure **K**. White powder; $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 1:1); mp = 135-136°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -62$ (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 5.34 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 5.05 (ddd, 1H, $J = 12.5, 10.0, 3.8$ Hz, H-4), 5.00 (dd, 1H, $J = 10.9, 9.9$ Hz, H-2), 4.48 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, H-1), 3.70 (dd, 1H, $J = 12.2, 3.7$ Hz, H-5e), 3.06 (pdd, 1H, $J = 12.2$ Hz, H-5a), 2.09, 2.04, 2.00 (3s, 9H, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 169.4, 169.3, 168.9 (3C, acetyl), 83.1 (C-2), 72.3 (C-3), 66.9 (C-4), 64.4 (C-1), 50.9 (C-5), 20.6, 20.5, 20.4 (3CH₃, acetyl); **HRMS [ESI+]** m/z $[M+H]^+$ calcd. for C₁₁H₁₆N₃O₇S 334.0709 found 334.0707



2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl azide (*R*)-*S*-Oxide 140A

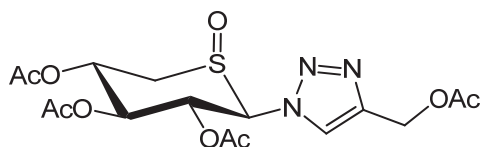
Prepared according to general procedure **K**. White powder; $R_f = 0.22$ (PE/EtOAc 1:1); mp = 129-130°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -47$ (c 0.50, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 5.78 (dd, 1H, $J = 10.3, 9.5$ Hz, H-2), 5.70 (ddd, 1H, $J = 11.5, 9.6, 4.0$ Hz, H-4), 5.35 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 4.09 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz, H-1), 3.63 (dd, 1H, $J = 14.1, 4.0$ Hz, H-5e), 2.65 (dd, 1H, $J = 14.1, 11.5$ Hz, H-5a), 2.12, 2.07, 2.05 (3s, 9H, acetyl); **HRMS [ESI+]** m/z $[M+H]^+$ calcd. for C₁₁H₁₆N₃O₇S 334.0709 found 334.0712



1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-acetoxymethyl-1,2,3-triazole (*S*)-*S*-Oxide 141E

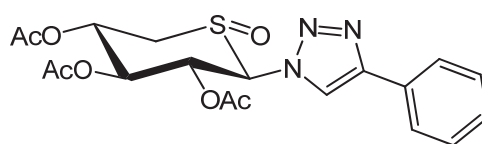
Prepared according to general procedure **K**. White powder; $R_f = 0.19$ (PE/EtOAc 4:6); mp = 147-148°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = +28$ (c 1, DMSO); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.87 (s, 1H, H-5'), 5.81 (dd, 1H, $J = 11.4, 9.5$ Hz, H-2), 5.54 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, H-1), 5.54 (pdd, 1H,

$J = 9.6$ Hz, H-3), 5.20-5.33 (m, 1H, H-4), 5.22 (s, 2H, CH₂OAc), 3.89 (dd, 1H, $J = 12.3, 3.7$ Hz, H-5e), 3.25 (pdd, 1H, $J = 12.1$ Hz, H-5a), 2.10, 2.07, 2.03, 1.81 (4s, 12H, acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₂₂N₃O₉S 432.1077; found 432.1072



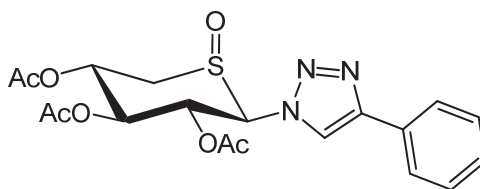
1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-4-acetoxymethyl-1,2,3-triazole (S)-S-Oxide 141A

Prepared according to general procedure **K**. White powder; $R_f = 0.13$ (PE/EtOAc 4:6); mp = 142-143°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = +15$ (c 0.49, DMSO); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.99 (s, 1H, H-5'), 6.15 (dd, (1H, $J = 11.3, 9.7$ Hz, H-2), 5.81-5.87 (m, 1H, H-4), 5.82 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, H-1), 5.54 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 5.20 (s, 2H, CH₂OAc), 3.75 (dd, 1H, $J = 14.3, 4.1$ Hz, H-5e), 2.95 (dd, 1H, $J = 14.2, 12.0$ Hz, H-5a), 2.08, 2.08, 2.06, 1.81 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.7, 169.6, 169.3, 169.0 (4C, acetyl), 144.2 (C-4'), 123.1 (C-5'), 73.6 (C-1), 72.4 (C-3), 66.9 (C-2), 65.8 (C-4), 57.5 (CH₂OAc), 46.7 (C-5), 20.9, 20.8, 20.6, 20.1 (4CH₃, acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z calcd. for C₁₆H₂₂N₃O₉S 432.1077; found 432.1074



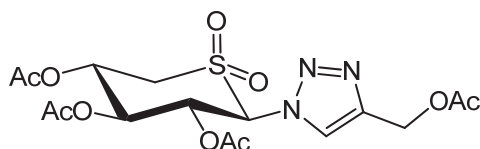
1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio-β-D-xylopyranosyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole (S)-S-Oxide 142E

Prepared according to general procedure **K**. White powder; $R_f = 0.31$ (CH₂Cl₂/EtOAc 8:2); mp = 248-249°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = +14$ (c 1, DMSO); **¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO)** δ 8.62 (s, 1H, H-5'), 7.90-7.92 (m, 2H, H-Ar), 7.44-7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.34-7.38 (m, 1H, H-Ar), 6.11 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, H-1), 5.95 (dd, 1H, $J = 11.3, 9.6$ Hz, H-2), 5.72 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 5.47 (ddd, 1H, $J = 12.3, 10.0, 3.6$ Hz, H-4), 3.97 (dd, 1H, $J = 11.9, 3.6$ Hz, H-5e), 3.63 (pdd, 1H, $J = 12.1$ Hz, H-5a), 2.06, 1.99, 1.78 (3s, 9H, acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₁₉H₂₁N₃NaO₇S 458.0998; found 458.0101



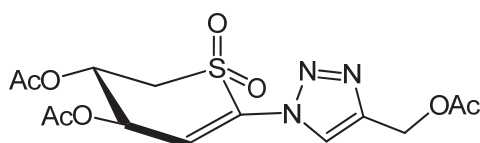
1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole (*R*)-*S*-Oxide 142A

Prepared according to general procedure **K**. White powder; $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 8:2); mp $> 250^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8$ (c 0.50, DMSO); **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)** δ 8.40 (s, 1H, H-5'), 7.93-7.96 (m, 2H, H-Ar), 7.45-7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.35-7.39 (m, 1H, H-Ar), 6.41 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, H-1), 6.20 (dd, 1H, $J = 11.3, 9.6$ Hz, H-2), 5.85 (ddd, 1H, $J = 11.9, 10.1, 4.0$ Hz, H-4), 5.72 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 3.86 (dd, 1H, $J = 14.2, 4.0$ Hz, H-5e), 3.49 (dd, 1H, $J = 14.1, 12.1$ Hz, H-5a), 2.06, 2.03, 1.78 (3s, 9H, acetyl); **HRMS** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}$ 458.0998; found 458.0100



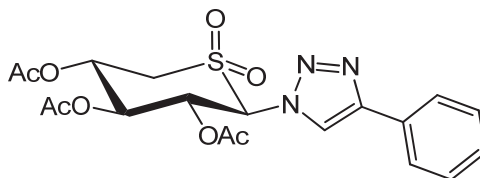
1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-acetoxymethyl-1,2,3-triazole *S,S*-Dioxide 143a

Prepared according to general procedure **L**. White powder (Quant.); $R_f = 0.21$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = $206-207^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24$ (c 1, DMSO); **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 7.99 (s, 1H, H-5'), 6.06 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, H-1), 5.82 (dd, 1H, $J = 11.2, 9.6$ Hz, H-2), 5.58 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.39-5.46 (m, 1H, H-4), 5.22 (s, 2H, CH_2OAc), 3.89 (dd, 1H, $J = 14.4, 4.6$ Hz, H-5e), 3.48 (dd, 1H, $J = 14.3, 11.6$ Hz, H-5a), 2.10, 2.09, 2.07, 1.83 (4s, 12H, acetyl); **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz)** δ 170.8, 169.3, 161.2, 168.7 (4C, C=O), 144.2 (C-4'), 123.8 (C-5'), 75.1 (C-1), 71.9 (C-3), 68.3 (C-2), 66.2 (C-4), 57.4 (CH_2OAc), 51.4 (C-5), 20.9, 20.7, 20.5, 20.0 (4 CH_3 , acetyl); **HRMS** $[\text{ESI}^+]$ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ 448.1026 found 448.1021



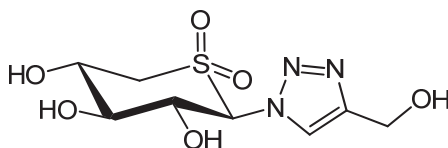
1-(3,4-di-*O*-acetyl- β -D-xylal)-4-acetoxymethyl-1,2,3-triazole *S,S*-Dioxide 143aa

Formed during work-up of the *m*-CPBA oxidation of **125a** into the corresponding sulfone. White powder (Quant.); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H, H-5'), 6.91 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-2), 5.78 (dd, 1H, $J = 6.4, 4.2$ Hz, H-3), 5.54 (ddd, 1H, $J = 9.1, 6.4, 2.9$ Hz, H-4), 5.25 (s, 2H, CH_2OAc), 3.89 (dd, 1H, $J = 14.1, 3.0$ Hz, H-5e), 3.79 (dd, 1H, $J = 14.0, 8.7$ Hz, H-5a), 2.16, 2.14, 2.09 (3s, 9H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 169.4, 169.4 (3C, acetyl), 144.0 (C-4'), 137.4 (C-1), 124.2 (C-2), 124.1 (C-5'), 66.9 (C-4), 66.8 (C-3), 57.2 (CH_2OAc), 52.3 (C-5), 20.9, 20.8, 20.7 (3 CH_3 , acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ 388.0815; found 388.0818



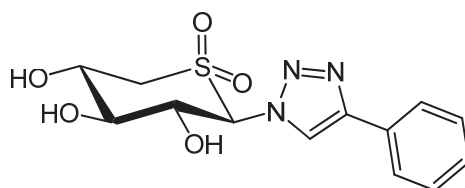
1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole *S,S*-Dioxide 143c

Prepared according to general procedure L. White powder (Quant.); $R_f = 0.13$ (PE/EtOAc 7:3); mp > 250°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = +13$ (c 1, DMSO); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H, H-5'), 7.93 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-Ar), 7.48 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-Ar), 7.38 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-Ar), 7.02 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, H-1), 5.87 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-2), 5.78 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.30 (m, 1H, H-4), 4.28 (dd, 1H, $J = 13.9, 4.3$ Hz, H-5e), 4.07 (dd, 1H, $J = 13.7, 12.0$ Hz, H-5a), 2.06, 2.02, 1.80 (3s, 9H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 169.0, 168.4 (3C, acetyl), 147.0 (C-4'), 129.6 (C-Ar), 129.0 (2CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 125.5 (2CH-Ar), 121.8 (C-5'), 73.5 (C-1), 71.4 (C-3), 67.9 (C-2), 65.3 (C-4), 49.8 (C-5), 20.4, 20.1, 19.7 (3 CH_3 , acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{S}$; 474.0947 found 474.0944



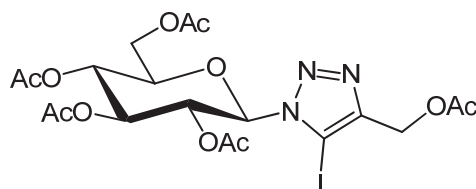
1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-hydroxymethyl-1,2,3-triazole *S,S*-Dioxide 145a

Prepared according to general procedure **M**. White powder (Quant.); $R_f = 0.09$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 242-243°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = +44$ (c 1, DMSO); **^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6 + D_2O)** δ 8.01 (s, 1H, H-5'), 6.21 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, H-1), 4.54 (s, 2H, CH_2OH), 3.98 (dd, 1H, $J = 10.8, 9.0$ Hz, H-2), 3.69 (m, 1H, H-4), 3.60 (m, 2H, H-5a, H-5e), 3.54 (pdd, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-3); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO d_6 + D_2O)** δ 148.4 (C-4'), 123.4 (C-5'), 76.8 (C-3), 76.4 (C-1), 70.4 (C-2), 67.0 (C-4), 55.1 (CH_2OH), 53.3 (C-5); **HRMS [APCI+] m/z [M+H] $^+$** calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 280.0598; found 280.0601



1-(5-thio- β -D-xylopyranosyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole *S,S*-Dioxide **145c**

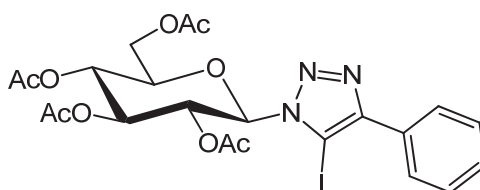
Prepared according to general procedure **M**. White powder (Quant.); $R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp > 250°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = +17$ (c 1, DMSO); **^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6 + D_2O)** δ 8.74 (s, 1H, H-5'), 7.92 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-Ar), 7.47 (pdd, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-Ar), 7.36 (pdd, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-Ar), 6.33 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-1), 4.08 (dd, 1H, $J = 10.3, 9.3$ Hz, H-2), 3.58-3.76 (m, 4H, H-3, H-4, H-5a, H-5e); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO d_6 + D_2O)** δ 146.6 (C-4'), 130.3 (C-Ar), 129.2 (2CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 125.5 (2CH-Ar), 121.7 (C-5'), 76.4 (C-3), 76.3 (C-1), 70.2 (C-2), 66.8 (C-4), 53.0 (C-5); **HRMS [ESI+] m/z [M+H] $^+$** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 326.0805; found 326.0809



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-(acetoxymethyl)-1,2,3-triazole **161a**

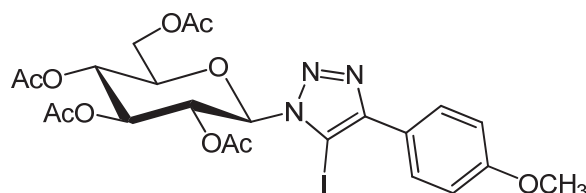
Prepared according to general procedure **N**. White powder (1.377 g, 2.30 mmol; 86%); $R_f = 0.36$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 8:2); mp = 89-90°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -9$ (c 1.12, CH_2Cl_2); **^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 5.99 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.80 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 5.42

(pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.28 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 5.17 (s, 2H, methylen), 4.27 (dd, 1H, $J = 12.6, 4.9$ Hz, H-6a), 4.20 (dd, 1H, $J = 12.6, 4.2$ Hz, H-6b), 4.00 (ddd, 1H, $J = 10.0, 4.8, 2.3$ Hz, H-5), 2.10, 2.08, 2.07, 2.04, 1.87 (5s, 15H, acetyl); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.6, 170.3, 169.4, 168.6 (5C, C=O), 147.6 (C-4''), 86.0 (C-1), 80.6 (C-5''), 75.1 (C-5), 73.2 (C-3), 69.5 (C-2), 67.6 (C-4), 61.6 (C-6), 57.3 (CH_2 , methylen), 20.9, 20.9, 20.7, 20.7, 20.4 (4 CH_3 , acetyl); HRMS [ESI+] m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{NaO}_{11}$ 620.0348; found 620.0372



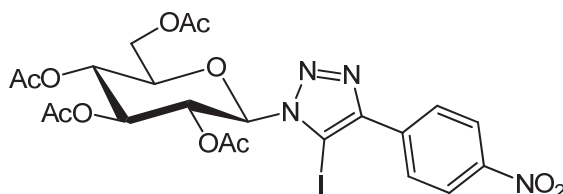
1-[2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-5-iodo-4-phenyl-1,2,3-triazole 161b

Prepared according to general procedure N. White powder (1.321 g, 2.20 mmol, 82%); $R_f = 0.57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = 170-171 $^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27$ (c 1.11, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.93-7.95 (m, 2H, H-Ar), 7.45-7.49 (m, 2H, H-Ar), 7.40-7.43 (m, 1H, H-Ar), 6.13 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.87 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 5.46 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.32 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.29 (dd, 1H, $J = 12.6, 5.0$ Hz, H-6a), 4.22 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.3$ Hz, H-6b), 4.04 (ddd, 1H, $J = 10.1, 4.9, 2.3$ Hz, H-5), 2.06, 2.06, 1.89 (4s, 12H, acetyl); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.5, 169.4, 168.6 (4C, C=O), 150.6 (C-4''), 129.6 (C-Ar), 129.1 (CH-Ar), 128.7 (2CH-Ar), 127.9 (2CH-Ar), 85.9 (C-1), 76.6 (C-5''), 75.0 (C-5), 73.5 (C-3), 69.5 (C-2), 67.8 (C-4), 61.7 (C-6), 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (4 CH_3 , acetyl); HRMS [ESI+] m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{NaO}_9$ 624.0449; found 624.0479



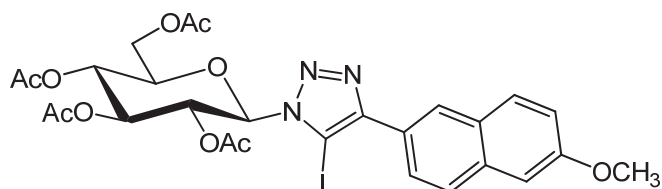
1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole 161c

Prepared according to general procedure N. White powder (1.387 g, 2.20 mmol, 82%); $R_f = 0.49$ (PE:EtOAc 1:1); mp = 197-198°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -31$ (c 1.03, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 7.00 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.12 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.84 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 5.45 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.31 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.29 (dd, 1H, $J = 12.5, 4.9$ Hz, H-6a), 4.21 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.2$ Hz, H-6b), 4.03 (ddd, 1H, $J = 10.1, 4.9, 2.3$ Hz, H-5), 3.86 (s, 3H, methoxy), 2.08, 2.08, 2.06, 1.89 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170.7, 170.5, 169.4, 168.6 (4C, C=O), 160.3 (C-Ar), 129.2 (2CH-Ar), 122.1 (C-Ar), 114.1 (2CH-Ar), 85.8 (C-1), 75.0 (C-5), 73.5 (C-3), 69.4 (C-2), 67.8 (C-4), 61.7 (C-6), 55.5 (CH₃, methoxy), 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (4CH₃-Acetyl); **HRMS [ESI⁺] m/z [M+Na]⁺** calcd. for C₂₃H₂₆IN₃NaO₁₀ 631.0663; found 631.0659



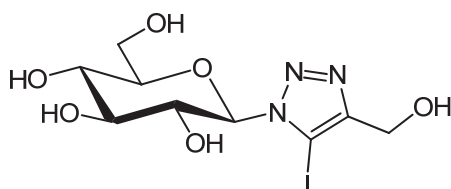
**1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-(4-nitrophenyl)-1,2,3-triazole
161d**

Prepared according to general procedure N. Pale yellow powder (1.472 g, 2.28 mmol, 85%); $R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 1:1); mp = 175-176°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -39$ (c 1.56, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8.34 (m, 2H, H-Ar), 8.20 (m, 2H, H-Ar), 6.11 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.89 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 5.47 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.32 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.29 (dd, 1H, $J = 12.6, 4.9$ Hz, H-6a), 4.22 (dd, 1H, $J = 12.6, 2.3$ Hz, H-6b), 4.05 (ddd, 1H, $J = 10.1, 4.9, 2.3$ Hz, H-5), 2.08, 2.08, 2.06, 1.90 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170.6, 170.4, 169.4, 168.7 (4C, C=O), 148.5 (C-Ar), 148.0 (C-Ar), 136.0 (C-4''), 128.4 (2CH-Ar), 124.1 (2CH-Ar), 86.1 (C-1), 77.9 (C-5''), 75.2 (C-5), 73.3 (C-3), 69.4 (C-2), 67.7 (C-4), 61.6 (C-6), 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (4CH₃, acetyl); **HRMS [ESI⁺] m/z [M+Na]⁺** calcd. for C₂₂H₂₃IN₄NaO₁₁ 669.0300; found 669.0319



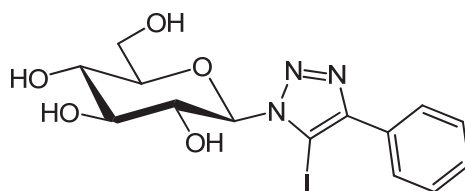
1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,2,3-triazole 161e

Prepared according to general procedure N. White powder (1.534 g, 2.25 mmol, 84%); $R_f = 0.57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = 211-212°C; $[\alpha]_D^{20} = -26$ (c 1.36, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.36 (br s, 1H, H-Ar), 8.01 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.5$ Hz, H-Ar), 7.82 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-Ar), 7.80 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-Ar), 6.16 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.89 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 5.47 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.33 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.30 (dd, 1H, $J = 12.6, 4.9$ Hz, H-6a), 4.22 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.1$ Hz, H-6b), 4.05 (ddd, 1H, $J = 10.0, 4.8, 2.2$ Hz, H-5), 3.93 (s, 3H, methoxy), 2.08, 2.08, 2.06, 1.90 (4s, 12H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.6, 170.4, 169.4, 168.6 (4C, C=O), 158.5 (C-Ar), 150.7 (C-4'), 134.7 (C-Ar), 130.0 (CH-Ar), 128.6 (C-Ar), 127.2 (CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 124.8 (C-Ar), 119.5 (CH-Ar), 105.8 (CH-Ar), 85.8 (C-1), 76.6 (C-5'), 75.0 (C-5), 73.5 (C-3), 69.4 (C-2), 67.7 (C-4), 61.7 (C-6), 55.5 (CH₃, methoxy), 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (4CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₂₇H₂₈IN₃O₁₀ 682.0892; found 682.0881



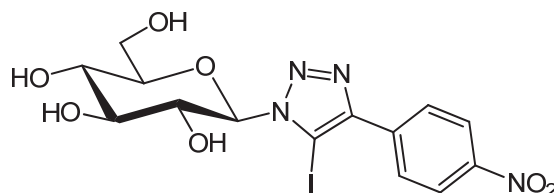
1-(β -D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-(hydroxymethyl)-1,2,3-triazole 162a

Prepared according to general procedure A. Colorless oil (Quant.); $R_f = 0.12$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -12$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 5.55 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 4.66 (s, 2H, methylen), 4.35 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.88 (dd, 1H, $J = 12.3, 2.0$ Hz, H-6a), 3.71 (dd, 1H, $J = 12.3, 5.6$ Hz, H-6b), 3.59 (pdd, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-3), 3.56-3.61 (m, 1H, H-5), 3.51 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-4); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 151.8 (C-4'), 89.5 (C-1), 84.6 (C-5'), 81.2 (C-5), 78.7 (C-3), 72.9 (C-2), 70.9 (C-4), 62.4 (C-6), 56.3 (CH₂, methylen); HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₉H₁₄IN₃NaO₆ 409.9819; found 409.9818



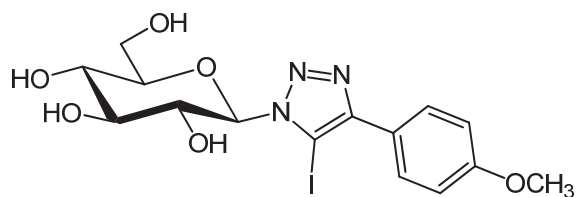
1-(β-D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-phenyl-1,2,3-triazole 162b

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.21$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 128-129°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = -11$ (c 1.01, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.84-7.86 (m, 2H, H-Ar), 7.47-7.51 (m, 2H, H-Ar), 7.43-7.45 (m, 1H, H-Ar), 5.63 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 4.44 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.91 (dd, 1H, $J = 12.3, 2.0$ Hz, H-6a), 3.73 (dd, 1H, $J = 12.3, 5.7$ Hz, H-6b), 3.62 (pdd, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-3), 3.59-3.63 (m, 1H, H-5), 3.53 (pdd, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 151.2 (C-4'), 131.4 (C-Ar), 129.9 (CH-Ar), 129.7 (2CH-Ar), 129.0 (2CH-Ar), 89.6 (C-1), 82.2 (C-5'), 81.2 (C-5), 78.8 (C-3), 72.9 (C-2), 71.0 (C-4), 62.5 (C-6); HRMS [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{169}\text{IN}_3\text{NaO}_5$ 456.0027; found 456.0023



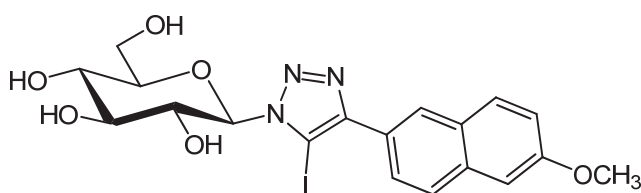
1-(β-D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-(4-nitrophenyl)-1,2,3-triazole 162c

Prepared according to general procedure A. Pale yellow powder (Quant.); $R_f = 0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 132-133°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = -22$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.37-8.39 (m, 2H, H-Ar), 8.20-8.22 (m, 2H, H-Ar), 5.65 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 4.43 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.91 (dd, 1H, $J = 12.3, 1.9$ Hz, H-6a), 3.73 (dd, 1H, $J = 12.3, 5.7$ Hz, H-6b), 3.63 (pdd, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-3), 3.61-3.64 (m, 1H, H-5), 3.53 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-4); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 149.1 (C-Ar), 148.9 (C-4'), 138.0 (C-Ar), 129.5 (2CH-Ar), 124.9 (2CH-Ar), 89.7 (C-1), 83.9 (C-5'), 81.3 (C-5), 78.8 (C-3), 72.9 (C-2), 71.0 (C-4), 62.5 (C-6); HRMS [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{NaO}_7$ 500.9878; found 500.9866



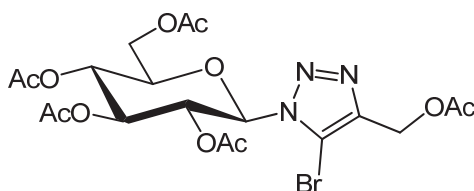
1-(β-D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole 162d

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 165-166°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = -14$ (c 1, MeOH); **$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz)** δ 7.77 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-Ar), 7.04 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-Ar), 5.61 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 4.43 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.91 (dd, 1H, $J = 12.3, 1.9$ Hz, H-6a), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (dd, 1H, $J = 12.3, 5.7$ Hz, H-6b), 3.62 (pdd, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-3), 3.58-3.62 (m, 1H, H-5), 3.53 (pdd, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4); **$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz)** δ 161.7 (C-Ar), 151.1 (C-4'), 130.3 (2CH-Ar), 123.7 (C-Ar), 115.1 (2CH-Ar), 89.6 (C-1), 81.4 (C-5'), 81.2 (C-5), 78.8 (C-3), 72.9 (C-2), 71.0 (C-4), 62.5 (C-6), 55.8 (OCH_3); **HRMS [ESI+]** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IN}_3\text{O}_6$ 464.0313; found 464.0313



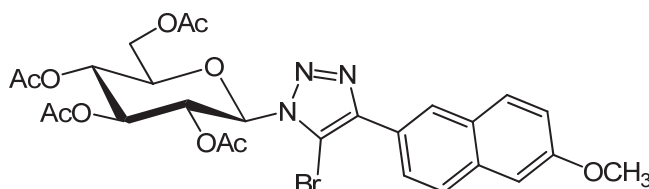
1-(β-D-glucopyranosyl)-5-iodo-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,2,3-triazole 162e

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 163-164°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = -28$ (c 0.87, MeOH); **$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz)** δ 8.28 (br s, 1H, H-Ar), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.7$ Hz, H-Ar), 7.88 (d, 1H, 8.7 Hz, H-Ar), 7.83 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-Ar), 7.29 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-Ar), 7.18 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.5$ Hz, H-Ar), 5.66 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 4.46 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.93 (s, 3H, methoxy), 3.92 (dd, 1H, $J = 15.4, 2.0$ Hz, H-6a), 3.74 (dd, 1H, $J = 12.3, 5.7$, H-6b), 3.64 (pdd, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-3), 3.61-3.65 (m, 1H, H-5); **$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz)** δ 159.9 (C-Ar), 151.3 (C-4'), 136.1 (C-Ar), 130.7 (CH-Ar), 130.0 (C-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 126.5 (C-Ar), 120.5 (CH-Ar), 106.7 (CH-Ar), 89.6 (C-1), 82.1 (C-5'), 81.3 (C-5), 78.8 (C-3), 72.9 (C-2), 71.0 (C-4), 62.5 (C-6), 55.8 (CH_3 , methoxy); **HRMS [ESI+]** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{NaO}_6$ 536.0289; found 536.0280



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-bromo-4-(acetoxymethyl)-1,2,3-triazole 163a

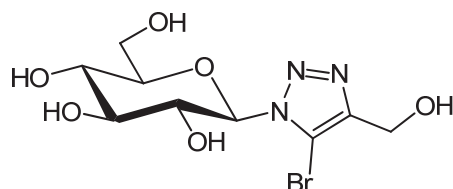
Prepared according to general procedure N. White powder (1.061 g, 1.93 mmol, 72%); R_f = 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = 110-111°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20}$ = -8 (c 1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.95 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-2), 5.80 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-1), 5.41 (pdd, 1H, J = 9.5 Hz, H-3), 5.27 (pdd, 1H, J = 9.8 Hz, H-4), 5.16 (s, 2H, methylen), 4.26 (dd, 1H, J = 12.6, 4.8 Hz, H-6a), 4.20 (dd, 1H, J = 12.6, 2.4 Hz, H-6b), 3.98 (ddd, 1H, J = 10.1, 4.8, 2.4 Hz, H-5), 2.10, 2.08, 2.07, 2.04, 1.87 (5s, 15H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.6, 170.6, 170.3, 169.4, 168.6 (5C, C=O), 142.6 (C-4'), 112.5 (C-5'), 85.1 (C-1), 75.2 (C-5), 73.2 (C-4), 69.3 (C-2), 67.6 (C-3), 61.6 (C-6), 56.3 (CH_2 , methylen), 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.4 (5 CH_3 , acetyl); HRMS [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{NaO}_{11}$ 572.0486; found 572.0480



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-bromo-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,2,3-triazole 163b

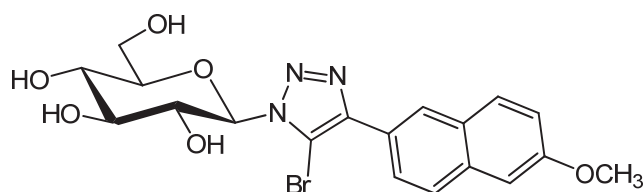
Prepared according to general procedure N. White powder (1.207 g, 1.90 mmol, 71%); R_f = 0.38 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 9:1); mp = 221-222 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20}$ = -22 (c 1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.40 (br s, 1H, H-Ar), 8.07 (dd, 1H, J = 8.6, 1.6 Hz, H-Ar), 7.83 (d, 1H, J = 5.3 Hz, H-Ar), 7.80 (d, 1H, J = 5.6 Hz, H-Ar), 7.18 (dd, 1H, J = 8.9, 2.3 Hz, H-Ar), 7.16 (d, 1H, J = 2.1 Hz, H-Ar), 6.10 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-2), 5.89 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-1), 5.46 (pdd, 1H, J = 9.5 Hz, H-3), 5.32 (pdd, 1H, J = 9.8 Hz, H-4), 4.29 (dd, 1H, J = 12.6, 4.8 Hz, H-6a), 4.22 (dd, 1H, J = 12.5, 2.2 Hz, H-6b), 4.03 (ddd, 1H, J = 10.0, 4.9, 2.4 Hz, H-5), 3.94 (s, 3H, methoxy), 2.09, 2.09, 2.06, 1.90 (4s, 12H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.4, 169.4, 168.7 (4C, C=O), 158.5 (C-Ar), 145.7 (C-4'), 134.7 (C-Ar), 130.1 (CH-Ar),

128.7 (C-Ar), 127.4 (CH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 125.1 (CH-Ar), 124.2 (C-Ar), 119.6 (CH-Ar), 108.4 (C-5'), 105.8 (CH-Ar), 84.8 (C-1), 75.1 (C-5), 73.4 (C-3), 69.2 (C-2), 67.7 (C-4), 61.7 (C-6), 55.5 (CH₃, methoxy), 20.8, 20.7, 20.7, 20.5 (4CH₃, acetyl); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₇H₂₈NaBrN₃O₁₀ 656.0850; found 656.0844



1-(β-D-glucopyranosyl)-5-bromo-4-(hydroxymethyl)-1,2,3-triazole 164a

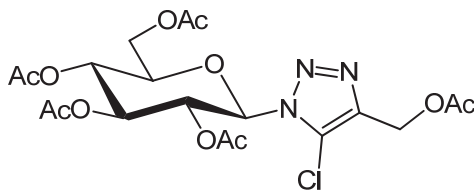
Prepared according to general procedure A. Colorless oil (Quant.); *R_f* = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); [α]_D²⁰ = -7 (c 1, MeOH); **¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)** δ 5.56 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-1), 4.65 (s, 2H, methylen), 4.30 (pdd, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-2), 3.88 (dd, 1H, *J* = 12.2, 1.9 Hz, H-6a), 3.70 (dd, 1H, *J* = 12.3, 5.6 Hz, H-6b), 3.60 (pdd, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-3), 3.57-3.62 (m, 1H, H-5), 3.50 (dd, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-4); **¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz)** δ 147.0 (C-4'), 113.8 (C-5'), 88.1 (C-1), 81.2 (C-5), 78.6 (C-3), 72.7 (C-2), 70.9 (C-4), 62.4 (C-6), 55.2 (CH₂, methylen); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₉H₁₄ClN₃NaO₆ 361.9958; found 361.9948



1-β-D-glucopyranosyl-5-bromo-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,2,3-triazole 164b

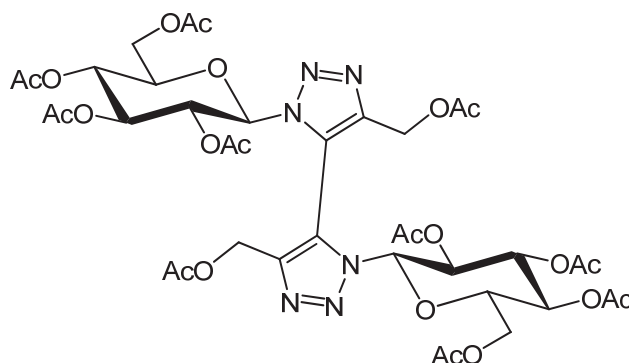
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); *R_f* = 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); [α]_D²⁰ = -43 (c 1, MeOH); **¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz)** δ 8.36 (br s, 1H, H-Ar), 7.93-7.97 (m, 3H, H-Ar), 7.38 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-Ar), 7.22 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.3 Hz, H-Ar), 5.53 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-1), 4 (pdd, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-2), 3.89 (s, 3H, methoxy), 3.72 (pdd, 1H, *J* = 10.5 Hz, H-6a), 3.44-3.54 (m, 3H, H-3, H-5, H-6b), 3.27 (pdd, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-4); **¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz)** δ 158.1 (C-Ar), 144.0 (C-4'), 134.3 (C-Ar), 130.0 (CH-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.6 (CH-Ar), 125.7 (CH-Ar), 125.0 (CH-Ar), 124.5 (C-Ar), 119.6 (CH-Ar), 110.3 (C-5'), 106.1 (CH-Ar), 86.7 (C-1), 80.3 (C-5), 77.0 (C-3), 71.2 (C-2), 69.6

(C-4), 60.8 (C-6), 55.5 (CH₃, methoxy); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₉H₂₁BrN₃O₆ 466.0614; found 466.0615



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-chloro-4-(acetoxymethyl)-1,2,3-triazole 165a

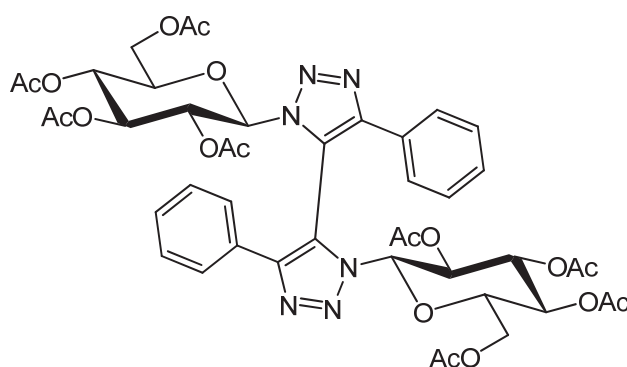
Prepared according to general procedure N. White powder (46 mg, 0.13 mmol, 5%); *R_f* = 0.22 (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1); mp = 129-130°C (CH₂Cl₂/PE); [α]_D²⁰ = -31 (c 1.02, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 5.90 (pdd, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-2), 5.78 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-1), 5.41 (pdd, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-3), 5.27 (pdd, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-4), 5.16 (s, 2H, methylen), 4.26 (dd, 1H, *J* = 12.6, 4.7 Hz, H-6a), 4.20 (dd, 1H, *J* = 12.5, 2.2 Hz, H-6b), 3.98 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 4.6, 2.3 Hz, H-5), 2.10, 2.08, 2.07, 2.04, 1.88 (5s, 15, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170.6, 170.6, 170.3, 169.4, 168.7 (5C, C=O), 84.7 (C-1), 75.3 (C-5), 73.1 (C-3), 69.1 (C-2), 67.6 (C-4), 61.6 (C-6), 55.7 (CH₂, methylen), 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.4 (5CH₃, acetyl), quaternary carbons C-4' and C-5' are not visible no matter the number of applied scans.; **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₁₉H₂₄ClN₃NaO₁₁ 528.0992; found 528.0974



1,1'-di(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4,4'-diacetoxymethyl-5,5'-bi(1,2,3-triazole) 165c

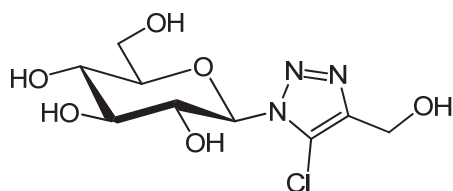
Prepared according to general procedure N. White foam (771 mg, 0.82 mmol, 61%); *R_f* = 0.09 (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1); [α]_D²⁰ = -34 (c 1.19, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 5.60 (d,

1H, $J = 9.2$ Hz, H-1), 5.51 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-2), 5.21 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.05 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, CH₂OAc), 4.99 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, CH₂OAc), 4.89 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.06 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, H-6a), 3.93 (dd, 1H, $J = 12.6, 5.3$ Hz, H-6b), 3.78 (dd, 1H, $J = 9.4, 5.1$ Hz, H-5), 2.02, 1.94, 1.93, 1.90, 1.88 (5s, 15H, acetyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.5, 170.1, 169.8, 169.1, 168.5 (5C, C=O), 145.6 (C-4'), 121.8 (C-5'), 85.3 (C-1), 75.3 (C-5), 72.3 (C-3), 69.7 (C-2), 67.2 (C-4), 61.3 (C-6), 56.2 (CH₂OAc), 20.6, 20.4, 20.4, 20.4, 20.2 (5CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₃₈H₄₉N₆O₂₂ 941.2900; found 941.2896



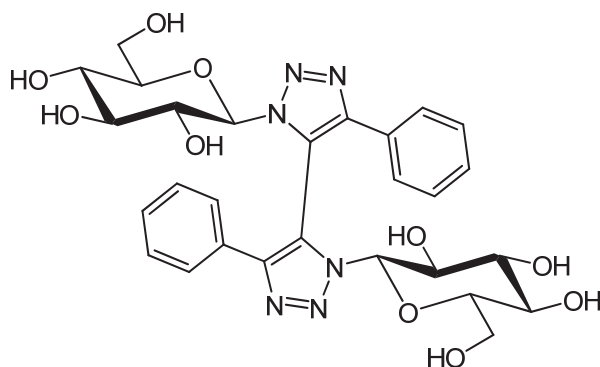
**1,1'-di(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4,4'-diphenyl-5,5'-bi(1,2,3-triazole)
166c**

Prepared according to general procedure N. White powder (712 mg, 0.75 mmol, 56%); $R_f = 0.06$ (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1); mp = 150-151°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -54$ (c 1.02, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59-7.61 (m, 2H, H-Ar), 7.27-7.32 (m, 3H, H-Ar), 6.00 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-2), 5.16 (pdd, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-4), 5.09 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-3), 5.07 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 3.88 (dd, 1H, $J = 12.7, 3.7$ Hz, H-6a), 3.32 (ddd, 1H, $J = 9.7, 3.5, 2.3$ Hz, H-5), 3.14 (dd, 1H, $J = 12.7, 2.0$ Hz, H-6b), 1.97, 1.97, 1.95, 1.92 (4s, 12H, acetyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.4, 170.3, 170.0, 168.3 (4C, C=O), 148.9 (C-4'), 129.8 (CH-Ar), 129.1 (2CH-Ar), 128.2 (C-Ar), 126.8 (2CH-Ar), 120.0 (C-5'), 83.8 (C-1), 75.1 (C-5), 73.6 (C-3), 69.2 (C-2), 66.8 (C-4), 60.4 (C-6); HRMS [ESI+] m/z . [M+H]⁺ calcd for C₄₄H₄₉N₆O₁₈ 949.3098; found 949.3057



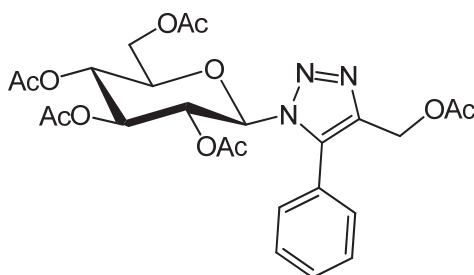
1-(β-D-glucopyranosyl)-5-chloro-4-(hydroxymethyl)-1,2,3-triazole 167a

Prepared according to general procedure A. Colorless oil (Quant.); $R_f = 0.1$ (EtOAc/MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -19$ (c 1.14, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 5.53 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-1), 4.65 (s, 2H, methylen), 4.25 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.88 (dd, 1H, $J = 12.2, 2.0$ Hz, H-6a), 3.70 (dd, 1H, $J = 12.2, 5.8$ Hz, H-6b), 3.56-3.61 (m, 2H, H-3, H-5), 3.48 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-4); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 144.1 (C-4'), 126.8 (C-5'), 87.3 (C-1), 81.2 (C-5), 78.6 (C-3), 72.6 (C-2), 71.0 (C-4), 62.5 (C-6), 54.7 (CH_2 , methylen); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{NaO}_6$ 318.0463; found 318.0464



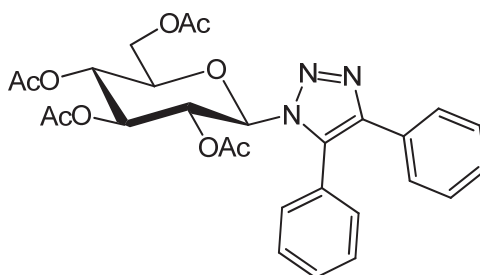
1,1'-di(β-D-glucopyranosyl)-4,4'-diphenyl-5,5'-bi(1,2,3-triazole) 168c

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.26$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); mp = 166-167°C (MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} = -24$ (c 1.11, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.39-7.41 (m, 2H, H-Ar), 7.26-7.30 (m, 3H, H-Ar), 5.35 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 4.37 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.60 (dd, 1H, $J = 12.3, 4.7$ Hz, H-6a), 3.55-3.59 (m, 1H, H-4), 3.52 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-3), 3.49 (dd, 1H, $J = 12.2, 2.1$ Hz, H-6b), 3.21 (ddd, 1H, $J = 9.1, 4.4, 2.3$ Hz, H-5); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 149.5 (C-4'), 130.2 (CH-Ar), 130.0 (C-Ar), 129.9 (2CH-Ar), 128.0 (2CH-Ar), 122.6 (C-5'), 87.2 (C-1), 80.8 (C-5), 78.5 (C-3), 73.2 (C-2), 70.6 (C-4), 61.7 (C-6); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{NaO}_{10}$ 635.2072; found 635.20754



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(acetoxymethyl)-5-phenyl-1,2,3-triazole 170a

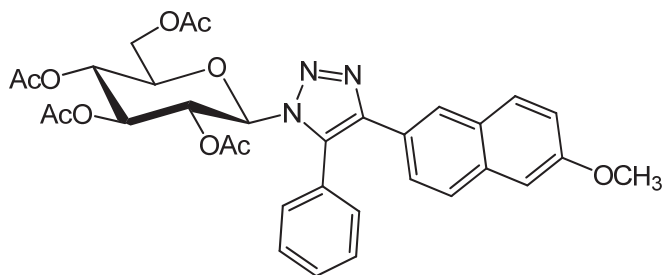
Prepared according to general procedure **O**. White powder (88 mg, 0.16 mmol, 96%); $R_f = 0.50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = 72-73°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -11$ (c 1.04, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.51-7.57 (m, 3H, H-Ar), 7.44-7.46 (m, 1H, H-Ar), 5.89 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.53 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-1), 5.26 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.15 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H-4''a), 5.14 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 5.09 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H-4''b), 4.22 (dd, 1H, $J = 12.5, 5.4$ Hz, H-6a), 4.15 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.3$ Hz, H-6b), 3.81 (ddd, 1H, $J = 10.0, 5.3, 2.3$ Hz, H-5), 2.11, 2.02, 2.02, 2.00, 1.85 (5s, 15H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.6, 170.4, 169.3, 168.4 (5C, C=O), 140.8 (C-4'), 138.3 (C-5'), 130.6 (CH-Ar), 130.0 (2CH-Ar), 129.2 (2CH-Ar), 125.3 (C-Ar), 84.0 (C-1), 74.9 (C-5), 73.5 (C-3), 69.5 (C-2), 67.7 (C-4), 62.0 (C-6), 57.1 (C-4''), 20.9, 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (5CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_{11}$ 570.1694; found 570.1694



1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4,5-diphenyl-1,2,3-triazole 170b

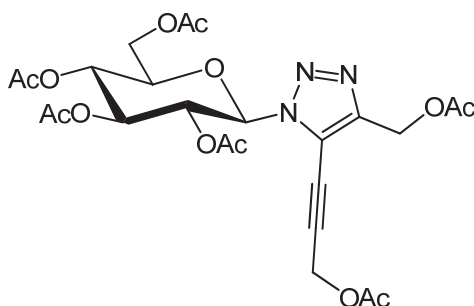
Prepared according to general procedure **O**. White powder (87 mg, 0.16 mmol, 95%); $R_f = 0.67$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = 142-143°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -13$ (c 1.07, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.51-7.59 (m, 5H, H-Ar), 7.43-7.45 (m, 2H, H-Ar), 7.26-7.28 (m, 3H, H-Ar), 5.96 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.45 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-1), 5.26 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-3), 5.15 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.20 (dd, 1H, $J = 12.5, 5.3$ Hz, H-6a), 4.14 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.2$ Hz, H-6b), 3.75 (ddd, 1H, $J = 10.5, 5.3, 2.3$ Hz, H-5), 2.12, 2.02, 2.01, 1.88

(4s, 12H, acetyl); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.6, 170.5, 169.3, 168.5 (4C, C=O), 144.9 (C-4'), 134.8 (C-5'), 130.4 (2CH-Ar), 130.4 (CH-Ar), 130.4 (C-Ar), 129.4 (2CH-Ar), 128.6 (2CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.1 (2CH-Ar), 126.9 (C-Ar), 83.7 (C-1), 74.8 (C-5), 73.6 (C-3), 69.5 (C-2), 67.8 (C-4), 62.0 (C-6), 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (4CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₂₈H₂₉N₃NaO₉ 574.1796 found 574.1794



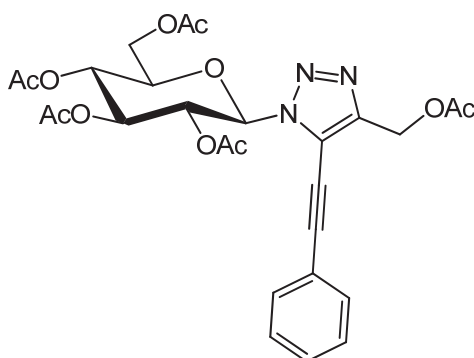
1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-phenyl-1,2,3-triazole 170c

Prepared according to general procedure O. White powder (87 mg, 0.14 mmol, 94%); R_f = 0.65 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = 109-110°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20}$ = -16 (c 1, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.95 (s, 1H, H-Ar), 7.47-7.63 (m, 8H, H-Ar), 7.06-7.10 (m, 2H, H-Ar), 6.00 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-2), 5.49 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-1), 5.28 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-3), 5.17 (pdd, 1H, J = 9.8 Hz, H-4), 4.22 (dd, 1H, J = 12.5, 5.4 Hz, H-6a), 4.16 (dd, 1H, J = 12.5, 2.3 Hz, H-6b), 3.90 (s, 3H, methoxy) 3.77 (ddd, 1H, J = 9.9, 5.3, 2.3 Hz, H-6b), 2.13, 2.03, 2.02, 1.89 (4s, 12H, acetyl); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.6, 170.5, 169.3, 168.5 (4C, C=O), 158.2 (C-Ar), 145.14 (C-4'), 134.7 (C-5'), 134.3 (C-Ar), 130.5 (2CH-Ar), 130.4 (CH-Ar), 129.9 (CH-Ar), 129.4 (2CH-Ar), 128.9 (C-Ar), 127.1 (CH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 125.6 (C-Ar), 125.4 (CH-Ar), 119.2 (CH-Ar), 105.7 (CH-Ar), 83.7 (C-1), 74.8 (C-5), 73.6 (C-3), 69.6 (C-2), 67.8 (C-4), 62.0 (C-6), 55.4 (CH₃, methoxy), 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (4CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₃₃H₃₄N₃O₁₀ 632.2239; found 632.2230



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-acetoxymethyl-5-(acetoxypropynyl)-1,2,3-triazole 171aa

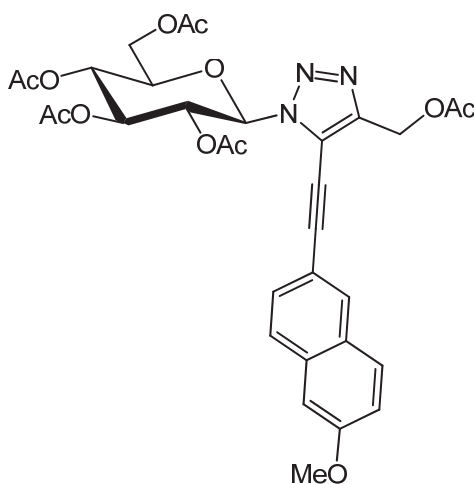
Prepared according to general procedure **P**. White powder (289 mg, 0.51 mmol, 19%); $R_f = 0.11$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1); mp = 75-76°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -11$ (c 1.09, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.83-5.90 (m, 2H, H-1, H-2), 5.39 (pdd, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 5.30 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-4), 5.19 (s, 2H, methylen), 4.95 (s, 2H, methylen), 4.28 (dd, 1H, $J = 12.6, 5.0$ Hz, H-6a), 4.16 (dd, 1H, $J = 12.5, 1.7$ Hz, H-6b), 4.00 (ddd, 1H, $J = 9.9, 5.0, 2.2$ Hz, H-5), 2.16, 2.09, 2.06, 2.05, 2.02, 1.84 (6s, 18H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.6, 170.3, 170.3, 169.4, 168.6 (6C, C=O), 146.0 (C-4'), 120.2 (C-5'), 98.3 (Csp), 85.2 (C-1), 75.2 (C-5), 73.3 (C-3), 69.8 (Csp), 69.4 (C-2), 67.7 (C-4), 61.9 (C-6), 56.4 (CH_2 , methylen), 52.3 (CH_2 , methylen), 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.7, 20.3 (6 CH_3 , acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_{13}$ 590.1593; found 590.1601



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-acetoxymethyl-5-(phenylacetylenyl)-1,2,3-triazole 171ab

Prepared according to general procedure **P**. White powder (83 mg, 0.15 mmol, 87%); $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 1:1); mp = 145-146°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -16$ (c 1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.60-7.62 (m, 2H, H-Ar), 7.41-7.48 (m, 3H, H-Ar), 6.00 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-2), 5.93 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 5.44 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-3), 5.26-5.31 (m, 3H,

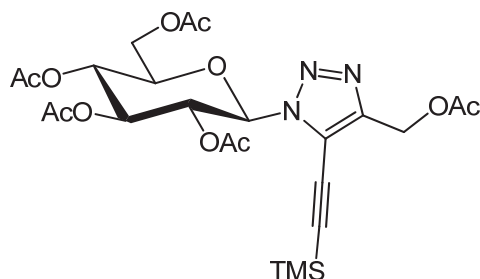
H-4, CH₂OAc), 4.28 (dd, 1H, *J* = 12.6, 4.8 Hz, H-6a), 4.17 (dd, 1H, *J* = 12.6, 2.0 Hz, H-6b), 4.00 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 4.7, 2.1 Hz, H-5), 2.10, 2.06, 2.03, 1.90, 1.88 (5s, 15H, acetyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.7, 170.7, 170.3, 169.4, 168.7 (5C, C=O), 131.9 (2CH-Ar), 130.3 (CH-Ar), 128.9 (2CH-Ar), 120.9 (C-5'), 103.6 (Csp), 85.4 (C-1), 75.2 (C-5), 73.2 (C-3), 72.3 (Csp), 69.6 (C-2), 67.6 (C-4), 61.6 (C-6), 56.6 (CH₂, methylen), 20.9, 20.7, 20.6, 20.6, 20.4 (5CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₇H₂₉N₃NaO₁₁ 594.1694; found 594.1687



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-acetoxymethyl-5-(6-methoxy-2-naphthylacetylenyl)-1,2,3-triazole 171ac

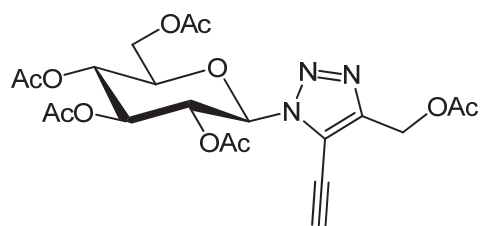
Prepared according to general procedure P. White powder (94 mg, 0.14 mmol, 86%); R_f = 0.22 (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1); mp = 168-169°C (CH₂Cl₂/PE); [α]_D²⁰ = -11 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H, H-Ar), 7.81 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-Ar), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-Ar), 7.58 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.5 Hz, H-Ar), 7.22 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.5 Hz, H-Ar), 7.15 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-Ar), 6.05 (pdd, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-2), 5.96 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-1), 5.47 (pdd, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-3), 5.37 (pdd, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-4), 5.32 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, CH₂OAc), 4.30 (dd, 1H, *J* = 12.6, 4.7 Hz, H-6a), 4.20 (dd, 1H, *J* = 12.6, 2.1 Hz, H-6b), 4.03 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 4.6, 2.1 Hz, H-5), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 2.12, 2.08, 2.04, 1.89, 1.86 (5s, 15H, acetyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.7, 170.7, 170.3, 169.4, 168.7 (5C, C=O), 159.3 (C-Ar), 145.3 (C-4'), 135.2 (C-Ar), 132.3 (CH-Ar), 129.8 (CH-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 121.6 (C-5'), 120.2 (CH-Ar), 115.6 (C-Ar), 106.0 (CH-Ar), 104.5 (Csp), 85.4 (C-1), 75.2 (C-5), 73.3 (C-3), 71.9 (Csp), 69.6 (C-2), 67.7 (C-4), 61.6 (C-6), 56.7

(CH₂OAc), 55.6 (OCH₃), 20.9, 20.7, 20.7, 20.6, 20.4 (5CH₃, acetyl); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₃₂H₃₃N₃NaO₁₂ 674.1956; found 674.1927



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-(acetoxymethyl)-5-(trimethylsilylpropynyl)-1,2,3-triazole 171ad

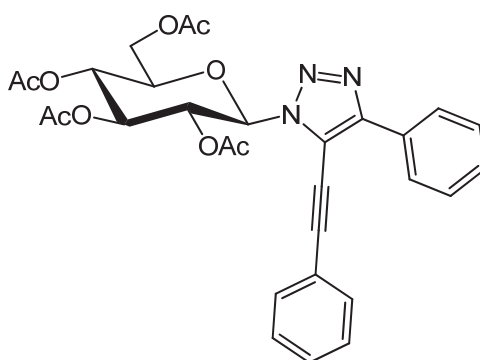
Prepared according to general procedure **P**. White powder (69 mg, 0.12 mmol, 73%); *R_f* = 0.62 (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1); mp = 130-131°C (CH₂Cl₂/PE); [α]_D²⁰ = -32 (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.02 (pdd, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-2), 5.82 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-1), 5.38 (pdd, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-3), 5.22 (pdd, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-4), 5.19 (s, 2H, CH₂OAc), 4.25 (dd, 1H, *J* = 12.6, 5.1 Hz, H-6a), 4.15 (dd, 1H, *J* = 12.6, 2.1 Hz, H-6b), 3.93 (ddd, 1H, *J* = 10.1, 5.0, 2.2 Hz, H-5), 2.09, 2.05, 2.05, 2.01, 1.85 (5s, 15H, acetyl), 0.32 (s, 9H, Si(CH₃)₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.6, 170.5, 170.3, 169.3, 168.6 (5C, C=O), 145.8 (C-4'), 120.9 (C-5'), 111.8 (C_{sp}), 87.0 (C_{sp}), 85.2 (C-1), 75.1 (C-5), 73.4 (C-3), 69.3 (C-2), 67.7 (C-4), 61.8 (C-6), 56.6 (CH₂OAc), 20.8, 20.8, 20.6, 20.6, 20.4 (4CH₃, acetyl), -0.47 (Si(CH₃)₃); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₄H₃₃N₃NaO₁₁Si 590.1777; found 590.1769



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-(acetoxymethyl)-5-(ethynyl)-1,2,3-triazole 171ad'

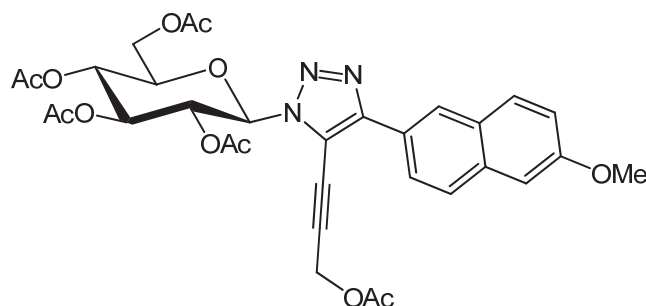
Isolated during the purification of **171ad** White foam; *R_f* = 0.31 (PE/EtOAc 6:4); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.84-5.90 (m, 2H, H-1, H-2), 5.39 (pdd, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-3), 5.24 (pdd, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-4), 5.21 (d, 2H, *J* = 1.1 Hz, CH₂OAc), 4.24 (dd, 1H, *J* = 12.6, 4.9 Hz, H-6a),

4.18 (dd, 1H, $J = 12.6, 2.3$ Hz, H-6b), 3.98 (ddd, 1H, $J = 10.1, 4.8, 2.4$ Hz, H-5), 3.91 (s, 1H, CspH), 2.08, 2.05, 2.05, 2.01, 1.84 (5s, 15H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 170.6, 170.6, 170.2, 169.4, 168.6 (5C, acetyl), 146.7 (C-4'), 120.1 (C-5'), 92.2 (CspH), 85.3 (C-1), 75.1 (C-5), 73.1 (C-3), 69.5 (C-2), 67.6 (C-4), 67.3 (Csp), 61.6 (C-6), 56.4 (CH_2OAc), 20.7, 20.7, 20.6, 20.3 (5 CH_3 , acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_{11}$ 518.1381; found 518.1359



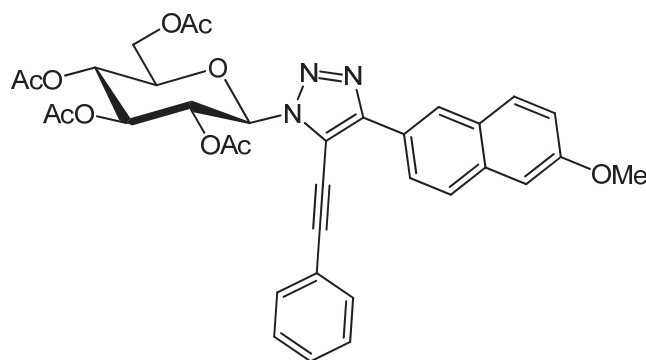
1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-phenyl-5-(phenylethynyl)-1,2,3-triazole 171bb

Prepared according to general procedure P. White foam (89 mg, 0.15 mmol, 93%); $R_f = 0.24$ (PE/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -21$ (c 1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.20 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-Ar), 7.63-7.66 (m, 2H, H-Ar), 7.46-7.49 (m, 5H, H-Ar), 7.39 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-Ar), 6.12 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.99 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 5.47 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.32 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.30 (dd, 1H, $J = 12.6, 4.8$ Hz, H-6a), 4.19 (dd, 1H, $J = 12.5, 1.7$ Hz, H-6b), 4.04 (ddd, 1H, $J = 9.9, 4.6, 1.8$ Hz, H-5), 2.07, 2.05, 1.90, 1.89 (4s, 12H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.4, 169.4, 168.7 (4C, C=O), 131.8 (2CH-Ar), 130.2 (CH-Ar), 129.8 (C-Ar), 129.1 (CH-Ar), 129.0 (2CH-Ar), 128.8 (2CH-Ar), 126.5 (2CH-Ar), 121.3 (CH-Ar), 103.4 (Csp), 85.1 (C-1), 75.1 (C-5), 74.8 (Csp), 73.4 (C-3), 69.4 (C-2), 67.7 (C-4), 61.7 (C-6), 20.7, 20.7, 20.6, 20.4 (4 CH_3 , acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_9$ 598.1796; found 598.1792



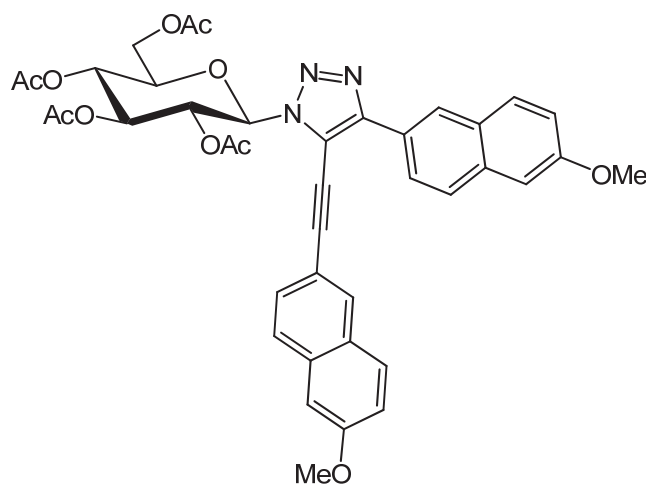
1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-(acetoxypropynyl)-1,2,3-triazole 171ca

Prepared according to general procedure **P**. White powder (43 mg, 0.07 mmol, 45%); $R_f = 0.44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = 230-231°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -19$ (c 1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.55 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-Ar), 8.18 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.7$ Hz, H-Ar), 7.84 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-Ar), 7.81 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-Ar), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.5$ Hz, H-Ar), 7.15 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-Ar), 6.04 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.94 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-1), 5.45 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-3), 5.36 (pdd, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-4), 5.07 (s, 2H, CH_2OAc), 4.33 (dd, 1H, $J = 12.6, 5.0$ Hz, H-6a), 4.20 (dd, 1H, $J = 12.6, 2.2$ Hz, H-6b), 4.07 (ddd, 1H, $J = 9.9, 4.9, 2.3$ Hz, H-5), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 2.21, 2.09, 2.09, 2.05, 1.87 (5s, 15H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.4, 170.4, 169.4, 168.7 (5C, C=O), 158.5 (C-Ar), 149.4 (C-4'), 135.0 (C-Ar), 130.2 (CH-Ar), 128.9 (C-Ar), 127.4 (CH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 124.6 (C-Ar), 124.6 (CH-Ar), 119.5 (CH-Ar), 116.2 (C-5'), 105.9 (CH-Ar), 98.3 (Csp), 85.0 (C-1), 75.1 (C-5), 73.5 (C-3), 72.4 (Csp), 69.4 (C-2), 67.8 (C-4), 61.9 (C-6), 55.5 (OCH_3), 52.6 (CH_2OAc), 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.4 (5 CH_3 , acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NaO}_{12}$ 674.1956; found 674.1963



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-(phenylethynyl)-1,2,3-triazole 171cb

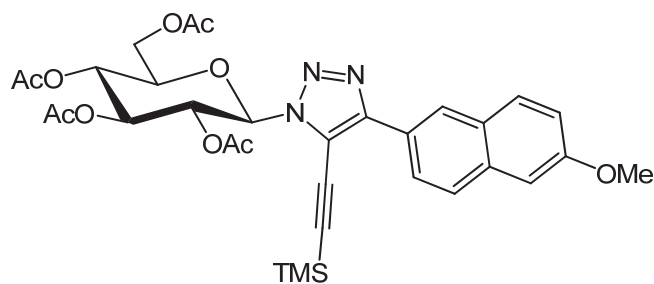
Prepared according to general procedure **P**. White powder (89 mg, 0.14 mmol, 92%); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 6:4); mp = 212-213°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -17$ (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8.65 (s, 1H, H-Ar), 8.29 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.6$ Hz, H-Ar), 7.83 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 7.80 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 7.67-7.70 (m, 2H, H-Ar), 7.48-7.50 (m, 3H, H-Ar), 7.16-7.19 (m, 2H, H-Ar), 6.16 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 6.01 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-1), 5.49 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.34 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.31 (dd, 1H, $J = 12.6, 4.9$ Hz, H-6a), 4.21 (dd, 1H, $J = 12.6, 1.9$ Hz, H-6b), 4.05 (ddd, 1H, $J = 10.1, 4.8, 2.1$ Hz, H-5), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 2.08, 2.06, 1.92, 1.91 (4s, 12H, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170.8, 170.4, 169.4, 168.7 (4C, C=O), 158.5 (C-Ar), 148.9 (C-4'), 134.9 (C-Ar), 131.7 (2CH-Ar), 130.2 (CH-Ar), 130.1 (CH-Ar), 129.1 (2CH-Ar), 128.9 (C-Ar), 127.4 (CH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 125.1 (C-Ar), 124.7 (CH-Ar), 121.5 (C-Ar), 119.5 (CH-Ar), 117.3 (C-5'), 105.9 (CH-Ar), 103.6 (Csp), 85.2 (C-1), 77.4 (Csp), 75.2 (C-5), 73.5 (C-3), 69.5 (C-2), 67.8 (C-4), 61.8 (C-6), 55.5 (OCH₃), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (4CH₃, acetyl); **HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺** calcd. for C₃₅H₃₄N₃O₁₀ 656.2239; found 656.2256



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-(6-methoxy-2-naphthylethynyl)-1,2,3-triazole 171cc

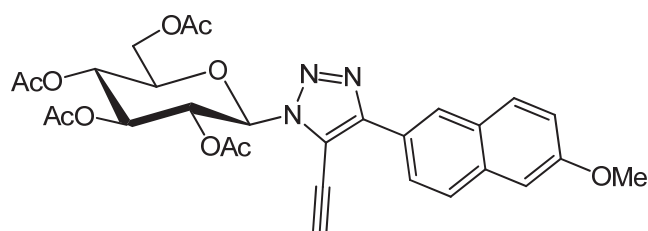
Prepared according to general procedure **P**. White powder (77 mg, 0.10 mmol, 71%); $R_f = 0.55$ (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1); mp = 231-232°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -21$ (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8.70 (s, 1H, H-Ar), 8.33 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.4$ Hz, H-Ar), 8.15 (s, 1H, H-Ar), 7.83-7.86 (m, 3H, H-Ar), 7.81 (s, 1H, H-Ar), 7.66 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.4$ Hz, H-Ar), 7.23-7.25 (m, 1H, H-Ar), 7.17-7.20 (m, 3H, H-Ar), 6.20 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 6.05 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 5.51 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.41 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 4.33

(dd, 1H, $J = 12.6, 4.8$ Hz, H-6a), 4.24 (dd, 1H, $J = 12.6, 2.0$ Hz, H-6b), 4.08 (ddd, 1H, $J = 10.1, 4.7, 2.2$ Hz, H-5), 3.97 (s, 3H, methoxy), 3.95 (s, 3H, methoxy), 2.10, 2.07, 1.92, 1.87 (4s, 12H, acetyl); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.8, 170.4, 169.4, 168.7 (4C, C=O), 159.2 (C-Ar), 158.5 (C-Ar), 148.8 (C-4'), 135.2 (C-Ar), 134.9 (C-Ar), 132.1 (CH-Ar), 130.1 (CH-Ar), 129.8 (CH-Ar), 128.9 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 125.2 (C-Ar), 124.7 (CH-Ar), 120.3 (CH-Ar), 119.5 (CH-Ar), 117.5 (C-5'), 116.2 (C-Ar), 106.1 (CH-Ar), 105.9 (CH-Ar), 104.5 (Csp), 85.3 (C-1), 75.1 (C-5), 74.9 (Csp), 73.5 (C-3), 69.5 (C-2), 67.8 (C-4), 61.8 (C-6), 55.6, 55.5 (2CH₃, methoxy), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (4CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₄₀H₃₇N₃NaO₁₁ 758.2320; found 758.2310



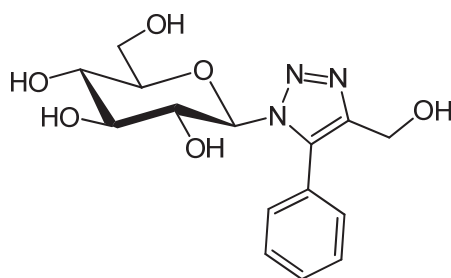
1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-(trimethylsilylacetylenyl)-1,2,3-triazole 171cd

Prepared according to general procedure P. White powder (69 mg, 0.11 mmol, 72%); $R_f = 0.61$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1); mp = 188-189°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$); $[\alpha]_D^{20} = -28$ (c 1.04, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H, H-Ar), 8.25 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.6$ Hz, H-Ar), 7.80 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 7.76 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-Ar), 7.15-7.19 (m, 2H, H-Ar), 6.18 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.92 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-1), 5.44 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.30 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.31 (dd, 1H, $J = 12.6, 5.1$ Hz, H-6a), 4.20 (dd, 1H, $J = 12.6, 2.1$ Hz, H-6b), 3.99 (ddd, 1H, $J = 10.0, 5.1, 2.2$ Hz, H-5), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.08, 2.08, 2.05, 1.88 (4s, 12H, acetyl), 0.42 (s, 9H, Si(CH₃)₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.4, 169.4, 168.6 (4C, C=O), 158.5 (C-Ar), 149.2 (C-4'), 134.9 (C-Ar), 130.0 (CH-Ar), 128.8 (C-Ar), 127.2 (CH-Ar), 125.7 (CH-Ar), 125.0 (C-Ar), 124.6 (CH-Ar), 119.5 (CH-Ar), 117.0 (C-5'), 111.9 (Csp), 105.9 (CH-Ar), 90.1 (Csp), 85.1 (C-1), 75.1 (C-5), 73.6 (C-3), 69.3 (C-2), 67.8 (C-4), 61.9 (C-6), 55.5 (OCH₃), 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (4CH₃, acetyl), -0.35 (Si(CH₃)₃); HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₃₂H₃₈N₃O₁₀Si 652.2321; found 652.2312



1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-acetylenyl-1,2,3-triazole 171cd

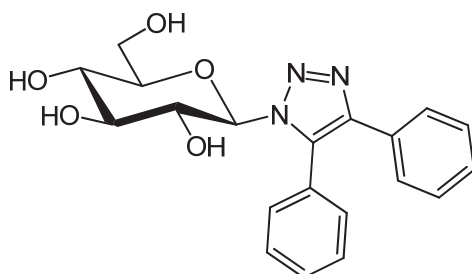
Isolated during the purification of **171cd** White powder; $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 6:4); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.57 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, H-Ar), 8.21 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.5$ Hz, H-Ar), 7.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 7.17 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz, H-Ar), 7.15 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-Ar), 6.06 (pdd, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 5.95 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-1), 5.45 (pdd, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.31 (pdd, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-4), 4.29 (dd, 1H, $J = 12.6, 4.8$ Hz, H-6a), 4.22 (dd, 1H, $J = 12.6, 2.2$ Hz, H-6b), 4.09 (s, 1H, H-sp), 4.03 (ddd, 1H, $J = 10.0, 4.7, 2.3$ Hz, H-5), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 2.08, 2.08, 2.05, 1.88 (4s, 12H, acetyl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 170.4, 169.4, 168.7 (4C, acetyl), 158.5 (C-Ar), 149.9 (C-4'), 135.0 (C-Ar), 130.2 (CH-Ar), 128.8 (C-Ar), 127.4 (CH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 124.6 (C-Ar), 124.6 (CH-Ar), 119.5 (CH-Ar), 116.1 (C-5'), 105.9 (CH-Ar), 92.3 (CspH), 85.1 (C-1), 75.1 (C-5), 73.4 (C-3), 70.1 (Csp), 69.4 (C-2), 67.8 (C-4), 61.8 (C-6), 55.5 (OCH_3), 20.8, 20.7, 20.7, 20.4 (4 CH_3 , acetyl); **HRMS** [ESI+] m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_{10}$ 602.1745; found 602.1766



1-(β -D-glucopyranosyl)-4-(hydroxymethyl)-5-phenyl-1,2,3-triazole 179a

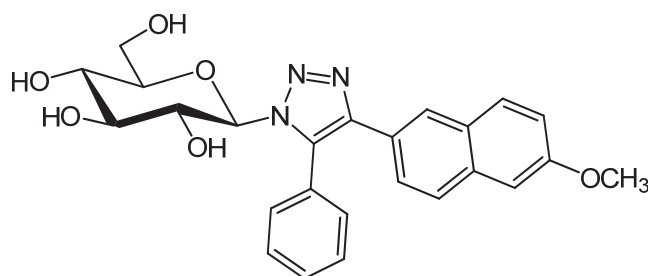
Prepared according to general procedure A. Colorless oil (Quant.); $R_f = 0.09$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -9$ (c 1.08, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.64-7.68 (m, 2H, H-Ar), 7.54-7.59 (m, 3H, H-Ar), 5.19 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-1), 4.66 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, H-4''a), 4.55 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, H-4''b), 4.33 (m, 1H, H-2), 3.92 (m, 1H, H-6a), 3.68 (m, 1H, H-6b), 3.42-3.44 (m, 3H, H-3, H-4, H-5); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 145.4 (C-4'), 139.3 (C-

5'), 131.2 (2CH-Ar), 131.1 (CH-Ar), 130.2 (2CH-Ar), 127.2 (C-Ar), 87.3 (C-1), 81.2 (C-5), 78.8 (C-3), 72.7 (C-2), 71.2 (C-4), 62.7 (C-6), 55.4 (C-4''); **HRMS** [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₁₅H₁₉N₃NaO₆ 360.1166; found 360.1171



1-(β-D-glucopyranosyl)-4,5-diphenyl-1,2,3-triazole 179b

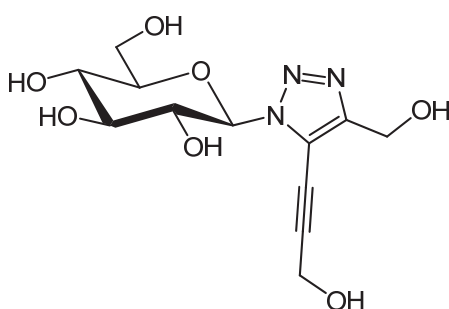
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.20$ (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); mp = 95-96°C (MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = -12$ (c 1.08, MeOH); **¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)** δ 7.49-7.57 (m, 5H, H-Ar), 7.44-7.47 (m, 2H, H-Ar), 7.29-7.30 (m, 3H, H-Ar), 5.12 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-1), 4.33 (m, 1H, H-2), 3.91 (dd, 1H, $J = 12.3, 1.9$ Hz, H-6a), 3.68 (dd, 1H, $J = 12.3, 6.1$ Hz, H-6b), 3.42 (pdd, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-3), 3.40 (pdd, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-4), 3.33-3.38 (m, 1H, H-5); **¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz)** δ 145.6 (C-4'), 137.2 (C-5'), 131.7 (2CH-Ar), 131.2 (CH-Ar), 130.4 (2CH-Ar), 130.4 (C-Ar), 129.6 (2CH-Ar), 129.3 (CH-Ar), 128.4 (2CH-Ar), 128.1 (C-Ar), 87.3 (C-1), 81.2 (C-5), 78.8 (C-3), 72.7 (C-2), 71.2 (C-4), 62.7 (C-6); **HRMS** [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₂₀H₂₁N₃NaO₅ 406.1373; found 406.1364



1-(β-D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-phenyl-1,2,3-triazole 179c

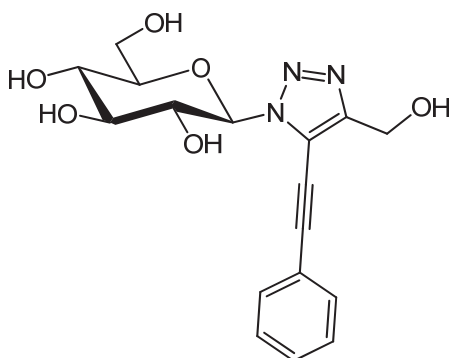
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.21$ (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); mp = 102-103°C (MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = -6$ (c 1, MeOH); **¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)** δ 7.87 (s, 1H, H-Ar), 7.68 (d, 1H, $J = 86$ Hz, H-Ar), 7.55-7.59 (m, 6H,

H-Ar), 7.49 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-Ar), 7.20 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz, H-Ar), 7.10 (dd, 1H, $J = 8.9$, 2.0 Hz, H-Ar), 5.16 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 4.34-4.38 (m, 1H, H-2), 3.91-3.94 (m, 1H, H-6a), 3.89 (s, 3H, methoxy), 3.70 (dd, 1H, $J = 12.2$, 5.8 Hz, H-6b), 3.39-3.44 (m, 3H, H-3, H-4, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ 159.7 (C-Ar), 145.8 (C-4'), 137.1 (C-5'), 135.8 (C-Ar), 131.8 (2CH-Ar), 131.2 (CH-Ar), 130.6 (CH-Ar), 130.4 (2CH-Ar), 130.1 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 126.7 (C-Ar), 126.5 (CH-Ar), 120.3 (CH-Ar), 106.7 (CH-Ar), 87.4 (C-1), 81.2 (C-5), 78.8 (C-3), 72.7 (C-2), 71.2 (C-4), 62.8 (C-6), 55.8 (CH_3 , methoxy); HRMS [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_6$ 486.1636; found 486.1616



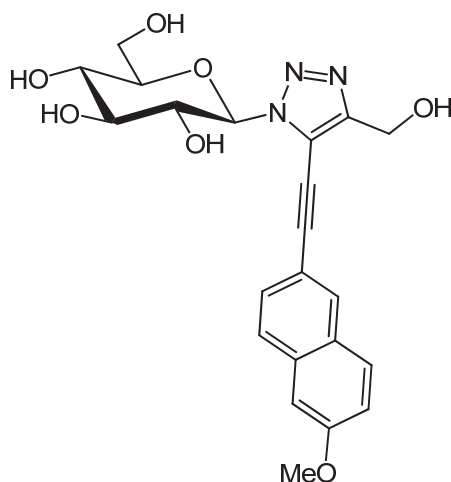
1-(β -D-glucopyranosyl)-4-hydroxymethyl-5-(hydroxypropynyl)-1,2,3-triazole 180aa

Prepared according to general procedure A. White foam (Quant.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12$ (c 1, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 5.62 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-1), 4.69 (s, 2H, CH_2OH), 4.51 (s, 2H, CH_2OH), 4.26 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.89 (dd, 1H, $J = 12.1$, 1.3 Hz, H-6a), 3.72 (dd, 1H, $J = 12.2$, 5.5 Hz, H-6b), 3.57-3.63 (m, 2H, H-3, H-5), 3.49 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-4); ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ 150.4 (C-4'), 121.8 (C-5'), 103.4 (Csp), 88.5 (C-1), 81.2 (C-5), 78.5 (C-3), 73.0 (C-2), 71.0 (C-4), 69.3 (Csp), 62.5 (C-6), 55.4 (CH_2OH), 51.2 (CH_2OH); HRMS [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_7$ 338.0959; found 338.0963



1-(β -D-glucopyranosyl)-4-hydroxymethyl-5-(phenylacetylenyl)-1,2,3-triazole 180ab

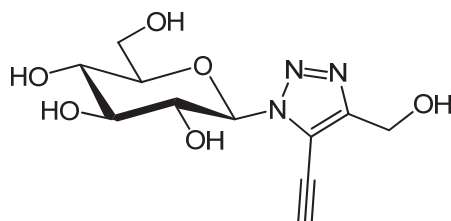
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 165-166°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = -18$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.64 (m, 2H, H-Ar), 7.45 (m, 3H, H-Ar), 5.69 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-1), 4.76 (s, 2H, CH_2OH), 4.34 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.92 (dd, 1H, $J = 12.2, 1.7$ Hz, H-6a), 3.72 (dd, 1H, $J = 12.2, 5.7$, H-6b), 3.62 (m, 2H, H-3, H-5), 3.52 (pdd, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 150.5 (C-4'), 132.8 (2CH-Ar), 131.0 (CH-Ar), 129.8 (2CH-Ar), 122.5 (C-Ar), 121.8 (C-5'), 103.3 (Csp), 89.1 (C-1), 81.4 (C-5), 78.6 (C-3), 73.8 (Csp), 72.9 (C-2), 71.1 (C-4), 62.6 (C-6), 55.5 (CH_2OH); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_6$ 384.1166; found 384.1162



1-(β -D-glucopyranosyl)-4-hydroxymethyl-5-(6-methoxy-2-naphthylacetylenyl)-1,2,3-triazole 180ac

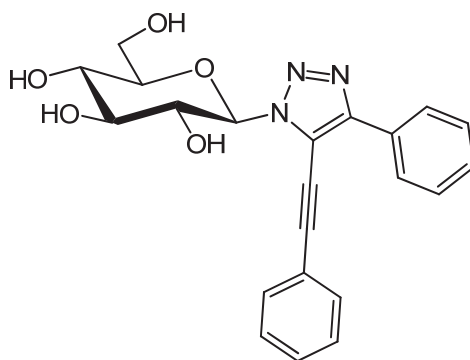
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.09$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 176-177°C ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$); $[\alpha]_D^{20} = -22$ (c 1.06, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.12 (s, AH, H-Ar), 7.82 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, H-Ar), 7.80 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H-Ar), 7.59 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.6$ Hz, H-Ar), 7.27 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-Ar), 7.19 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.5$ Hz, H-Ar), 5.73 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-1), 4.78 (s, 2H, CH_2OH), 4.37 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.93 (dd, 1H, $J = 12.1, 2.0$ Hz, H-6a), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (dd, 1H, $J = 12.2, 5.8$ Hz, H-6b), 3.64 (ddd, 1H, $J = 11.7, 9.6, 2.0$ Hz, H-5), 3.63 (pdd, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-3), 3.55 (pdd, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 160.6 (C-Ar), 150.4 (C-4'), 136.6 (C-Ar), 133.1 (CH-Ar), 130.6 (CH-Ar), 129.7 (C-Ar), 129.3 (CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 122.1 (C-5'), 120.9 (CH-Ar), 117.1 (C-Ar), 106.9 (CH-Ar), 104.1 (Csp), 89.0 (C-1), 81.4

(C-5), 78.6 (C-3), 73.4 (Csp), 72.9 (C-2), 71.1 (C-4), 62.6 (C-6), 55.9 (OCH₃), 55.6 (CH₂OH);
HRMS [ESI⁺] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₂H₂₃N₃NaO₇ 464.1428; found 464.1416



1-(β-D-glucopyranosyl)-4-(hydroxymethyl)-5-(ethynyl)-1,2,3-triazole 180ad

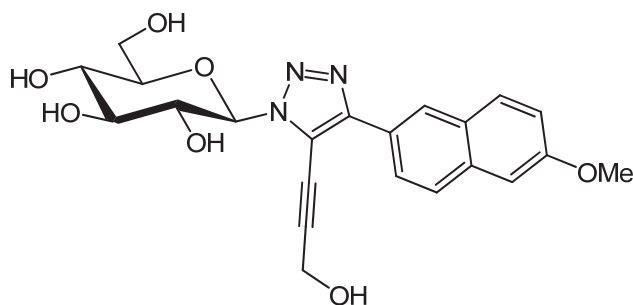
Prepared according to general procedure A. Colorless oil (Quant.); R_f = 0.09 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); [α]_D²⁰ = -16 (c 1, MeOH); **¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz)** δ 5.61 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-1), 4.69 (s, 2H, CH₂OH), 4.58 (s, 1H, CspH), 4.27 (pdd, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-2), 3.89 (dd, 1H, *J* = 12.2, 1.8 Hz, H-6a), 3.70 (dd, 1H, *J* = 12.3, 5.7 Hz, H-6b), 3.55-3.59 (m, 2H, H-3, H-5), 3.47 (pdd, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-4); **¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz)** δ 151.2 (C-4'), 121.4 (C-5'), 93.4 (CspH), 88.6 (C-1), 81.3 (C-5), 78.6 (C-3), 72.9 (C-2), 71.0 (C-4), 68.2 (Csp), 62.6 (C-6), 55.4 (CH₂OH); **HRMS** [ESI⁺] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₁₁H₁₅N₃NaO₆ 308.0853; found 308.0855



1-(β-D-glucopyranosyl)-4-phenyl-5-(phenylethynyl)-1,2,3-triazole 180bb

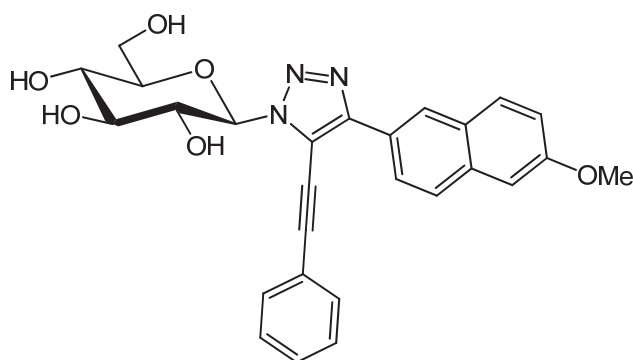
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); R_f = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); mp = 72-73°C (MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -19 (c 1, MeOH); **¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)** δ 8.11-8.14 (m, 2H, H-Ar), 7.65-7.68 (m, 2H, H-Ar), 7.41-7.53 (m, 6H, H-Ar), 5.76 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-1), 4.40 (pdd, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-2), 3.94 (dd, 1H, *J* = 12.2, 2.0 Hz, H-6a), 3.74 (dd, 1H, *J* = 12.3, 5.9 Hz, H-6b), 3.62-3.67 (m, 1H, H-5), 3.64 (pdd, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-3), 3.53 (pdd, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-4); **¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz)** δ 149.1 (C-

4'), 132.7 (2CH-Ar), 131.1 (CH-Ar), 131.1 (C-Ar), 130.1 (CH-Ar), 129.9 (4CH-Ar), 127.4 (2CH-Ar), 122.5 (C-Ar), 119.3 (C-5'), 103.9 (Csp), 89.1 (C-1), 81.5 (C-5), 78.7 (C-3), 75.6 (Csp), 72.9 (C-2), 71.2 (C-4), 62.6 (C-6); **HRMS** [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₃₀H₃₀N₃O₉ 576.1682; found 576.1678



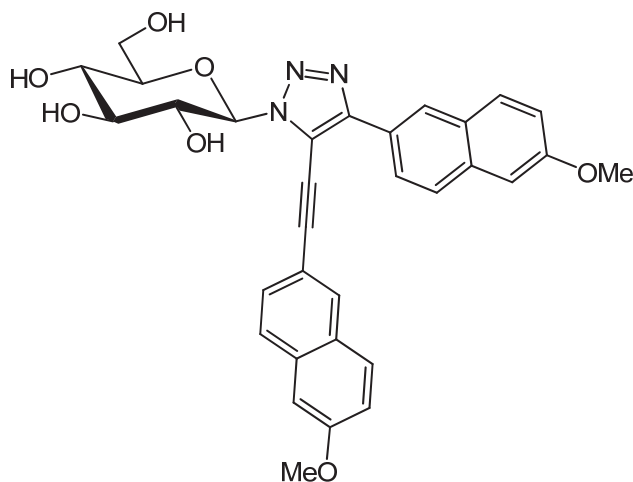
**1-(β-D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-(hydroxypropynyl)-1,2,3-triazole
180ca**

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); R_f = 0.09 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); mp = 200-201°C (MeOH/Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ = -24 (c 1, MeOH); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H, H-Ar), 8.15 (dd, 1H, J = 8.5, 1.6 Hz, H-Ar), 7.86 (m, 2H, H-Ar), 7.28 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H-Ar), 7.18 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz, H-Ar), 5.71 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H-1), 4.61 (s, 2H, CH₂OH), 4.35 (pdd, 1H, J = 9.1 Hz, H-2), 3.94 (m, 4H, OCH₃, H-6a), 3.74 (dd, 1H, J = 12.2, 5.8 Hz, H-6b), 3.62 (m, 2H, H-3, H-5), 3.53 (pdd, 1H, J = 9.2 Hz, H-4); **¹³C NMR** (CD₃OD, 100 MHz) δ 160.0 (C-Ar), 149.1 (C-4'), 136.3 (C-Ar), 130.9 (CH-Ar), 130.2 (C-Ar), 128.5 (CH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 126.0 (C-Ar), 125.3 (CH-Ar), 120.5 (CH-Ar), 119.1 (C-5'), 106.8 (CH-Ar), 104.2 (Csp), 88.5 (C-1), 81.3 (C-3), 78.7 (C-5), 73.0 (C-2), 71.4 (Csp), 71.1 (C-4), 62.6 (C-6), 55.8 (OCH₃), 51.4 (CH₂OH); **HRMS** [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₂₂H₂₄N₃O₇ 442.1609; found 442.1587



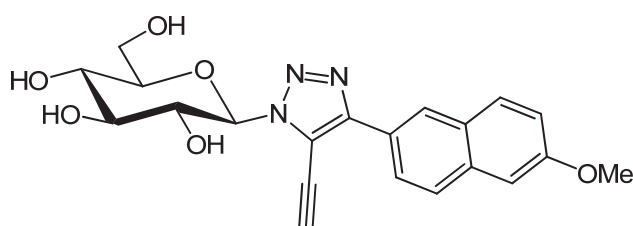
1- β -D-glucopyranosyl-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-(phenylethynyl)-1,2,3-triazole 180cb

Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 172-173°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} = -26$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO } d_6 + \text{D}_2\text{O}$, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H, H-Ar), 8.20 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.5$ Hz, H-Ar), 7.99 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 7.95 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-Ar), 7.72-7.74 (m, 2H, H-Ar), 7.54-7.55 (m, 3H, H-Ar), 7.38 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-Ar), 7.23 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.4$ Hz, H-Ar), 5.71 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-1), 4.18 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (pdd, 1H, $J = 10.9$ Hz, H-6a), 3.47-3.49 (m, 3H, H-3, H-5, H-6b), 3.30 (pdd, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO } d_6 + \text{D}_2\text{O}$, 100 MHz) δ 166.7 (C-Ar), 158.2 (C-Ar), 147.4 (C-4'), 134.5 (C-Ar), 131.6 (2CH-Ar), 130.4 (CH-Ar), 130.1 (CH-Ar), 129.3 (2CH-Ar), 128.5 (C-Ar), 127.8 (CH-Ar), 125.0 (CH-Ar), 124.2 (CH-Ar), 120.9 (C-Ar), 119.7 (CH-Ar), 116.9 (C-5'), 106.2 (CH-Ar), 102.5 (Csp), 87.8 (C-1), 80.3 (C-5), 76.8 (C-3), 75.6 (Csp), 71.3 (C-2), 69.7 (C-4), 60.9 (C-6), 55.5 (OCH_3); HRMS [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ 488.1816; found 488.1818

**1-(β -D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-(6-methoxy-2-naphthylethynyl)-1,2,3-triazole 180cc**

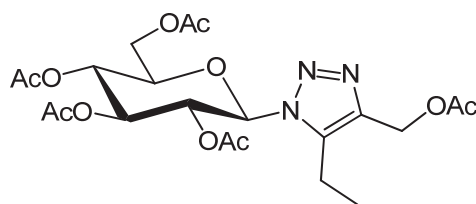
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.11$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 187-188°C ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$); $[\alpha]_D^{20} = -21$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO} + \text{D}_2\text{O}$, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H, H-Ar), 8.30 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.7$ Hz, H-Ar), 8.26 (s, 1H, H-Ar), 7.97 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 7.90-7.94 (m, 3H, H-Ar), 7.71 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.6$ Hz, H-Ar), 7.37 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-Ar), 7.35 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-Ar), 7.18-7.24 (m, 2H, H-Ar), 5.88 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 4.44 (pdd, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-2), 3.93 (s, 3H,

methoxy), 3.92 (s, 3H, methoxy), 3.88-3.91 (m, 1H, H-6a), 3.66-3.79 (m, 4H, H-3, H-4, H-5, H-6b); ^{13}C NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO} + \text{D}_2\text{O}$, 100 MHz) δ 159.9 (C-Ar), 159.2 (C-Ar), 148.2 (C-4'), 135.9 (C-Ar), 135.6 (C-Ar), 132.6 (CH-Ar), 130.6 (CH-Ar), 130.5 (CH-Ar), 129.5 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.9 (CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 126.2 (C-Ar), 125.8 (CH-Ar), 125.0 (CH-Ar), 120.6 (CH-Ar), 120.2 (CH-Ar), 118.6 (C-5'), 116.7 (C-Ar), 106.8 (CH-Ar), 106.7 (CH-Ar), 104.3 (Csp), 88.1 (C-1), 80.6 (C-5), 78.0 (C-3), 75.5 (Csp), 72.4 (C-2), 70.4 (C-4), 61.9 (C-6), 55.8, 55.7 (2CH₃, methoxy); HRMS [ESI+] m/z [M+H]⁺ calcd. for C₃₂H₃₀N₃O₇ 568.2078; found 568.2080



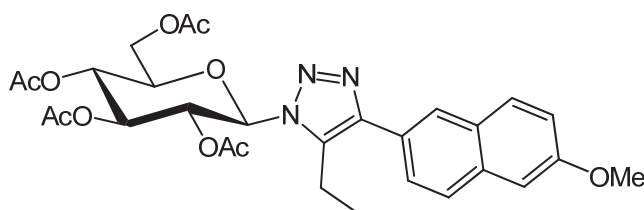
1-(β-D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-ethynyl-1,2,3-triazole 180cd

Prepared according to general procedure A. Colorless oil (Quant.); R_f = 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -28 (c 1, MeOH); ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H, H-Ar), 8.14 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz, H-Ar), 7.87 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-Ar), 7.82 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H-Ar), 7.28 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H-Ar) 7.18 (dd, 1H, J = 9.0, 2.5 Hz, H-Ar), 5.71 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H-1), 4.80 (s, 1H, CspH), 4.37 (pdd, 1H, J = 9.2 Hz, H-2), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.91-3.95(m, 1H, H-6a), 3.74 (dd, 1H, J = 12.3, 5.8 Hz, H-6b), 3.62 (pdd, 1H, J = 9.1 Hz, H-3), 3.59-3.64 (m, 1H, H-5), 3.52 (pdd, 1H, J = 9.3 Hz, H-4); ^{13}C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 160.0 (C-Ar), 149.8 (C-4'), 136.4 (C-Ar), 130.8 (CH-Ar), 130.1 (C-Ar), 128.5 (CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 125.9 (C-Ar), 125.3 (CH-Ar), 120.6 (CH-Ar), 118.7 (C-5'), 106.8 (CH-Ar), 94.6 (Csp), 88.6 (C-1), 81.4 (C-5), 78.7 (C-3), 72.9 (C-2), 71.1 (CspH), 71.1 (C-4), 62.6 (C-6), 55.8 (OCH₃); HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₂₁H₂₁N₃NaO₆ 434.1323; found 434.1314



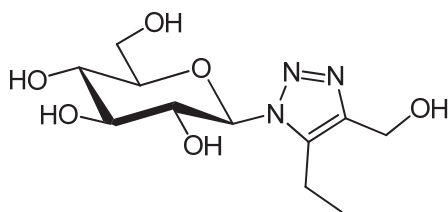
1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-(acetoxymethyl)-5-ethyl-1,2,3-triazole 201a

Prepared according to general procedure **Q**. White foam (Quant.); $R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 6:4); $[\alpha]_D^{20} = -41$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.79 (pdd, 1H, J = 9.3 Hz, H-2), 5.72 (d, 1H, J = 9.4 Hz, H-1), 5.41 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-3), 5.24 (pdd, 1H, J = 9.8 Hz, H-4), 5.15 (s, 2H, CH₂OAc), 4.23 (dd, 1H, J = 12.5, 4.9 Hz, H-6a), 4.16 (dd, 1H, J = 12.5, 2.2 Hz, H-6b), 3.97 (ddd, 1H, J = 10.0, 4.8, 2.2 Hz, H-5), 2.76-2.91 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.05, 2.05, 2.04, 2.02, 1.83 (5s, 15H, acetyl), 1.23 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.8, 170.5, 170.3, 169.4, 168.7 (4C, acetyl), 140.3 (C-4'), 139.1 (C-5'), 84.6 (C-1), 75.1 (C-5), 73.1 (C-3), 69.7 (C-2), 67.8 (C-4), 61.7 (C-6), 56.8 (CH₂OAc), 21.0, 20.7, 20.7, 20.7, 20.4 (5CH₃, acetyl), 16.3 (CH₂CH₃), 14.0 (CH₂CH₃); HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₂₁H₂₉N₃NaO₁₀ 522.1694; found 522.1715



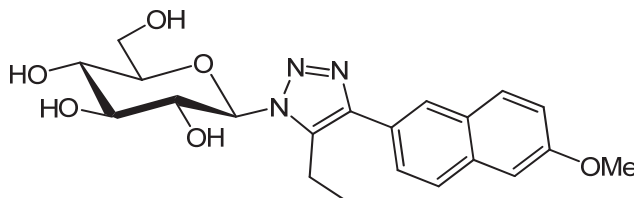
1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-ethyl-1,2,3-triazole 201c

Prepared according to general procedure **Q**. White powder (Quant.); $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 6:4); mp = 236-237°C (CH₂Cl₂/PE); $[\alpha]_D^{20} = -37$ (c 1.14, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.06 (s, 1H, H-Ar), 7.80 (s, 2H, H-Ar), 7.77 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-Ar), 7.15-7.18 (m, 2H, H-Ar), 5.95 (pdd, 1H, J = 9.4 Hz, H-2), 5.81 (d, 1H, J = 9.4 Hz, H-1), 5.47 (pdd, 1H, J = 9.5 Hz, H-3), 5.30 (pdd, 1H, J = 9.7 Hz, H-4), 4.27 (dd, 1H, J = 12.6, 5.0 Hz, H-6a), 4.20 (dd, 1H, J = 12.5, 2.1 Hz, H-6b), 4.02 (ddd, 1H, J = 10.0, 4.9, 2.2 Hz, H-5), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.98-3.09 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.08, 2.06, 2.05, 1.87 (4s, 12H, acetyl), 1.32 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.5, 170.3, 169.4, 168.8 (4C, acetyl), 158.1 (C-Ar), 145.0 (C-4'), 135.8 (C-5'), 134.2 (C-Ar), 129.8 (CH-Ar), 128.9 (C-Ar), 127.4 (CH-Ar), 126.3 (C-Ar), 126.2 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 119.4 (CH-Ar), 105.7 (CH-Ar), 84.5 (C-1), 75.0 (C-5), 73.3 (C-3), 69.8 (C-2), 67.9 (C-4), 61.8 (C-6), 55.4 (OCH₃), 20.7, 20.7, 20.7, 20.4 (4CH₃, acetyl), 16.9 (CH₂CH₃), 13.6 (CH₂CH₃); HRMS [ESI+] m/z [M+Na]⁺ calcd. for C₂₉H₃₃N₃NaO₁₀ 606.2058; found 606.2028



1-(β-D-glucopyranosyl)-4-hydroxymethyl-5-ethyl-1,2,3-triazole 202a

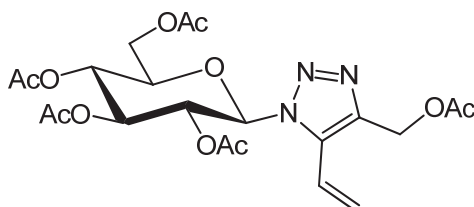
Prepared according to general procedure A. Colorless oil (Quant.); $R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:2); $[\alpha]_D^{20} = -26$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 5.64 (d, 1H, $J = 8.98$ Hz, H-1), 4.77 (s, 2H, CH_2OH), 4.17 (pdd, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-2), 3.89 (m, 1H, H-6a), 3.68 (m, 2H, H-5, H-6b), 3.62 (pdd, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-3), 3.48 (pdd, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4), 2.97 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.30 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 143.3 (C-4'), 141.8 (C-5'), 88.0 (C-1), 81.3 (C-5), 78.4 (C-3), 73.1 (C-2), 70.9 (C-4), 62.4 (C-6), 54.7 (CH_2OH), 16.8 (CH_2CH_3), 13.9 (CH_2CH_3); **HRMS** [ESI+] m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_6$ 312.1166; found 312.1161



1-(β-D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-ethyl-1,2,3-triazole 202c

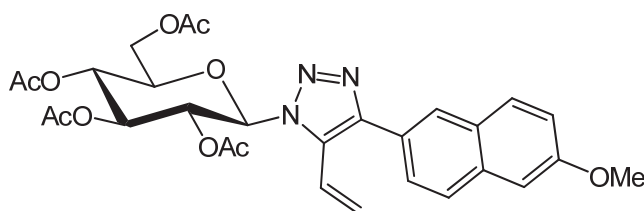
Prepared according to general procedure A. White powder (Quant.); $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); mp = 208-209°C (MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} = -19$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H, H-Ar), 7.85 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-Ar), 7.79 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-Ar), 7.71 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 7.25 (s, 1H, H-Ar), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.1$ Hz, H-Ar), 5.53 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-1), 4.40 (pdd, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-2), 3.94 (m, 1H, H-6a), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.64-3.75 (m, 3H, H-5, H-6b, H-3), 3.55 (pdd, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-4), 3.02 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.31 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 159.6 (C-Ar), 145.3 (C-4'), 138.5 (C-5'), 135.7 (C-Ar), 130.6 (CH-Ar), 130.3 (C-Ar), 128.5 (CH-Ar), 127.3 (C-Ar), 127.2 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 120.4 (CH-Ar), 106.7 (CH-Ar), 87.0 (C-1), 81.0 (C-5), 78.7 (C-3), 73.0 (C-2), 71.1 (C-4), 62.6 (C-6), 55.8 (OCH_3), 17.1

(CH₂CH₃), 14.2 (CH₂CH₃); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₁H₂₆N₃O₆ 416.1816; found 416.1813



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-acetoxymethyl-5-ethylenyl-1,2,3-triazole 203a

Prepared according to general procedure **Q**. White foam (Quant.); *R_f* = 0.34 (PE/EtOAc 6:4); [α]_D²⁰ = -35 (c 1, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 6.75 (dd, 1H, *J* = 17.8, 11.6 Hz, CH-sp²), 5.82 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-1), 5.76-5.82 (m, 2H, CH₂-sp²), 5.70 (pdd, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-2), 5.39 (pdd, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-3), 5.24 (pdd, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-4), 5.24 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, CH₂OAc), 5.13 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, CH₂OAc), 4.27 (dd, 1H, *J* = 12.6, 4.9 Hz, H-6a), 4.19 (dd, 1H, *J* = 12.6, 2.2 Hz, H-6b), 3.97 (ddd, 1H, *J* = 10.1, 4.9, 2.3 Hz, H-5), 2.08, 2.08, 2.07, 2.02, 1.84 (5s, 15H, acetyl); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170.7, 170.5, 170.2, 169.5, 168.7 (5C, C=O), 140.8 (C-4'), 135.3 (C-5'), 124.9 (CH₂-sp²), 120.6 (CH-sp²), 85.6 (C-1), 75.1 (C-5), 73.1 (C-3), 69.4 (C-2), 67.7 (C-4), 61.7 (C-6), 57.2 (CH₂OAc), 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.3 (5CH₃, acetyl); **HRMS** [ESI+] *m/z* [M+Na]⁺ calcd. for C₂₁H₂₇N₃NaO₁₁ 520.1538; found 520.1529



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-ethylenyl-1,2,3-triazole 203c

Prepared according to general procedure **Q**. White powder (Quant.); *R_f* = 0.31 (PE/EtOAc 6:4); mp = 243-244°C (CH₂Cl₂/PE); [α]_D²⁰ = -33 (c 1.14, CH₂Cl₂); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8.14 (s, 1H, H-Ar), 7.85 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.6 Hz, H-Ar), 7.76-7.81 (m, 2H, H-Ar), 7.15-7.18 (m, 2H, H-Ar), 6.86 (dd, 1H, *J* = 17.9, 11.7 Hz, CH-sp²), 6.01 (pdd, 1H, *J* = 9.5 Hz,

H-2), 5.89 (dd, 1H, J = 17.9, 0.9 Hz, CH₂-sp²), 5.83 (dd, 1H, J = 11.7, 0.9 Hz, CH₂-sp²), 5.82 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-1), 5.42 (pdd, 1H, J = 9.5 Hz, H-3), 5.29 (pdd, 1H, J = 9.8 Hz, H-4), 4.29 (dd, 1H, J = 12.5, 5.2 Hz, H-6a), 4.22 (dd, 1H, J = 12.5, 2.2 Hz, H-6b), 4.00 (ddd, 1H, J = 10.0, 5.1, 2.2 Hz, H-5), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.11, 2.09, 2.05, 1.88, (4s, 12H, acetyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 1706, 170.4, 169.4, 168.7 (4C, acetyl), 158.3 (C-Ar), 145.6 (C-4'), 134.4 (C-Ar), 131.9 (C-5'), 129.9 (CH-Ar), 128.9 (C-Ar), 127.3 (CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 125.8 (C-Ar), 124.6 (CH₂-sp²), 122.5 (CH-sp²), 119.4 (CH-Ar), 105.8 (CH-Ar), 84.9 (C-1), 74.9 (C-5), 73.4 (C-3), 69.3 (C-2), 67.8 (C-4), 61.9 (C-6), 55.5 (OCH₃), 20.8, 20.7, 20.5 (4CH₃, acetyl); HRMS [ESI+] *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₉H₃₂N₃O₁₀ 582.2082; found 582.2056

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Delluc, G. "La nutrition préhistorique"; Pilote 24 ed., **2000**.
- (2) Kahn, S. E. "The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes", *Diabetologia* **2003**, *46*, 3-19.
- (3) Gerich, G. E. "Contributions of insulin resistance and insulin secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus", *Mayo. Clin. Proc.* **2003**, *78*, 447-456.
- (4) Bonora, E. "Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible?", *Nutr. Metab. Cardiovas.* **2008**, *18*, 74-83.
- (5) Trevino, G. "Should diabetes healthcare abandon its gold standard?", *Med. Gen. Med.* **2007**, *9*, 25.
- (6) Murray, R. K., *et al.* "Harper's Biochemistry"; Appleton & Lange, **2000**.
- (7) Atkinson, M. A.; Eisenbarth, G. S. "Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment ", *Lancet* **2001**, *358*, 221-229.
- (8) Winnick, J. J.; Gaillard, T.; Schuster, D. P. "Resistance training differentially affects weight loss and glucose metabolism of White and African American patients with type 2 diabetes mellitus", *Ethn. Dis.* **2008**, *18*, 152-156.
- (9) Skyler, J. S. "Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Treatment Strategies", *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4113-4117.
- (10) Triplitt, C.; McGill, J. B.; Porte, D., Jr.; Conner, C. S. "The changing landscape of type 2 diabetes: the role of incretin-based therapies in managed care outcomes", *J. Manag. Care Pharm.* **2007**, *13*, S2-16; quiz S17.
- (11) Krentz, A. J.; Bailey, C. J. "Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus", *Drugs* **2005**, *65*, 385-411.
- (12) Holman, R. R.; Cull, C. A.; Turner, R. C. "A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44)", *Diabetes Care* **1999**, *22*, 960-964.

- (13) Levetan, C. "Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes", *Curr. Med. Res. Opin.* **2007**, *23*, 945-952.
- (14) Raptis, S. A.; Dimitradis, G. D. "Oral hypoglycemic agents: insulin secretagogues, α -glucosidase inhibitors and insulin sensitizers", *Exp. Clin. Endocr. Diab.* **2001**, *109*, S265-S287.
- (15) Blickle, J. F. "Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials", *Diabetes Metab.* **2006**, *32*, 113-120.
- (16) Bailey, C. J.; Path, M. R. C.; Turner, R. C. "Metformin", *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 574-579.
- (17) Spiegelman, B. M. "PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor", *Diabetes* **1998**, *47*, 507-514.
- (18) Drucker, D. J. "Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes", *Diabetes Care* **2003**, *26*, 2929-2940.
- (19) Young, A. A.; Gedulin, B. R.; Bhavsar, S.; Bodkin, N.; Jodka, C.; Hansen, B.; Denaro, M. "Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (macaca mulatta)", *Diabetes* **1999**, *48*, 1026-1034.
- (20) Ludvik, B.; Kautzky-Willer, A.; Prager, R.; Thomaseth, K.; Pacini, G. "Amylin: history and overview", *Diabet Med* **1997**, *14 Suppl 2*, S9-13.
- (21) ADA "Standards of medical care in diabetes--2007", *Diabetes Care* **2007**, *30 Suppl 1*, S4-S41.
- (22) Grimsby, J.; Sarabu, R.; Corbett, W. L.; Haynes, N.-E.; Bizzarro, F. T.; Coffey, J. W.; Guertin, K. R.; Hilliard, D. W.; Kester, R. F.; Mahaney, P. E.; Marcus, L.; Qi, L.; Spence, C. L.; Teng, J.; Magnuson, M. A.; Chu, C. A.; Dvorozniak, M. T.; Matschinsky, F. M.; Grippo, J. F. "Allosteric activators of glucokinase: Potential role in diabetes therapy", *Science* **2003**, *301*, 370-373.
- (23) Dang, Q.; Rao, K. S.; Reddy, K. R.; Jiang, T.; Reddy, M. R.; Potter, S. C.; Fujitaki, J. M.; van, P. P. D.; Huang, J.; Lipscomb, W. N.; Erion, M. D. "Discovery of Potent and Specific Fructose-1,6-Bisphosphatase Inhibitors and a Series of Orally-Bioavailable Phosphoramidase-Sensitive Prodrugs for the Treatment of Type 2 Diabetes", *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15491-15502.

- (24) Hoover, D. J.; Lefkowitz-Snow, S.; Burgess-Henry, J. L.; Martin, W. H.; Armento, S. J.; Stock, I. A.; McPherson, R. K.; Genereux, P. E.; Gibbs, E. M.; Treadway, J. L. "Indole-2-carboxamide inhibitors of human liver glycogen phosphorylase", *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2934-2938.
- (25) Meng, W.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. "Discovery of Dapagliflozin: A Potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes", *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145-1149.
- (26) Pang, T.; Zhang, Z.-S.; Gu, M.; Qiu, B.-Y.; Yu, L.-F.; Cao, P.-R.; Shao, W.; Su, M.-B.; Li, J.-Y.; Nan, F.-J.; Li, J. "Small Molecule Antagonizes Autoinhibition and Activates AMP-activated Protein Kinase in Cells", *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 16051-16060.
- (27) Lafontaine, J. A.; Day, R. F.; Dibrino, J.; Hadcock, J. R.; Hargrove, D. M.; Linhares, M.; Martin, K. A.; Maurer, T. S.; Nardone, N. A.; Tess, D. A.; Da, S.-J. P. "Discovery of potent and orally bioavailable heterocycle-based β 3-adrenergic receptor agonists, potential therapeutics for the treatment of obesity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5245-5250.
- (28) Claus, T. H.; Lowe, D. B.; Liang, Y.; Salhanick, A. I.; Lubeski, C. K.; Yang, L.; Lemoine, L.; Zhu, J.; Clairmont, K. B. "Specific inhibition of hormone-sensitive lipase improves lipid profile while reducing plasma glucose", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 1396-1402.
- (29) Furuhashi, M.; Tuncman, G.; Goerguen, C. Z.; Makowski, L.; Atsumi, G.; Vaillancourt, E.; Kono, K.; Babaev, V. R.; Fazio, S.; Linton, M. F.; Sulsky, R.; Robl, J. A.; Parker, R. A.; Hotamisligil, G. S. "Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2", *Nature* **2007**, *447*, 959-965.
- (30) Garrido, D. M.; Corbett, D. F.; Dwornik, K. A.; Goetz, A. S.; Littleton, T. R.; McKeown, S. C.; Mills, W. Y.; Smalley, T. L.; Briscoe, C. P.; Peat, A. J. "Synthesis and activity of small molecule GPR40 agonists", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1840-1845.
- (31) Leibowitz, M. D.; Ardecky, R. J.; Boehm, M. F.; Broderick, C. L.; Carfagna, M. A.; Crombie, D. L.; D'Arrigo, J.; Etgen, G. J.; Faul, M. M.; Grese, T. A.; Havel, H.; Hein, N. I.; Heyman, R. A.; Jolley, D.; Klausung, K.; Liu, S.; Mais, D. E.; Mapes, C. M.; Marschke, K. B.; Michellys, P.-Y.; Montrose-Rafizadeh, C.; Ogilvie, K. M.; Pascual, B.; Rungta, D.; Tyhonas, J. S.; Urcan, M. S.; Wardlow, M.;

Yumibe, N.; Reifel-Miller, A. "Biological characterization of a heterodimer-selective retinoid X receptor modulator: potential benefits for the treatment of type 2 diabetes", *Endocrinology* **2006**, *147*, 1044-1053.

(32) Molteni, V.; Li, X.; Nabakka, J.; Liang, F.; Wityak, J.; Koder, A.; Vargas, L.; Romeo, R.; Mitro, N.; Mak, P. A.; Seidel, H. M.; Haslam, J. A.; Chow, D.; Tuntland, T.; Spalding, T. A.; Brock, A.; Bradley, M.; Castrillo, A.; Tontonoz, P.; Saez, E. "N-Acylthiadiazolines, a New Class of Liver X Receptor Agonists with Selectivity for LXR β ", *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4255-4259.

(33) Zhang, F.; Lavan, B. E.; Gregoire, F. M. "Selective Modulators of PPAR-gamma Activity: Molecular Aspects Related to Obesity and Side-Effects", *PPAR Res* **2007**, *2007*, 32696.

(34) Link, J. T.; Sorensen, B.; Patel, J.; Grynfarb, M.; Goos-Nilsson, A.; Wang, J.; Fung, S.; Wilcox, D.; Zinker, B.; Nguyen, P.; Hickman, B.; Schmidt, J. M.; Swanson, S.; Tian, Z.; Reisch, T. J.; Rotert, G.; Du, J.; Lane, B.; Von, G. T. W.; Jacobson, P. B. "Antidiabetic Activity of Passive Nonsteroidal Glucocorticoid Receptor Modulators", *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5295-5304.

(35) Sutin, L.; Andersson, S.; Bergquist, L.; Castro, V. M.; Danielsson, E.; James, S.; Henriksson, M.; Johansson, L.; Kaiser, C.; Flyren, K.; Williams, M. "Oxazolones as potent inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4837-4840.

(36) Rudolph, J.; Esler, W. P.; O'Connor, S.; Coish, P. D. G.; Wickens, P. L.; Brands, M.; Bierer, D. E.; Bloomquist, B. T.; Bondar, G.; Chen, L.; Chuang, C.-Y.; Claus, T. H.; Fathi, Z.; Fu, W.; Khire, U. R.; Kristie, J. A.; Liu, X.-G.; Lowe, D. B.; McClure, A. C.; Michels, M.; Ortiz, A. A.; Ramsden, P. D.; Schoenleber, R. W.; Shelekhin, T. E.; Vakalopoulos, A.; Tang, W.; Wang, L.; Yi, L.; Gardell, S. J.; Livingston, J. N.; Sweet, L. J.; Bullock, W. H. "Quinazolinone Derivatives as Orally Available Ghrelin Receptor Antagonists for the Treatment of Diabetes and Obesity", *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5202-5216.

(37) Qureshi, S. A.; Ding, V.; Li, Z.; Szalkowski, D.; Biazzo-Ashnault, D. E.; Xie, D.; Saperstein, R.; Brady, E.; Huskey, S.; Shen, X.; Liu, K.; Xu, L.; Salituro, G. M.; Heck, J. V.; Moller, D. E.; Jones, A. B.; Zhang, B. B. "Activation of insulin signal transduction pathway and anti-diabetic activity of small molecule insulin receptor activators", *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 36590-36595.

(38) Shen, K.; Keng, Y.-F.; Wu, L.; Guo, X.-L.; Lawrence, D. S.; Zhang, Z.-Y. "Acquisition of a specific and potent PTP1B inhibitor from a novel combinatorial library and screening procedure", *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 47311-47319.

- (39) Wagman, A. S.; Johnson, K. W.; Bussiere, D. E. "Discovery and development of GSK3 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes", *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 1105-1137.
- (40) Murata, T.; Shimada, M.; Kadono, H.; Sakakibara, S.; Yoshino, T.; Masuda, T.; Shimazaki, M.; Shintani, T.; Fuchikami, K.; Bacon, K. B.; Ziegelbauer, K. B.; Lowinger, T. B. "Synthesis and structure-activity relationships of novel IKK- β inhibitors. Part 2: Improvement of in vitro activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4013-4017.
- (41) Johnson, L. "Glycogen phosphorylase: control by phosphorylation and allosteric effectors", *FASEB J.* **1992**, *6*, 2274-2282.
- (42) Johnson, L. N.; Acharya, K. R.; Jordan, M. D.; McLaughlin, P. J. "Refined crystal structure of the phosphorylase-heptulose 2-phosphate-oligosaccharide-AMP complex", *J. Mol. Biol.* **1990**, *211*, 645-661.
- (43) Johnson, L. N. "The regulation of protein phosphorylation", *Biochem. Soc. Trans.* **2009**, *37*, 627-641.
- (44) Buchbinder, J. L.; Fletterick, R. J. "Role of the active site gate of glycogen phosphorylase in allosteric inhibition and substrate binding", *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 22305-22309.
- (45) Oikonomakos, N. G. "Glycogen phosphorylase as a molecular target for type 2 diabetes therapy", *Curr. Protein Pept. Sci.* **2002**, *3*, 561-586.
- (46) Hayes, J. M.; Leonidas, D. D. "Computation as a tool for glycogen phosphorylase inhibitor design", *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1156-1174.
- (47) Oikonomakos, N. G.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Goldmann, S.; Bischoff, H. "Allosteric inhibition of glycogen phosphorylase a by the potential antidiabetic drug 3-isopropyl 4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-1-ethyl-2-methyl-pyridine-3,5,6-tricarboxylate", *Prot. Sci.* **1999**, *8*, 1930-1945.
- (48) Bergans, N.; Stalmans, W.; Goldmann, S.; Vanstapel, F. "Molecular mode of inhibition of glycogenolysis in rat liver by the dihydropyridine derivative, BAY R3401: inhibition and inactivation of glycogen phosphorylase by an activated metabolite", *Diabetes* **2000**, *49*, 1419-1426.
- (49) Tsitsanou, K. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. "Structural Basis of the Synergistic Inhibition of Glycogen Phosphorylase a by Caffeine and a Potential Antidiabetic Drug", *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *384*, 245-254.

- (50) Pinotsis, N.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Mavridis, I. M. "The binding of β - and γ -cyclodextrins to glycogen phosphorylase b: Kinetic and crystallographic studies", *Prot. Sci.* **2003**, *12*, 1914-1924.
- (51) Latsis, T.; Andersen, B.; Agius, L. "Diverse effects of two allosteric inhibitors on the phosphorylation state of glycogen phosphorylase in hepatocytes", *Biochem. J.* **2002**, *368*, 309-316.
- (52) Andersen, B.; Westergaard, N. "The effect of glucose on the potency of two distinct glycogen phosphorylase inhibitors", *Biochem. J.* **2002**, *367*, 443-450.
- (53) Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. "Potent inhibition of glycogen phosphorylase by a spirohydantoin of glucopyranose: First pyranose analogues of hydantocidin", *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2145-2148.
- (54) Oikonomakos, N. G.; Kosmopoulou, M.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Somsák, L.; Nagy, V.; Praly, J.-P.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. "Binding of N-acetyl-N¹- β -d-glucopyranosyl urea and N-benzoyl-N¹- β -d-glucopyranosyl urea to glycogen phosphorylase b", *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1684-1696.
- (55) Benltifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. "1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: Synthesis of spiro-isoxazolines and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors", *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143-6147.
- (56) Benltifa, M.; Hayes, J. M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Kizilis, G.; Tiraidis, C.; Alexacou, K.-M.; Chrysina, E. D.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G. "Glucose-based spiro-isoxazolines: A new family of potent glycogen phosphorylase inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368-7380.
- (57) Curtius, T. "Action of nitrous acid on ethyl-glycocine hydrochloride", *Chem. Ber.*, *16*, 2230-2231.
- (58) Buchner, E. "Action of ethereal salts of diazoacetic acid on ethereal salts of unsaturated acids", *Chem. Ber.*, *21*, 2637-2647.
- (59) Padwa, A.; Pearson, W. H. "Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products"; Wiley, **2002**.
- (60) Huisgen, R. "1,3-Dipolar cycloadditions", *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.

- (61) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "The conservation of orbital symmetry"; Verlag Chemie: Weinheim/Bergstr., **1970**.
- (62) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. "Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.
- (63) Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E., Jr.; Strozier, R. W.; George, J. K. "Frontier molecular orbitals of 1,3 dipoles and dipolarophiles", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287-7301.
- (64) Lacy, C.; Scheuer, P. J. "New moloka'iamine derivatives from an undescribed Verongid sponge", *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 119-121.
- (65) Ichiba, T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. "Three bromotyrosine derivatives, one terminating in an unprecedented diketocyclopentenylidene enamine", *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4149-4150.
- (66) Jaeger, V.; Schroeter, D. "Synthesis of isoxazolines. Part 20. Synthesis of amino sugars via isoxazolines: D-allosamine", *Synthesis* **1990**, 556-560.
- (67) Kozikowski, A. P. "The isoxazoline route to the molecules of nature", *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 410-416.
- (68) Perron, F.; Albizati, K. F. "Chemistry of spiroketals", *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661.
- (69) Liu, S.; Fu, X.; Schmitz, F. J.; Kelly-Borges, M. "Psammaphysin F, a new bromotyrosine derivative from a sponge, *Aplysinella* sp", *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 614-615.
- (70) Gallos, J. K.; Koftis, T. V. "Carbocyclic ring closure of hex-5-enopyranosides and pent-4-enofuranosides: a nitrile oxide approach", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 415-423.
- (71) Enderlin, G.; Taillefumier, C.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. "Cycloaddition reactions on activated exo-glycals", *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 2459-2474.
- (72) RajanBabu, T. V.; Reddy, G. S. "1-Methylene sugars as C-glycoside precursors", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458-5461.
- (73) Colinas, P. A.; Jager, V.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. D. "Nitrile oxide cycloadditions to olefinated sugars", *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1071-1074.

- (74) Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Kramer, B.; Bravo, R. D.; Colinas, P. A.; Grigera, R. J. "Diastereoselective synthesis of β -(3,4,6-tri-O-benzyl-2-deoxy- β -D-galactopyranosyl)-N-tert-butoxycarbonyl-D-alanine", *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6475-6482.
- (75) Martin, O. R.; Xie, F. "Synthesis and spontaneous dimerization of the tri-O-benzyl derivative of "2-keto-1-C-methylene-D-glucopyranose" (2,6-anhydro-4,5,7-tri-O-benzyl-1-deoxy-D-arabino-hept-1-en-3-ulose)", *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 141-146.
- (76) Griffin, F. K.; Murphy, P. V.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. "A Ramberg-Backlund approach to exo-glycals", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8179-8182.
- (77) Belica, P. S.; Franck, R. W. "Benzylic C-glycosides via the Ramberg-Backlund reaction", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8225-8228.
- (78) Toth, M.; Somsak, L. "exo-Glycals from glycosyl cyanides. First generation of C-glycosylmethylene carbenes from 2,5- and 2,6-anhydroaldose tosylhydrazones", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 942-943.
- (79) Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. "A new approach to C-glycoside congeners: metal carbene-mediated methylenation of aldonolactones", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395-398.
- (80) Csuk, R.; Glaenger, B. I. "Methylenation of aldonolactones", *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1655-1664.
- (81) Chapleur, Y. "A convenient synthesis of substituted chiral tetrahydrofurans from sugar γ -lactones", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 449-450.
- (82) Lakhrissi, Y.; Taillefumier, C.; Chretien, F.; Chapleur, Y. "Facile dibromoolefination of lactones using (bromomethylene)triphenylphosphorane", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7265-7268.
- (83) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. "Wittig olefination of lactones", *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 750-752.
- (84) Colinas, P. A.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. D. "Stereoselective glycosidations of olefinated sugars", *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9065-9068.
- (85) Gueyrard, D.; Haddoub, R.; Salem, A.; Bacar, N. S.; Goekjian, P. G. "Synthesis of methylene exoglycals using a modified Julia olefination", *Synlett* **2005**, 520-522.

- (86) Bourdon, B., Université Claude Bernard Lyon 1, 2009.
- (87) Muri, D.; Bode, J. W.; Carreira, E. M. "A novel, general method for the synthesis of nitrile oxides: dehydration of O-silylated hydroxamic acids", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 539-541.
- (88) Feuer, H.; Torssell, K. "Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis"; Wiley-Interscience, **2008**.
- (89) Jen, T.; Mendelsohn, B. A.; Ciufolini, M. A. "Oxidation of α -Oxo-Oximes to nitrile oxides with hypervalent iodine reagents", *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 728-731.
- (90) Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. "Generation of Nitrile Oxides from Oximes Using t-BuOI and Their Cycloaddition", *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2966-2969.
- (91) Yun, H.; Paek, S.-M.; Jung, J.-W.; Kim, N.-J.; Kim, S.-H.; Suh, Y.-G. "First total syntheses of (-)-macrophelides J and K and elucidation of their absolute configuration", *Chem. Commun.* **2009**, 2463-2465.
- (92) Verga, D.; Nadai, M.; Doria, F.; Percivalle, C.; Di, A. M.; Palumbo, M.; Richter, S. N.; Freccero, M. "Photogeneration and Reactivity of Naphthoquinone Methides as Purine Selective DNA Alkylating Agents", *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14625-14637.
- (93) Kozikowski, A. P.; Adamcz, M. "Methods for the stereoselective cis-cyanohydroxylation and -carboxyhydroxylation of olefins", *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 366-372.
- (94) Halling, K.; Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. "Carboxy- and cyano-hydroxylation of alkenes. Synthesis of 3-hydroxy-4-amino acids and butyrolactones via the isoxazoline route", *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 985-990.
- (95) Huisgen, R.; Mack, W. "1,3-Dipolar cycloadditions. 67. Reactions of nitrile oxides with thiocarbonyl compounds", *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2815-2824.
- (96) Katada, T.; Eguchi, S.; Sasaki, T. "Thermal cycloaddition reactions of thiocarbonyl compounds. Part 2. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of adamantanethione with nitrile oxides, nitrilimines, and diazoalkanes", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2641-2647.
- (97) Huerzeler, M.; Bernet, B.; Vasella, A. "Glyconothio-O-lactones. I. Preparation and reactions with nucleophiles", *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 995-1012.

- (98) Wilkinson, B. L.; Fairbanks, A. J. "One-pot synthesis of carbohydrate thionolactones from 1-thiosugars", *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4941-4943.
- (99) Praly, J. P.; Brard, L.; Descotes, G.; Toupet, L. "Photohalogenation of glycopyranosyl halides: an expedient route to C-1 gem dihalogenated sugars", *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4141-4152.
- (100) El, A. E. S.; Awad, L.; Hamid, H.; Atta, A. "Synthesis of Inter-glycosidically S-Linked 1-Thio-Oligosaccharides Under Microwave Irradiation", *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 745-753.
- (101) Horton, D.; Wolfrom, M. L. "Thiosugars. I. Synthesis of derivatives of 2-amino-2-deoxy-1-thio-D-glucose", *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1794-1800.
- (102) Praly, J. P.; Boye, S.; Joseph, B.; Rollin, P. "Novel cyclization of D-glucopyranosyl-(Z)-thiohydroximates leading to new anomeric spiro oxathiazole derivatives", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3419-3420.
- (103) Dorta, R. L.; Martin, A.; Salazar, J. A.; Suarez, E.; Prange, T. "Syntheses of Chiral Dispiroacetals from Carbohydrates", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251-2261.
- (104) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Vavilikolanu, P. R. "Oxidative cleavage of ketoximes with iodosobenzene diacetate", *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1247-1254.
- (105) Gallos, J. K.; Sarli, V. C.; Koftis, T. V.; Coutouli-Argyropoulou, E. "A new entry to hydroxylated pyrrolizidines", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4819-4822.
- (106) Gallos, J. K.; Sarli, V. C.; Stathakis, C. I.; Koftis, T. V.; Nachmia, V. R.; Coutouli-Argyropoulou, E. "Hetero-Diels-Alder additions to pent-4-enofuranosides: concise synthesis of hydroxylated pyrrolizidines", *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9351-9357.
- (107) Nicotra, F. "Synthesis of C-glycosides of biological interest", *Top. Curr. Chem.* **1997**, *187*, 55-83.
- (108) Norris, P. "Pyranose N-glycosyl amines: emerging targets with diverse biological potential", *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 101-113.
- (109) Nicotra, F.; Cipolla, L.; La, F. B.; Araujo, A. C. "Blocking the anomeric reactivity, how and why", *Carbohydr. Chem.* **2009**, *35*, 259-288.

- (110) Toth, M.; Kun, S.; Bokor, E.; Benlifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsak, L.; Praly, J.-P. "Synthesis and structure-activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase", *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773-4785.
- (111) Somsak, L.; Nagy, V. "A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spirothiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases", *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1719-1727.
- (112) Toth, M.; Somsak, L. "Preparation of 2,6-anhydro-aldose acylhydrazones, -semicarbazones and -oximes from 2,6-anhydro-aldonitriles (glycosyl cyanides)", *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1319-1325.
- (113) Benlifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Brunyanszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. "In search of glycogen phosphorylase inhibitors: 5-substituted 3-c-glucopyranosyl-1,2,4-oxadiazoles from β -D-glucopyranosyl cyanides upon cyclization of O-acylamidoxime intermediates", *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4242-4256.
- (114) Eloy, F.; Lenaers, R. "Synthesis of amino-1,2,4-oxadiazoles", *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1430-1432.
- (115) Ispikoudi, M.; Amvrazis, M.; Kontogiorgis, C.; Koumbis, A. E.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Fylaktakidou, K. C. "Convenient synthesis and biological profile of 5-amino-substituted 1,2,4-oxadiazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5635-5645.
- (116) Cecioni, S.; Argintaru, O.-A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Praly, J.-P.; Vidal, S. "Probing multivalency for the inhibition of an enzyme: glycogen phosphorylase as a case study", *New J. Chem.* **2009**, *33*, 148-156.
- (117) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. "The growing impact of click chemistry on drug discovery", *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128-1137.
- (118) Wu, P.; Fokin, V. V. "Catalytic azide-alkyne cycloaddition: reactivity and applications", *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 7-17.
- (119) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. "Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- (120) Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. "Click chemistry and medicinal chemistry: a case of "cyclo-addition"", *Chem. Med. Chem.* **2008**, *3*, 715-723.

- (121) Binauld, S.; Hawker, C. J.; Fleury, E.; Drockenmuller, E. "A Modular Approach to Functionalized and Expanded Crown Ether Based Macrocycles Using Click Chemistry", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6654-6658, S6654/6651-S6654/6614.
- (122) Michael, A. "Action of diazobenzeneimide on methylic acetylenedicarboxylate", *J. Pr. Chem.*, *48*, 94-95.
- (123) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. "Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides", *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- (124) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. "A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- (125) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. "Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
- (126) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. "Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215.
- (127) Meldal, M.; Tornøe, C. W. "Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition", *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
- (128) Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. "Polytriazoles as copper(I)-stabilizing ligands in catalysis", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.
- (129) Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. "Catalyst Performance in "Click" Coupling Reactions of Polymers Prepared by ATRP: Ligand and Metal Effects", *Macromolecules* **2006**, *39*, 6451-6457.
- (130) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van, M. J. H. "Cu(I)-catalyzed alkyne-azide click cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective", *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 51-68.
- (131) Ryu, E.-H.; Zhao, Y. "Efficient Synthesis of Water-Soluble Calixarenes Using Click Chemistry", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035-1037.

- (132) Angell, Y.; Burgess, K. "Base dependence in copper-catalyzed Huisgen reactions: efficient formation of bistriazoles", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649-3651.
- (133) Wu, Y.-M.; Deng, J.; Li, Y.; Chen, Q.-Y. "Regiospecific synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole via one-pot reaction promoted by copper(I) salt", *Synthesis* **2005**, 1314-1318.
- (134) Kuijpers, B. H. M.; Dijkmans, G. C. T.; Groothuys, S.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; van, D. F. L.; Rutjes, F. P. J. T. "Copper(I)-mediated synthesis of trisubstituted 1,2,3-triazoles", *Synlett.* **2005**, 3059-3062.
- (135) Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. "Copper(I)-catalyzed cycloaddition of organic azides and 1-iodoalkynes", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021, S8018/8011-S8018/8064.
- (136) Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. "Direct Synthesis of 1,5-Disubstituted-4-magnesium-1,2,3-triazoles, Revisited", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237-1240.
- (137) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. "Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- (138) Bokor, E.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsak, L. "Synthesis of 1-(β -glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1171-1180.
- (139) Board, M.; Bollen, M.; Stalmans, W.; Kim, Y.; Fleet, G. W. J.; Johnson, L. N. "Effects of C-1-substituted glucose analog on the activation states of glycogen synthase and glycogen phosphorylase in rat hepatocytes", *Biochem. J.* **1995**, *311*, 845-852.
- (140) Praly, J.-P.; Hetzer, G.; Steng, M. "A new sugar-derived tetrahydrothiazepine obtained by thermolysis from peracetylated 5-thio-D-xylopyranosyl azides", *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 833-840.
- (141) Yuasa, H.; Takada, J.; Hashimoto, H. "Synthesis of salacinol", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6615-6618.
- (142) Yuasa, H.; Takada, J.; Hashimoto, H. "Glycosidase inhibition by cyclic sulfonium compounds", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1137-1139.

- (143) Ulgar, V.; Fernandez-Bolanos, J. G.; Bols, M. "Synthesis and evaluation of sulfonium analogues of isofucoxagomine as glycosidase inhibitors", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1242-1246.
- (144) Wang, C.; Sim, L.; Rose, D. R.; Pinto, B. M. "Synthesis of analogs of salacinol containing a carboxylate inner salt and their inhibitory activities against human maltase glucoamylase", *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1661-1667.
- (145) Mohan, S.; Sim, L.; Rose, D. R.; Pinto, B. M. "Synthesis of S-alkylated sulfonium-ions and their glucosidase inhibitory activities against recombinant human maltase glucoamylase", *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 901-912.
- (146) Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Udodong, U. E.; Ottosson, H. "Armed/disarmed effects in glycosyl donors: rationalization and sidetracking", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6068-6070.
- (147) Yuasa, H.; Takenaka, A.; Hashimoto, H. "Stereoselectivity in the oxidation of 5-thioglucose derivatives with 3-chloroperoxybenzoic acid", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3473-3479.
- (148) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd Ed"; John Wiley and Sons, Inc., **1991**.
- (149) Hein, J. E.; Fokin, V. V. "Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides", *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315.
- (150) Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. "Tandem azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition/electrophilic addition: a concise three-component route to 4,5-disubstituted triazolyl-nucleosides", *Synlett.* **2009**, 2123-2128.
- (151) Smith, N. W.; Polenz, B. P.; Johnson, S. B.; Dzyuba, S. V. "Base and concentration effects on the product distribution in copper-promoted alkyne-azide cycloaddition: additive-free route to 5-iodo-triazoles", *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 550-553.
- (152) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. "Acetylenic coupling: a powerful tool in molecular construction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632-2657.
- (153) Voth, A. R.; Ho, P. S. "The role of halogen bonding in inhibitor recognition and binding by protein kinases", *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1336-1348.

- (154) Gonzalez, J.; Perez, V. M.; Jimenez, D. O.; Lopez-Valdez, G.; Corona, D.; Cuevas-Yanez, E. "Effect of temperature on triazole and bistriazole formation through copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition", *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3514-3517.
- (155) Lin, S.; Danishefsky, S. J. "The total synthesis of proteasome inhibitors TMC-95A and TMC-95B: discovery of a new method to generate cis-propenyl amides", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 512-515.
- (156) Ripin, D. H. B.; Bourassa, D. E.; Brandt, T.; Castaldi, M. J.; Frost, H. N.; Hawkins, J.; Johnson, P. J.; Massett, S. S.; Neumann, K.; Phillips, J.; Raggon, J. W.; Rose, P. R.; Rutherford, J. L.; Sitter, B.; Stewart, A. M., III; Vetelino, M. G.; Wei, L. "Evaluation of Kilogram-Scale Sonogashira, Suzuki, and Heck Coupling Routes to Oncology Candidate CP-724,714", *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 440-450.
- (157) Miyaura, N.; Suzuki, A. "Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst", *J. Chem. Soc. D* **1979**, 866-867.
- (158) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. "The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases", *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
- (159) McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J. "Reaction of tertiary amines with bis(benzonitrile)dichloropalladium(II). Formation and crystal structure analysis of di- μ -chlorodichlorobis[2-(N,N-diisopropyliminio)ethyl-C]dipalladium(II)", *J. Chem. Soc. D* **1983**, 571-572.
- (160) Stille, J. K.; Lau, K. S. Y. "Mechanisms of oxidative addition of organic halides to Group 8 transition-metal complexes", *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434-442.
- (161) Corbet, J.-P.; Mignani, G. "Selected patented cross-coupling reaction technologies", *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710.
- (162) O'Keefe, D. F.; Dannock, M. C.; Marcuccio, S. M. "Palladium catalyzed coupling of halobenzenes with arylboronic acids: role of the triphenylphosphine ligand", *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6679-6680.
- (163) Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. "Mechanism of the Palladium-Catalyzed Homocoupling of Arylboronic Acids: Key Involvement of a Palladium Peroxo Complex", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829-6836.

- (164) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. "Novel and convenient method for the stereo- and regiospecific synthesis of conjugated alkadienes and alkenynes via the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 1-alkenylboranes with bromoalkenes and bromoalkynes", *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.
- (165) Miyaura, N. "Cross-coupling reaction of organoboron compounds via base-assisted transmetalation to palladium(II) complexes", *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.
- (166) Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. "A DFT Study of the Full Catalytic Cycle of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling on a Model System", *Organometallics* **2006**, *25*, 3647-3658.
- (167) Gillie, A.; Stille, J. K. "Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933-4941.
- (168) Ozawa, F.; Ito, T.; Nakamura, Y.; Yamamoto, A. "Mechanisms of thermal decomposition of trans- and cis-dialkylbis(tertiary phosphine)palladium(II). Reductive elimination and trans to cis isomerization", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868-1880.
- (169) Fitton, P.; Rick, E. A. "Addition of aryl halides to tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)", *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287-291.
- (170) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. "Observation of Catalytic Intermediates in the Suzuki Reaction by Electrospray Mass Spectrometry", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985-6986.
- (171) Casado, A. L.; Espinet, P. "On the Configuration Resulting from Oxidative Addition of RX to Pd(PPh₃)₄ and the Mechanism of the cis-to-trans Isomerization of [PdRX(PPh₃)₂] Complexes (R = Aryl, X = Halide)", *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.
- (172) Deng, J.; Wu, Y.-M.; Chen, Q.-Y. "Cross-coupling reaction of iodo-1,2,3-triazoles catalyzed by palladium", *Synthesis* **2005**, 2730-2738.
- (173) Bogdan, A. R.; James, K. "Synthesis of 5-iodo-1,2,3-triazole-containing macrocycles using copper flow reactor technology", *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4060-4063.
- (174) Diner, P.; Andersson, T.; Kjellen, J.; Elbing, K.; Hohmann, S.; Groetli, M. "Short cut to 1,2,3-triazole-based p38 MAP kinase inhibitors via [3+2]-cycloaddition chemistry", *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1010-1016.

- (175) Zask, A.; Helquist, P. "Palladium hydrides in organic synthesis. Reduction of aryl halides by sodium methoxide catalyzed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium", *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1619-1620.
- (176) Dieck, H. A.; Heck, F. R. "Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic, and vinylic acetylene derivatives", *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.
- (177) Cassar, L. "Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes", *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257.
- (178) Castro, C. E.; Stephens, R. D. "Substitutions by ligands of low valent transition metals. A preparation of tolans and heterocyclics from aryl iodides and cuprous acetylides", *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163.
- (179) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides", *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- (180) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. "Convenient synthesis of acetylenes. Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromo alkenes, iodo arenes, and bromopyridines", *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
- (181) Grosshenny, V.; Romero, F. M.; Ziesel, R. "Construction of Preorganized Polytopic Ligands Via Palladium-Promoted Cross-Coupling Reactions", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1491-1500.
- (182) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. "Insights into the Origin of High Activity and Stability of Catalysts Derived from Bulky, Electron-Rich Monophosphinobiaryl Ligands in the Pd-Catalyzed C-N Bond Formation", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978-13980.
- (183) Osakada, K.; Sakata, R.; Yamamoto, T. "Preparation and Properties of trans-Pd(Ar)(C \equiv CPh)(PEt₃)₂. Intermolecular Alkynyl Ligand Transfer between Copper(I) and Palladium(II) Complexes Relevant to Palladium Complex Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Alkyne with Haloarene in the Presence of CuI Cocatalyst", *Organometallics* **1997**, *16*, 5354-5364.
- (184) Amatore, C.; Jutand, A. "Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions", *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321.
- (185) Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. "Efficient and General Protocol for the Copper-Free Sonogashira Coupling of Aryl Bromides at Room Temperature", *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194.

- (186) Ljungdahl, T.; Bennur, T.; Dallas, A.; Emtenaes, H.; Maartensson, J. "Two Competing Mechanisms for the Copper-Free Sonogashira Cross-Coupling Reaction", *Organometallics* **2008**, *27*, 2490-2498.
- (187) Gracia, S.; Metay, E.; Pellet-Rostaing, S.; Lemaire, M. "Synthesis of 8-oxo-3-acetylenic-5,6,7,8-tetrahydroindolizines via Sonogashira coupling", *Synlett*. **2009**, 2617-2620.
- (188) Anastasia, L.; Negishi, E.-i. "Highly Satisfactory Procedures for the Pd-Catalyzed Cross Coupling of Aryl Electrophiles with in Situ Generated Alkynylzinc Derivatives", *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111-3113.
- (189) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. "Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium", *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581.
- (190) Jeffery, T. "Palladium-catalyzed arylation of allylic alcohols: highly selective synthesis of β -aromatic carbonyl compounds or β -aromatic α,β -unsaturated alcohols", *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2121-2124.
- (191) Wilkinson, B. L.; Bornaghi, L. F.; Poulsen, S.-A.; Houston, T. A. "Synthetic utility of glycosyl triazoles in carbohydrate chemistry", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8115-8125.
- (192) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. "Advances in the Heck chemistry of aryl bromides and chlorides", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449-7476.
- (193) Bentifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. "1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: synthesis of spiro-isoxazolines and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors", *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 6143-6147.
- (194) Nagy, V.; Bentifa, M.; Vidal, S.; Berzsenyi, E.; Teilhet, C.; Czifrak, K.; Batta, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsak, L.; Praly, J.-P. "Glucose-based spiro-heterocycles as potent inhibitors of glycogen phosphorylase", *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5696-5707.
- (195) Johnson, L. N.; Hajdu, J.; Acharya, K. R.; Stuart, D. I.; McLaughlin, P. J.; Oikonomakos, N. G.; Barford, D. In *Allosteric enzymes*; Herve, G., Ed.; CRC Press: Boca Raton, 1989, p 81-127.
- (196) Toth, M.; Somsak, L. "exo-Glycals from glycosyl cyanides. First generation of C-glycosylmethylene carbenes from 2,5- and 2,6-anhydroaldose tosylhydrazones", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 942-943.

(197) Pospisil, J.; Sato, H. "Practical Synthesis of β -Acyl and β -Alkoxy carbonyl Heterocyclic Sulfones", *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2269-2272.

(198) Brown, C. T.; Seshadri, V.; Plextronics, Inc., USA . 2009, WO2009111339A1 p 44pp.

(199) Tropper, F. D.; Andersson, F. O.; Braun, S.; Roy, R. "Phase transfer catalysis as a general and stereoselective entry into glycosyl azides from glycosyl halides", *Synthesis* **1992**, 618-620.

Synthèse par cycloaddition 1,3-dipolaire d'hétérocycles et spiro-hétérocycles glycosylés comme inhibiteurs de la glycogène phosphorylase et agents anti-hyperglycémiantes : Evaluation et tests biologiques

A la suite des nombreux travaux sur l'inhibition de la glycogène phosphorylase (GP) menés au laboratoire et au travers de diverses collaborations, cette thèse décrit en cinq chapitres suivis d'une partie expérimentale détaillée, les dernières avancées en termes de synthèse et d'évaluation biologique des inhibiteurs du site catalytique de la GP. Le chapitre I de ce manuscrit est consacré à la présentation des diabètes et plus particulièrement du diabète de type II dont le traitement, motivation première de ce projet, repose sur la connaissance des mécanismes complexes régulant la glycémie. Les différents inhibiteurs synthétisés sont classés par famille selon leur structure qui associe un aglycone hétérocyclique, susceptible d'affinité pour le canal β proche du site actif de l'enzyme, avec un motif glycopyranosidique, ou glycopyranosylidène dans le cas des motifs spiro. Le chapitre II est consacré aux inhibiteurs spiro-bicycliques tels que les glucopyranosylidène-spiro-1,4,2-oxathiazoles et les glucopyranosylidène-spiro-isoxazolines. Le chapitre III décrit la synthèse de C- et N-glycosyles hétérocycles, principalement des glycopyranosyl-1,2,3-triazoles. Enfin le chapitre IV décrit la fonctionnalisation de 5-halogéno-1,2,3-triazoles 4-substitués par couplages pallado-catalysés qui ont constitué un développement imprévu mais original des travaux. Pour terminer, le chapitre V décrit l'évaluation des molécules préparées en tant qu'inhibiteurs de la glycogène phosphorylase. Les expériences et résultats d'enzymologie, de cristallographie ainsi que les tests cellulaires *in vitro* et *in vivo* sur le rat sont présentés.

1,3-Dipolar cycloaddition synthesis of glycosylated heterocycles and spiro-heterocycles as glycogen phosphorylase inhibitors : Biological testing and evaluation

Following many studies lead on the inhibition of glycogen phosphorylase (GP) in our laboratory an trough several collaborations, this thesis describes in five chapters and a detailed experimental section, the most recent advances in the areas of synthesis and biological evaluation of GP's catalytic site inhibitors. Chapter I is dedicated to the description of diabetes and especially type 2 diabetes of which treatment, the main goal of this project, requires knowledge of the complex mechanisms that regulates glycemia. Synthesized inhibitors are broken down into families according to their structure which associates an heterocyclic aglycon, prone to binding in the β pocket lining the active site, with a glycopyranoside or glycopyranosylidene moiety in the case of spiro compounds. Chapter II focuses on spiro-bicyclic inhibitors such as glucopyranosylidene-spiro-1,4,2-oxathiazoles and glucopyranosylidene-spiro-isoxazolines. Chapter III describes the synthesis of C- and N-glycosyl-heterocycles, mainly glycopyranosyl-1,2,3-triazoles. Finally, chapter IV studies the palladium-mediated cross coupling functionalization of 4-substituted-5-halogenated-1,2,3-triazoles that represents an unexpected but interesting development of the project. To conclude, chapter V gathers the evaluation of synthesized molecules as GP inhibitors. Enzymology and crystallography as well as *in vitro* and *in vivo* experiments are presented.

Spécialité chimie

Mots – clés : Diabètes, Inhibiteurs de la Glycogène Phosphorylase, Cycloaddition 1,3-Dipolaire, Click-Chemistry, Couplages Croisés au Palladium, Enzymologie, Cristallographie, Hépatocytes Humains, Etudes *in vivo*

Keywords : Diabetes, Glycogen Phosphorylase Inhibitors, 1,3-Dipolar Cycloaddition, Click-Chemistry, Palladium Cross-Coupling, Enzymology, Crystallography, Human Hepatocytes, *in vivo* Experiments.

ICBMS

Laboratoire de Chimie Organique 2, Glycochimie

UMR 5246, Université Claude Bernard Lyon 1

43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne CEDEX, FRANCE