



HAL
open science

Étude de la réactivité des sucres dans les couplages organométalliques : application à la synthèse de glycosides biologiquement actifs

Nedjwa Bennai

► **To cite this version:**

Nedjwa Bennai. Étude de la réactivité des sucres dans les couplages organométalliques : application à la synthèse de glycosides biologiquement actifs. Chimie organique. Université Paris-Saclay; Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed-Boudiaf (Algérie), 2022. Français. NNT : 2022UPASQ016 . tel-03681327

HAL Id: tel-03681327

<https://theses.hal.science/tel-03681327>

Submitted on 30 May 2022

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.

Etude de la réactivité des sucres dans les couplages organométalliques : application à la synthèse de glycosides biologiquement actifs

Study of the reactivity of sugars in organometallic couplings: application
to the synthesis of biologically active glycosides

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay et de
l'université des Sciences et de la Technologie d'Oran-
Mohamed BOUDIAF**

École doctorale n° 569 : Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué (ITFA)
Spécialité de doctorat : Chimie thérapeutique
Graduate School : Santé et médicaments. Référent : Faculté de pharmacie

Thèse préparée dans les unités de recherche **BioCIS
(Université Paris-Saclay, CNRS) et Laboratoire des
Synthèses organiques, Physico-chimiques, Biomolécules,
Environnement (USTO-MB)**, sous la direction de **Samir
MESSAOUDI**, directeur de recherche, la co-direction de
Mohamed BELKADI, professeur.

Thèse soutenue à USTO-MB, le 14 Mars 2022, par

Nedjwa BENNAI

Composition du Jury

Zohra BOUBERKA Professeur, Université USTO-MB	Présidente
Boumediene BOUNACEUR Professeur, Université Oran-1 Es- Sénia	Rapporteur et examinateur
Guillaume PRESTAT Professeur, Université Paris-Descartes	Rapporteur et examinateur
Aïcha KHENIFI Professeur, Université USTO-MB	Examinatrice
Emmanuel MAGNIER Directeur de recherche, CNRS- Université Versailles-St-Quentin	Examineur
Samir MESSAOUDI Directeur de recherche, CNRS- Université Paris-Saclay	Directeur de thèse

Titre : Etude de la réactivité des sucres dans les couplages organométalliques : application à la synthèse de glycosides biologiquement actifs

Mots clés : Thiosucres, glycosylation, Couplage de Buchwald-Hartwig-Migita

Résumé: Les sucres sont des molécules présentes dans de nombreux processus biologiques et physiologiques, tels que les interactions cellules-cellules et les réponses immunitaires. Leur grande importance leur a valu un intérêt certain dans beaucoup de projets de recherches tant dans la méthodologie de synthèse organique que dans le vaste domaine d'applications des composés glycosylés. Ce travail de thèse est consacré à l'étude de la réactivité des thiosucres en présence des métaux de transition pour la synthèse de deux types de composés : les O-hétérosides et les S-hétérosides.

Les O-hétérosides (Chapitre I) sont synthétisés à partir de thiosucres et d'acides carboxyliques en suivant une méthode nouvelle et innovante, basée sur un couplage catalysé au $\text{Cu}(\text{acac})_2$ et permettant de produire des esters glycosidiques de façon stéréosélective en un temps très court (15 minutes aux micro-ondes). Plus d'une vingtaine de produits ont été générés avec des rendements allant de 17 à 91%.

Les S-hétérosides (Chapitre II et III) quant à eux, sont formés à partir de thiosucres et d'aryles iodés selon un couplage palladocatalysé (Pd-Xantphos-G_3) de Buchwald-Hartwig-Migita. Les produits synthétisés ont fait l'objet de deux applications postérieures. Dans le 2^{ème} chapitre, nous nous sommes intéressés aux sulfoximines perfluorées chirales et à leur couplage aux thiosucres afin de combiner les deux motifs dans une même structure de type S-hétérosides. Les propriétés des composés synthétisés ont été étudiées et les diastéréoisomères de tous les produits de type sulfoximines-thioglycosylées ont été séparés avec succès. Enfin, dans le 3^{ème} chapitre, nous avons procédé au couplage palladocatalysé des thiosucres et des azobenzènes, connu pour leur caractère réversible structurellement au contact de la lumière afin de former des composés Azobenzènes-thioglycosylés. Les études réalisées par la suite consistent à évaluer l'impact de la partie glucidique sur le motif azobenzènes en examinant les propriétés photochromiques et physicochimiques (hydrosolubilité) des composés Azobenzènes-glycosylés.

Title : Study of the reactivity of sugars in organometallic couplings: application to the synthesis of biologically active glycosides

Keywords : Thiosugars, glycosylation, Buchwald-Hartwig-Migita coupling

Abstract: Sugars are molecules present in many biological and physiological processes, such as cell-cell interactions and immune responses. Their great importance has earned them a certain interest in many research projects both in the methodology of organic synthesis and in the vast field of applications of glycosylated compounds. This thesis work is devoted to the study of the reactivity of thiosugars in the presence of transition metals for the synthesis of two types of compounds: O-heterosides and S-heterosides.

O-heterosides (Chapter I) are synthesized from thiosugars and carboxylic acids by following a new and innovative method, based on a coupling catalyzed by $\text{Cu}(\text{acac})_2$ and allowing the production of glycosidic esters in a stereoselective way in one very short time (15 minutes in the microwave). More than twenty products have been generated with yields ranging from 17 to 91%.

The S-heterosides are formed from thiosugars and iodinated aryls according to a palladocatalyzed coupling of Buchwald-Hartwig-Migita. The S-heterosides are formed from thiosugars and iodinated aryls according to a palladocatalyzed coupling of Buchwald-Hartwig-Migita

. The synthesized products were the subject of two subsequent applications. In the 2nd chapter, we were interested in chiral perfluorinated sulfoximines and their coupling to thiosugars in order to combine in the same structure : S-heteroside. The properties of the synthesized compounds have been studied and the diastereoisomers of all sulfoximine-thioglycosylated products have been successfully separated. Finally, in the 3rd chapter, we proceeded to the palladocatalyzed coupling of thiosugars and azobenzenes, known for their structurally reversible character in contact with light in order to form Azobenzene-thioglycosylated compounds. The studies carried out thereafter consist in evaluating the impact of the carbohydrate part on the azobenzene pattern by examining the photochromic and physicochemical properties (water solubility) of the Azobenzene-glycosylated compounds.

Keywords: Thiosucres, glycosylation, Buchwald-Hartwig-Migita coupling

Remerciements

Je tiens à remercier, Mr BELKADI Mohamed, professeur à l'université USTO-MB, de m'avoir encadré durant ce projet de thèse et d'avoir permis sa finalisation dans de bonnes conditions.

Je remercie Mr Samir MESSAOUDI, directeur de recherche au CNRS, de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ma thèse en co-tutelle internationale, de m'avoir accompagné tout le long de ce projet et d'avoir fait preuve de gentillesse et de patience à mon égard. C'est à ses côtés que j'ai pu évoluer et achever ce travail de plus de quatre ans de collaboration. Un grand merci du fond du cœur.

J'adresse tous mes remerciements aux membres du jury, Mme Zohra BOUBERKA, Mr Boumediene BOUNACEUR, Mr Guillaume PRESTAT, Mme Aicha KHENIFI et Mr Emmanuel MAGNIER, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger mon travail et d'être présents à cette soutenance.

Je remercie les membres de l'équipe CoSMIT (BioCIS) de l'université de Paris-Saclay pour leur accueil et leur dévouement, ainsi que pour les bons moments passés ensemble durant ma présence au sein du laboratoire.

Je tiens aussi à remercier, Mr Emmanuel Magnier de l'institut Lavoisier (UVSQ) et Mme Delphine Joseph, UMR BioCis (Paris-Saclay) pour leur collaboration et l'intérêt accordé à ce projet de thèse.

Mes remerciements à ma famille, tout d'abord à ma maman chérie, de m'avoir encouragé dans ma vie à prendre les bonnes décisions, de s'être démenée pour me permettre d'être là où j'en suis actuellement. Ton soutien et ton amour sont les piliers fondateurs de la personne que je suis « Je t'aime fort ». Je remercie mes sœurs : Soumia (N,L), yasmina, fayza et ibticem d'avoir été présentes et de m'avoir, chacune aidé à sa manière à finaliser ce projet. Je vous aime. Merci à djamel, Nass, mimel, Samia, Ikram, tarik, yasmina, amina, lila et souhila. Et à vous tous : Moi, pas dodo de mamie ?

Enfin, je remercie toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je dédie ce travail à mon papa, qui, malgré son absence, reste toujours présent dans mon cœur.

Sommaire

Liste des abréviations	5
Introduction générale	8
I. Chapitre I : Synthèse des esters glycosidiques	11
I. 1. Introduction	12
I. 2. Les glycosides esters	15
I. 2.1. Intérêts	15
I. 2.2. Méthodes de synthèses des glycosides esters	17
I. 2.3. Découverte d'une nouvelle réaction de O-glycosylation métallo-catalysée	18
I. 3. Synthèse des substrats de départ	20
I. 4. Mise au point des conditions réactionnelles	21
I. 5. Champ d'application de la méthode de glycosylation	23
I. 5.1. Application à divers acides carboxyliques	23
I. 5.2 Application à divers thiosucres	25
I. 5.3 Application à des molécules complexes	26
I. 6. Etudes du mécanisme réactionnel	27
I. 7. Conclusion	32
I. 8. Partie expérimentale	34
I. 8.1. Procédures expérimentales	35
I. 8.2. Données caractéristiques des composés synthétisés	39
II. Chapitre II : Synthèses de composés S-glycosylés par couplage aux sulfoximines	56
II. 1. Introduction	58
II. 2. Méthodes de synthèse des thioglycosides	58
II. 2.1. Couplage croisé de Buckwald-Hartwig-Migita	58
II. 2.2. Couplages métallo-catalysés développés par le laboratoire	60
II. 3. Sulfoximines perfluorées	65
II. 3.1. Rappel bibliographique sur les sulfoximines	65
II. 3.1.1. Définition et intérêt	65
II. 3.1.2. Sulfoximines perfluorées	66
II. 3.2. Synthèse des sulfoximines perfluorées	69
II. 3.3. Synthèse des sulfoximines perfluorées énantio-pures	70
II. 4. Objectif du projet	71
II. 5. Mise au point des conditions réactionnelles et de séparation	71
II. 5.1. Conditions réactionnelles de synthèse des thioglycosides	71
II. 5.2. Conditions de séparation des énantiomères de la sulfoximine perfluorée chirale glycosylée	72
II. 6. Champ d'application de la méthode	74
II. 7. Séparation des diastéréoisomères des sulfoximines perfluorées glycosylées	76
II. 8. S-glycosylation des sulfoximines perfluorées énantio-pures	77
II. 9. Conclusion	78
II. 10. Partie expérimentale	80
II. 10.1. Procédure expérimentale	81
II. 10.2. Données caractéristiques des composés synthétisés	82
II. 10.2.1 Composés issus de la sulfoximine perfluorée chirale	82
II. 10.2.2 Composés formés à partir des sulfoximines perfluorées énantio-pures	94

III.	Chapitre III : Synthèses de composés S-glycosylés par couplage aux azobenzènes	96
III.	1. Introduction	97
III.	2. Intérêt des azobenzènes	99
III.	3. Azobenzènes glycosylés	103
III.	4. Contexte et objectif de l'étude	110
III.	5. Synthèses	112
III.	5.1. Méthodes de Synthèse des azobenzènes (littérature)	112
III.	5.2. Méthodes de synthèse de iodo-azobenzène (littérature)	114
III.	5.3. Synthèse des composés iodo-benzènes (Equipe de D. Joseph)	115
III.	5.4. Synthèse d'azobenzènes thioglycosylés	116
III.	6.1. Photostabilité de l'isomère Cis du composé 24	121
III.	6.2. Mesure du temps de demi-vie du composé 24	123
III.	6.3 Résultats des temps de demi-vies des composés restants	123
III.	6.4. Evaluation de l'hydrosolubilité	126
III.	7. Conclusion	127
III.	8. Partie expérimentale	129
III.	8.1. Synthèse des azobenzènes glycosylés par couplage de thioscures et d'azobenzènes iodés	130
III.	8.2. Données caractéristiques des composés synthétisés	130
	Conclusions générales et perspectives	145
	Résumé	149

Liste des abréviations

Lexiques chimiques

AcOH	Acide acétique
Ag ₂ CO ₃	Carbonate d'Argent
AgF	Fluorure d'Argent
Ag ₂ O	Oxyde d'Argent (I)
AgOAc	Acétate d'Argent
AgOTf	TriFluoroMéthaneSulfonate d'Argent
APTS	Acide paratoluènesulfonique
BF ₃ .Et ₂ O	Bore TriFluorure-Ether Ethylique
Bn	Benzyle
Bu ₄ NI	Iodure de TétraButylAmmonium
Bz	Benzoyle
CF ₃ CH ₂ OH	2-trifluoroéthanol
CH ₃ CN	Acétonitrile
CH ₃ I	IodoMéthane
Cs ₂ CO ₃	Carbonate de Césium
Cu(acac) ₂	Acétylacétonate de cuivre(II)
Co(acac) ₂	Acétylacétonate de cobalt(II)
CuCl	Chlorure de Cuivre(I)
Cu(OTf) ₂	Triflate de Cuivre (II)
DBN	1,5-DiazaBicyclo[4.3.0]Non-5-èn
DIAD	DIisopropyl AzoDicarboxylate
DIPEA	N, N-DIisoPropylEthylAmine
DMSO	DiMéthylSulfoxyde
DMF	N,N-DiMéthylFormamide
EtOH	Ethanol

Equiv	Equivalent molaire
HATU	HexaFluoroPhosphate de-N, N-DiméthylMéthaniminium
HCl	Acide Chlorhydrique
HFIP	HexaFluoroIsoPropanol
Hg(CN) ₂	Cyanure de Mercure (II)
HgBr ₂	Bromure de Mercure (II)
I ₂	Diode
KF	Fluorure de Potassium
K ^t OBU	Tert-Butylate de Potassium
K ₂ CO ₃	Carbonate de Potassium
KMnO ₄	Permanganate de Potassium
MeCN	Acétonitrile
NaH	Hydrure de Sodium
NaN ₃	Azoture de Sodium
NaNO ₂	Nitrite de Sodium
NaOH	Hydroxyde de Sodium
NaOMe	Méthanolate de Sodium
NaOt-Bu	Tert-Butoxyde de Sodium
NH ₂ -CO ₂ NH ₄	Carbamate d'Ammonium
NMM	N-MéthylMorpholine
NiCl ₂	Chlorure de Nickel(II)
NIS	N-iodosuccinimide
MnO ₂	Dioxyde de Manganèse
Pd ₂ (dba) ₃	Tris (DiBenzylidène Acétone) DiPalladium(0)
Pd(OAc) ₂	Acétate de palladium (II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tétrakis (TriphénylPhosphine) Palladium (0)
Ph ₃ P	TriPhénylPhosphine
PhI(OAc) ₂	DiAcétate d'Iodobenzène

SN ₂	Substitution Nucléophile 2
TBAF	Florure de tétra-n-butylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de tert-butyle
TCEP.HCl	Chlorhydrate de Tris(2- CarboxylEthyl)Phosphine
Tf ₂ O	Acide Triflique
TfOH	Acide TrifluoroMéthaneSulfonique
TFT	Trifluorotoluène
THF	TétraHydroFurane
TMSCF ₃	Trifluorométhyltriméthylsilane
TMSOTf	TrifluoroMéthylSulfonate de TriméthylSilyle
TsOH	Acide paratoluènesulfonique
XantPhos	4,5-Bis(DiphénylPhosphino)- 9,9-DiméthylXanthène
ZnCl ₂	Chlorure de Zinc

Techniques scientifiques

APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IR	InfraRouge
LC-MS	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire

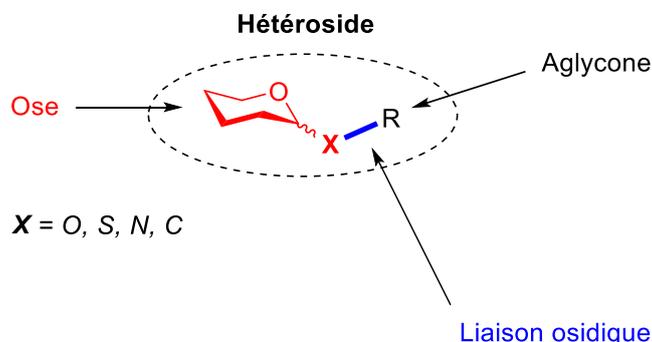
Introduction générale

Les **glucides**, communément appelés « sucres », font partie des molécules les plus abondantes parmi les quatre classes essentielles de biomolécules, qui comprennent également les acides nucléiques, les lipides et les protéines¹. Les rôles des glucides ont été négligés à bien des égards dans le passé, bien que l'on sache depuis longtemps, qu'ils sont impliqués dans divers processus biologiques et physiologiques de grande importance, tels que le transport biologique, la reconnaissance cellule-cellule, l'activation de facteurs de croissance ainsi que la modulation du système immunitaire².

L'importance accrue de ces molécules pour la santé humaine a engendré au cours de ces trois dernières décennies, un domaine spécialisé et autonome appelé la **glycoscience**. Autrement appelé la chimie des glucides, son usage a été propulsé au centre de la recherche fondamentale, découlant de l'impact des glucides sur de nombreuses disciplines: biochimie, immunologie, chimie médicinale, sciences de l'alimentation et nanomatériaux³.

Les hétérosides (glycosides) sont formés de deux parties, une partie osidique constituée d'un ou de plusieurs **oses** (glycone), liée par sa fonction réductrice à une molécule non-osidique dite **aglycone** (génine) non protéique ou lipidique. Ils sont classés en quatre types, en fonction de la nature de l'atome (**X**) engagé dans la liaison osidique :

- Les **O**-glycosides.
- Les **S**-glycosides.
- Les **N**-glycosides.
- Les **C**-glycosides.



La présence d'un fragment glycosidique dans une substance est parfois cruciale pour son activité, dans d'autres cas, la glycosylation n'améliore que les paramètres pharmacocinétiques des composés respectifs par exemple la circulation, l'élimination et les concentrations dans les fluides corporels⁴. Actuellement, de nombreux médicaments connus possèdent dans leurs structures une partie glycosidique. Tels que : **zanamivir**⁵ (antiviral), **Acarbose**⁶ (antidiabétique), **Héparine**⁷ (Anticoagulant), ou encore, **Topiramate**⁸ (Antiépileptique).

¹ T. Wang & A. V. Demchenko. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4934-4950.

² M. A. Wolfert & G. J. Boons. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 776-784.

³ D. C. Baker. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13968-13969.

⁴ V. Kren & L. Martinkova. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1303-1328.

⁵ J.J. Shie, J. M. Fang, P. T. Lai, W. H. Wen, S. Y. Wang, Y-S. E. Cheng, K-C. Tsai, A-S. Yang & C. H. Wong. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17959-17965.

⁶ G. Oboh, O. B. Ogunsuyi, M. D. Ogunbadejo & S. A. Adefegha. *J. Food. Org. Anal.* **2016**, *24*, 627-634.

⁷ J. C. Lee, X. A. Lu, S. S. Kulkarni, Y. S. Wen & S. C. Hung. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 476-477.

⁸ A. Miriam, M. Alho & N. D'Accorso. *ARKIVOC.* **2011**, *7*, 136-148.

Cette partie glycosidique est aussi retrouvée dans les polyphénols glycosidés^{9,10,11} Comme l'**Orientin** (Antioxydant), dans les glycosides de stéroïdes et terpénoïdes^{12,13}, tel que le**Teniposide** (anti-cancéreux), etc^{14,15,16,17} (**Schéma 1**).

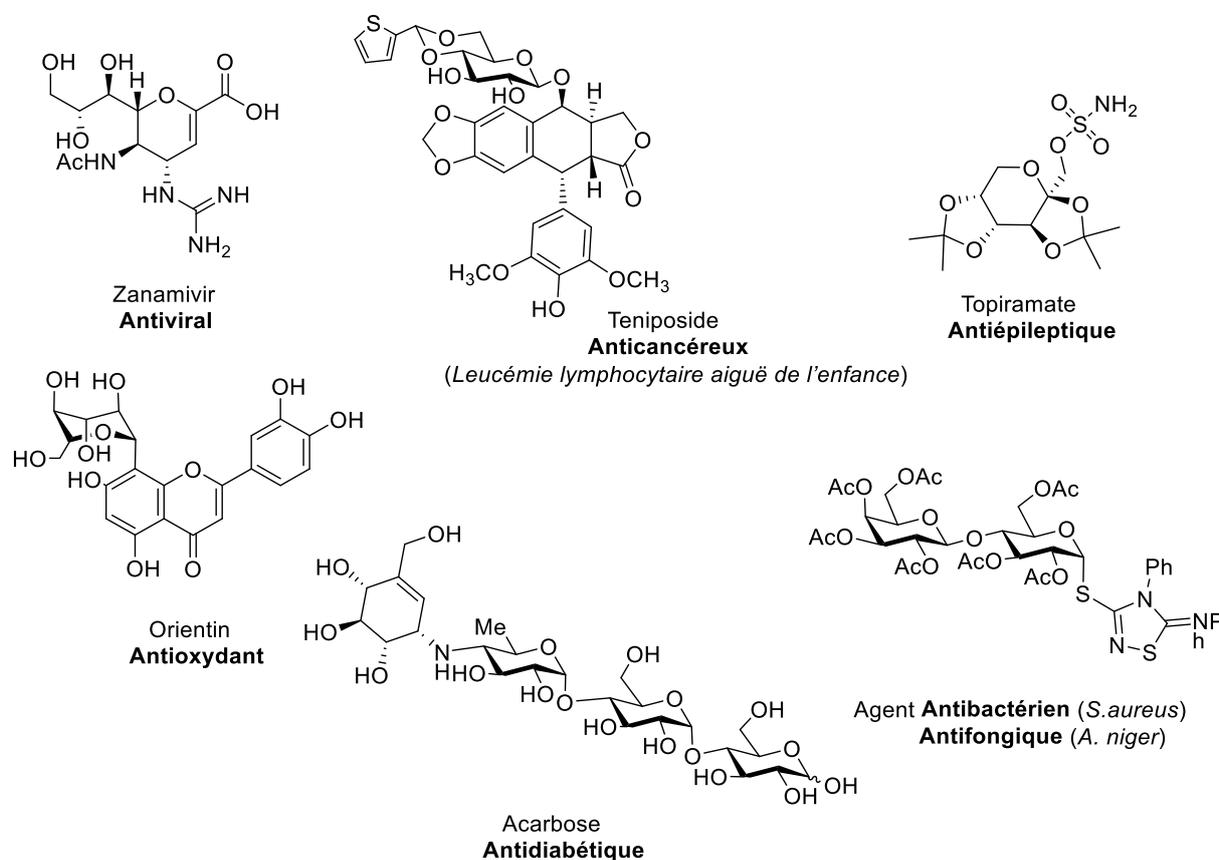


Schéma 1 : Exemples de glycosides à intérêt biologique

Au vue de l'importance et la variété d'applications des glycosides, nous nous sommes intéressés au cours de ce projet, à l'élaboration de nouvelles synthèses métallo-catalysées, rapides et respectueuses de l'environnement, afin d'accéder à une chimiothèque d'hétérosides inédite potentiellement bioactifs.

Ce travail de thèse comporte trois chapitres, résumés comme suit :

- Le **chapitre I** porte sur une réaction de glycosylation innovante et peu onéreuse, permettant la formation de divers esters glycosidiques (**O-glycosides**) avec un parfait contrôle de la stéréosélectivité *via* des couplages cuprocatalysés, entre des thiosucres et des acides carboxyliques. Le procédé est basé sur l'inversion de la réactivité des thiosucres (partenaires électrophiles) dans une réaction de glycosylation en présence d'acides carboxyliques.

⁹ M. Nassa, E. S. Aboutabl, D. Eskander, M. Grace, E. D. EL-Khrisy & A. Sleem. *Pharmacogn. Res.* **2013**, 5, 17-21.

¹⁰ J. Xiao. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2015**, 57, 1874-1905.

¹¹ K. Y. Lam, A. P. K. Ling, R. Y. Koh, Y. P. Wong & Y. H. Say. *Adv. Pharmacol. Sci.* **2016**, 1-9.

¹² C. S. Cheng, J. Wang, J. Chen, K. T. Kuo, J. Tang, H. Gao, L. Chen, Z. Chen & Z. Meng. *Cancer Cell Int.* **2019**, 19, 92-119.

¹³ S. H. Taleb-Contini, M. J. Salvador, E. Watanabe, I. Y. Ito & D. C. R. de Oliveira. *Rev. Bra. Cienc. Farm.* **2003**, 39, 403-408.

¹⁴ V. Kren & L. Martinkova. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1303-1328.

¹⁵ P.H. Seeberger & D. B. Werz. *Nature.* **2007**, 446, 1046-1051.

¹⁶ L. Cipolla, A. C. Araújo, D. Bini, L. Gabrielli, L. Russo & N. Shaikh. *Expert. Opin. Drug. Discov.* **2010**, 5, 721-737.

¹⁷ D. V. Mangte & S. P. Deshmukh. *Heteroatom. Chem.* **2006**, 18, 390-392.

- Le **chapitre II** décrit une méthode originale de couplage palladocatalysé selon la réaction de Buchwald-Hartwig-Miyatake, entre les thiosucres et les trifluorométhyl-sulfoximines iodées. Au cours de cette étude nous avons réussi à combiner les deux motifs thiosucre et trifluorométhyl-sulfoximine au sein de la même structure chimique. Cette méthode nous a permis d'accéder à une petite bibliothèque de CF₃-sulfoximine thioglycosides.

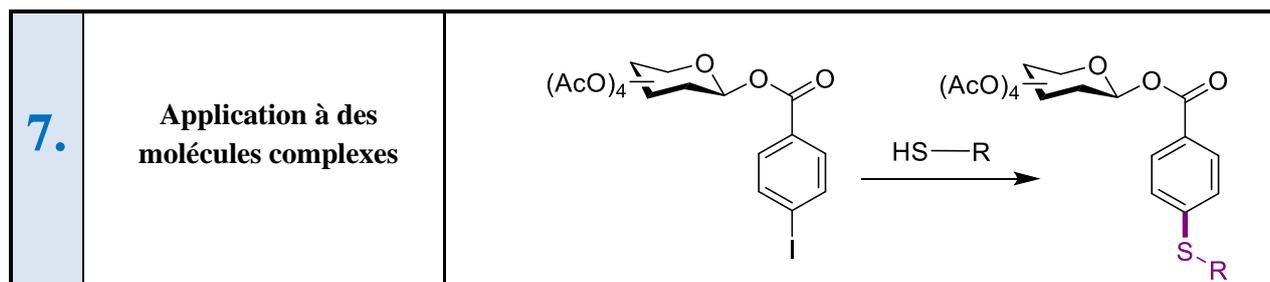
Ce chapitre contiendra une partie théorique sur les sulfoximines, afin de comprendre l'intérêt qui nous a motivé à s'intéresser à ce type de molécules et à leurs couplages aux thiosucres. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr. Emmanuel Magnier, à l'institut Lavoisier, UVSQ (Université de Versailles).

- **Le chapitre III** : au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés au motif azobenzène largement utilisé en « chemical biology » pour comprendre les mécanismes dynamiques de biomolécules. En effet, moduler la géométrie « *Z* » versus « *E* » de ce motif est considéré comme une stratégie de choix pour contrôler les mouvements de biomolécules. Durant ce travail, nous avons synthétisé une série d'azobenzènes hydrosolubles en introduisant plusieurs motifs thiosucres sur le squelette azobenzène. Des études physicochimiques ont été réalisées pour évaluer l'impact du sucre de sa position sur les propriétés photophysiques. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Pr. Delphine Joseph, UMR BioCIS, Université Paris Saclay.

I. Chapitre I : Synthèses des esters glycosidiques

Dans ce chapitre, nous aborderons :

1.	La glycosylation et ses méthodes	$(R_1O)_n \text{---} \text{C}_1\text{OH} \xrightarrow{?} (R_1O)_n \text{---} \text{C}_1\text{OR}$
2.	Glycosides esters : <ul style="list-style-type: none"> • Intérêt • Méthodes de synthèse 	$(R_1O)_n \text{---} \text{C}_1\text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{R}$
3.	Réaction nouvelle de O-glycosylation	$(R_1O)_n \text{---} \text{C}_1\text{SH} \xrightarrow{?} (R_1O)_n \text{---} \text{C}_1\text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{R}$
4.	Synthèse des sucres de départ	$(R_1O)_n \text{---} \text{C}_1\text{SH}$
5.	Mise au point des conditions de couplage entre le 1-β D-thioglucopyranose tétra-acétylés et l'acide benzoïque	$(AcO)_4 \text{---} \text{C}_1\text{SH} \xrightarrow[\text{HO-C(=O)-C}_6\text{H}_5]{\text{Conditions ?}} (AcO)_4 \text{---} \text{C}_1\text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$
6.	Champ d'application de la méthode	$(R_1O)_4 \text{---} \text{C}_1\text{SH} \xrightarrow[\text{HO-C(=O)-R}]{?} (R_1O)_4 \text{---} \text{C}_1\text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{R}$



1.1. Introduction

La **glycosylation** est une réaction de couplage qui a lieu à la position anomère d'un saccharide, appelé donneur, et d'une autre molécule, appelée accepteur, avec le produit de la réaction appelé glycoside¹⁸. L'accepteur de glycosyle (nucléophile) attaque le centre anomérique d'un donneur de glycosyle (électrophile) pour former une liaison glycosidique. Dans une synthèse type de glycosylation, un donneur comporte un substituant électronégatif en position **anomérique** qui est généralement transformé en bon groupement partant par l'action d'un promoteur. Deux formes anomères peuvent se former lors de la réaction de glycosylation : leurs appellations s'établissent en fonction de la configuration du carbone anomérique, cela implique que dans la conformation chaise la plus stable, le groupement porté par le carbone C1 peut être :

- En position axiale : anomère α (1,2 Cis).
- En position équatoriale : anomère β (1,2 Trans).(**Schéma 2**).

Les paramètres influençant la stéréosélectivité de la réaction de glycosylation sont nombreux : la température, la nature du solvant, la pression, l'utilisation d'un type particulier de promoteur ou encore le choix des groupements protecteurs.

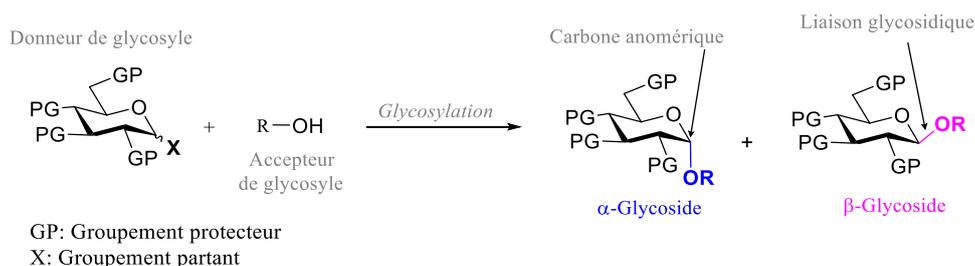


Schéma 2 : Synthèse générale de glycosylation

Il existe différentes stratégies permettant l'accès aux glycosides, les plus connues seront détaillées dans la section qui suit :

¹⁸ A. M. Downey & M. Hocek. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1239-1279.

Méthode de Fischer

La méthode de Fischer, découverte en 1893, permet la synthèse d'un mélange des produits acétals **1b** et **1c** à partir de sucres libres. La réaction est chauffée à reflux dans le méthanol et nécessite une catalyse acide (HCl)¹⁹ (**Schéma 3**).

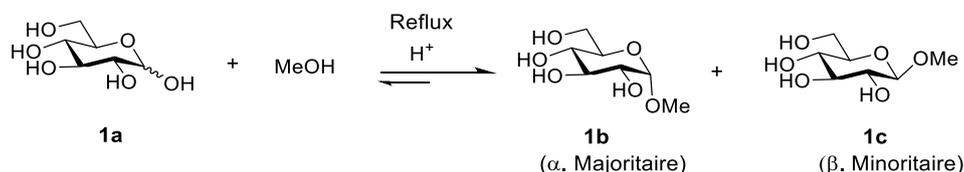


Schéma 3 : Réaction de E. Fischer

Mécanistiquement, le processus de la glycosylation de Fischer, produit initialement de manière prédominante les furanosides en tant que produits cinétiques et ce n'est qu'après un temps de réaction prolongé que l'équilibre se déplace vers les pyranosides thermodynamiquement plus stables²⁰ (**Schéma 4**).

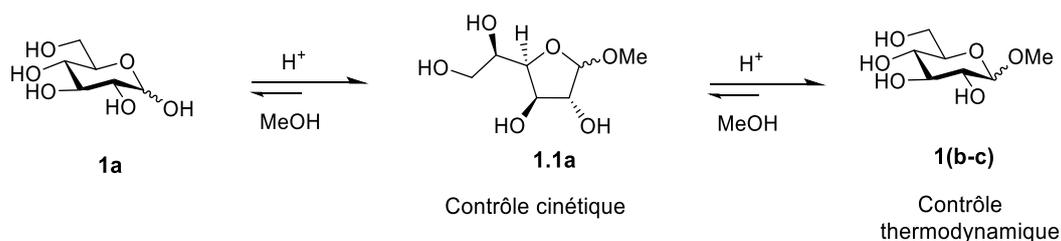


Schéma 4 : La glycosylation de Fischer

Cette méthode de glycosylation, qui reste simple à mettre en œuvre, reste peu appliquée à cause de sa faible stéréosélectivité.

Méthode de Koenigs-Knorr

Découverte en 1901, la réaction de Koenigs-Knorr permet la formation d'une liaison glycosidique à température ambiante, en employant le produit bromé **2a** comme donneur de glycosyle, un alcool comme accepteur et souvent des sels de métaux lourds (AgOTf, Hg(CN)₂ ou HgBr₂) comme promoteurs, conduisant à la synthèse exclusive du β -glycoside²¹ (**Schéma 5**)²².

¹⁹ L. F. Bornaghi & S. A. Poulsen. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3485-3488.

²⁰ J. Aronow, C. Stanetty, I. R. Baxendale & M. D. Mihovilovic. *Monatsh. Chem.* **2019**, 150, 11-19..

²¹ Z. Wimmer, L. Pechova & D. Saman. *Molecules.* **2004**, 9, 902-912.

²² K. Igarashi. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1977**, 34, 243-283.

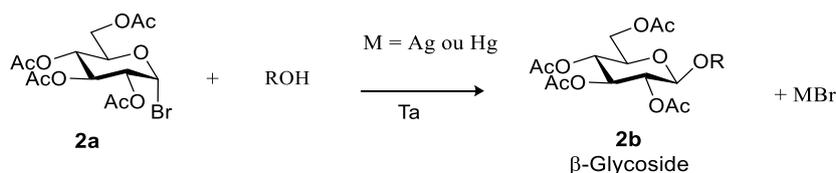
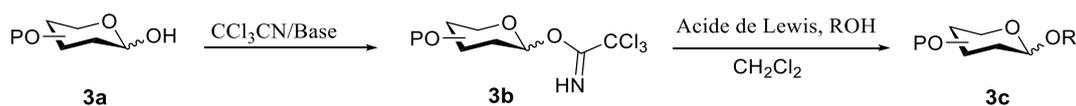


Schéma 5 : Réaction de Koenigs-Knorr

Bien que cette méthode soit la plus développée pour la synthèse de glycosides, elle nécessite l'utilisation d'une quantité excessive de sels métalliques.

Méthode des trichloroacétimidates (Schmidt)

Plus récemment, en 1980, l'équipe de Schmidt²³ a développé une méthode basée sur une glycosylation catalysée par un acide de Lewis et utilisant les trichloroacétimidates comme donneurs de glycosyle. Dans cette méthode, le glycosyltrichloroacétimide **3b** peut être simplement préparé par traitement d'un sucre hydroxylé avec du trichloroacétonitrile en présence d'une base, telle que DBU, K₂CO₃, Cs₂CO₃ ou NaH (**Schéma 6**).



P: groupement protecteur
R: Alkyl, Carbohydrate
Acide de Lewis: TMSOTf, BF₃.Et₂O

Schéma 6 : Réaction de Schmidt

La stéréosélectivité de cette réaction, dépend du donneur de glycosyle employé, à savoir que le donneur α conduit à la formation du β -glycoside et le donneur β conduit au α -glycoside, impliquant une réaction de type SN₂, avec inversion de configuration.

Autre méthodes de glycosylation

On retrouve d'autres groupements activants, utilisés dans les réactions de glycosylation, comme les glycosyles phosphates²⁴, les glycosyles phosphites²⁵, les thioglycosides²⁶ et les glycosyles sulfoxides²⁷ (**Schéma 7**).

²³ a. R. R. Schmidt & J. Michel. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731-732. b. Schmidt Glycosylation. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. **2010**. 2503-2510.

²⁴ S. Hashimoto, T. Honda & S. Ikegami. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, *11*, 685-687.

²⁵ H. Kondo, Y. Ichikawa & C. H. Wong. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748-8750.

²⁶ R. J. Ferrier, R. W. Hay & N. Vethaviasar. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61.

²⁷ J. Gildersleeve, R. A. Pascal & D. Kahne. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5961-5969.

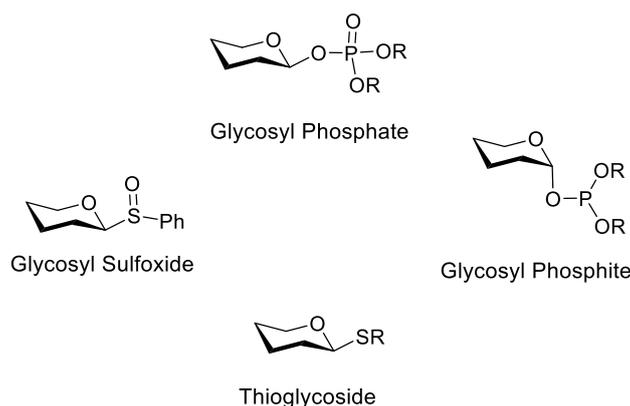


Schéma 7 : Exemples de glycosides activés utilisés pour la formation de glycosides.

I.2. Les glycosides esters

I.2.1. Intérêts

Les esters glycosidiques, qui forment une famille importantes des glycosides sont présents dans divers produits naturels bioactifs tels que le **phyllanthoside A**²⁸, connu pour ses propriétés antitumorales, le (-)-**strictinin 1**²⁹ possédant des activités antiallergiques et immunostimulantes, ou encore le **QS-21A**, adjuvant très prometteur dans l'augmentation de la réponse immunitaire pour le traitement de divers maladies (HIV-1, cancer du sein et du poumon, paludisme)³⁰. Ils sont aussi reconnus pour leur effet antioxydant³¹, d'agent édulcorant³² ou encore de surfactant³³.

De plus, il a été démontré qu'un certain nombre de médicaments contenant des acides carboxyliques étaient principalement métabolisés par les **β -1-acyl glucuronides**.³⁴ Plusieurs **β -1-acyl glucuronides** et **glucosides** ont également été identifiés comme métabolites des acides biliaries et marqueurs biologiques importants pour les patients atteints de maladies hépatiques³⁵. Plus récemment encore, des **esters lipidiques mannosamine (Ac4ManNAz)**³⁶ ont démontré une bonne efficacité de marquage de cellules métaboliques (**Schéma 8**).

²⁸ G. Powis & D. J. Moore. *J Chromatograph.* **1985**, 342, 129-134.

²⁹ N. Michihata, Y. Kaneko, Y. Kasai, K. Tanigawa, T. Hirokane, S. Higasa & H. Yamada. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4319-4328.

³⁰ Y. J. Kim, P. Wang, M. Navarro-Villalobos, B. D. Rohde, J. M. DerryBerry & D. Y. Gin. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11906-11915.

³¹ Y. Shimotori, M. Hoshi, Y. Osawa & T. Miyakoshi. *Heterocycl. Commun.* **2017**, 23, 213-223.

³² S. Ceunen & J. M. C. Geuns. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1201-1228.

³³ D. An & Z. Ye. *J. Dispers. Sci. Technol.* **2016**, 38, 1181-1186.

³⁴ A. V. Stachulski, J. R. Harding, J. C. Lindon, J. L. Maggs, B. K. Park & I. D. Wilson. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6931-6945.

³⁵ H. Wietholtz, H. U. Marschall, R. Reuschenbach, H. Matern & S. Matern. *Hepatology.* **1991**, 13, 656-662.

³⁶ L. Shen & K. Cai, J. Yu & J. Cheng. *Bioconjugate Chem.* **2019**, 30, 2317-2322.

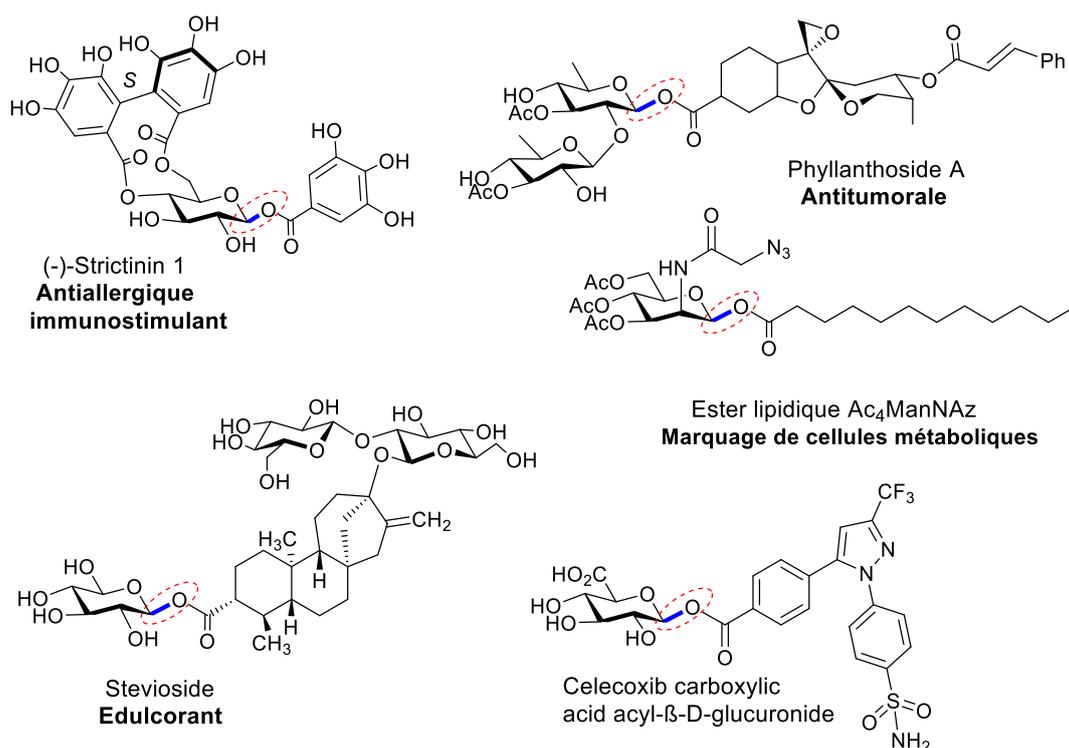


Schéma 8: Exemples de produits naturels et de composés bioactifs portant un fragment ester glycosidique.

Par ailleurs, la glycoacylation a été largement utilisée dans la stratégie de ciblage sélectif de cellules tumorales par l'effet **Warburg**.³⁷ De nombreux exemples de médicaments conjugués au glucose ont fait l'objet d'une évaluation préclinique ou clinique tels que : **Paclitaxel**³⁸ et **Chlorambucil**³⁹ (Schéma 9).

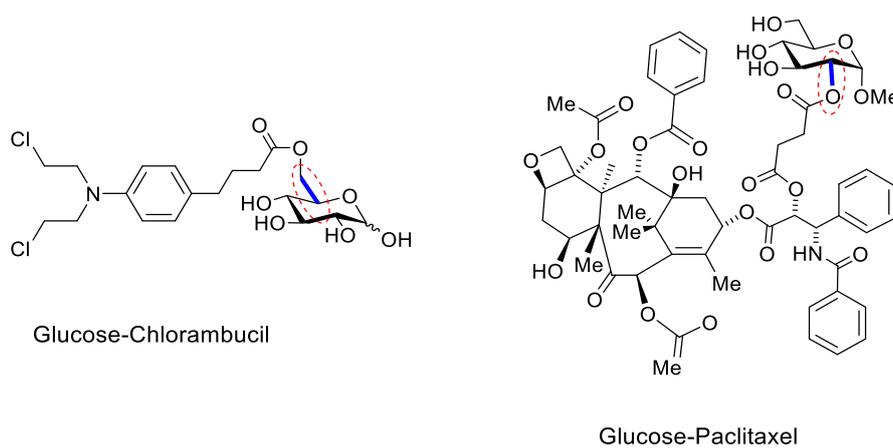


Schéma 9: Exemples de médicaments conjugués au glucose

³⁸ E. C. Calvaresi & P. J. Hergenrother. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2319-2333.

³⁹ C. Granchi & F. Minutolo. *Chem Med Chem.* **2012**, 7, 1318-1350.

I.2.2. Méthodes de synthèses des glycosides esters

Bien que de nombreux types d'esters glycosidiques soient présents dans la nature, leur synthèse chimique a été problématique, car ces composés sont beaucoup plus labiles que les éthers glycosidiques⁴⁰. Ainsi, malgré les effets diversifiés dont font preuve les esters glycosidiques, il n'existe malheureusement pas à ce jour, de méthode d'acylation stéréosélective générale de ces composés. Les méthodes utilisées pour la formation des glycosides esters sont habituellement basées sur des réactions entre des dérivés d'acides benzoïques et des sucres lactols via des réactions d'estérification.

On retrouve dans la littérature, quelques procédures permettant la formation des glycosyles esters. Certains de ces exemples seront cités dans la section qui suit :

- La réaction de **Schmidt**, basée sur le couplage des trichloroacétimide à des acides carboxyliques, permet la formation des glycosides esters correspondants. Comme décrit par l'équipe de Spring en 2008⁴¹ ou encore par Shepartz en 2013⁴² (**Schéma 10, voie A**).
- La méthode de **Mitsunobu** est aussi utilisée dans la synthèse des esters glycosidiques, par activation du groupe acide carboxylique^{43,44} (**Schéma 10, voie B**).
- Une réaction d'**acylation** d'allyl glucuronate avec des acides carboxyliques catalysés par HATU permet la synthèse d'acyl-glucurononides⁴⁵. Une déprotection catalitique avec Pd (PPh₃)₄ en présence de morpholine est nécessaire à la génération des produits souhaités (**Schéma 10, voie C**).

Bien que ces méthodes soient faciles à mettre en œuvre, elles génèrent le plus souvent un mélange d'anomères, nécessitant ainsi des purifications supplémentaires pour la séparation des deux anomères α et β formés.

On retrouve aussi, des stratégies stéréosélectives, telles que :

- La glycosylation d'acides carboxyliques activés par des catalyseurs Ag *via* la réaction de **Koenigs-Knorr**⁴⁶. La réaction se déroule dans des conditions douces et permet la synthèse des β -glycosylesters exclusifs avec de bons rendements (**Schéma 10, voie D**).
- Plus récemment, l'équipe de **Walkzak**, a développé une méthode de glycosylation oxydative entre des glycosyles stannanes et des acides carboxyliques et nécessitant la présence d'un groupement OH en position C₂ sur la partie sucre. Cette réaction, qui est catalysée au CuCl entraîne la formation d'une liaison C-O avec des sélectivités

⁴⁰ K. Matsuo, K. Nishikawa & M. Shindo. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5688-5692.

⁴¹ X. Su, D. S. Surry, R. J. Spandl & D. R. Spring. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2593-2596.

⁴² N. D. Gould, C. L. Allen, B. C. Nam, A. Schepartz & S. J. Miller. *Carbohydr. Res.* **2013**, 382, 36-42.

⁴³ Le protocole de Mitsunobu, est connu principalement pour la réaction d'alcools et d'acides carboxyliques en présence d'azodicarboxylate de diéthyle (DIAD) et de triphénylphosphine (PPh₃) pour donner les esters correspondants. Réf : O. Mitsunobu, M. Yamada & T. Mukaiyama. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1967**, 40, 935-939.

⁴⁴ a. A. B. Smith, K. J. Halc & R. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5813-5816. b. J. Hain, P. Rollin, W. Klaffke & T. K. Lindhorst. *Beilstein J Org Chem.* **2018**, 14, 1619-1636.

⁴⁵ J. A. Perrie, J. R. Harding, D. W. Holt, A. Johnston, P. Meath & A. V. Stachulski. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2591-2594.

⁴⁶ Y. Cui, M. Xu, W. Yao & J. Mao. *Carbohydr. Res.* **2015**, 407, 51-54.

anomériques exclusives⁴⁷ (**Schéma 10, voie E**). Cependant cette méthode requiert des dérivés de l'étain souvent connus étant toxiques.

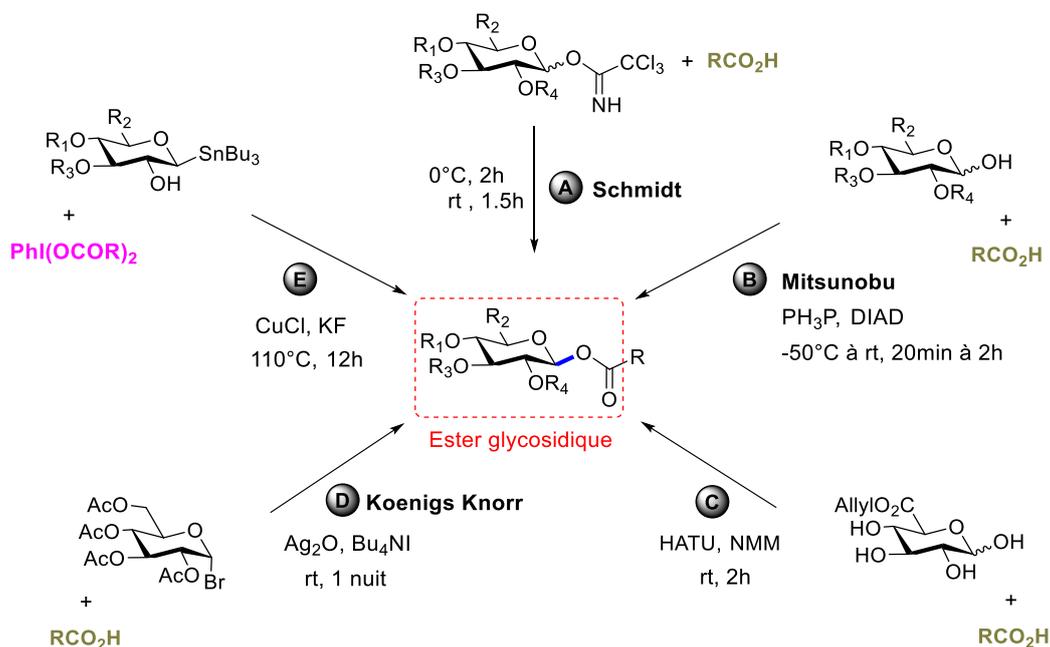


Schéma 10 : Différentes stratégies permettant l'accès aux glycosides esters.

Ainsi, le développement de nouvelles réactions de glycosylation sélectives et possédant une large tolérance aux groupements fonctionnels reste un défi à relever dans le domaine de la glycochimie. Dans ce contexte, le but du projet est de développer une nouvelle méthode innovante, basée sur l'utilisation des thiosucres comme partenaires électrophiles dans des couplages organométalliques afin de créer des liaisons glycosidiques de type C-O avec un parfait contrôle de la stéréosélectivité.

I.2.3. Découverte d'une nouvelle réaction de O-glycosylation métallocatalysée

Genèse de l'étude : Au cours des précédents travaux réalisés au sein de l'équipe, une nouvelle voie d'accès aux thioglycosides par une réaction de C-H activation a été développée⁴⁸. La réaction est basée sur la formation d'une liaison C(sp²)-S en employant la 8-aminoquinoléine comme groupe directeur et le Cu (OAc)₂·H₂O comme catalyseur (**Schéma 11**). Divers benzamides **4a-1** et de thiosucres ont pu être couplés avec succès via une réaction de thioarylation conduisant à une large gamme de thioglycosides avec des rendements variants entre **25** et **98%**.

⁴⁷ T. Yang, F. Zhu & M. A. Walczak. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 3650-3659.

⁴⁸ A. Chabrier, A. Bruneau, S. Benmahdjoub, B. Benmerad, S. Belaid, J. D. Brion, M. Alami & S. Messaoudi. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 15006-15010.

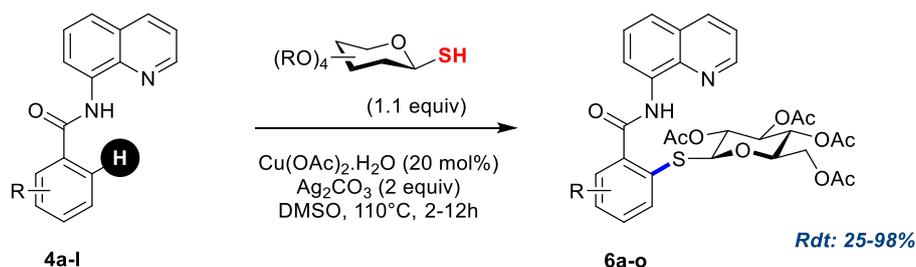


Schéma 11: Thioglycosylation dirigée des liaisons C(sp²)H mise au point par l'équipe du laboratoire.

Durant la continuité de ces travaux, nous avons souhaité examiner la faisabilité de la même stratégie avec une liaison C(sp³)-H (**Schéma 12**). Le résultat attendu, consistait à former un thioglycoside à partir du substrat **4g** et du 1-thio-β-D-glucopyranose tétraacétylé **88** en présence de benzoate de sodium **7a** en tant qu'additif et de carbonate d'argent, dans l' α,α,α trifluorotoluène (TFT). L'essai effectué n'a malheureusement pas permis d'isoler le produit souhaité, en revanche un produit inattendu (**8a**) a été obtenu avec un rendement de **10%** (**Schéma 12**).

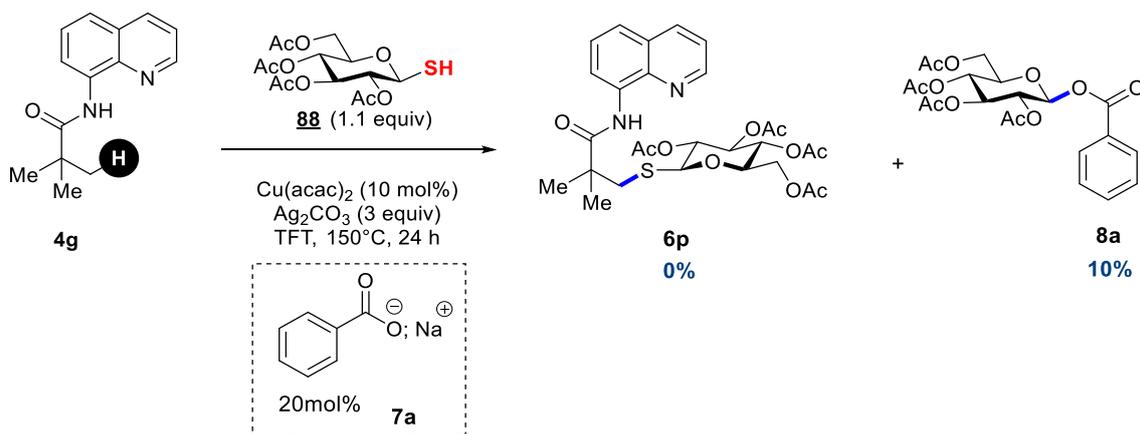


Schéma 12: Réaction de O-glycosylation inattendue.

Des études plus approfondies ont été réalisées afin de confirmer la structure du produit obtenu, telles que la RMN en deux dimensions (¹H et ¹³C), la spectrométrie de masse (ESI, APCI, et MALDI-TOF) ainsi qu'une analyse cristallographique par rayons X (**Figure1**). Toutes ces analyses se sont entendues pour affirmer la formation de ce produit imprévu.

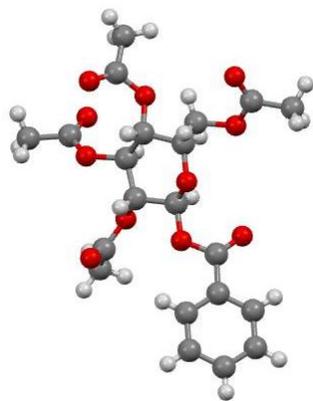


Figure1: Analyse cristallographique par rayon X du produit **8a**.

La répétition de la réaction, impliquant cette fois ci seulement le benzoate de sodium (1 equiv) et le thiosucre, a finalement conduit au même produit **8a** lorsque le Co(acac)₂ a été utilisé en tant que catalyseur. La réaction a été par la suite examinée et améliorée par une doctorante (Amélie Chabrier) et a permis de synthétiser plus d'une vingtaine de glycosides esters avec des rendements variant entre **30** et **83%** (Schéma 13).

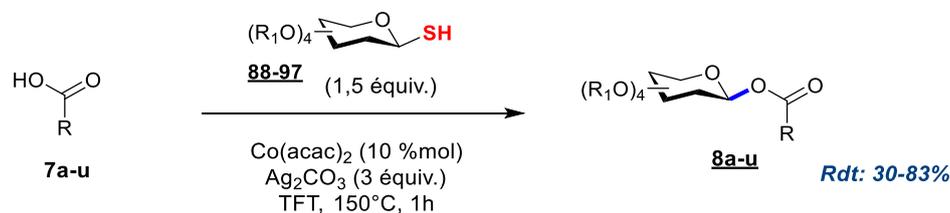


Schéma 13: Méthode de synthèse des glycosides esters développée par le laboratoire. En se basant sur les travaux récemment réalisés par le laboratoire, nous nous sommes intéressés à cette nouvelle méthode permettant la formation d'esters glycosylés à partir de thiosucres et d'acides carboxyliques.

1.3. Synthèse des substrats de départ

La synthèse des thiosucres de départ est bien décrite dans la littérature, une méthode en trois étapes⁴⁹, nous a permis de former divers substrats comme : le 1-thio-β-D-glucopyranose tétraacétylé, le 1-thio-β-D-fucose triacétylé et le 1-thio-β-D-cellobiose peracétylé.

La stratégie se déroule tout d'abord, par la bromation de l'ose protégé de départ par l'acide bromique (33% dans acide acétique), pour donner le produit **1.1i** de configuration α. Par la suite, en présence de la thiourée, l'ose bromé est converti par substitution nucléophile en un sel d'isothiuronium **1.2i**, qui va finalement subir un clivage grâce au métabisulfite de sodium (Na₂S₂O₅) pour générer le thiosucre final de configuration β (Schéma 14).

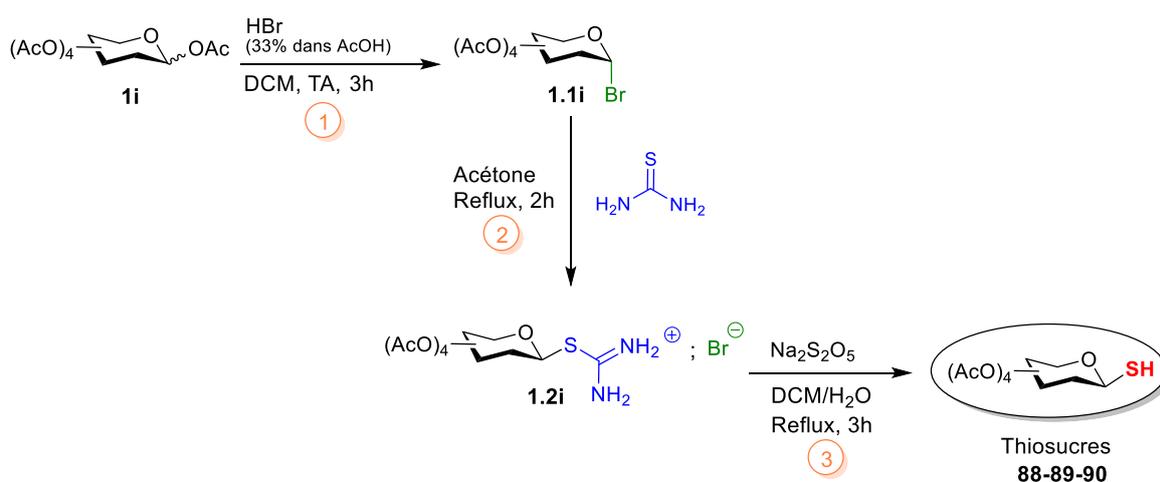
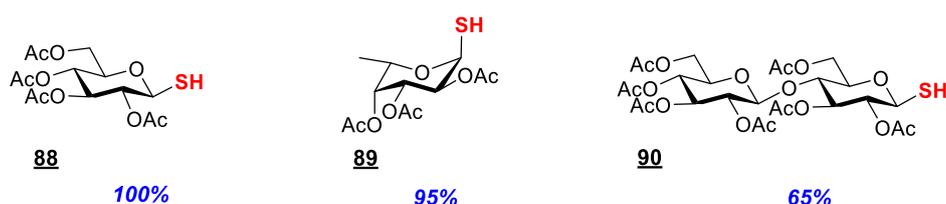


Schéma 14: Stratégie n°1 de la synthèse des matières premières.

⁴⁹ A. Bruneau, M. Roche, A. Hamze, J. D. Brion, M. Alami & S. Messaoudi. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8375-8379.

Cette stratégie nous a permis de générer trois substrats avec d'excellents rendements :



Pour la synthèse du 1-thio- β -D-glucopyranose portant les groupements méthyliques **91**, nous nous sommes basé sur une autre méthode, consistant dans un premier temps à coupler deux molécules du 1-thio- β -D-glucopyranose tétraacétylé **88** pour former le disulfure **5a.1**, par la suite des étapes de déprotection/protection⁵⁰ ont eu lieu et finalement un clivage du disulfure nous a permis d'obtenir un thiosucre différemment substitué (**Schéma 15**).

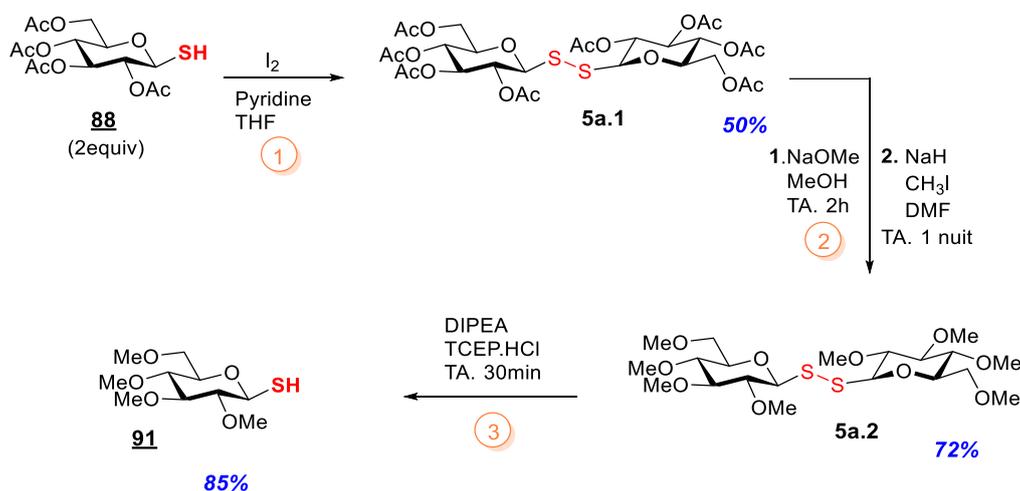


Schéma 15: Stratégie n°2 de la synthèse des matières premières.

Remarque : La synthèse des thiosucres est réalisée régulièrement au sein du laboratoire, de ce fait, nous avons pu utiliser d'autres thiosucres qui ont été synthétisés précédemment par d'autres doctorants, tels que le thiogalactose et le thiomaltotriose.

1.4. Mise au point des conditions réactionnelles

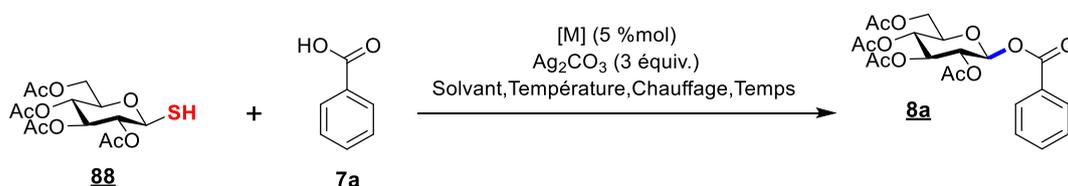
Une fois les matières premières synthétisées, nous nous sommes intéressé aux conditions opératoires établies précédemment, et particulièrement au catalyseur utilisé lors du couplage. Le cobalt étant connu pour ces effets néfastes et coûteux, nous avons envisagé d'employer un métal beaucoup moins nocif et peu cher : Le **cuivre (Cu)**, tout en gardant en place les autres

⁵⁰ N. Probst, G. Grelier, S. Dahaoui, M. Alami, V. Gandon & S. Messaoudi. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7781-7786.

conditions opératoires. Cet essai (tableau 1, entrée 1) nous a permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement de **84%** en divisant la quantité du catalyseur mis en jeu par deux (**5%** au lieu de **10%**). Dans un deuxième temps, nous avons tenté de remplacer le solvant TFT par le toluène, mais le rendement du produit attendu s'est révélé légèrement inférieur (70%, entrée 2). L'essai avec un solvant vert (glycérol) n'a donné aucun résultat positif (0%).

Afin de réduire le temps de réaction, nous avons testé l'activation aux micro-ondes. A notre grande joie, la réaction a permis d'obtenir le produit souhaité avec un rendement de **74%** en réduisant le temps de réaction à **15 minutes (entrée 3)**. Une fois le temps de réaction établie, la température a été étudiée et nous avons pu réduire cette dernière à **130°C (entrée 6)**. Une fois tous ces paramètres étudiés, nous avons pu définir les conditions optimales de réaction (**entrée 6**), qui sont :

1.5 équivalent du 1-thio-β-D-glucopyranose tétraacétylé **88** + **1** équivalent de l'acide carboxylique **7a**, auxquels sont rajoutés **3** équivalents du carbonate d'argent ainsi que **5%** du catalyseur **Cu (acac)₂** dans **[0.1M]** de TFT. La réaction est par la suite agitée à **130°C** pendant **15 minutes**, sous irradiation **micro-ondes (Tableau 1)**.



Essai	[M]	Solvant	Mode de chauffage	Température	Temps	Rendement %
1	Cu(acac) ₂	TFT	Chauffage classique	150°C	1h	84%
2	Cu(acac) ₂	Toluène	Chauffage classique	150°C	1h	70%
3	Cu(acac) ₂	TFT	Micro-ondes	150°C	15min	74%
4	Cu(acac) ₂	TFT	Micro-ondes	150°C	7min	74%
5	Cu(acac) ₂	TFT	Micro-ondes	120°C	15min	59%
6	Cu(acac)₂	TFT	Micro-ondes	130°C	15min	75%
7	Cu(acac) ₂	TFT	Chauffage classique	130°C	1h	45%
8	Cu(OAc) ₂	TFT	Micro-ondes	130°C	7min	56%
9	Cu(acac) ₂	Glycérol	Micro-ondes	130°C	15min	0%

Tableau 1: Optimisation des conditions de synthèse des esters glycosylés.

I.5. Champ d'application de la méthode de glycosylation

Une fois les conditions optimales mises au point, nous avons étendu ce couplage en faisant varier les deux partenaires :

I.5.1. Application à divers acides carboxyliques

Dans un premier temps et en gardant le 1-thio- β -D-glucopyranose tétraacétylé **88** comme réactif de départ, nous avons fait varier les acides carboxyliques commerciaux. En employant des substrats de type benzoïque, substitués avec des groupements donneurs et attracteurs, mono et di substitués mais aussi tri et tétra substitués (**Schéma 16**). Il est important de préciser que tous les produits obtenus sont de configuration β .

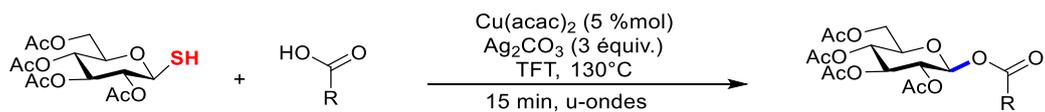
Les rendements obtenus mettent en évidence les effets des groupements portés par les molécules de départ, par exemple les acides substitués par des méthoxyles en position 2 - 2,6 et 2,5 correspondant aux produits **8b**, **8c** et **8d**, ont donné les meilleurs rendements allant de **70** à **85%**, dus sans doute aux effets donneurs mésomères des groupements. La chute du rendement à **53%** dans le cas du substrat substitué en 3, 4, 5 (**8e**) peut s'expliquer par le pouvoir coordinant des substituents triméthoxyles. Le substrat comportant une amine a quant à lui donné le produit **8f** avec un rendement de **48%**.

Comme illustré dans le **Schéma 16**, d'autres acides portants des groupements électro-attracteurs (halogènes) ont été testés et ont généré les produits (**8g** à **8n**) avec des rendements satisfaisants allant de **48** à **65%** (**exépté le composé 8m**). Le produit **8n**, très original, (comportant dans sa structure 3 atomes d'halogènes et une amine) a pu être formé avec un rendement de **54%**.

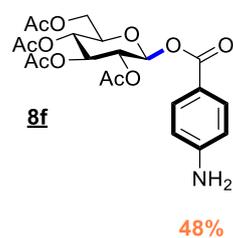
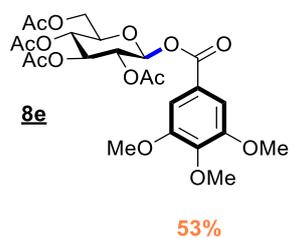
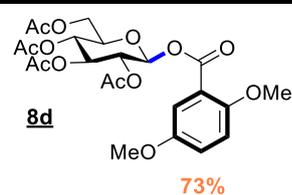
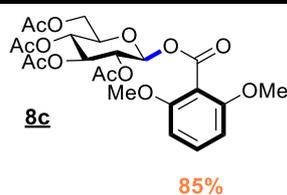
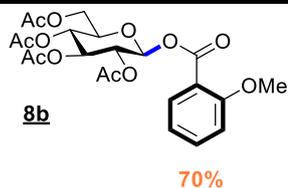
Le couplage fonctionne tout aussi bien avec d'autres groupements, comme les hétérocycles (thiophène **8o**, cyclopropylbenzène **8p**, benzofurane **8q** ou encore un second sucre **5r**), mais aussi avec un substrat portant une chaîne grasse **8s**. Les rendements restent très satisfaisants et vont de **55** à **82%**.

Finalement, nous avons mis en jeu un acide à effet thérapeutique, le **probénécide**, qui est utilisé dans le traitement de la goutte et l'hyperuricémie⁵¹. Le couplage de ce dernier avec le thiosucre a conduit à l'ester correspondant **8t** avec un rendement de **53%** (**Schéma 16**).

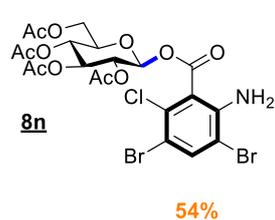
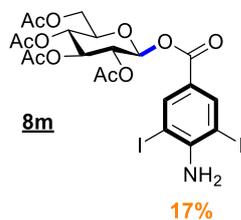
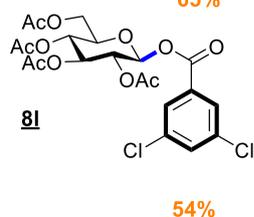
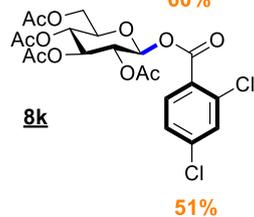
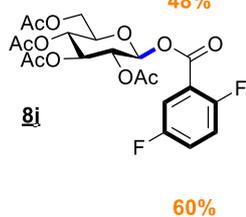
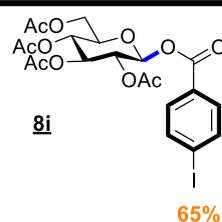
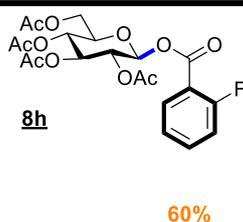
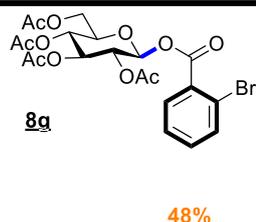
⁵¹ Hyperuricémie : Taux excessif d'acide urique dans le sérum sanguin.



Groupements électro-donneurs



Groupements électro-attracteurs



Autres groupements

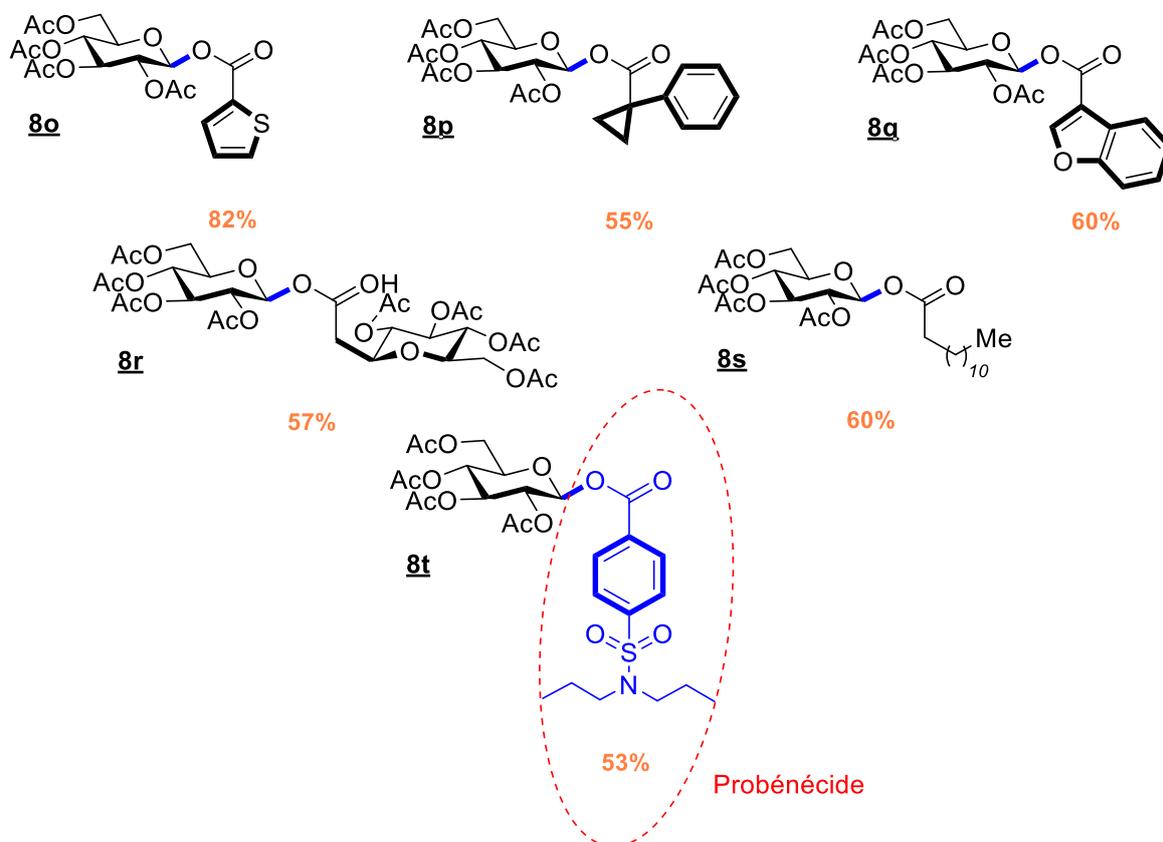


Schéma 16: Champ d'application de la méthode à divers acide carboxylique.

I.5.2. Application à divers thiosucres

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la variation du thiosucre de départ tout en gardant comme partenaire l'acide 2.6-diméthoxybenzoïque:

Nous avons d'une part testé ces conditions sur un thioglucose protégé sous forme de groupements méthoxyles. Ce dernier a montré une réactivité excellente lors du couplage à l'acide et a permis la formation du produit de couplage **8u** avec un rendement de **91%**. Cependant, il est à noter que ce composé est isolé sous forme d'un mélange de deux anomères α/β de 1:1. Ce résultat suggère que le mécanisme de ce couplage fait potentiellement intervenir le groupement protecteur en C2 du sucre.

D'autre part, les conditions opératoires ont été appliquées à d'autres mono-sucres, tel que le galactose (**92**) pour obtenir le composé **8v**, avec un rendement final de **71%** qui reste a priori un peu moins réactif que le glucose. Le fucose (**89**) quant à lui, a produit le composé correspondant **8w** avec un rendement de **65%**.

Finalement pour repousser les limites de cette réaction, nous avons employé un disaccharide, le cellobiose **90** puis un trisaccharide, le maltotriose **97**. Les produits de couplage **8x** et **8y** ont été obtenus avec des rendements satisfaisants de **53** et **42%** respectivement (**Schéma 17**).

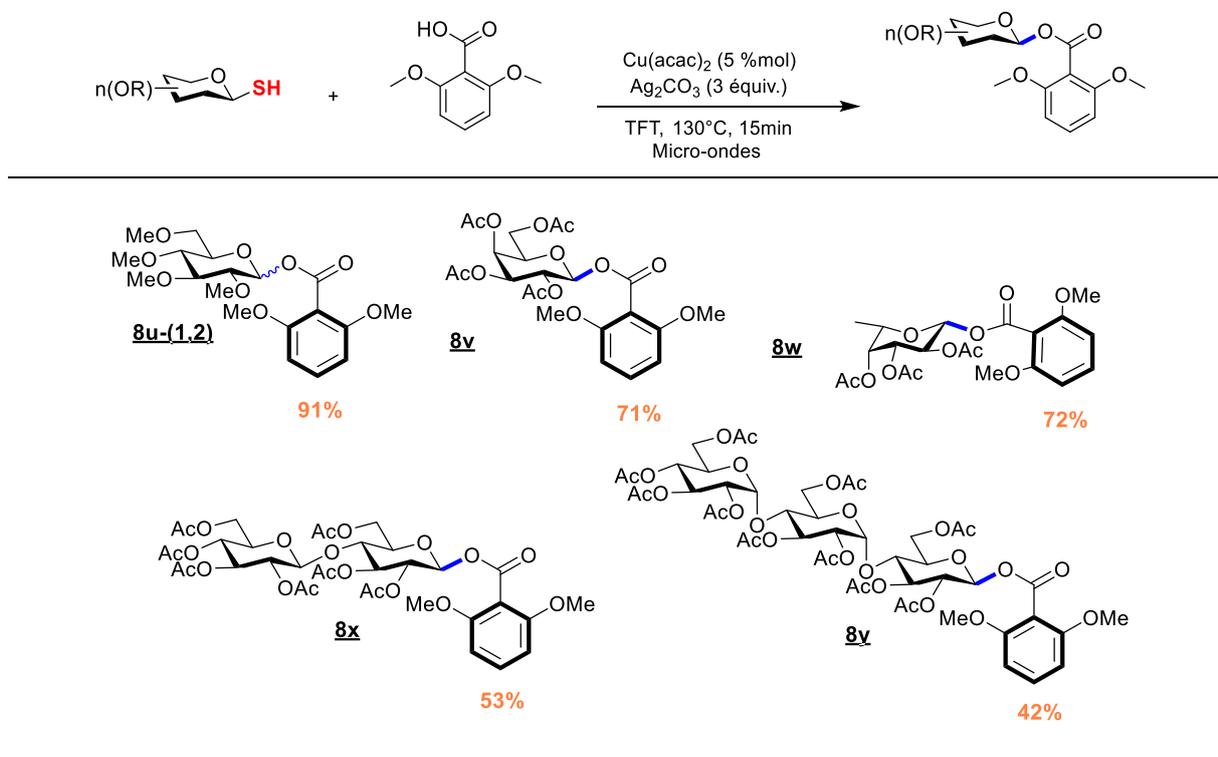


Schéma 17: Champ d'application de la méthode à différents thiosucres.

I.5.3. Application de la méthode à des molécules complexes

Afin de montrer la versatilité de cette réaction lorsque le substrat acide benzoïque possédant un halogène en position para est employé, nous avons envisagé de réaliser un second couplage sur la liaison C-X (ex. S-glycosylation via une réaction pallado-catalysé). Le composé **8i**, préalablement formé avec un rendement de 65%, a été utilisé pour la preuve du concept :

Deux produits ont été synthétisés avec succès, le composé di-glycosylé **9a** a été formé avec un excellent rendement de **99%**, en couplant notre produit O-glycosylé **8i** à un 1-thio-β-D-galactose tétraacétylé. La même approche a permis la synthèse du composé **9b** avec un rendement de **67%** lorsque la N-acétylcystéine (NAC)⁵² a été utilisée (**Schéma 18**).

⁵² a. K. De Andrade, F. Moura, J. dos Santos, O. de Araújo, J. de Farias Santos & M. Goulart. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 30269-30308.

b. G. Ribeiro, M. Roehrs, A. Bairro, A. Moro, M. Charão, F. Araújo, J. Valentini, M. Arbo, N. Brucker. R. Moresco, M. Leal, V. Morsh & S. C. Garcia. *Drug Chem Toxicol.* **2011**, *34*, 467-474.

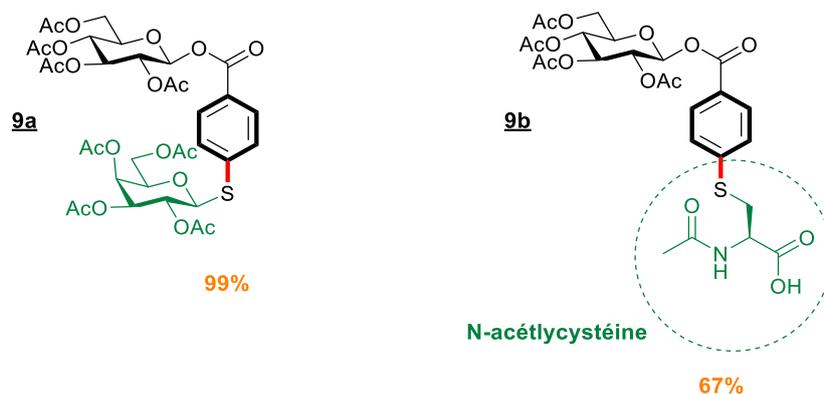
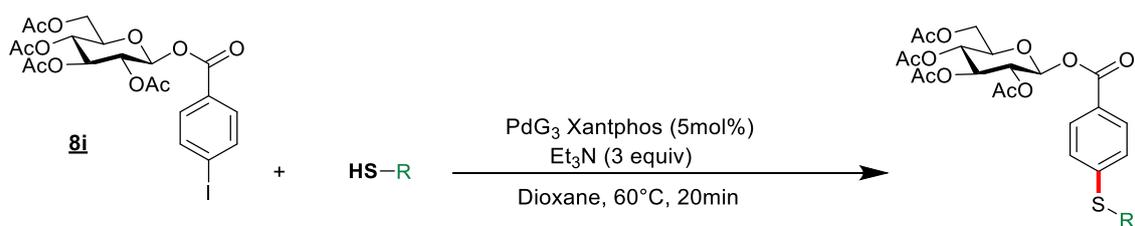


Schéma 18: Application à des molécules complexes.

[1.6. Etudes du mécanisme réactionnel](#)

Des études mécanistiques ont été menées afin de comprendre ce couplage inédit entre deux nucléophiles : un thiosucres et un acide carboxylique.

Les études se sont portées sur 3 points différents :

- *Un test visant à confirmer les deux réactifs réagissant lors du couplage.*
- *Les analyses LC-MS afin d'identifier les différentes espèces présentes durant la réaction.*
- *Mécanisme réactionnel probable selon la littérature.*

Synthèse du O-glycoside à partir de l'acide benzoïque- α - ^{13}C

Tout d'abord, afin de vérifier si les deux oxygènes de l'ester obtenu proviennent bien de l'acide carboxylique (et non pas d'une carboxylation), nous avons réalisé la réaction en employant l'**acide benzoïque- α - ^{13}C** . L'analyse par RMN ^{13}C a confirmé que l'ester provient bien de l'acide en observant un pic bien distinct correspondant au carbone ^{13}C de l'acide utilisé (**Figure 2**).

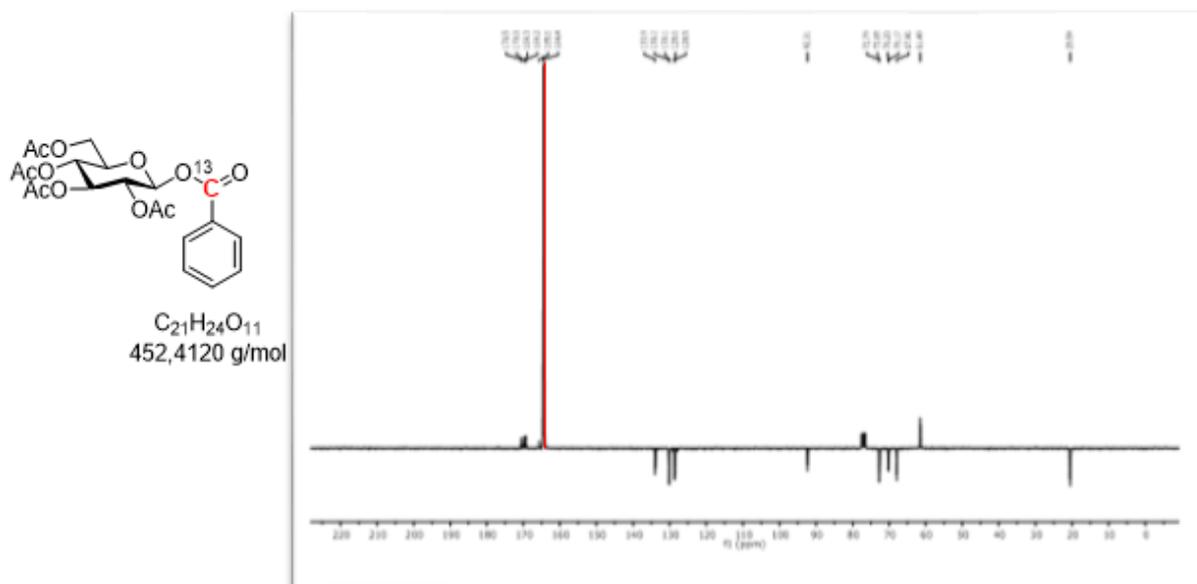


Figure 2 : Spectre RMN ^{13}C correspondant au O-glycoside obtenu par couplage du thiosucre à l'acide benzoïque $\alpha\text{-}^{13}\text{C}$.

- **Analyses par LC-MS**

Nous avons également réalisé un suivi de la réaction par LC-MS afin de déterminer les différents produits formés lors de la réaction. Des prélèvements à des temps définis ont pu mettre en évidence la présence de 3 espèces réactionnelles au cours de la synthèse (**Figures 3,4**).

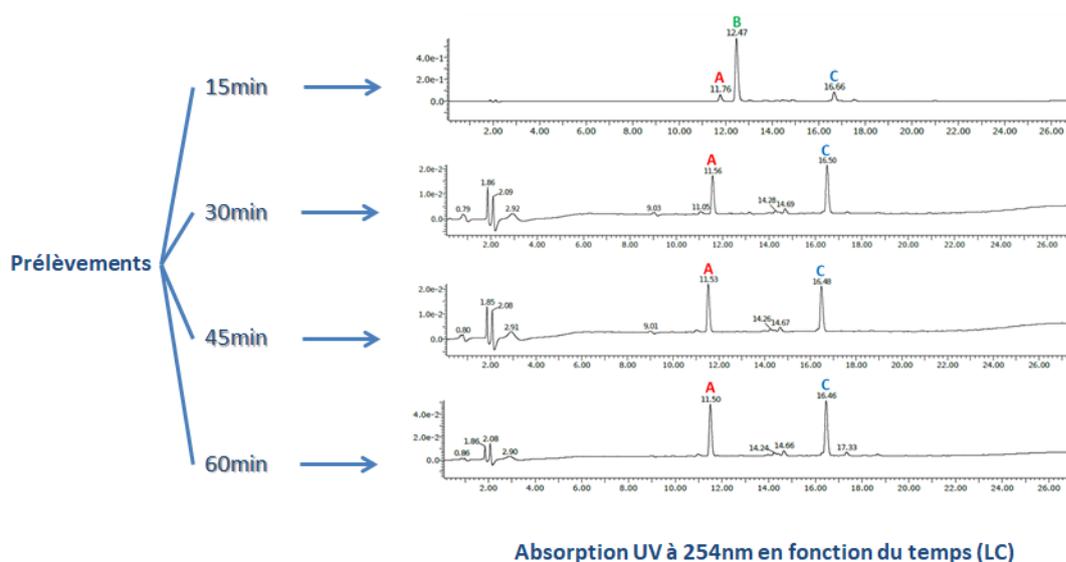


Figure 3: Absorptions en LC à différents temps de réaction.

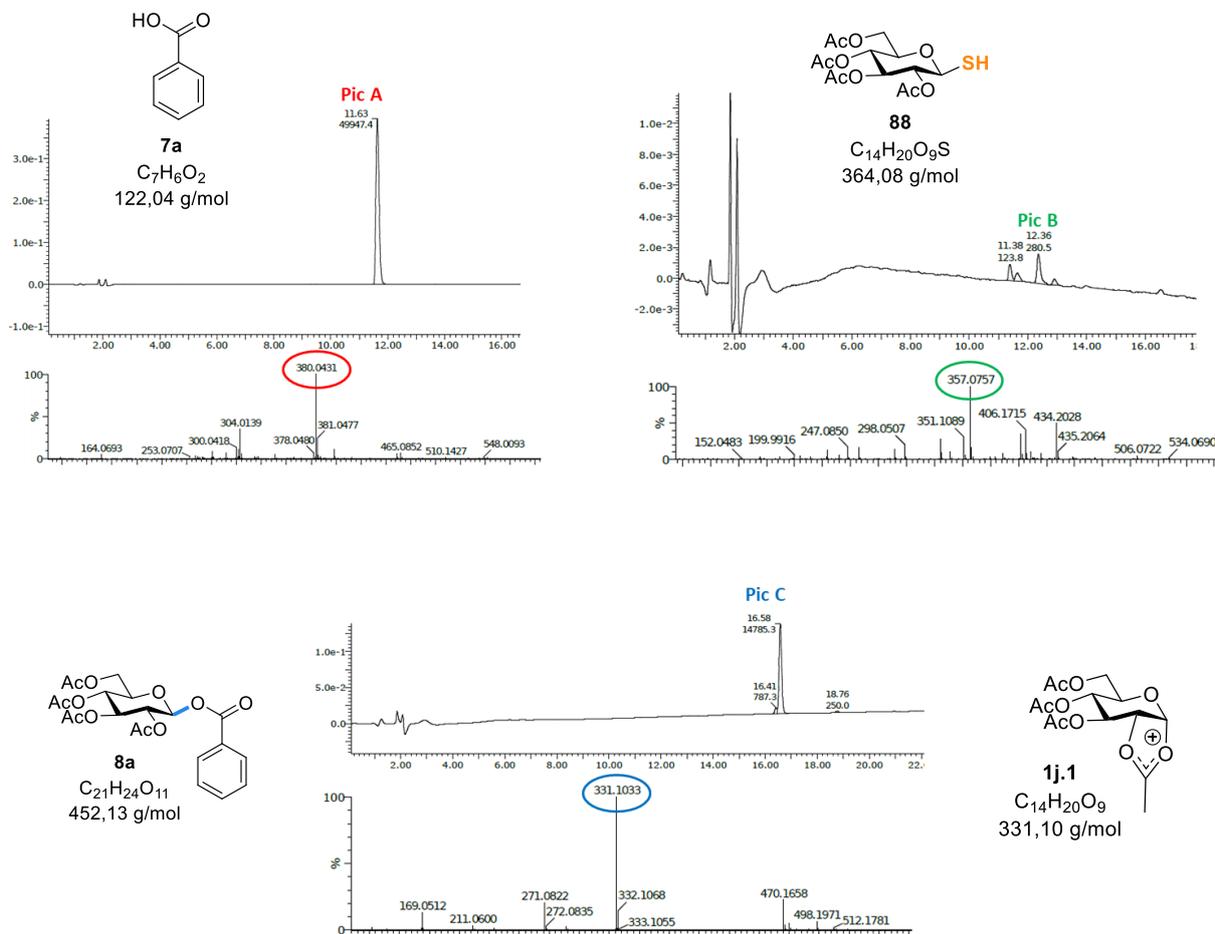


Figure 4: Profils individuels des espèces présentes en LC-MS.

Les prélèvements effectués à des temps différents démontrent qu'après 15 minutes de réaction, le produit **B** est majoritaire dans le mélange réactionnel.

A 30 et à 45 minutes, nous constatons que les pic **A** et **C** sont majoritaires et que le Pic **B** est totalement consommé

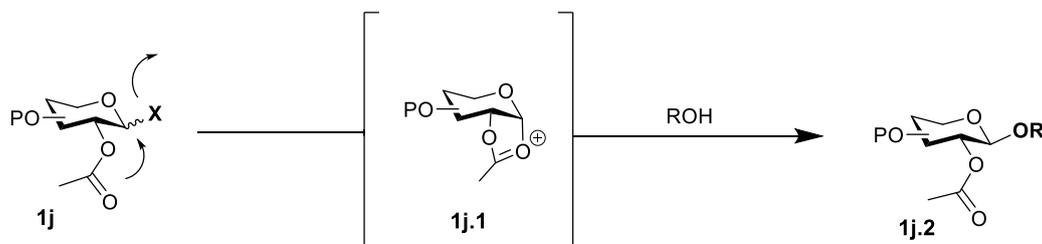
A 60 minutes de réaction, nous ne remarquons aucun changement supplémentaire.

Le pic **A** peut correspondre à notre réactif de départ (acide), mais cela signifierait que cette espèce est présente même à la fin de la réaction, or cette corrélation est impossible avec l'analyse par RMN H^1 , qui ne démontre pas les signaux concordant avec l'acide employé. Ceci pourrait s'expliquer par la présence d'une autre espèce ayant le même profil LC-MS que le réactif de départ.

Le Pic **B** peut correspondre au thiosucre de départ, qui est présent en début de réaction et est complètement consommé à la fin.

Le Pic **C**, pouvant correspondre à notre produit formé, concorde avec les prélèvements effectués, mais peut aussi correspondre au produit cationique **C'**, démontrant une assistance anchimérique du groupement acétate en C2.

Puisque toutes les réactions impliquant des thiosucre peracétylés ont conduit exclusivement à des produits de couplage de configuration β , il convient de préciser que cela est dû à l'**assistance anchimérique** du groupe acyle durant les couplages. À savoir la participation du groupement en position C2. Au cours du processus de glycosylation, le groupe acyle voisin conduit par la suite à la formation d'un ion dioxolénium **1j.1** plus stable. Par conséquent, l'accepteur glycosylique ne peut attaquer que d'une seule et même manière. À l'arrière, pour former le 1,2-trans glycoside⁵³ (**Schéma 19**).



P: Groupement protecteur, X: groupement partant, ROH: accepteur de glycosyle

Schéma 19 : formation stéréosélective de la liaison glycosidique par la participation du groupe voisin.

La réaction effectuée avec le thiosucre substitué avec des groupements protecteurs méthyliques vient confirmer notre proposition, étant donné que le couplage a conduit à un mélange des deux anomères (α et β) avec un ratio de 1:1 (**Schéma 20**).

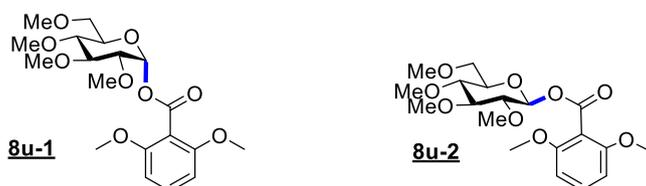


Schéma 20 : Mélange des deux anomères obtenus lors du couplage avec un thiosucre porteur de groupements non participants.

Malgré les analyses effectuées (LC-MS et le test avec l'acide benzoïque α -¹³C), nous ne pouvons pas confirmer avec certitude le mécanisme réactionnel correspondant à cette nouvelle méthode de synthèse des O-glycosides.

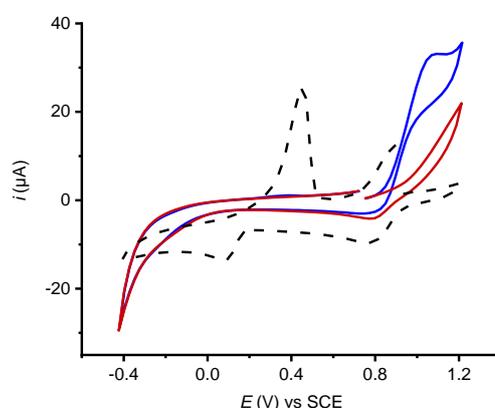
Pour mieux comprendre le mécanisme réactionnel de ce couplage, une étude de voltampérométrie cyclique (CV) a été réalisée en collaboration avec Mme Laurence GRIMAUD à l'Ecole Normale Supérieure ENS/Paris Sorbonne Université.

Le Cu(OTf)₂ a été sélectionné comme source de Cu(II) et l'étude a été réalisée dans le nitrométhane comme solvant en présence de *n*-Bu₄NBF₄ (0.1 M) et un balayage à 0.5 V.s⁻¹.

⁵³ J. Guo & X.S. Ye. *Molecules*. **2010**, *15*, 7235-7265.

Aucun pic caractéristique montrant une oxydation du C(II) n'a été observé (courbe en pointillés, Figure 5). A la suite de l'ajout de 2 équivalents du sucre **5**, le potentiel de courant a été déplacé de 180 mV vers des potentiels négatifs et un pic d'oxydation à +1V vs SCE a clairement mis en évidence la formation du Cu(I) (sachant que le thiol n'est pas électroactif dans cette gamme de potentiels). Cette observation (formation de Cu(I) est en accord avec la littérature⁵⁴.

Après l'ajout de l'équivalent d'AgOAc, le pic d'oxydation disparaît complètement et un précipité noir (probablement du Ag₂S) est formé⁵⁵. Aucun autre changement n'a été observé en présence d'un excès du thiosucre **5a** ou d'AgOAc, même en présence de benzoate de sodium.



CV performed in MeNO₂ towards oxidation potentials containing *n*-Bu₄NBF₄ (0.1 M) at a steady GC electrode (d = 3 mm), at the scan rate of 0.5 V.s⁻¹, at 20 °C. Black dashed line: Cu(OTf)₂ (2 mM), blue line Cu(OTf)₂ (2 mM) with 2 equiv of thiol **1a**, red line: Cu(OTf)₂ (2 mM) with 2 equiv. of thiol **1a** and 1 equiv of AgOAc.

Figure 5: Tracé des courbes de CV

- **Mécanisme probable selon la littérature**

Sur la base de ces expériences, nous proposons le mécanisme décrit dans **Schéma 18**. La première étape implique l'oxydation du thiosucre **5** par le catalyseur Cu(II) pour générer le disulfure **5a.1** correspondant, qui a une grande affinité pour l'argent. Nous proposons que la forte complexation avec l'argent dans le complexe (II) affaiblit la liaison C-S anomère et génère un bon groupe partant permettant la formation de l'ion acétoxonium. Ce dernier est piégé par le carboxylate pour donner le produit souhaité **8**.

⁵⁴ a. R. C. Smith, V. D. Reed & W. E. Hill. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *90*, 147-154. b. G. Y. Kreitman, J. C. Danilewicz, D. W. Jeffery & R. J. Elias. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 2564-2571. c. K. Ngamchuea, C. Batchelor-McAuley, R. G. Compton. *Chem. Eur. J.* **2016**, *24*, 15937-15944.

⁵⁵ R. A. Bell & J. R. Kramer. *Environ. Toxicol. Chem.* **1999**, *18*, 9-22.

Au cours de ce processus, nous proposons qu'un autre cation d'argent soit impliqué pour former le sulfonium (IV) qui peut être réduit par le Cu(I) pour régénérer le Cu(II) et former un thiol et du sulfure d'argent Ag_2S (qui s'est précipité lors de la solution). L'intermédiaire (IV) pourrait régénérer le **5a.1** par réaction avec le thiosucre **5** sans la présence du catalyseur au Cu. Cette étape conduit également à la formation du sulfure d'argent Ag_2S .

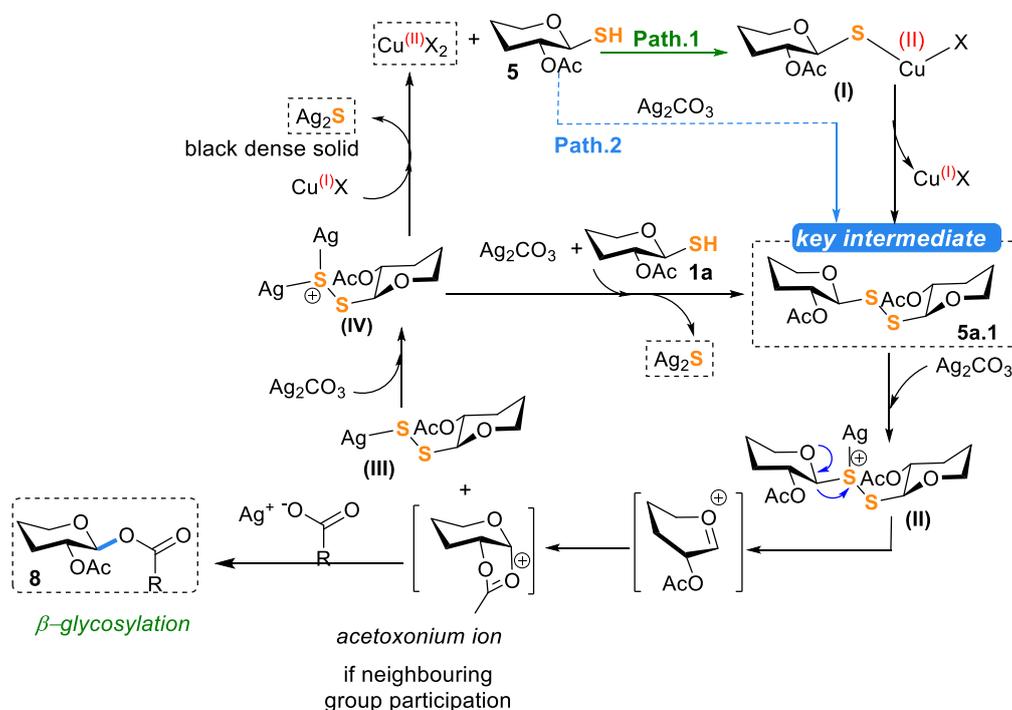


Schéma 21: Mécanisme proposé pour la synthèse des O-glycosides par catalyse au Cuivre II

1.7. Conclusion

En conclusion, ce travail nous a permis de développer une méthode innovante et stéréosélective de glycosylation, catalysée par le $\text{Cu}(\text{acac})_2$, entre des thiosucres et des acides carboxyliques. Cette approche nouvelle tolère un large éventail de groupements fonctionnels et permet ainsi la formation d'une grande variété d'esters glycosidiques, en un temps rapide (15minutes).

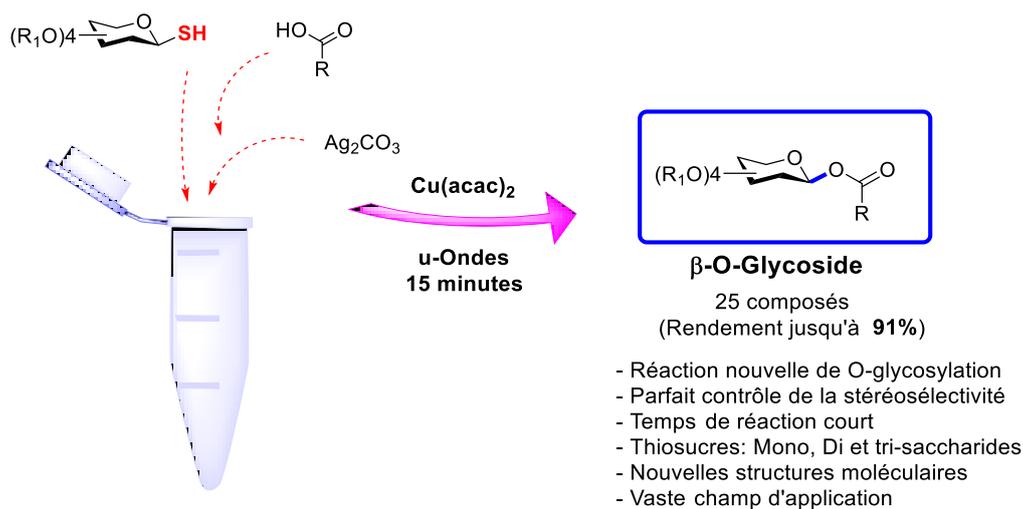
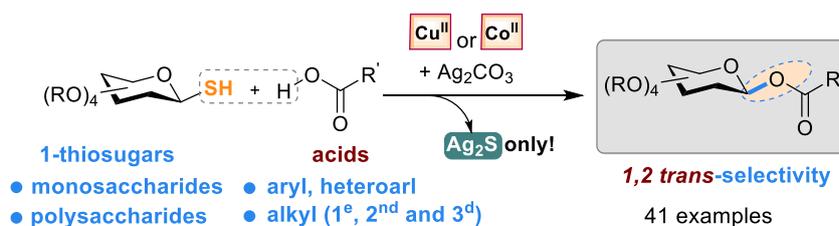


Schéma 22 : Nouvelle méthode de O-glycosylation catalysée par le Cuivre

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans JOC

1,2 trans-selective O-glycosylation of anomeric thiosugars



Reversing reactivity: stereoselective desulfurative 1,2-trans-O-glycosylation of anomeric thiosugars with carboxylic acids under copper or cobalt catalysis

Nedjwa Bennai, Amelie Chabrier, Maha Fatthalla, Christine Tran, Expédite Yen-Pon, Mohamed Belkadi, Mouad Alami, Laurence Grimaud, and Samir Messaoudi,

J. Org. Chem. **2020**, DOI: 10.1021/acs.joc.0c00766

I.8. Partie expérimentale

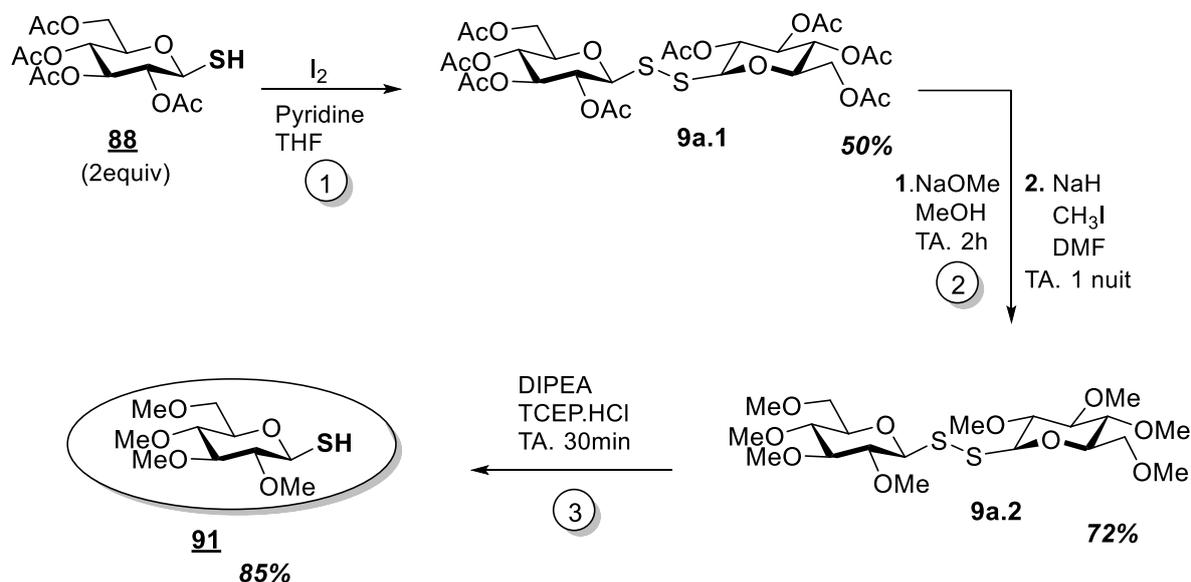
Données générales

Tous les produits décrits dans ce rapport, ont été analysés par des méthodes conventionnelles telles que la RMN du proton (^1H), la RMN du carbone (^{13}C), l'infrarouge (**IR**), la spectroscopie de masse (**HRMS**), le point de fusion (**mp**), le rapport frontal (**R_f**) et le rendement (%).

- Les spectres **RMN ^1H** et **^{13}C** ont été réalisés principalement dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) et dans le méthanol deutéré (MeOD), grâce à un spectromètre Bruker de type **Avance 300** (à 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone), ou **Avance 400** (à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone). Les déplacements chimiques des spectres RMN sont reportés en **ppm** selon un standard interne (**TMS**) ou selon le chloroforme (**7.26 ppm** pour le proton et **77.14 ppm** pour le carbone). Les abréviations suivantes sont utilisées lors de la description des spectres RMN : **m** (multiplet), **s** (singulet), **d** (doublet), **t** (triplet), **dd** (doublet dédoublé), **td** (triplet dédoublé), **q** (quadruplet), **qui** (quintuplet), **sex** (sextuplet).
- Les spectres **IR** ont été réalisés à partir d'un spectrophotomètre Bruker de type Vector 22 transformée de Fourier. La méthode utilisée est le « Golden Gate ». Les fréquences d'absorption sont exprimées en nombre d'ondes (**cm^{-1}**).
- Les analyses de **HRMS** ont été enregistrées par un spectromètre Micromass Bruker de type Esquire-LC avec une source de type ESI ou APCI et un analyseur à trappe ionique. Les échantillons ont été introduits en fusion à 7 $\mu\text{L}/\text{min}$ en solution dans CH_2Cl_2 , MeOH , selon leurs solubilités. Les valeurs calculées et les valeurs trouvées (**m/z**) sont reportées en Daltons.
- Les **points de fusion** ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Büchi B-450. Les analyses par chromatographie sur couche mince (**CCM**), permettant d'obtenir le **R_f**, ont été réalisées sur des supports en silice **60F Merck**. Les rendements (exprimé en pourcentages) ont été calculés après purification par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant de la silice 60 (0.015-0.040 mm) de la marque **Merck**.

I.8.1. Procédures expérimentales

Procédure générale n°1 : Synthèse du thio-sucre (portant les groupements méthyliques)



1- **Formation du disulfure peracétylé** : A température ambiante, une solution composée de : 1eq de thio-sucre + 0.11M de THF + 2eq de pyridine est préparée puis refroidie à 0°C. Par la suite une deuxième solution contenant 0.5eq de I_2 + 0.8M de THF est rajoutée à la première, puis la réaction est agitée à 0°C pendant 15 minutes. Une fois le résidu concentré, il est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour offrir le disulfure correspondant avec un rendement de 50%.

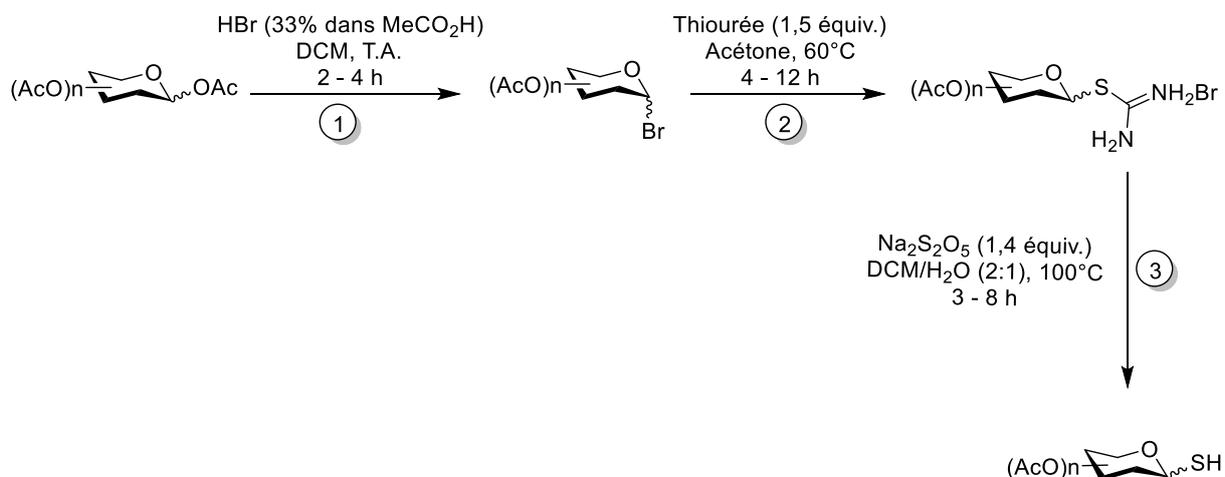
2- **Synthèse du disulfure portant les groupements méthyliques** : Le disulfure est dissous dans 0.5 M de méthanol, puis le NaOMe (5equiv) est ajouté. La réaction est ensuite agitée à température ambiante pendant 2heures. Enfin la résine Amberlyst est rajoutée jusqu'à obtention de PH=7.

Une fois le produit concentré sous vide, du DMF (10ml) est ajouté, puis le NaH (20 equiv) est rajouté à la solution à 0°C. Par la suite, la solution est complétée avec le CH_3I , qui est rajouté goutte à goutte. La réaction est agitée à température ambiante durant toute la nuit. Une purification par colonne chromatographique permet d'obtenir le disulfure correspondant avec un rendement de 72%.

3- **Clivage du disulfure** : Le disulfure (1equiv) est dissous dans un mélange de THF/H₂O : 1/1, puis la DIPEA (1 equiv) et le TCEP.HCl (1.5 equiv) sont ajoutés. La réaction est agitée à température ambiante pendant 30minutes. Le résidu obtenu après concentration sous vide, est purifié par colonne chromatographique pour générer le thio-sucre final **91** avec un rendement de 85%.

4-

Procédure générale n°2 : Synthèse des thio-sucres (portants les groupements protecteurs acétylés)



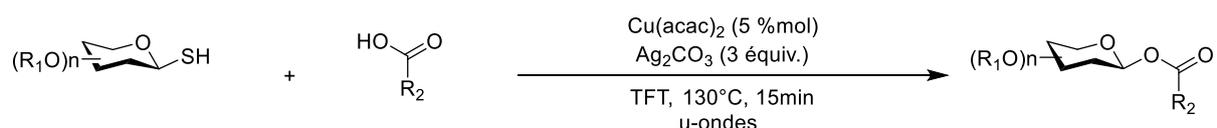
La synthèse des thio-sucres décrite par l'équipe de A. Bruneau en 2015 ^[56] comprend 3 étapes clés énoncées comme suit :

- 1- Le sucre peracétylé (2,0 mmol) est tout d'abord dissout dans du dichlorométhane (DCM) (4 ml). Ensuite, une solution de bromure d'hydrogène (HBr) (80,0 mmol) à 33 % dans de l'acide acétique, est ajoutée. La réaction est agitée à température ambiante et suivie par CCM jusqu'à consommation totale du réactif de départ. Une fois la réaction terminée, de l'eau distillée est ajoutée au mélange réactionnel, puis les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est alors extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, puis lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$) jusqu'à obtention d'un pH = 8. Par la suite, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium ($NaCl$), puis séchée sur du sulfate de magnésium ($MgSO_4$). Enfin, la phase organique est filtrée, puis évaporée sous pression réduite, sans purification nécessaire.
- 2- L'ose bromé (2,0 mmol) ainsi que la thiourée (3,0 mmol), sont tous les deux dissous dans l'acétone (4 mL) à température ambiante et sous argon. Le mélange réactionnel porté à reflux ($60^\circ C$) et agité entre 4 et 12 heures selon le substrat de départ. Majoritairement, un précipité blanc se forme au cours de la réaction correspondant au produit souhaité. Le résidu est par la suite filtré et rincé à l'acétone. Le filtrat obtenu est à nouveau porté à reflux jusqu'à l'absence de précipitation marquant la fin de la réaction. Les précipités rassemblés à la fin ne nécessitent pas de purification. Dans le cas où aucun précipité n'est formé durant la réaction, une purification sur colonne est alors nécessaire.
- 3- L'intermédiaire glycosylé (2,0 mmol) et le métabisulfite de sodium ($Na_2S_2O_5$) (2,8 mmol) sont d'abord dissous dans un mélange de solvant composé de dichlorométhane (DCM) et d'eau (H_2O) selon un ratio respectif de 2:1 (16:8 mL). L'ensemble est ensuite porté à reflux ($100^\circ C$) entre 3 et 8 heures selon le substrat de départ.

⁵⁶ A. Bruneau, M. Roche, A. Hamze, J. D. Brion, M. Alami & S. Messaoudi. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 8375-8379.

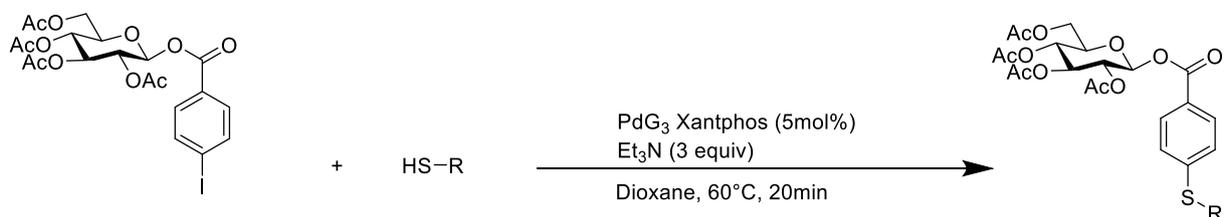
- 4- Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante avant la séparation des deux phases. La phase aqueuse est extraite avec du DCM deux fois, puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium (NaCl), puis séchées sur du sulfate de magnésium (MgSO₄). Enfin, la phase organique est filtrée, puis évaporée sous pression réduite.

Procédure générale n°3 : Synthèse des esters glycosylés



Dans un tube u-ondes, 1.5 equiv du thiosucre protégé, 1 equiv de l'acide carboxylique, 5% du catalyseur Cu (acac₂) et 3 equiv de Ag₂CO₃ sont introduits. Le tube est par la suite purgé à l'argon puis le solvant TFT [0.1M] est rajouté. Le tube est scellé et la réaction est lancée à 130°C pendant 15 minutes aux micro-ondes. Une fois la réaction refroidie et rincée sur bloc de célite avec EtOAc puis concentrée sous vide, le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour générer l'ester glycosylé correspondant.

Procédure générale n°4 : Fonctionnalisation des esters glycosylés



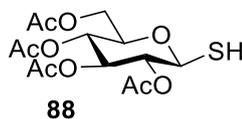
Selon une réaction de couplage pallado-catalysé de Buchwald-Hartwig-Migita, entre un aryl iodé et un agent soufré, catalysé par le PdG₃Xantphos.

Introduire dans un tube scellé, le PdG₃Xantphos (5%), l'ester glycosylé para iodé (1 equiv), un agent soufré (1.2 equiv) et le Dioxane (1ml), par la suite la Et₃N (3 equiv) est rajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée et chauffée à 60°C pendant 20 minutes. Une fois le mélange réactionnel refroidi à température ambiante et rincé avec EtOAc sur bloc de célite puis concentré sous vide, le résidu est purifié par colonne chromatographique afin de produire l'ester glycosylé fonctionnalisé.

I.8.2. Données caractéristiques des composés synthétisés

I.8.2.1. Caractérisations des matières premières (thiosucres)

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-mercaptopyrantetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



88

C₁₄H₂₀O₉S

364,08g/mol

Obtenu selon la procédure générale n°2, pour la synthèse des thiosucres. Le produit **88** est connu et ses données sont en accord avec la littérature⁵⁷. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ** (ppm) 5.18 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 9.8, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). **Aspect** : Solide blanc. Rendement : **100%**.

(2S,3S,4R,5R)-2-mercapto-6-methylpyrantetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



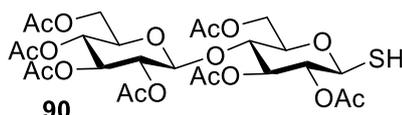
89

C₁₂H₁₈O₇S

306,03g/mol

Obtenu selon la procédure générale n°2, pour la synthèse des thiosucres. Le produit **89** est connu et ses données sont en accord avec la littérature⁵⁸. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** (ppm) 5.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.31 – 2.22 (m, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **Aspect** : Solide blanc. Rendement : **95%**.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-mercaptopyrantetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



90

C₂₆H₃₆O₁₇S

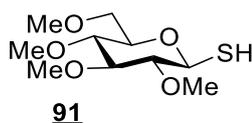
652,62g/mol

⁵⁷ a. N. Floyd, B. Vijayakrishnan, J. R. Koeppe, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7798-7802. b. A. Bruneau, M. Roche, A. Hamze, J. D. Brion, M. Alami & S. Messaoudi. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8375-8379.

⁵⁸ G. J. L. Bernardes, D. P. Gamblin and B. G. Davis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4007-4011.

Obtenu selon la procédure générale n°2, pour la synthèse des thiosucres peracétylés. Le produit **90** est connu et ses données sont en accords avec la littérature⁵⁹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.20 – 5.00 (m, *J* = 25.6, 17.3, 9.4 Hz, 3H), 4.88 (dd, *J* = 18.1, 9.0 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 17.2, 9.5 Hz, 3H), 4.35 (dd, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, *J* = 21.8, 8.3 Hz, 2H), 3.77 (m, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.68 – 3.56 (m, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). **Aspect** : Solide blanc. Rendement : **65%**.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-thiol



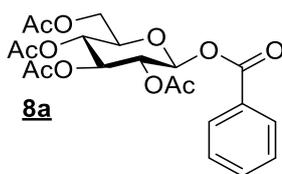
252,32g/mol

Obtenu selon la procédure générale n°1-a, pour la synthèse des thiosucres. Le produit **91** est connu et ses données sont en accord avec la littérature.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (s, 1H), 3.92 – 3.84 (m, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 3.62 (d, 9H), 3.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 9H), 3.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 3.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.24 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H). **Aspect** : Solide blanc. Rendement : **74%**.

I.8.2.2. Caractérisations des esters glycosylés

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-(benzoyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate



452,41g/mol

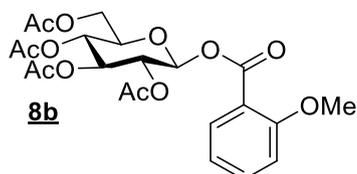
Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8a** est obtenu avec un rendement de **75%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane)= 0.36; **mp**: 91.9 – 93.0 °C ; **[α]_D¹⁹** = - 12.7 (c, 1.00 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 2974, 2920, 1758, 1601, 1492, 1366, 1206, 1079, 1037; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.92 (dd, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 2H), 5.25 – 5.10 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 9.9, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98

⁵⁹ N. Floyd, B. Vijayakrishnan, J. R. Koeppe, B. G. Davis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7798-7802.

(s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.7 (Cq), 170.2 (Cq), 169.5 (Cq), 169.4 (Cq), 164.6 (Cq), 134.1 (CH), 130.3 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (Cq), 92.4 (CH), 72.9 (CH), 72.8 (CH), 70.3 (CH), 68.0 (CH), 61.6 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.7 (3 x CH₃); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{Na}$ 505.1322, found 505.1324. **Aspect** : Solide blanc

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-methoxybenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

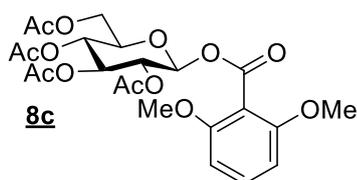


482,44g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucoopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8b** est obtenu avec un rendement de **70%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.36; **mp**: 91.9 – 93.0 °C ; $[\alpha]_D^{19} = -12.7$ (c, 1.00 in CHCl_3); **IR** (neat, cm^{-1}) 2974, 2920, 1758, 1601, 1492, 1366, 1206, 1079, 1037; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 5.4, 3.3$ Hz, 2H), 5.23 – 5.14 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 12.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.8 (Cq), 170.3 (Cq), 169.6 (Cq), 169.5 (Cq), 163.5 (Cq), 160.4 (Cq), 135.1 (CH), 132.7 (CH), 120.4 (CH), 117.6 (Cq), 112.2 (CH), 92.0 (CH), 73.0 (CH), 72.9 (CH), 70.4 (CH), 68.1 (CH), 61.7 (CH₂), 56.0 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (3 x CH₃); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{Na}$ 505.1322, found 505.1324. **Aspect** : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2,6-dimethoxybenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



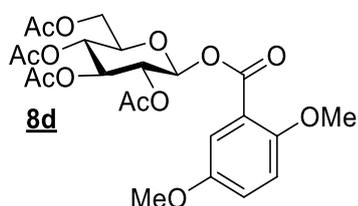
512,46g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucoopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8c** est obtenu avec un rendement de **85%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.32; **mp**: 185.7 – 187.2 °C; $[\alpha]_D^{20} = -4.7$ (c, 1.00 in CHCl_3); **IR** (neat, cm^{-1}) 2954, 2841, 1759, 1597, 1477, 1366, 1258, 1235, 1133, 1024; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.8 (Cq), 170.3 (Cq), 169.5 (Cq), 169.3 (Cq), 164.3 (Cq), 157.9 (2 x Cq), 132.1 (CH), 111.3 (Cq), 104.1 (2 x CH), 92.2 (CH), 73.2 (CH), 73.1 (CH), 70.7 (CH), 68.0 (CH), 61.8 (CH₂), 56.1

(2 x CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (3 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺ m/z** calculated for C₂₃H₂₈O₁₃Na 535.1428, found 535.1431. **Aspect** : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2,5-dimethoxybenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



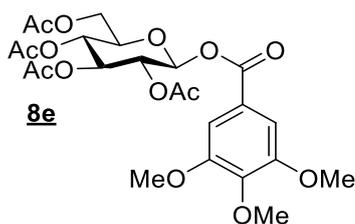
C₂₃H₂₈O₁₃

512,46g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8d** est obtenu avec un rendement de **73%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.25; **mp**: 126.0 – 127.2 °C; **[α]_D²⁰** = - 2.4 (c, 1.00 in CHCl₃); **IR (neat, cm⁻¹)** 2964, 2929, 1757, 1502, 1367, 1238, 1080, 1039; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.92 – 5.88 (m, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 2H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 170.8 (C_q), 170.2 (C_q), 169.6 (C_q), 169.5 (C_q), 163.2 (C_q), 154.9 (C_q), 153.1 (C_q), 121.9 (CH), 117.8 (C_q), 116.1 (CH), 113.9 (CH), 92.1 (CH), 72.9 (2 x CH), 70.4 (CH), 68.1 (CH), 61.7 (CH₂), 56.6 (CH₃), 56.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.8 (3 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺ m/z** calculated for C₂₃H₂₈O₁₃Na 535.1428, found 535.1434. **Aspect** : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



C₂₄H₃₀O₁₄

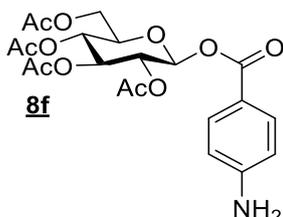
542,50g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8e** est obtenu avec un rendement de **53 %**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.40; **mp**: 89.7 – 90.7 °C ; **[α]_D²⁰** = - 26.1 (c, 1.00 in CHCl₃); **IR (neat, cm⁻¹)** 3496, 2949, 2841, 1757, 1590, 1504, 1336, 1206, 1126, 1031; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.29 (s, 2H), 5.85 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.37 – 5.30 (m, 2H), 5.26 – 5.12 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 170.7 (C_q),

170.1 (C_q), 169.6 (C_q), 169.5 (C_q), 164.2 (C_q), 153.2 (2 x C_q), 143.2 (C_q), 123.3 (C_q), 107.5 (2 x CH), 92.6 (CH), 72.9 (CH), 72.6 (CH), 70.3 (CH), 68.1 (CH), 61.6 (CH₂), 61.1 (CH₃), 56.4 (2 x CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (3 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺** *m/z* calculated for C₂₄H₃₀O₁₄Na 565.1528, found 565.1534. **Aspect** : Solide jaunâtre.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-aminobenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



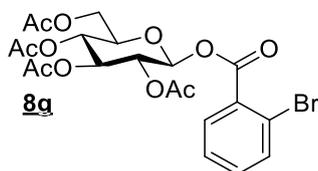
C₂₁H₂₅NO₁₁

467,43g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8f** est obtenu avec un rendement de **48%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.28; **mp**: 138.2 – 140.4 °C ; **[α]_D¹⁹** = - 5.6 (c, 1.00 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 3487, 3384, 2964, 2924, 1758, 1602, 1366, 1210, 1065, 1037; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.88 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 5.36 – 5.27 (m, 2H), 5.23 – 5.12 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 10.3, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), no NH₂ protons observed; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 170.8 (C_q), 170.2 (C_q), 169.6 (2 x C_q), 164.5 (C_q), 151.9 (C_q), 132.6 (2 x CH), 117.6 (C_q), 114.0 (2 x CH), 92.1 (CH), 72.9 (CH), 72.8 (CH), 70.4 (CH), 68.1 (CH), 61.7 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.7 (3 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺** *m/z* calculated for C₂₁H₂₅NO₁₁Na 490.1325, found 490.1327. **Aspect** : Solide jaunâtre.

2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-bromobenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



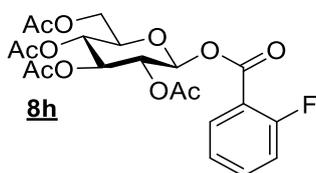
C₂₁H₂₃BrO₁₁

531,31g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8g** est obtenu avec un rendement de **48%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.47; **mp**: 103.3 – 105.2 °C; **[α]_D²⁰** = - 13.6 (c, 1.00 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 2959, 1758, 1590, 1433, 1366, 1235, 1070, 1031; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.93 – 7.85 (m, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 5.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.34 – 5.29 (m, 2H), 5.18 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 170.8 (C_q), 170.2 (C_q), 169.5 (2 x C_q), 163.4 (C_q), 135.1 (CH), 133.9 (CH), 132.5 (CH), 129.5 (C_q), 127.6 (CH), 123.0 (C_q), 92.6 (CH), 73.0 (CH), 72.9 (CH), 70.3 (CH), 67.9 (CH), 61.6 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (2 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺ *m/z*** calculated for C₂₁H₂₃BrO₁₁Na 553.0321, found 553.0327. **Aspect** : Solide blanc.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-fluorobenzoyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate



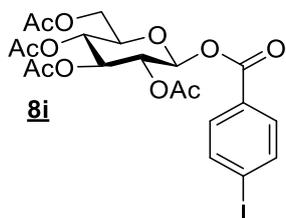
C₂₁H₂₃FO₁₁

470,40g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8h** est obtenu avec un rendement de **60%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.46; **mp**: 116.6 – 118.0 °C; **[α]_D²⁰** = - 14.0 (c, 1.00 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 3496, 2954, 1745, 1613, 1491, 1367, 1240, 1081, 1036 ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.07 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.25 – 5.14 (m, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.4, 4.2 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 2.00 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 170.7 (C_q), 170.2 (C_q), 169.5 (C_q), 169.4 (C_q), 162.6 (d, *J_{CF}* = 261.0 Hz, C_q), 162.0 (d, *J_{CF}* = 3.8 Hz, C_q), 135.7 (d, *J_{CF}* = 9.0 Hz, CH), 132.5 (CH), 124.3 (d, *J_{CF}* = 3.0 Hz, CH), 117.3 (C_q), 117.3 (d, *J_{CF}* = 21.8 Hz, CH), 92.4 (CH), 73.0 (CH), 72.8 (CH), 70.2 (CH), 68.0 (CH), 61.6 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.72 (3 x CH₃); **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** - 108.3 (CF); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺ *m/z*** calculated for C₂₁H₂₃FO₁₁Na 493.1122, found 493.1126. **Aspect** : Solide jaunâtre.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-iodobenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

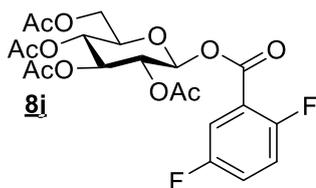


578,31g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8i** est obtenu avec un rendement de 65%.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.59; **mp**: 149.0 – 151.6 °C; $[\alpha]_D^{19} = -21.9$ (c, 1.00 in $CHCl_3$); **IR** (neat, cm^{-1}) 2949, 1746, 1586, 1366, 1229, 1085, 1069; **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.92 – 5.85 (m, 1H), 5.37 – 5.28 (m, 2H), 5.23 – 5.11 (m, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.7 (C_q), 170.2 (C_q), 169.6 (C_q), 169.5 (C_q), 164.3 (C_q), 138.2 (2 x CH), 131.6 (2 x CH), 128.0 (C_q), 102.4 (C_q), 92.6 (CH), 73.0 (CH), 72.7 (CH), 70.2 (CH), 68.0 (CH), 61.5 (CH_2), 20.8 (CH_3), 20.7 (3 x CH_3); **HRMS (ESI) ($M + Na$) $^+$ m/z** calculated for $C_{21}H_{23}IO_{11}Na$ 601.0183, found 601.0183. **Aspect** : Solide jaunâtre.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2,5-difluorobenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



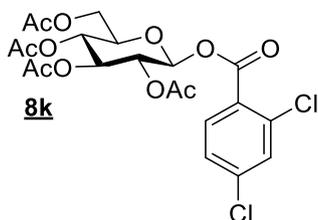
488,40g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8j** est obtenu avec un rendement de 60%.

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.39; **mp**: 105-112 °C; $[\alpha]_D^{25} = -37.73$ (c 0,0053 in CH_2Cl_2); **IR** (neat, cm^{-1}) 1758, 1739, 1496, 1381, 1209, 1185, 1077, 1035; **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, $J = 9.3, 4.1$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, $J = 3.4$ Hz, 2H), 5.21 – 5.12 (m, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 – 2.00 (m, 9H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.55(C_q), 170.06(C_q), 169.35(C_q), 169.15(C_q), 161.00(C_q), 160.15(C_q), 159.59(C_q), 156.31(C_q), 122.29(CH), 118.55(CH), 118.21(CH), 92.50(CH), 72.85(CH),

72.59(CH), 70.00(CH), 67.75(CH), 61.40(CH₂), 20.65(CH₃), 20.55(2 x CH₃), 20.48(CH₃); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -113.91(CF), -117.23 (CF) ; HRMS (ESI) (M + Na)⁺ m/z calculated for C₂₁H₂₂O₁₁F₂Na: 511.1022, found 511.1028. Aspect : Solide jaunâtre.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2,5-dichlorobenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

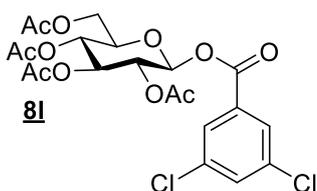


521,30g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8k** est obtenu avec un rendement de **51%**.

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.50; [α]_D²⁵ = -37.27 (c 0,011 CH₂Cl₂); IR (neat, cm⁻¹) 3460, 1745, 1711, 1584, 1376, 1207, 1071, 1021; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.52(C_q), 170.00(C_q), 169.35(C_q), 169.29(C_q), 161.96(C_q), 139.68(C_q), 136.07(C_q), 133.26(CH), 131.41(CH), 127.30(CH), 125.77(C_q), 92.45(CH), 72.86(CH), 72.63(CH), 70.12(CH), 67.73(CH), 61.37(CH₂), 20.66(CH₃), 20.54 (3 x CH₃); HRMS (ESI) (M + Na)⁺ m/z calculated for C₂₁H₂₂O₁₁NaCl₂Na: 543.0437, found 543.0432. Aspect : Huile transparente.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((3,5-dichlorobenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



521,30g/mol

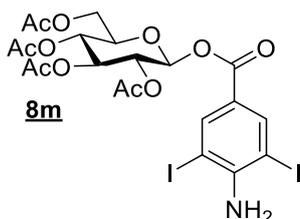
Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8l** est obtenu avec un rendement de **54%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.59; mp: 87.8 – 89.5 °C ; [α]_D²⁰ = - 12.7 (c, 1.00 in CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2964, 2920, 1747, 1571, 1426, 1366, 1207, 1073, 1030; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 5.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36 – 5.26 (m, 2H), 5.17 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.5, 1.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.99 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

170.7 (C_q), 170.2 (C_q), 169.5 (C_q), 169.3 (C_q), 162.5 (C_q), 135.7 (2 x C_q), 133.9 (CH), 131.4 (C_q), 128.6 (2 x CH), 92.9 (CH), 73.0 (CH), 72.6 (CH), 70.3 (CH), 67.9 (CH), 61.5 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.7 (3 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺** *m/z* calculated for C₂₁H₂₂Cl₂O₁₁Na 543.0437, found 543.0432.

Aspect : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-amino-3,5-diiodobenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



C₂₁H₂₃I₂NO₁₁

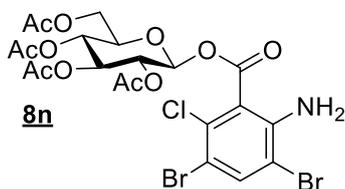
719,22g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8m** est obtenu avec un rendement de **17%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.52; **mp**: 151.8 – 152.5 °C ; **[α]_D²⁰** = - 3.0 (c, 1.00 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 3467, 3359, 2959, 1757, 1610, 1360, 1201, 1060, 1034; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** (ppm) 8.28 (s, 2H), 5.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 5.22 – 5.10 (m, 2H), 4.31 (dd, *J* = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 12.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 6.3, 3.8, 1.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), no NH₂ protons observed; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** (ppm) 170.7 (C_q), 170.2 (C_q), 169.5 (C_q), 169.4 (C_q), 169.1 (C_q), 161.9 (C_q), 150.7 (2 x C_q), 141.7 (2 x CH), 120.4 (C_q), 92.3 (CH), 72.8 (CH), 72.7 (CH), 70.3 (CH), 67.9 (CH), 61.6 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.7 (3 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺** *m/z* calculated for C₂₁H₂₃I₂NO₁₁Na 741.9258, found 741.9264.

Aspect : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-amino-3,5-dibromo-6-chlorobenzoyl)oxy) tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



C₂₁H₂₂Br₂ClNO₁₁

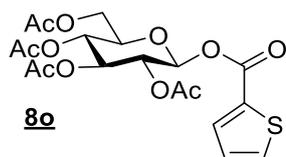
659,66g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8n** est obtenu avec un rendement de **54%**.

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.38 ; **mp**: 213-219 °C; **[α]_D²⁵** = -19.6 (c 0,0051 in CH₂Cl₂); **IR** (neat, cm⁻¹) 3371, 2925, 1756, 1730, 1442, 1368, 1245, 1111, 1083, 1032; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** (ppm) 7.73 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.27 (t, 1H), 5.21 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.8

Hz, 2H), 4.30 (dd, $J = 12.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.53(C_q), 170.06(C_q), 169.27(C_q), 169.16(C_q), 163.88(C_q), 144.48(C_q), 138.34(CH), 132.37(C_q), 115.83(C_q), 110.31(C_q), 109.00(C_q), 92.71(CH), 73.05(CH), 72.75(CH), 69.99(CH), 67.69(CH), 61.32(CH_2), 20.67(CH_3), 20.54 (3 x CH_3); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_{11}\text{ClBr}_2\text{Na}$: 679.9140, found 679.9109. Aspect : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((thiophene-2-carbonyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



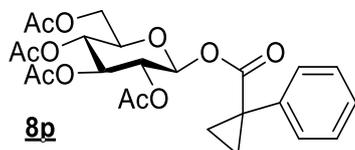
$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{S}$

458,43g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucoopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8o** est obtenu avec un rendement de **82%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.50; mp: 115.5 – 116.7 °C; $[\alpha]_D^{20} = -20.8$ (c, 1.00 in CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2959, 1758, 1524, 1416, 1364, 1221, 1065, 1037 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.82 (dd, $J = 3.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, $J = 4.6, 4.0$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.32 – 5.26 (m, $J = 6.1, 2.8$ Hz, 2H), 5.20 – 5.12 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.8 (C_q), 170.2 (C_q), 169.6 (C_q), 169.4 (C_q), 160.1 (C_q), 135.3 (CH), 134.4 (CH), 131.9 (C_q), 128.3 (CH), 92.5 (CH), 72.9 (CH), 72.7 (CH), 70.2 (CH), 68.0 (CH), 61.6 (CH_2), 20.8 (CH_3), 20.7 (3 x CH_3); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{SNa}$ 481.0781, found 481.0783. Aspect : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((1-phenylcyclopropane-1-carbonyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$

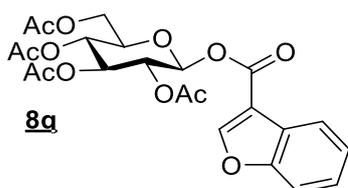
492,48g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucoopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8p** est obtenu avec un rendement de **55%**.

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.54 ; mp 154-162 °C; $[\alpha]_D^{25} = -13.33$ (c 0,006 CH_2Cl_2); IR (neat, cm^{-1}) 3250, 1754, 1742, 1629, 1252, 1231, 1082; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.29 (s, 5H),

5.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, $J = 17.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.60(C_q), 170.60(C_q), 170.06(C_q), 169.33(C_q), 168.82(C_q), 138.23(C_q), 130.4 (2 x CH), 128.24(2 x CH), 127.54(CH), 92.12(CH), 72.67(CH), 72.62(CH), 69.96(CH), 67.77(CH), 61.45(CH_2), 28.94(C_q), 20.72(CH_3), 20.54(2 x CH_3), 20.46(CH_3), 17.00(CH_2), 16.96(CH_2); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{Na}$: 515.1529, found 515.1523. Aspect : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((benzofuran-3-carbonyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

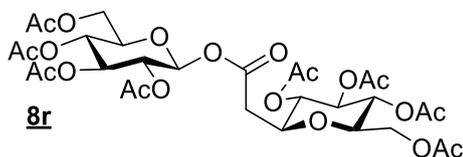


492,43g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucoopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8g** est obtenu avec un rendement de 60%.

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.8 ; mp 122 - 128 °C ; $[\alpha]_D^{25} = -58.33$ (c 0,006 CH_2Cl_2); IR (neat, cm^{-1}) 2923, 2361, 1738, 1260, 1221, 1072, 1035, 797; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.30 (s, 1H), 8.07 – 8.00 (m, $J = 6.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 2H), 5.95 (dd, $J = 5.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 2H), 5.25 – 5.16 (m, $J = 9.6, 6.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H), 1.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.59(C_q), 170.06(C_q), 169.41(C_q), 169.36(C_q), 160.94(C_q), 155.63(C_q), 152.57(CH), 125.68(CH), 124.58(CH), 124.07(C_q), 121.84(CH), 113.01(C_q), 111.80(CH), 91.85(CH), 72.77(CH), 72.62(CH), 70.11(CH), 67.87(CH), 61.44(CH_2), 20.69(CH_3), 20.58 (3 x CH_3); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{12}\text{Na}$: 515.1165, found 515.1167. Aspect : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(2-((2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

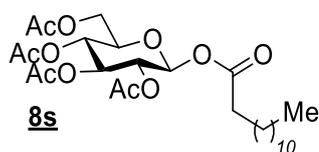


720,40g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucoopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8r** est obtenu avec un rendement de 57%.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.28 ; **mp** 155 - 162 °C; [α]_D²⁵ = -90.00 (c 0,002 CH₂Cl₂); **IR** (neat, cm⁻¹) 1742, 1704, 1365, 1258, 1227, 1149, 1032; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 5.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.16 – 5.04 (m, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 4H), 4.91 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 4.11 – 4.06 (m, *J* = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.87 – 3.81 (m, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.64 – 3.59 (m, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.49 – 3.45 (m, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 9H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 170.51(C_q), 170.23(C_q), 170.03(C_q), 169.41(C_q), 169.34(C_q), 167.95(C_q), 91.91(CH), 75.95(CH), 73.96(CH), 73.83(CH), 72.81(CH), 72.53(CH), 71.50(CH), 71.27(C_q), 70.50(C_q), 70.17(C_q), 70.00(CH), 68.25(CH), 67.71(CH), 61.89(CH₂), 61.35(CH₂), 37.17(CH₂), 20.67(3 x CH₃), 20.54(5 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺ *m/z*** calculated for C₃₀H₄₀O₂₀Na: 743.2011, found 743.1990. **Aspect** : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(tridecanoyloxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



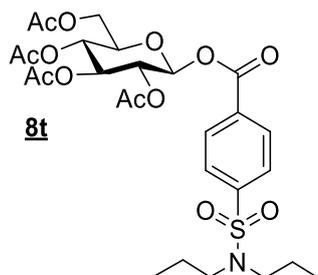
C₂₈H₂₆O₁₁

418,40g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucopyranose peracétylé **88** (104.86 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8s** est obtenu avec un rendement de **60%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.46; [α]_D²⁰ = - 3.5 (c, 1.00 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 2924, 2854, 1758, 1468, 1366, 1208, 1164, 1082, 1068; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 5.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.28 – 5.19 (m, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 2.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.62 – 1.54 (m, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.23 (s, 18H), 0.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 171.9 (C_q), 170.7 (C_q), 170.2 (C_q), 169.5 (C_q), 169.3 (C_q), 91.7 (CH), 72.9 (CH), 72.8 (CH), 70.3 (CH), 67.9 (CH), 61.6 (CH₂), 34.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.7 (3 x CH₂), 29.5 (2 x CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 24.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.7 (3 x CH₃), 14.2 (CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺ *m/z*** calculated for C₂₇H₄₄O₁₁Na 567.2781, found 567.2797. **Aspect** : Huile transparente.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-(N,N-dipropylsulfamoyl)benzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



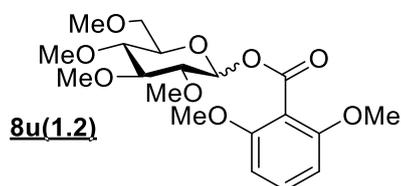
C₂₇H₃₇NO₁₃S

615,65g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogluco-pyranose peracétylé **88** (95.69 mg, 0,262 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8t** est obtenu avec un rendement de **53%**.

R_f (50% EtOAc/Pentane) = 0.62 ; $[\alpha]_D^{25} = -20.1$ (c 0.0016 CH₂Cl₂) ; **IR** (neat, cm⁻¹) 1760, 1367, 1243, 1085, 1069 ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.94 – 5.89 (m, 1H), 5.36 – 5.32 (m, 2H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 4H), 2.04 (t, 9H), 1.99 (s, 3H), 1.61 – 1.46 (m, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm)** 170.45(C_q), 169.95(C_q), 169.34(C_q), 169.27(C_q), 163.23(C_q), 145.36(C_q), 131.66(C_q), 130.74(2xCH), 127.17(2xCH), 92.70(CH), 72.89(CH), 72.48(CH), 70.13(CH), 67.85(CH), 61.40(CH₂), 49.90(2xCH₂), 21.89(2xCH₂), 20.61(CH₃), 20.51(3xCH₃), 11.09(2xCH₃) ; **HRMS (ESI) (M + H)⁺ m/z** calculated for C₂₇H₃₈NO₁₃S: 616.2058, found 616.2061. **Aspect** : Huile transparente.

(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl 2,6-dimethoxybenzoate



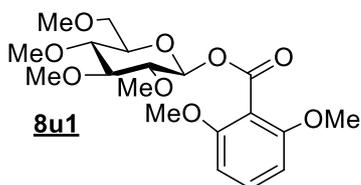
C₁₉H₂₈O₉

400,42g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 2,3,4,6-tétra-O-Méthyl-1-β-D-thiogluco-pyranose **91** (190.00 mg, 0,753 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, les produits **8u1** et **8u2** sont obtenus (Anomères α et β avec un ratio de 1:1) avec un rendement de **91%**.

(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl

2,6-dimethoxybenzoate



C₁₉H₂₈O₉

400,42g/mol

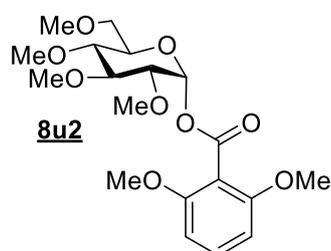
R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.52 ; $[\alpha]_D^{25} = 235.72$ (c 0.0016 CH₂Cl₂) ; **IR** (neat, cm⁻¹) 1745, 1596, 1476, 1257, 1097, 990 ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.28 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.32 – 3.26 (m, *J* = 9.5 Hz, 1H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 164.78(C_q), 157.81(C_q), 131.38(CH), 112.44(C_q), 104.02(2 x CH), 89.96(CH), 83.05(CH), 80.52, (CH) 78.82(CH), 72.41(CH), 70.67(C_q), 60.73(CH₃), 60.45(CH₃), 59.14(CH₃), 58.24(CH₃), 55.91(2 x

CH), 29.65(CH₂); **HRMS (ESI) (M + H)⁺ m/z** calculated for C₁₉H₂₉O₉: 401.18061, found 401.1766. **Aspect** : Huile jaunâtre.

2R,3R,4S,5R,6R-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl

2,6-

dimethoxybenzoate

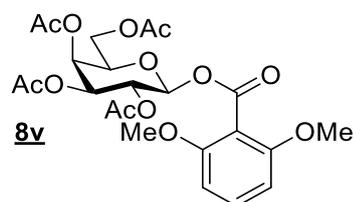


C₁₉H₂₈O₉

400,42g/mol

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.4 ; **[α]_D²⁵** = 123.07 (c 0.0016 CH₂Cl₂); **IR (neat, cm⁻¹)** 1752, 1597, 1476, 1257, 1091, 730; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 15.4 Hz, 6H), 3.68 – 3.67 (m, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 1H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 164.90(C_q), 157.40(C_q), 131.28(CH), 112.52(C_q), 103.83(2 x CH), 94.65(CH), 86.42(CH), 82.65(CH), 78.78(CH), 75.73(CH), 70.75(C_q), 60.81(CH₃), 60.29(CH₃), 60.15(CH₃), 59.30(CH₃), 55.85(2 x CH), 29.63(CH₂); **HRMS (ESI) (M + H)⁺ m/z** calculated for C₁₉H₂₉O₉: 401.18061, found 401.1766. **Aspect** : Huile jaunâtre.

(2S,3R,4R,5S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2,6-dimethoxybenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



C₂₃H₂₈O₁₃

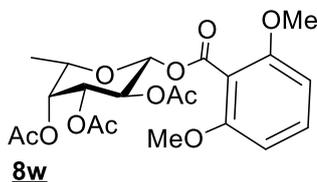
512,46g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose peracétylé **92** (104.86 mg, 0,228 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8v** est obtenu avec un rendement de **71%**.

R_f (30% EtOAc/Cyclohexane) = 0.91; **[α]_D²⁵** = -29.00 (c 0,0031 CH₂Cl₂); **IR (neat, cm⁻¹)** 2844, 1746, 1598, 1478, 1369, 1232, 1113, 1053; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.41 – 5.30 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98

(d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.30(C_q), 170.16(C_q), 170.01(C_q), 169.20(C_q), 164.29(C_q), 157.67(2 x C_q), 131.82(CH), 103.96 (2 x CH), 92.46(CH), 71.85(CH), 71.14(CH), 68.07(CH), 66.79(CH), 60.90(CH_2), 56.01(2 x CH_3), 29.70(CH_3), 20.63(3 x CH_3), 20.56(CH_3); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{13}\text{Na}$: 535.1428, found 535.1428. Aspect : Huile transparente.

(2R,3S,4R,5R)-2-((2,6-dimethoxybenzoyl)oxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



8w

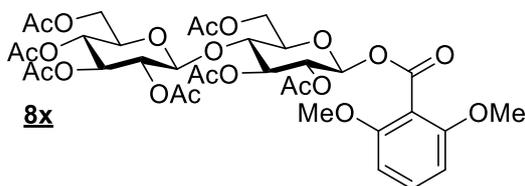
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$

454,43g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thiofucose triacétylé **89** (70.00 mg, 0,288 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8w** est obtenu avec un rendement de 72%.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.63 ; $[\alpha]_D^{25} = -16.68$ (c 0.0016 CH_2Cl_2); IR (neat, cm^{-1}) 1575, 1598, 1257, 1056, 726 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.29 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.45 – 5.33 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.31 – 1.24 (m, $J = 6.5$, 1.9 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.55(C_q), 170.04(C_q), 169.30(C_q), 164.43(C_q), 157.69(2 x C_q), 131.67(CH), 111.59(2 x CH), 103.95(CH), 92.50(CH), 71.59(CH), 70.50(CH), 70.10(CH), 68.24(CH), 55.99(2 x CH_3), 20.66(CH_3), 20.61(CH_3), 20.57(CH_3), 15.98(CH_3); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_{11}$: 455.15479, found 455.1542. Aspect : Huile transparente.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-((2,6-dimethoxybenzoyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



8x

$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_{21}$

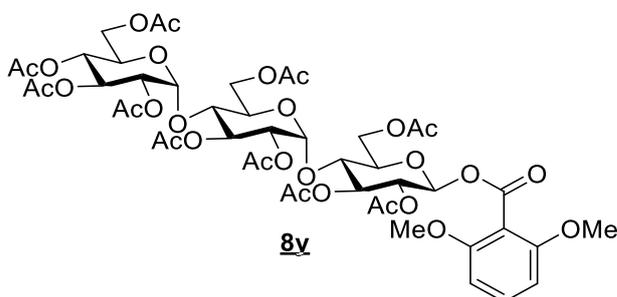
800,72g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thiocellobiose peracétylé **90** (99.85 mg, 0,153 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8x** est obtenu avec un rendement de 53%.

R_f (50% MeOH/DCM) = 0.29; $[\alpha]_D^{25} = -43.75$ (c 0,0032 CH_2Cl_2); IR (neat, cm^{-1}) 3400, 1759, 1738, 1364, 1212, 1114, 1042 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.14 – 5.03 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 4.30 (dd, $J = 12.4$, 4.5 Hz, 1H), 4.13 (dd,

$J = 12.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.03 – 3.97 (m, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.64 – 3.57 (m, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.52(C_q), 169.27(C_q), 169.22(C_q), 168.71(C_q), 168.46(C_q), 168.29(C_q), 168.01(C_q), 163.08(C_q), 156.73(2 x C_q), 130.85(CH), 110.30(C_q), 102.97(2 x CH), 99.61(CH), 90.96(CH), 74.93(CH), 72.74(CH), 71.92(CH), 71.61(CH), 70.99(CH), 70.60(CH), 69.81(CH), 66.85(CH), 60.69(CH_2), 60.59(CH_2), 54.99(2 x CH_3), 19.81(CH_3), 19.63(CH_3), 19.53(5 x CH_3); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ m/z calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_{21}\text{Na}$: 823.2273, found 823.2275. Aspect : Huile jaunâtre.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-((2,6-dimethoxybenzoyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate



$\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{O}_{29}$

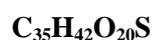
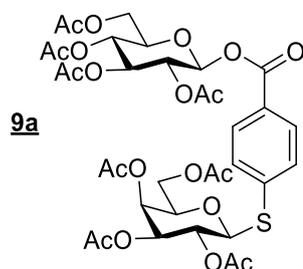
1088,97g/mol

Selon la procédure générale n°3, pour la synthèse des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thiomaltotriose peracétylé **97** (79.00 mg, 0,084 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **8y** est obtenu avec un rendement de 42%.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.17; mp: 92-101 °C ; $[\alpha]_D^{25} = +28.88$ (c 0,0045 CH_2Cl_2); IR (neat, cm^{-1}) 3260,2978, 1757, 1641, 1369, 1297, 1115, 1044; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.37 – 5.33 (m, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.25 (dd, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 2H), 5.02 – 4.95 (m, $J = 9.0, 4.4$ Hz, 2H), 4.80 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 4.43 – 4.38 (m, 2H), 4.32 (dd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 12.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.03 – 3.99 (m, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, $J = 8.5$ Hz, 4H), 3.73 (s, 6H), 2.09 (d, $J = 3.9$ Hz, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 9H), 1.96 – 1.93 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.79(2 x C_q), 170.64(2 x C_q), 170.50(C_q), 170.19(C_q), 169.93(C_q), 169.78(2 x C_q), 169.60(2 x C_q), 164.14(C_q), 157.91(C_q), 132.00(CH), 104.12(2 x CH), 96.00(CH), 95.84(CH), 91.84(CH), 75.60(CH), 73.63(CH), 73.30(CH), 72.70(CH), 71.89(CH), 71.58(CH), 70.59(CH), 70.22(CH), 69.54(CH), 69.14(CH), 68.67(CH), 68.09(CH), 63.00(CH_2), 62.47(CH_2), 61.57(CH_2), 56.15(2 x CH_3), 29,85(C_q), 21.00(CH_3), 20.81(CH_3), 20.73(8 x CH_3); HRMS (ESI) ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ m/z calculated for $\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{O}_{29}\text{Na}$: 1111.3118, found 1111.3125. Aspect : Solide blanc.

I.8.2.3. Caractérisations des composés O et S-glycosylés complexes

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)carbonyl)phenyl)thio)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate

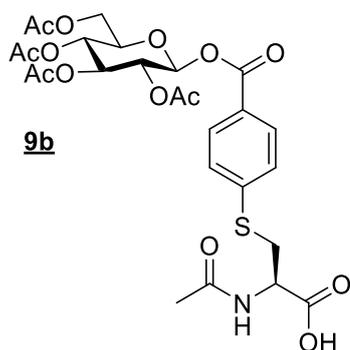


814,761g/mol

Selon la procédure générale n°4, pour la fonctionnalisation des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du composé (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-iodobenzoyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate **8i** (50.0 mg, 0.086mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **9a** est obtenu avec un rendement de **99%**.

R_f (1% MeOH/DCM) = 0.47; **mp**: 83-88 °C; $[\alpha]_D^{25} = -37.77$ (c 0,0045 CH₂Cl₂); **IR** (neat, cm⁻¹) 1740, 1707, 1364, 1209, 1083, 1036; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.91 – 5.86 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.36 – 5.27 (m, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 3H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 3H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, *J* = 7.0, 4.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 9H), 2.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H), 1.97 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, (CDCl₃) δ (ppm) 170.53(C_q), 170.31(C_q), 170.08(C_q), 170.01(C_q), 169.92(C_q), 169.38(C_q), 169.31(2 x C_q), 163.93(C_q), 141.19(C_q), 130.44(2 x CH), 129.76(2 x CH), 127.06(C_q), 92.41(CH), 85.18(CH), 74.75(CH), 72.78(CH), 72.54(CH), 71.79(CH), 70.09(CH), 67.87(CH), 67.15(CH), 66.84(CH), 61.72(CH₂), 61.43(CH₂), 20.71(CH₃), 20.65(3 x CH₃), 20.54(4 x CH₃); **HRMS (ESI) (M + Na)⁺ m/z** calculated for C₃₅H₄₂O₂₀NaS: 837.1888, found 837.1880. **Aspect** : Solide orange.

N-acetyl-*S*-(4-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)carbonyl)phenyl)-*L*-cysteine



$C_{26}H_{31}O_{14}S$

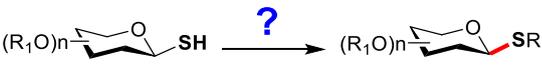
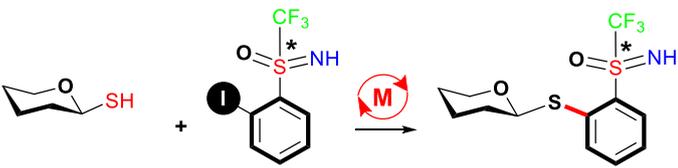
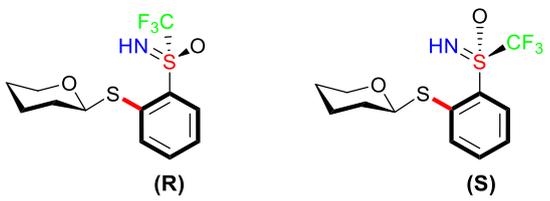
613,587g/mol

Selon la procédure générale n°4, pour la fonctionnalisation des esters glycosylés. La réaction est effectuée à partir du composé **8i** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-iodobenzoyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate) (50.0 mg, 0.086mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **9b** est obtenu avec un rendement de **67%**.

R_f (5% MeOH/DCM) = 0.29 ; **mp**: 152-160 °C; $[\alpha]_D^{25} = -50.00$ (c 0,002 CH₂Cl₂); **IR** (neat, cm⁻¹) 1752, 1738, 1595, 1235, 1214, 1087, 1054, 1033 ; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ (ppm) 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 5.03 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.33 – 4.25 (m, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.36 – 3.21 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ (ppm) 172.88(C_q), 170.87(C_q), 170.31(2 x C_q), 170.09(2 x C_q), 164.14(C_q), 147.14(C_q), 130.25(2 x CH), 126.48(2 x CH), 124.07(C_q), 92.06(CH), 72.02(2 x CH), 70.48(CH), 68.06(CH), 61.71(CH₂), 53.90(CH), 34.92(CH₂), 22.97(CH₃), 20.81(CH₃), 20.69(CH₃), 20.62(CH₃), 20.54(CH₃).; **HRMS (ESI) (M + Na)⁺ m/z** calculated for C₂₆H₃₁NO₁₄NaS: 636.1363, found 636.1370. **Aspect** : Solide beige.

II. Chapitre II : Synthèses de composés S-glycosylés par couplage aux sulfoximines

Dans ce chapitre, nous aborderons :

1.	<i>Les Thioglycosides</i>	 $(R_1O)_n$ -
2.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Intérêt</i> • <i>Méthodes de synthèse</i> 	 $(R_1O)_n$ -SH $\xrightarrow{?}$ $(R_1O)_n$ -SR
3.	Les Sulfoximines perfluorées	
4.	Couplage de thiosucres et de sulfoximine perfluorée chirale	
5.	Résolution chirale des Sulfoximines perfluorées glycosylées	

II.1. Introduction

Les **thioglycosides** ont été découverts en 1910 par l'équipe de Fischer et Delbrück⁶⁰. Ces entités dont l'atome d'oxygène anomérique a été remplacé par un atome de soufre (**Schéma 23**), se sont révélés être des analogues glycosidiques stables⁶¹, ils ont fait l'objet d'une attention considérable ces dernières années, en raison de leur capacité à induire ou à inhiber de manière compétitive l'activité des enzymes⁶². Cette substitution a fait l'objet de toutes les attentions dans le but de développer des **thioglycosides** glycomimétiques qui peuvent fonctionner normalement tout en résistant au clivage enzymatique et à la dégradation chimique⁶³.

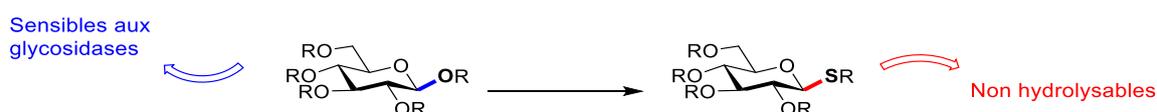


Schéma 23 : Les S-glycosides : analogues stables des O-glycosides.

Depuis leur découverte, plusieurs thioglycosides dotées de propriétés biologiques variées ont été rapportés dans la littérature (**Schéma 24**).^{64,65,66,67,68}

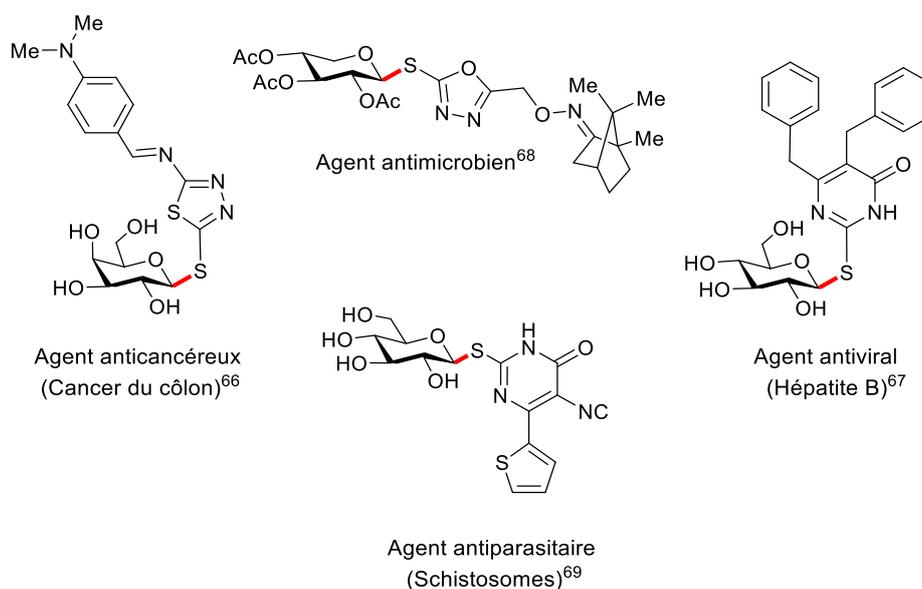


Schéma 24: Exemples de thioglycosides possédant des activités biologiques.

⁶⁰ E. Fischer & k. Delbürk. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 1476-1482.

⁶¹ Q. Chen & F. Kong. *Carbohydr. Res.* **1995**, *272*, 149-157.

⁶² C. S. Rye & S. G. Withers. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 699-703.

⁶³ G. Lian, X. Zhang & B. Yu. *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 13-22.

⁶⁴ F. M. Alminderej, H. H. Elganzory, M. N. El-Bayaa, H. M. Awad & W. A. El-Sayed. *Molecules.* **2019**, *24*, 3738-3752.

⁶⁵ M. T. Abdel-Aal. *Arch. Pharm. Res.* **2010**, *33*, 797-805.

⁶⁶ M. Zhu, G. Dagousset, M. Alami, E. Magnier & S. Messaoudi. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5132-5137.

⁶⁷ A. M. Srour, A. E. A. Ismail & S. M. El-Kosy. *Z. Naturforsch. C.* **2009**, *64*, 483-489.

⁶⁸ S. Agrawal, M. Wozniak, M. Luc, K. Walaszek, E. Pielka, W. Szeja, G. Pastuch-Gawolek, A. Gamian, & P. Ziolkowski. *Oncotarget.* **2017**, *8*, 114173-114182.

II.2. Méthodes de synthèse des thioglycosides

Bien que les thioglycosides représentent un intérêt biologique certain, leurs méthodes de synthèses restent limitées à seulement deux procédés distincts (**Schéma 25**):

- **La première méthode**, basée sur la présence d'acides de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ⁶⁹, ZnCl_2 ⁷⁰, TfOH),⁷¹ consiste en l'activation du sucre peracétylé et sa glycosylation avec un thiol nucléophile. Bien que bon nombre de ces conditions soient faciles à mettre en œuvre et qu'elles fournissent de bons rendements, ces conditions sont majoritairement limitées par la disponibilité des thiophénols aromatiques ou hétéroaromatiques (**Voie 1**).

- **La deuxième méthode** permettant la synthèse des thioglycosides, consiste à utiliser le sucre comme partenaire nucléophile et le faire réagir avec des aglycones halogénés (partenaires électrophiles) selon un couplage de Buchwald-Hartwig-Migita (**Voie 2**).

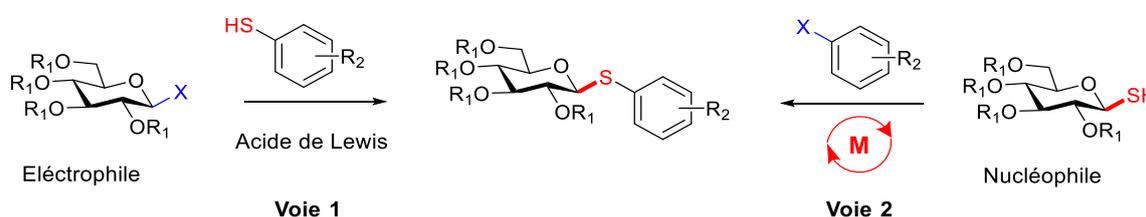


Schéma 25 : Stratégies de synthèses des thioglycosides

II.2.1. Couplage croisé de Buchwald-Hartwig-Migita

La première synthèse à avoir permis la création de la liaison C-S, revient à l'équipe de **Migita** en 1978,⁷² par couplage de bromures et d'iodures d'aryles avec des thiols de type aromatique et aliphatique, en présence de palladium tétrakis $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Cette avancée a permis d'ouvrir la voie de développement de ce type de réaction ainsi qu'à élargir et améliorer les conditions mises en œuvre.

En raison de l'empoisonnement des catalyseurs par les thiols, leur utilisation en tant que partenaires nucléophiles dans les couplages catalytiques avec les halogénures d'aryles a été limitée. De ce fait les recherches entreprises par l'équipe de **Buchwald** et de **Hartwig** ont démontré l'intérêt des ligands bidentates à minimiser la désactivation des catalyseurs par les thiols en se coordonnant au Palladium. Buchwald et ses collaborateurs⁷³, ont rapporté une méthode générale de couplage croisé entre des thiols et des halogénures d'aryles en utilisant le DIPPF (bis(diisopropylphosphino)ferrocène) pour la création de la liaison C-S. Cette réaction a permis d'élargir la gamme des thiols employés (aliphatiques, primaires, secondaires et tertiaires) et à les coupler à divers bromures et chlorures d'aryles dans le dioxane à 100°C (**Schéma 26**).

⁶⁹ Z. Wang, Z., L. Zhou, K. El-Boubbou, X-S. Ye & X. Huang. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6409-6420.

⁷⁰ G. Balavoine, A. Gref, J-C. Fischer & A. Lubineau. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5761-5764.

⁷¹ S. Excopy, S. Y. Singh & A. V. Demchenko. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8379-8383.

⁷² a. M. Kosugi, M. Kameyama, & T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 927-928. b. M. Kosugi, M. Kameyama, H. Sano, and T. Migita, *Nippon Kagaku Kaishi.* **1985**, *3*, 547-551.

⁷³ M. Murata & S. L. Buchwald. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 7397-7403.

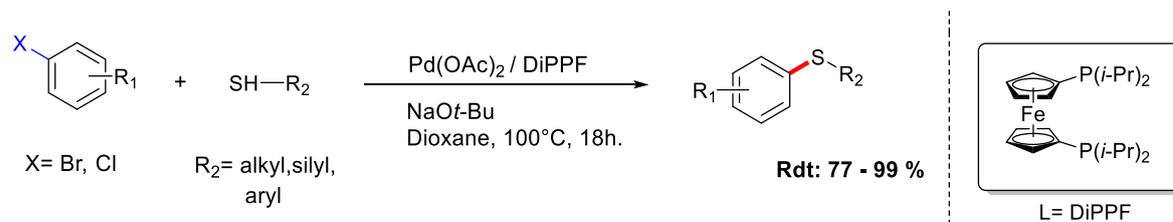


Schéma 26 : Utilisation du DiPPF pour la création de la liaison C-S

Quelques années après, les études réalisées par Hartwig⁷⁴, ont confirmé l'intérêt porté sur les ligands bidentates. En effet cette étude s'est portée sur l'utilisation du ligand Josiphos (CyPF*t*Bu) et a permis de coupler de nombreux thiols à des chlorures d'aryles (**Schéma 27**).

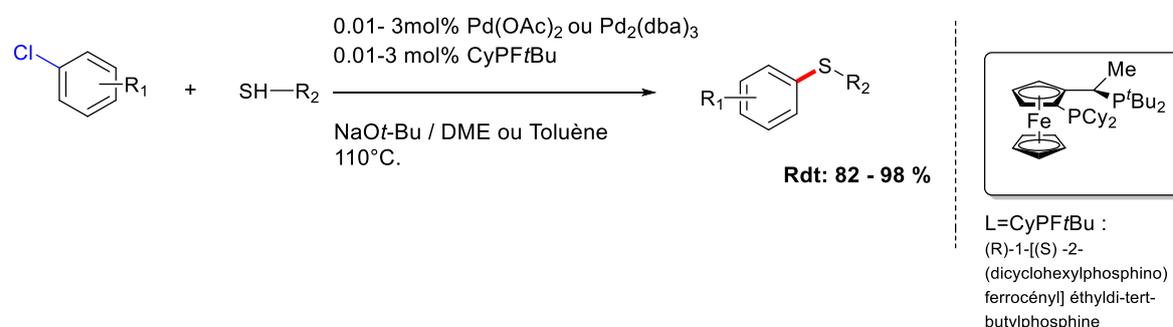


Schéma 27 : Utilisation du Josiphos pour la création de la liaison C-S.

Le mécanisme réactionnel du couplage palladocatalysé de Buchwald-Hartwig-Migita, est constitué de trois étapes clés formant le cycle catalytique correspondant. Le Palladium (0) va tout d'abord réagir avec l'halogénure d'aryle selon la première étape d'addition oxydante pour former un complexe de palladium (II). Par la suite et selon une étape de d'échange de ligand va permettre la formation du complexe de Palladium(II)-thiolate, qui va finalement subir une élimination réductrice (étape 3) pour générer le produit de couplage (thioéther) et permettre la régénération du Pd(0) dans le cycle catalytique (**Schéma 28**).

⁷⁴ J. F. Hartwig. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534-1544.

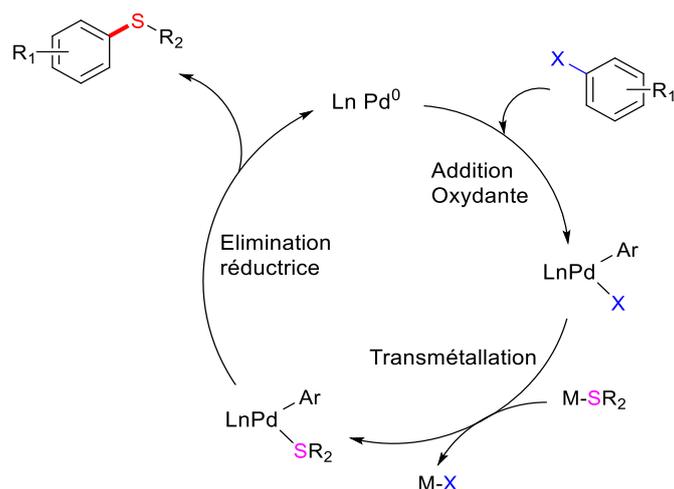


Schéma 28 : Formation de la liaison C-S catalysée par le Palladium.

II.2.2. Couplages métallocatalysés développés par le laboratoire

Très peu de méthodes rapportent la création de la liaison carbone-soufre (C–S) entre un thiosucre et un partenaire électrophile. Des travaux récents de l'équipe dirigée par le Dr. Messaoudi (CosMIT, BioCiS, Université Paris Sud) ont permis de relever ce défi. Au cours de ces travaux la preuve du concept a été apportée quant à l'utilisation de thiosucres comme partenaires de couplages nucléophiles avec des aglycones halogénés.

En 2013, Messaoudi et al, rapportent une approche inédite quant à l'utilisation de 1-thiosucres en tant que partenaires nucléophiles dans les couplages avec des aglycones halogénés. En effet l'équipe décrit le couplage de thiosucres protégés avec des aryles iodés⁷⁵ puis des alcènes et alcynes bromés ou iodés⁷⁶. La réaction est stéréosélective et se déroule avec une rétention de la configuration anomérique. Le couplage est réalisé en présence d'une quantité catalytique de l'acétate de palladium (5% mol), de ligand bidentate Xantphos (2,5 %mol), d'un équivalent de triéthylamine, dans le dioxane de 75 à 100°C.

⁷⁵ E. Brachet, J. D. Brion & S. Messaoudi. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 477-490.

⁷⁶ E. Brachet, J. D. Brion, M. Alami & S. Messaoudi. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2627-2636.

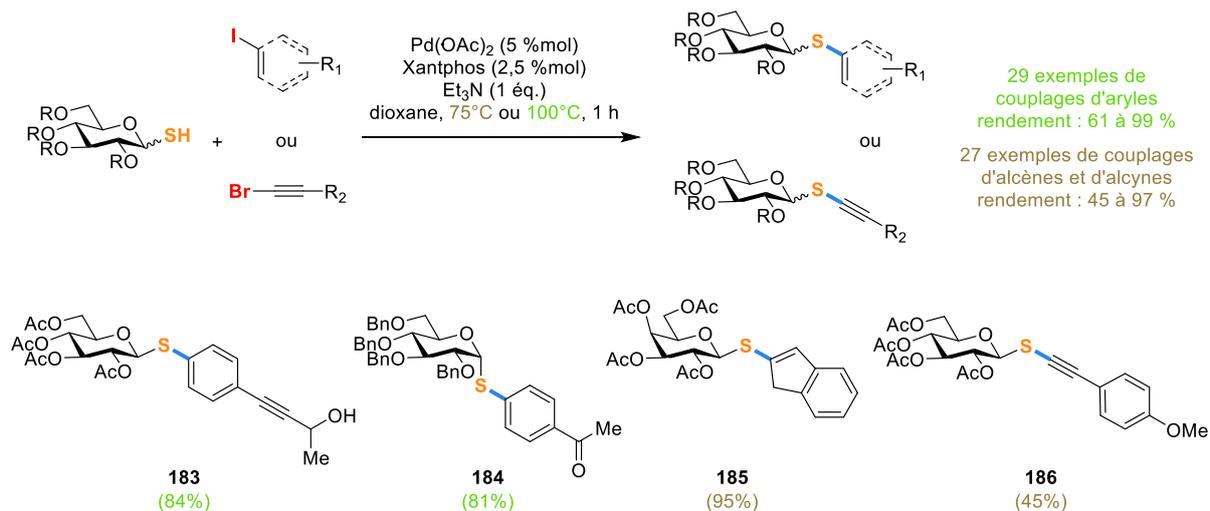


Schéma 29: Couplage palladié pour la formation de thiohétérosides par Messaoudi et al. en 2013.

Ce protocole est très efficace et tolère plusieurs groupements fonctionnels sur la partie aglycone y compris des fonctions sensibles (imines, esters, cétones énolisables.), il est aussi compatible avec les divers sucres portant différents groupements protecteurs (Ac, Bn). Cependant le couplage dans les mêmes conditions réactionnelles avec des sucres déprotégés a conduit à leur dégradation.

Dans le but de trouver une méthode alternative qui permet de surmonter cette difficulté, l'équipe du même laboratoire a réussi à développer une autre stratégie en ayant recours aux sels de Nickel. Cette méthode a permis l'obtention de thiohétérosides déprotégés avec d'excellents rendements et un champ d'application similaire à la méthodologie précédente (**Schéma 30**)⁷⁷.

⁷⁷ E. Brachet, J. D. Brion, M. Alami & S. Messaoudi. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15276-15280.

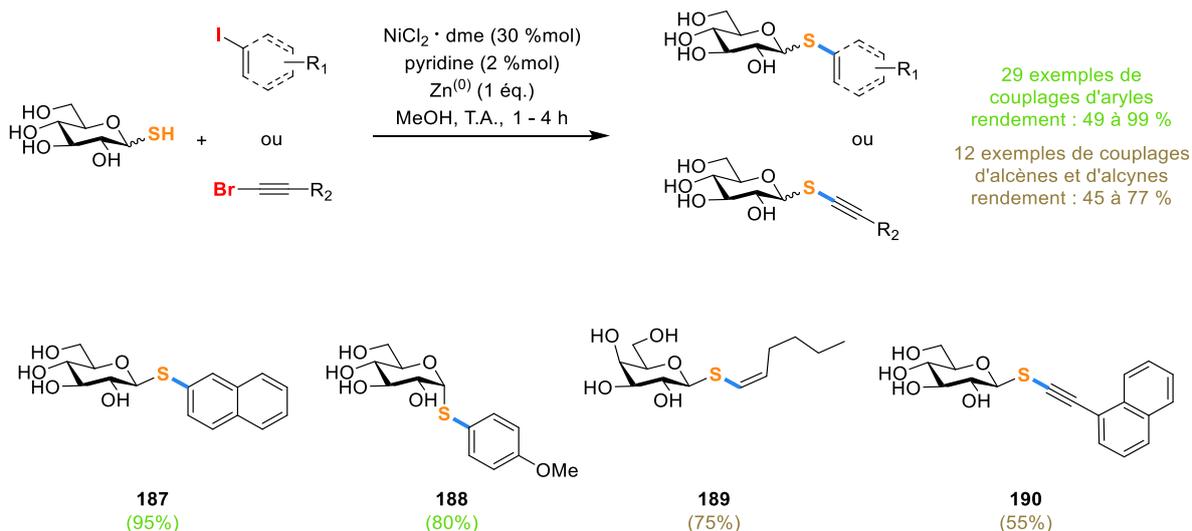


Schéma 30: Couplage au nickel de thiosucres déprotégés par Messaoudi et al. en 2013.

L'avantage majeur de cette méthode est la possibilité d'effectuer le couplage à température ambiante contrairement au protocole au palladium qui nécessite d'être à une température minimale de 75°C. Le grand inconvénient de cette méthode est des sels de nickel réputés pour être toxiques. De plus, la consommation de grande quantité du partenaire électrophile dans la réaction (2 éq).

Dans la même stratégie de couplage de thiosucres, les dernières avancées de l'équipe Messaoudi⁷⁸, en la synthèse des thioglycosides ont permis de décrire un protocole général permettant le couplage d'une large gamme de thiols tels que des thiosucres, des thioalkyles et des thiophénols avec des électrophiles halogénés (**Schéma 31**). Le couplage de Buchwald-Hartwig-Migita s'effectue à température ambiante, en utilisant une quantité catalytique du précatalyseur palladium-XantPhos troisième génération (Pd-XantPhos-G₃).

⁷⁸ A. Bruneau, M. Roche, A. Hamze, M. Alami & S. Messaoudi. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8375-8379.

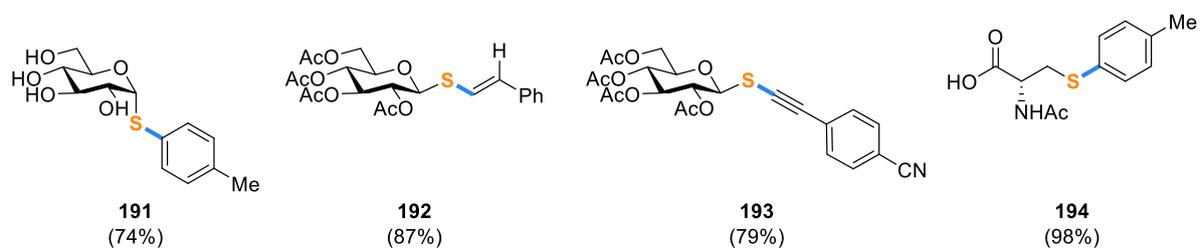
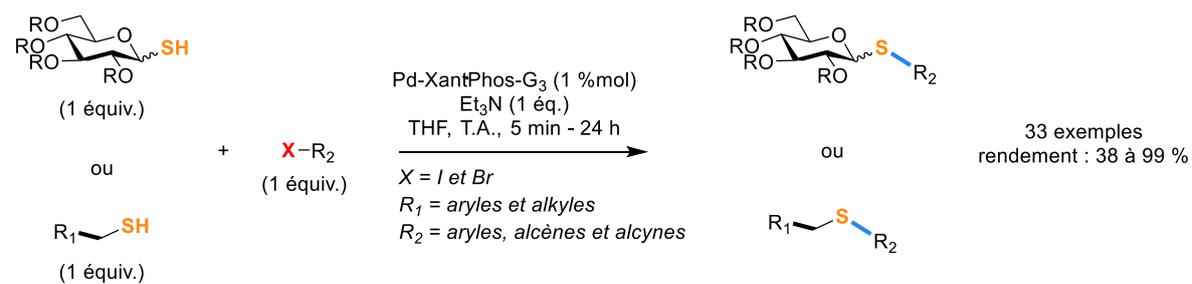


Schéma 31 : Synthèse de thioglycoside catalysée par PdG₃-XantPhos par Messaoudi 2015.

L'originalité de cette méthode réside dans sa parfaite stéréosélectivité (configuration anomérique α ou β), sa robustesse applicable à l'échelle du multigramme, et sa large tolérance aux groupements fonctionnels même les plus sensibles (esters ($-\text{CO}_2\text{Me}$), tosylhydrazones ($-\text{C}(\text{Me})=\text{NNHTs}$), nitrile ($-\text{CN}$), alcools ($-\text{OH}$), amines, sydnones, peptides, oligonucléotides...). En effet la charge catalytique utilisée est la plus faible comparativement aux autres méthodes précédentes développées par la même équipe avec l'avantage de pouvoir réaliser le couplage à température ambiante.

Ainsi, les configurations anomériques déjà installées sur les carbohydrates de départ sont conservées indépendamment du type d'ose utilisé (glucose, mannose, galactose, ribose et aussi des disaccharides) et indépendamment des groupements protecteurs (Ac, Bz ou non protégé).

Les précatalyseurs de Buchwald de troisième génération, permettent d'utiliser une faible charge de catalyseur, de générer rapidement les espèces catalytiquement actives [le complexe ligand- $\text{Pd}^{(0)}$] dans des conditions douces (température douce et base faible), ce qui permet d'éviter les réactions parasites dues à la réduction du palladium. Ils sont stables à l'air, à l'humidité, aux températures élevées, solubles dans la plupart des solvants organiques, compatible avec une grande gamme de ligands, notamment les plus volumineux tel que le BrettPhos.

L'activation de ces précatalyseurs est nécessaire pour générer l'espèce catalytique active (**Schéma 32**), qui est générée facilement in-situ, par une déprotonation à l'aide d'une base pour former le complexe intermédiaire (**I**) du palladium(II), suivie par une élimination réductrice conduisant à l'espèce cinétiquement active [$\text{LPd}^{(0)}$] à 12 électrons, et à un carbazole comme sous-produit. Cette génération de précatalyseurs est parmi les plus performantes, elle a permis de réaliser des avancées majeures dans divers protocoles de couplages croisés pour la formation des liaisons C-C et C-hétéroatomes⁷⁹.

⁷⁹ A. Bruneau, M. Roche, M. Alami & S. Messaoudi. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1386-1396.

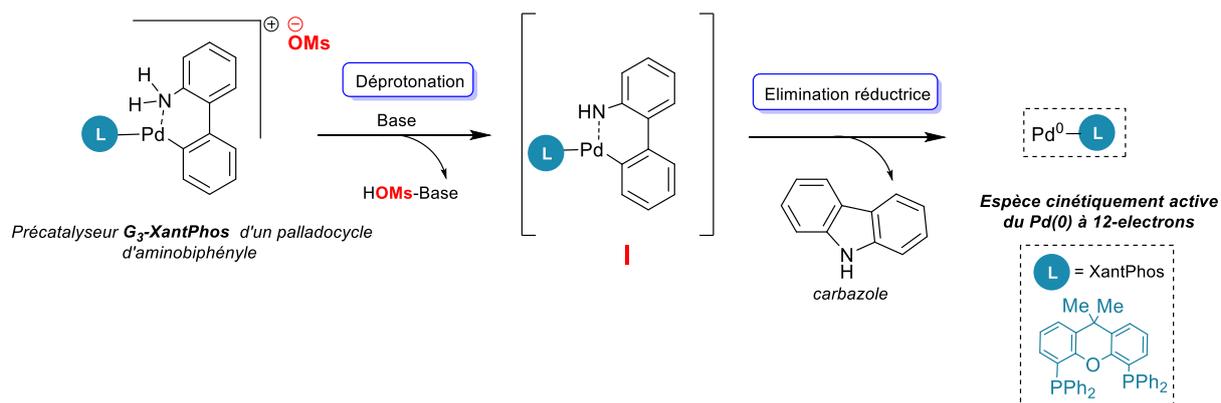


Schéma 32: Mode d'activation des précatalyseurs palladocycliques G3.

II.3. Sulfoximines perfluorées

II.3.1. Rappel bibliographique sur les sulfoximines

II.3.1.1. Définition et intérêt

Les **Sulfoximines**, sont des analogues **monoaza** des sulfones⁸⁰. La différence structurale entre les deux entités réside dans le fait que dans les sulfoximines, un atome d'oxygène est remplacé par une amine, leur conférant ainsi une chiralité du soufre central à la présence de deux carbones différents (**Schéma 33**).

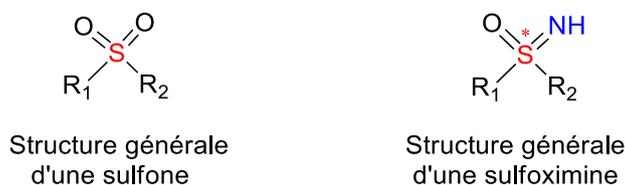


Schéma 33: Différence structurale entre sulfone et sulfoximine

Les sulfoximines chirales ont reçu récemment une attention considérable en raison de leur stabilité⁸¹. Leur caractère basique, nucléophile, ainsi que leur solubilité dans les solvants polaires les rendent attractifs mais aussi d'importants bioisostères dans la chimie médicinale⁸². C'est au cours de l'année **1950**, que la première sulfoximine : Méthionine sulfoximine (**MSO**) a été identifiée par l'équipe de **Bentley**, suivant des études antérieures sur l'isolement d'une substance cristalline ayant des propriétés convulsives⁸³. Quelques années après, les études réalisées⁸⁴ sur le même sujet, ont conclu que seul un isomère de la

⁸⁰ a. A. L. Barthelemy & E. Magnier. *Comptes Rendus Chimie*. **2018**, *21*, 711-722. b. V. Bizet, R. Kowalczyk & C. Bolm. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2426-2438.

⁸¹ U. Lücking. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399-9408.

⁸² Y. Aota, Y. T. Kano & K. Maruoka. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1-6.

⁸³ E. Mellanby. *Br. Med. J.* **1946**, *2*, 885-887.

⁸⁴ W. B. Rowe & A. Meistert. *Proc. Natal. Acad. Sci.* **1970**, *66*, 500-506.

méthionine sulfoximine (Méthionie-S-Sulfoximine) avait des effets convulsant et que seul ce même isomère était capable d'inhiber irréversiblement la glutamine synthétase.

Depuis cette découverte, l'intérêt porté aux sulfoximines n'a cessé d'accroître, avec la découverte de différentes molécules dotées d'activités diversifiées.

En chimie médicinale et en agriculture, nous retrouvons le composé **AZD6738**⁸⁵, qui est un composé inhibiteur de l'ATR, ou encore le **BAY 1000394**⁸⁶, qui est un inhibiteur de la cycline dépendante-kinase, dont les essais cliniques sont très prometteurs. Ils existent par ailleurs d'autres sulfoximines, dont le potentiel médical a été rendu public ces dernières années⁸⁷. En agriculture, le N-Cyano-Sulfoximine (**Sulfoxaflor**), a démontré des propriétés d'insecticide puissant contre les insectes se nourrissant de sève.

Par ailleurs les sulfoximines, sont utilisés en sciences des matériaux comme blocs, pour la construction de cristaux liquides⁸⁸. En synthèse chimique, comme ligands chiraux en organocatalyse⁸⁹(Composé **9.1**), ou encore comme groupements directeurs dans les C-H activation⁹⁰ (**Schéma 34**).

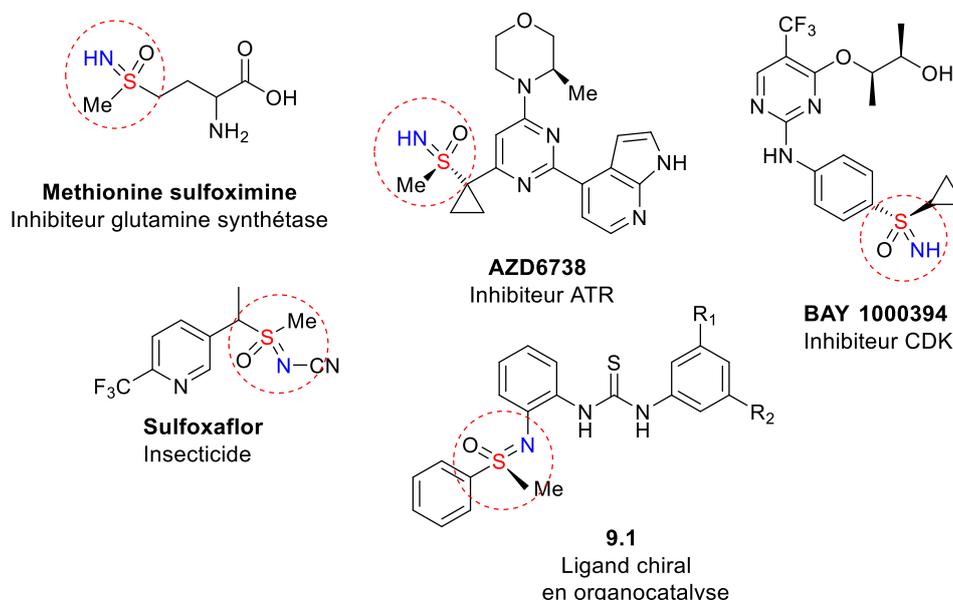


Schéma 34 : Exemples des activités variées des sulfoximines

⁸⁵ K. M. Foote, J. W. MNissink, T. M. McGuire, P. Turner, S. Guichard, J. W. T. Yates, A. Lau, K. Blades, D. Heathcote, R. Odedra, G. Wilkinson, Z. Wilson, C. M. Wood & P. J. Jewsbury. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9889-9907.

⁸⁶ B. C. Cho, G. K. Dy, R. Govindan, D. W. Kim, N. A. Pennell, G. Zalcmán, B. Besse, J. H. Kim, G. Koca, P. Rajagoplan, S. Langer, M. Ocker, H. Nogai & F. Barlesi. *Lung Cancer.* **2018**, *123*, 14-31.

⁸⁷ M. Frings, C. Bolm, A. Blum & C. Gnam. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 225-245.

⁸⁸ P. Kirsch, M. Lenges, D. Kühne & K. P. Wanczek. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797-802.

⁸⁹ M. Frings, I. Thomé & C. Bolm. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443-1451.

⁹⁰ M. R. Yadav, R. K. Rit & A. K. Sahoo. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5541-5545.

III.3.1.2. Sulfoximines perfluorées

Les sulfoximines perfluorées ont la particularité de posséder un groupement **fluor** porté par l'atome central, cette caractéristique marque une grande différence quant à leurs applications^{91,92,93,94} (**Schéma 35**).

En effet, plusieurs études ont démontré l'intérêt majeur des composés comportant un atome de fluor ou un groupement fluoroalkyl dans la conception de molécules biologiquement actives, en améliorant la stabilité métabolique et la perméabilité des membranes. Les sulfoximines perfluorées sont aussi utilisés en synthèse asymétrique, comme réactifs dans le transfert du groupement perfluoroalkyl⁹⁵ (electrophile⁹⁶, nucléophile⁹⁷ et radicalaire⁹⁸) ou encore comme groupement directeur dans l'ortholithiation pour la fonctionnalisation du groupement aryl porté par l'atome de soufre⁹⁹ (**Schéma 35**).

⁹¹ A. L. Barthelemy & E. Magnier. *Comptes Rendus Chimie*. **2018**, *21*, 711-722.

⁹² N. Nishimura, M. H. Norman, L. Liu, K. C. Yang, K. S. Ashton, M. D. Bartberger, S. Chmait, J. Chen, R. Cupples, C. Fotsch, J. Helmering, S. R. Jordan, R. K. Kunz, L. D. Pennington, S. F. Poon, A. Siegmund, G. Sivits, D. J. Lloyd, C. Hale & D. J. St. Jean Jr. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3094-3116.

⁹³ P. Kirsch, M. Lenges, D. Kühne & K. P. Wanczek. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797-802.

⁹⁴ W. Zhang, F. Wang & J. Hu. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109-2112.

⁹⁵ A. L. Barthelemy & E. Magnier. *Comptes Rendus Chimie*. **2018**, *21*, 711-722.

⁹⁶ Y.-D. Yang, X. Lu, G. Liu, E. Tokunaga, S. Tsuzuki & N. Shibata. *ChemistryOpen*. **2012**, *1*, 221-226

⁹⁷ W. Zhang, F. Wang & J. Hu. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109-2112

⁹⁸ Y. Nomura, E. Tokunaga & N. Shibata. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885-1889.

⁹⁹ T. N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh & E. Magnier. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5102-5105.

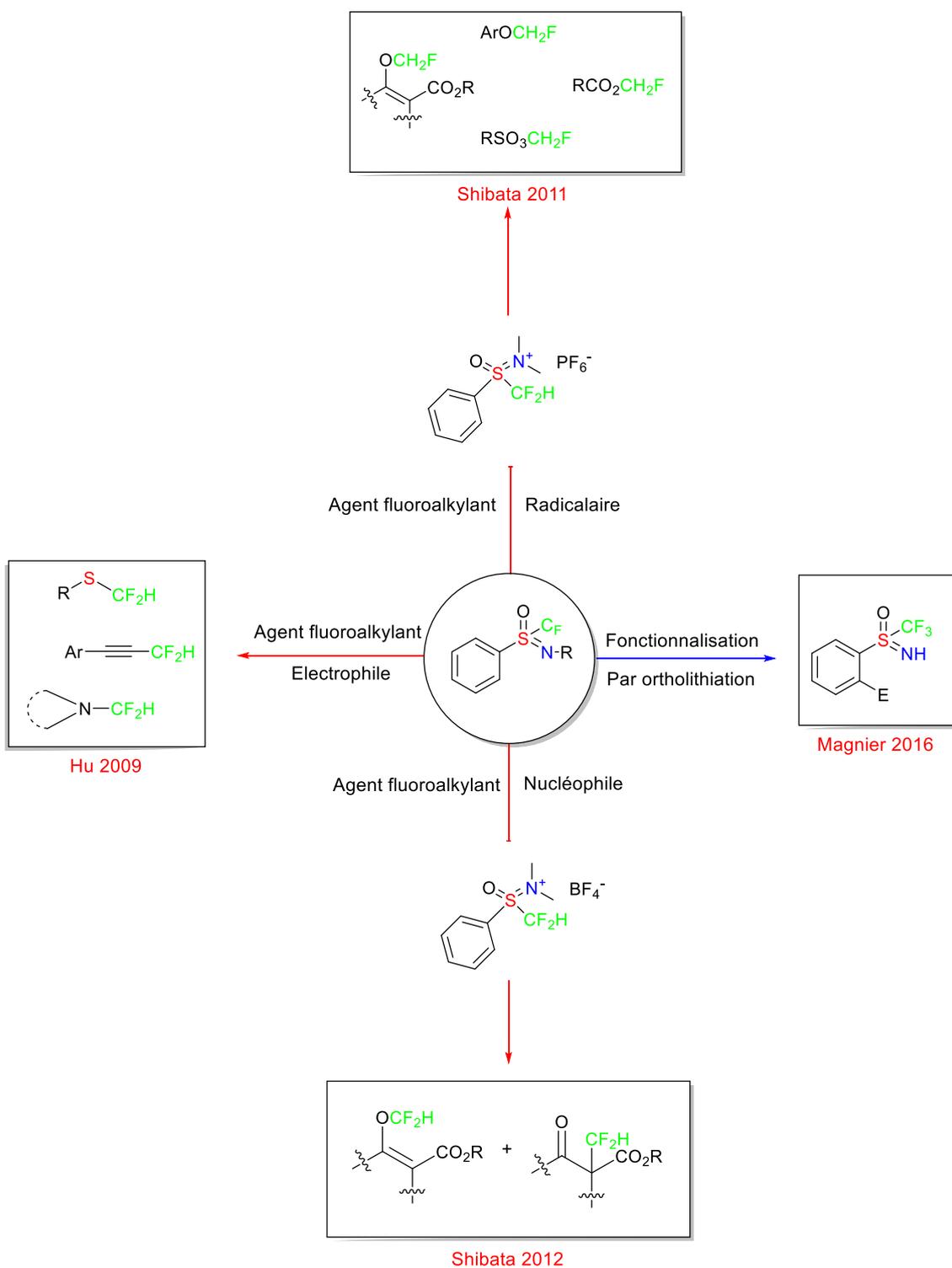


Schéma 35 : Exemples d'applications des sulfoximines fluorées

II. 3.2. Synthèse des sulfoxymines perfluorées

Les sulfoxymines non fluorées peuvent être synthétisées en partant des thioéthers et des sulfoxydes correspondants, cependant cette méthode n'est pas transposable aux sulfoxymines perfluorées. Bien que leur synthèse reste très peu exploitée, quelques études décrivent certains procédés de synthèse :

Il convient de citer la première synthèse à avoir permis d'obtenir une sulfoxyimine perfluorée, qui a été décrite par l'équipe de **Yagupolskii** en 1984, par réaction d'imination oxydative de sulfoxyde perfluoré, en employant l'azoture de sodium dans l'oléum à 70°C¹⁰⁰. Depuis, d'autres méthodes de synthèse des sulfoxymines perfluorées ont été rapportées, telles que les procédés de Bolm¹⁰¹ et Magnier¹⁰² (**Schéma 36**) à partir des sulfoxydes correspondants, ou plus récemment, par Magnier et Reboul¹⁰³, à partir des sulfides correspondants (**Schéma 37**).

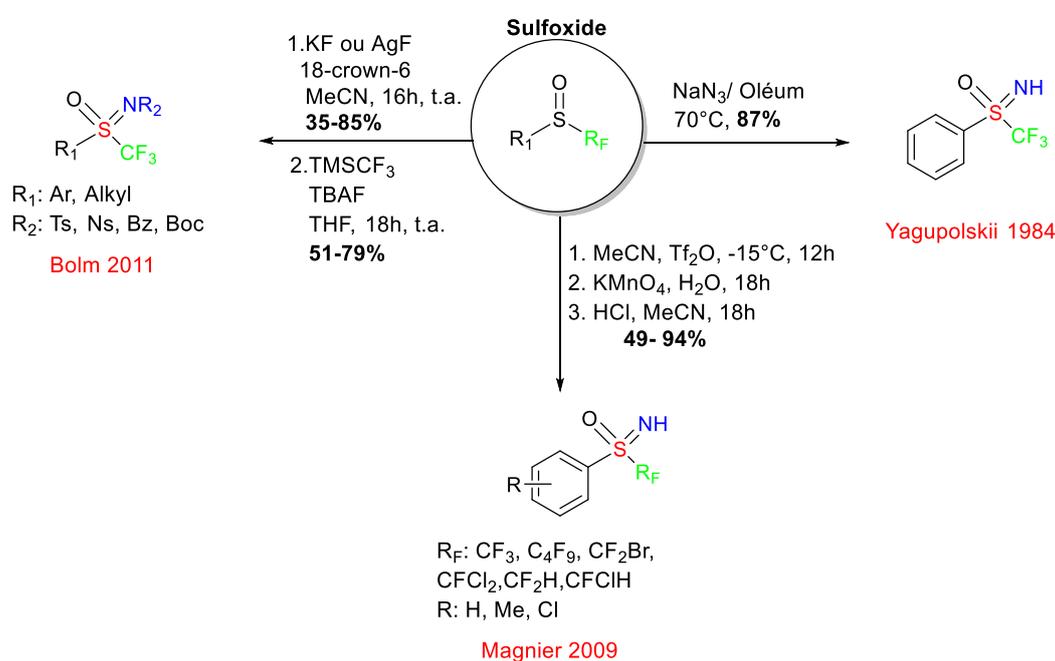


Schéma 36 : Méthodes de synthèse des sulfoxymines perfluorées à partir des sulfoxydes correspondants

¹⁰⁰ N.V. Kondratenko, O.A. Radchenko & L.M. Yagupol'skii. *Zh. Org. Khim.* **1984**, 20, 2250-2251.

¹⁰¹ R. Kowalczyk, A. J. F. Edmunds, R. G. Hall & C. Bolm. *Org. Lett.* **2011**, 13, 768-771.

¹⁰² Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.C. Blazejewski & E. Magnier. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3150-3153.

¹⁰³ S. Chaabouni, J. F. Lohier, A. L. Barthelemy, T. Glachet, E. Anselmi, G. Dagousset, P. Diter, B. Pégot, E. Magnier & V. Reboul. *Chem. Eur. J.* **2018**, 16, 17006-17010.

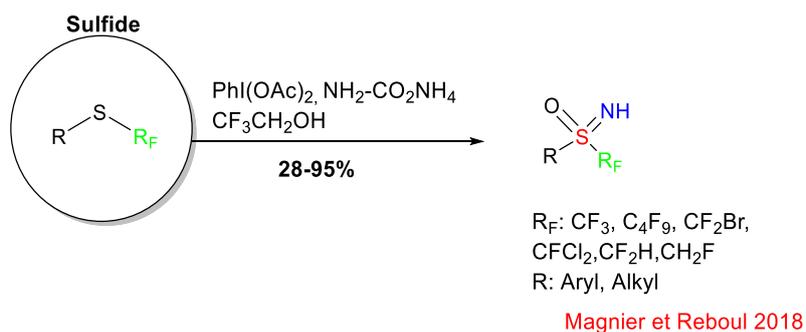


Schéma 37 : Synthèse des sulfoximines perfluorées à partir des sulfides correspondants

Bien que les méthodes relatées aient connues un développement certain au cours de ces dernières années, notamment dans la diversification des radicaux fluorés liés à l'atome du soufre central, mais aussi dans la fonctionnalisation de la fonction amine, ces méthodes engendrent malheureusement une version racémique des deux énantiomères correspondants.

II. 3.3. Synthèse des sulfoximines perfluorées énantiopures

Tandis que les sulfoximines énantiopures non fluorées ont été largement utilisées dans la synthèse asymétrique, leurs méthodes de synthèse n'ont malheureusement pas pu être appliquées aux sulfoximines perfluorées. Il existe à ce jour, aucune méthode directe qui permet la formation des sulfoximines perfluorées optiquement actives¹⁰⁴.

Il existe dans la littérature, une seule et unique méthode permettant d'obtenir les deux énantiopures de sulfoximines perfluorées, décrite par l'équipe de Magnier en 2014¹⁰⁵. Cette méthode repose dans un premier temps, sur la séparation des sulfilimines correspondantes par chromatographie en phase supercritique¹⁰⁶ (CFS) en présence de 20 mol% de méthanol dans le dioxyde de carbone. Cette procédure a permis d'obtenir les deux énantiomères **10a** et **10b** parfaitement séparés, qui ont par la suite subit une oxydation par le permanganate de potassium, pour générer les deux sulfoximines perfluorées (**11a** et **11b**) optiquement actives (Schéma 38).

Le stockage des deux énantiomères à température ambiante pendant deux mois, n'a eu aucun impact sur la stabilité des composés.

¹⁰⁴ A. L. Barthelemy & E. Magnier. *Comptes Rendus Chimie*. **2018**, *21*, 711-722.

¹⁰⁵ T. N. Le, E. Kolodziej, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guilot, G. Vo-Thanh & E. Magnier. *CHIMIA*. **2014**, *68*, 410-413.

¹⁰⁶ CFS : Technique chromatographique complémentaire de la HPLC et GC. La faible viscosité de la phase mobile (constituée majoritairement de CO₂ supercritique) lui confère une efficacité plus élevée et plus rapide par rapport aux autres techniques chromatographiques. L. Miller & M. Potter. *J. Chromatogr. B*. **2008**, *875*, 230-236.

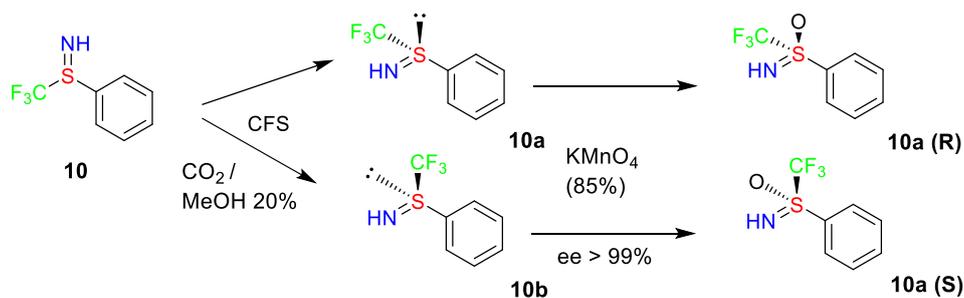


Schéma 38 : Sulfoximines perfluorées énantiopures par CFS.

II.4. Objectifs du projet

Au vu de l'importance et les divers domaines d'application des sulfoximines perfluorées et le peu d'études accordées à ce type de molécules, nous avons envisagé au cours de cette étude de combiner les deux structures : la (S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène et les thiosucres de la même structure chimique (**Schéma 39**). L'idée est d'utiliser le motif sucre comme auxiliaire chiral qui nous permettra de séparer les deux diastéréoisomères générés après couplage de thiosucres sur la S-(trifluorométhyl)sulfoximine iodée. Ce travail a été effectué en collaboration avec l'institut Lavoisier de Versailles (équipe dirigée par E. Magnier).

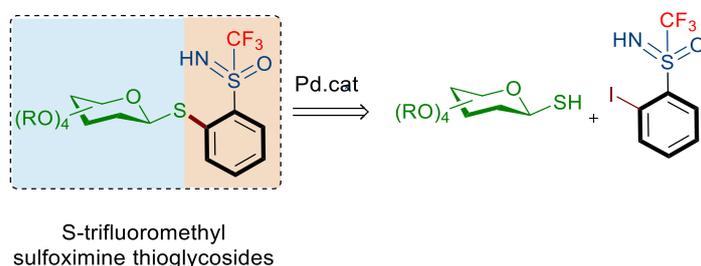


Schéma 39 : Rétrosynthèse de la S-trifluorométhyl-sulfoximine-thioglycoside

II.5. Mise au point des conditions réactionnelles et de séparation

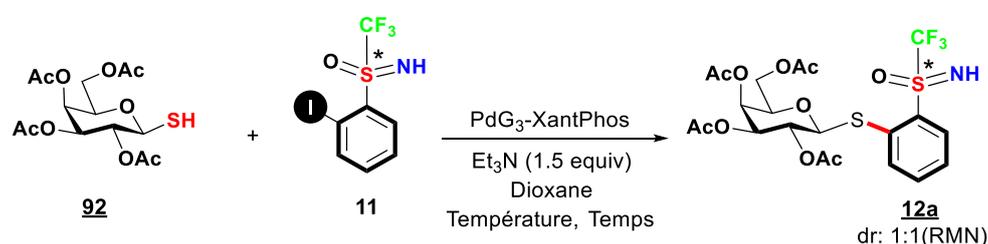
II.5.1. Conditions réactionnelles de synthèse des thioglycosides

En s'inspirant des travaux antérieurs développés au sein du laboratoire, concernant le couplage des thiosucres avec des aryles iodés¹⁰⁷ par catalyse au Pd-Xantphos-G₃, nous avons entrepris cette étude en choisissant un modèle de couplage entre la β-thiogalactose tetraacétylé **92** avec la 4-iodo-sulfoximine **11**.

¹⁰⁷ A. Bruneau, M. Roche, A. Hamze, J. -D. Brion, M. Alami & S. Messaoudi. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8375-8379.

Durant le premier essai, nous avons tenté de réaliser le couplage en présence de **10 mol%** de Pd-Xantphos-G₃ à température ambiante. Malheureusement aucun nouveau produit n'a pu être formé dans le temps imparti (24h). L'augmentation de la quantité du catalyseur à **15 mol%** (Essai 2), n'a pu donner de résultat satisfaisant (**0%**).

Par la suite, nous avons tenté de chauffer à une température modérée (**60°C**) en présence de **10 mol%** du pré-catalyseur. Nous avons observé la conversion totale de la réaction en seulement 30 minutes et nous avons isolé le produit de couplage avec un bon rendement de **65%**. A noter que la réaction est chimiosélective et aucun produit secondaire issu de *N*-arylation n'a été observé. Les conditions optimales ont été définies comme suit : **10 mol%** de Pd-Xantphos-G₃, **1.2 equiv** du 1-thio-β-D-galactose tétraacétylé **92**, **1 equiv** de 2-iodo-sulfoximine **11**, **1.5 equiv** de Et₃N dans **1 mL** de Dioxane. La réaction est ensuite chauffée à **60°C** pendant **30 minutes**. (Tableau 3).



Essai	[M]	Température	Temps	Rendement %
1	10mol%	T.a	1 Nuit	0%
2	15mol%	T.a	1 Nuit	0%
3	10mol%	60%	15min	65%

Tableau 3 : Conditions réactionnelles du couplage palladocatalysé entre thiosucre et sulfoximine chirale

Remarque : Etant donné que l'objectif principal de ce travail, est de définir une méthode de séparation des sulfoximines perfluorées chirales, l'étude des conditions de couplage n'ont pas été plus étendues.

II. 5. 2. Conditions de séparation des énantiomères de la sulfoximine perfluorée chirale glycosylée

Une fois avoir purifié le produit de couplage obtenu (thioglycoside **12a**) par colonne chromatographique, les analyses par LC-MS et RMN (¹H et ¹⁹F), ont confirmés la présence de deux diastéréoisomères, dû à la chiralité de la sulfoximine perfluorée (**Figure 6**).

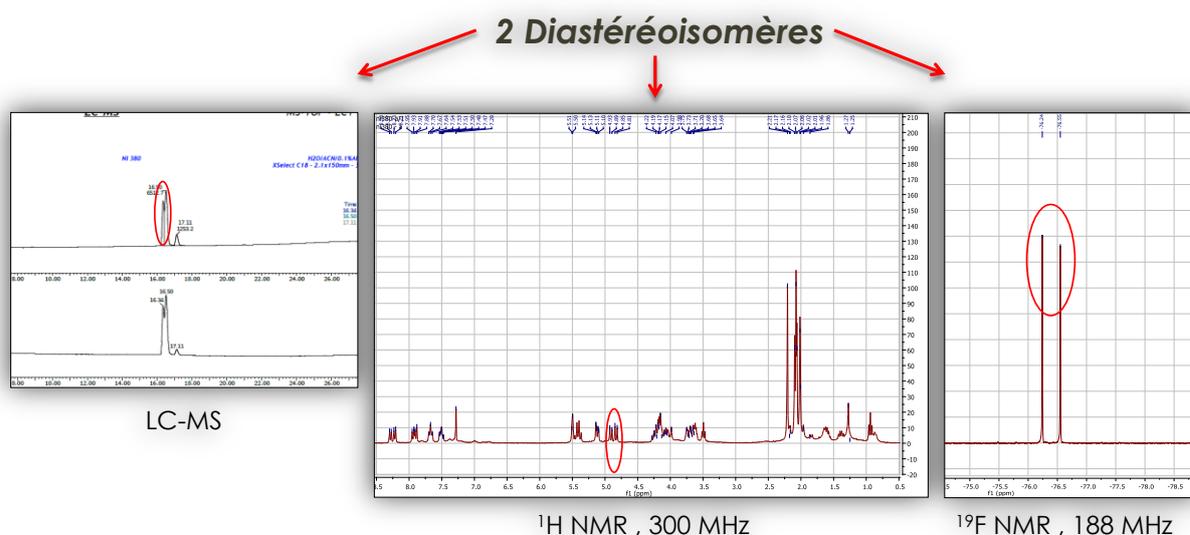


Figure 6 : Analyses (LC-MS, RMN) du produit de couplage de la sulfoximine

Nous avons tenté la séparation des deux diastéréoisomères par cristallisation dans l'éther, pour ce faire, le produit de couplage a été dissous dans une petite quantité d'éther diéthylique puis laissé sous évaporation lente à 0°C pendant 24h. Une fois la cristallisation terminée, nous avons isolé les cristaux du filtrat par simple filtration puis nous avons analysé (par **RMN ^1H**) les deux produits isomères. Nous étions agréablement surpris de constater que la cristallisation a permis une séparation complète des deux diastéréoisomères. Le cristal a été analysé par diffraction aux rayons X et nous avons obtenu la structure exacte correspondante au diastéréoisomère S-(R). Le filtrat a été évaporé pour donner le diastéréoisomère S-(S).

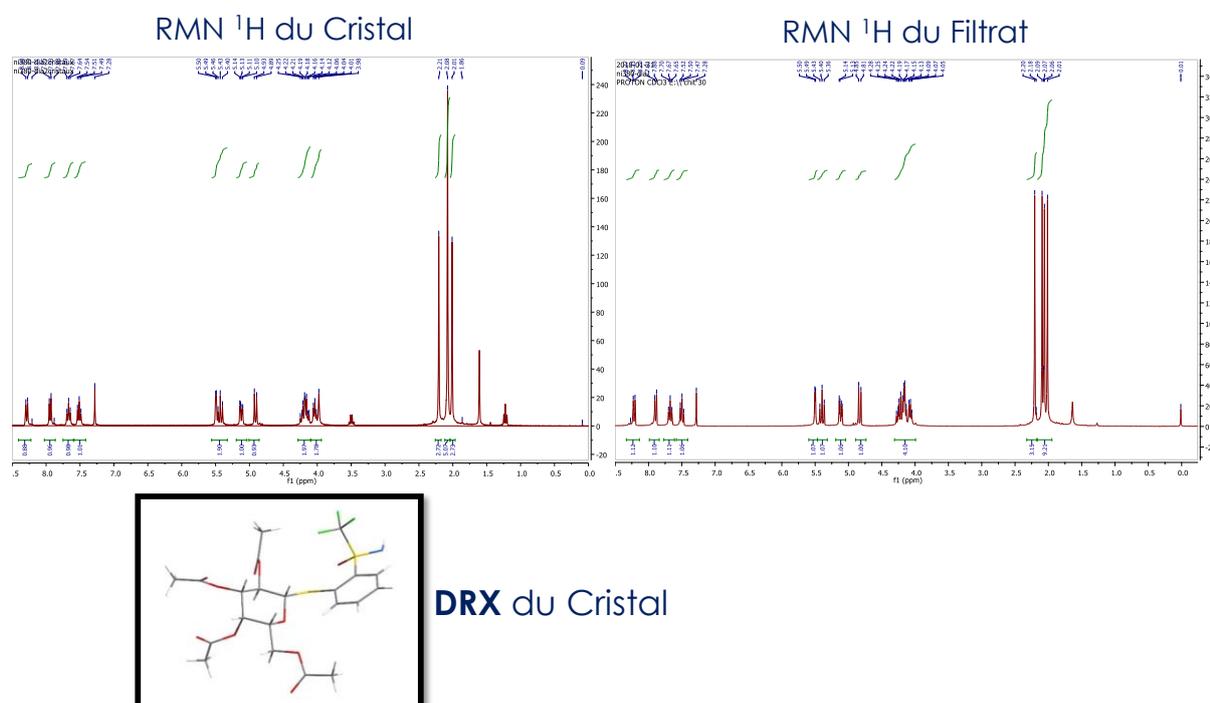


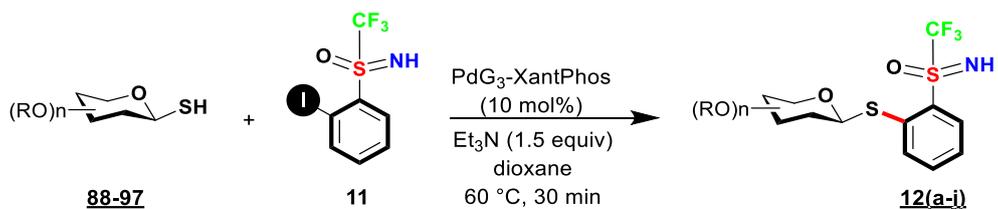
Figure 7 : RMN ^1H des deux diastéréoisomères de la sulfoximine perfluorée + RX du cristal

II. 6. Champ d'application de la méthode

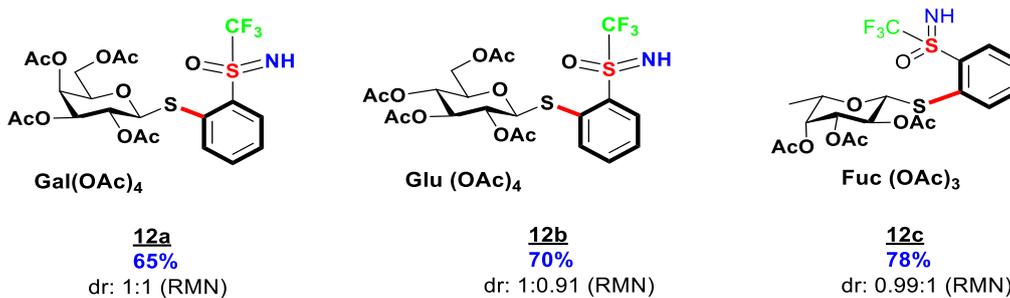
Une fois avoir déterminé les conditions de couplage permettant la formation des thioglycosides souhaités, ainsi que la méthode de séparation des deux diastéréoisomères formés, nous sommes par la suite passé au champ d'application de la méthode à divers thiosucres en gardant comme réactif de départ la 2-iodo-sulfoximine trifluorométhylée **11** :

Nous avons tout d'abord procédé aux couplages de mono-thiosucres peracétylés, tels que le 1- β -D-thiogalactose **92**, le 1- β -D-thiogluucose **88** et le 1- β -D-thiofucose **89**. Le couplage avec ces trois thiosucres conduit aux produits attendus **12a**, **12b** (dr= 1:0.91) et **12c** (dr= 0.99:1) avec de très bons rendements allant de **65** à **78%**. Le ratio des diastéréoisomères des sulfoximine glycosylées a été déterminé par les spectres RMN ^1H des produits bruts correspondants, par comparaison de l'intensité du signal des protons liés aux carbones anomériques de la partie glycosidique.

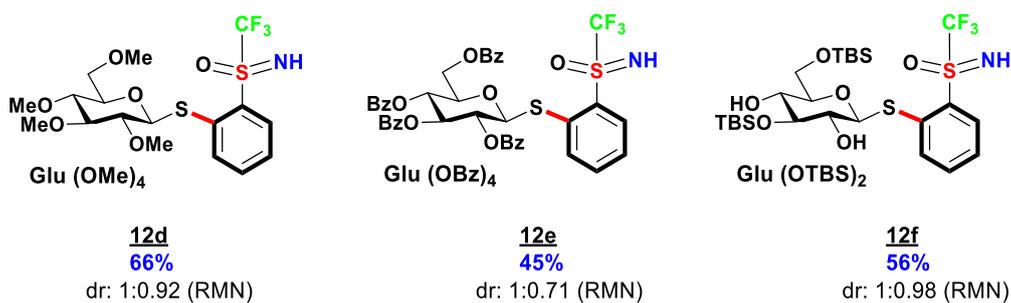
- 1- Nous avons par la suite examiné l'impact des différents groupements protecteurs sur le sucre : OMe (**91**), OBz (**93**) et OTBs (**94**). Nous n'avons constaté aucune influence de ces groupements sur le couplage. Les thioglycosides **12d** (dr= 1:0.92), **12e** (dr= 0.99:1) et **12f** (dr= 1:0.98) ont été obtenus avec des rendements allant de **45** à **66%**. La baisse de rendement rencontrée lors du couplage des deux thiosucres comportant les groupements OBz et OTBs, peut s'expliquer par l'encombrement stérique de la molécule causé par ces fonctions.
- 2- Nous nous sommes ensuite intéressés au couplage avec des thiosucres déprotégés (**95** et **96**) : le couplage s'est révélé faisable et tolère les groupements hydroxyles libres du sucre, cependant les rendements sont moyens (**40** et **47%** des composés **12g** (dr= 1:0.93) et **12h** (dr= 0.97:1)).
- 3- Dans un dernier temps, nous avons poussé les limites de cette méthodologie, en couplant un disaccharide **90** et un trisaccharide **97** avec le composé **11**, pour former les deux produits correspondants **12i** (dr= 1:0.93) et **12j** (dr= 1:0.73) avec de bons rendements de **49** et **60%** (Schéma 40).



Groupements protecteurs O-Acétyle



Autres groupements protecteurs



Thio-sucres déprotégés



Poly-thiosucres

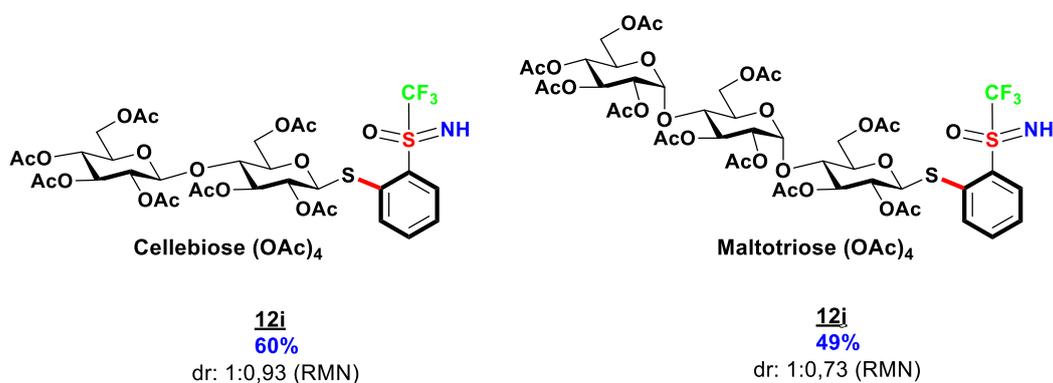


Schéma 40: Champ d'application de la S-glycosylation à divers thiosucres

II. 7. Séparation des diastéréoisomères des sulfoximines perfluorées glycosylées

Une fois avoir synthétisé différents thioglycosides comportant une sulfoximine perfluorée, nous sommes passé à la séparation des deux diastéréoisomères correspondants.

Lors de la cristallisation du produit **12b**, nous avons remarqué que la séparation des deux diastéréoisomères n'a malheureusement pas donné de résultat concluant, malgré la réitération de l'expérience et le temps accordé à celle-ci (48 heures). Nous nous sommes donc orientés vers une autre méthode de séparation : La chromatographie de partage (Chromatographie en phase inverse).

Séparation des diastéréoisomères de la sulfoximine perfluorée par chromatographie en phase inverse :

Nous avons tout d'abord tenté l'expérience avec le produit **12b** préalablement formé, en essayant de trouver les conditions de séparation des deux diastéréoisomères correspondants. Les conditions de séparation (**Figure 8**) ont pu être définies rapidement et ont permis de séparer les deux diastéréoisomères avec succès.

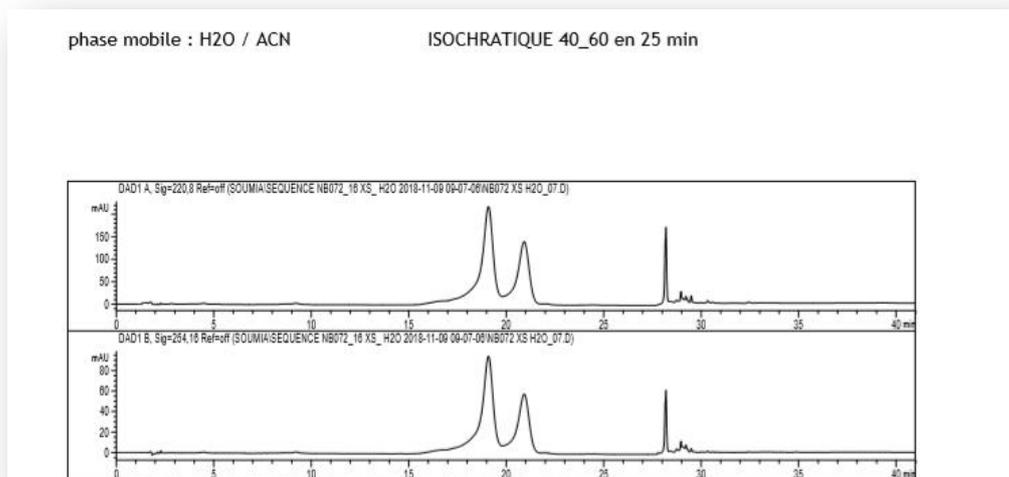


Figure 8 : conditions de séparation des diastéréoisomères du produit **12b** par HPLC inverse.

Nous avons procédé par la suite, à la mise au point des conditions de séparation de tous les produits formés (de **12c** à **12j**) puis à la séparation des diastéréoisomères correspondants.

Tous les produits ont pu être séparés avec succès, engendrant ainsi les deux composés diastéréoisomères purs des sulfoximines trifluorées glycosylées.

II. 8. S-glycosylation des sulfoximines perfluorées énantiopures

Dans un dernier temps, nous avons réalisé le couplage des sulfoximines énantiopures **11a** et **11b** selon les mêmes conditions de réactions précédentes, afin de confirmer à l'aide des spectres RMN ^1H , la stéréochimie des diastéréoisomères obtenus.

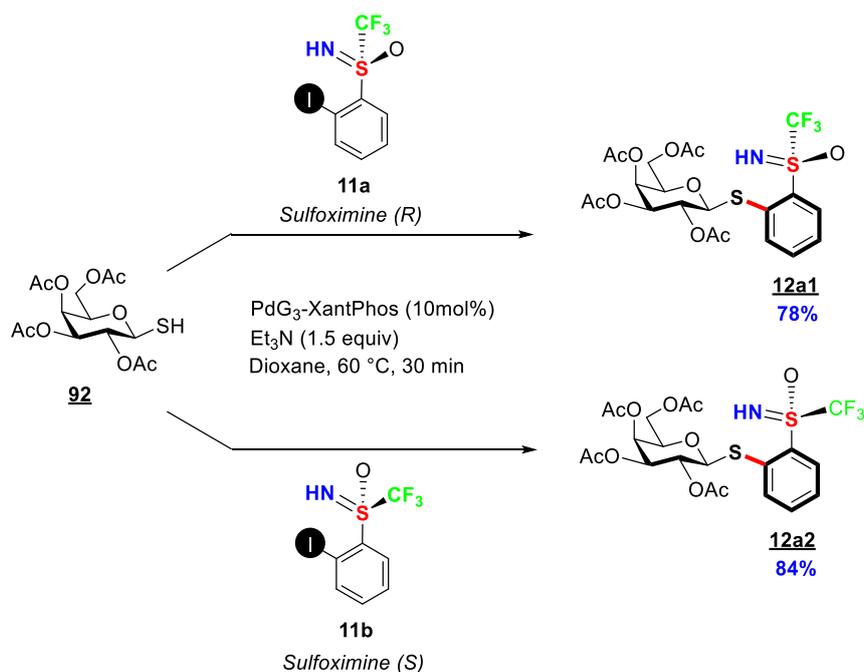


Schéma 41 : S-glycosylation à partir des sulfoximines perfluorées énantiopures.

II. 9. Conclusion

Le travail réalisé dans ce chapitre, nous a permis de déterminer pour la première fois, une méthode permettant la synthèse de sulfoximines perfluorées glycosylées par couplage aux thiosucres. La séparation des diastéréoisomères de la sulfoximine perfluorée s'est révélée facile et aisée.

Basée sur une réaction de S-glycosylation de type Buchwald-Hartwig-Migita, entre des thiols et des halogénures d'aryles, ce procédé nous a aussi permis de générer différentes structures moléculaires, comportant des parties glycosidiques variées.

Les molécules formées, possèdent dans leurs structures, différents fragments à potentiel connu. Ces composés sont ainsi favorables à des études approfondies afin de déterminer leurs capacités biologiques.

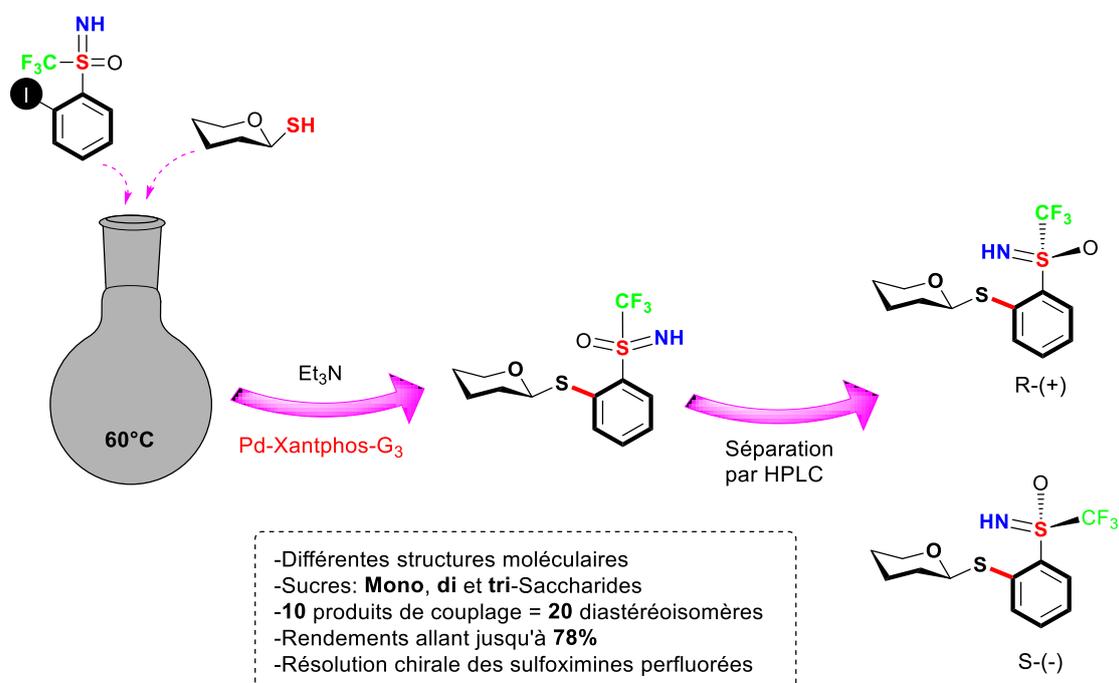
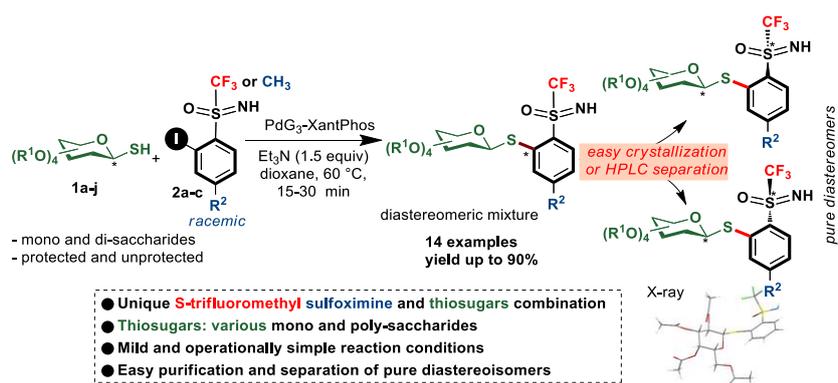


Schéma 42 : Résolution chirale des sulfoximines perfluorées par couplage aux thiosucres

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans EurJOC



Synthesis of *S*-Trifluoromethyl *S*-Arylsulfoximine Thioglycosides through Pd-Catalyzed Migita Cross-Coupling

Nedjwa Bennai,^{a,b} Nada Ibrahim,^a Jérôme Marrot,^c Mohamed Belkadi,^b Mouad Alami,^a
Emmanuel Magnier,^{*c} Elsa Anselmi,^{c,d} and Samir Messaoudi,^{*a}

Eur. J. Org. Chem. **2020**, DOI: 10.1021/ejoc.202000821

II. 10. Partie expérimentale

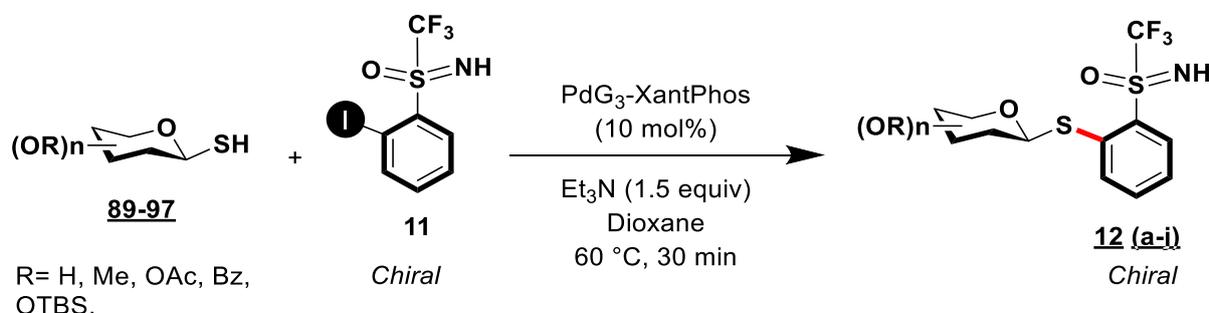
Données générales

Tous les produits décrits dans ce rapport, ont été analysés par des méthodes conventionnelles telles que la RMN du proton (^1H), la RMN du carbone (^{13}C), l'infrarouge (**IR**), la spectroscopie de masse (**HRMS**), le point de fusion (**mp**), le rapport frontal (**R_f**) et le rendement (%).

- Les spectres **RMN ^1H** et **^{13}C** ont été réalisés principalement dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) et dans le méthanol deutéré (MeOD), grâce à un spectromètre Bruker de type **Avance 300** (à 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone), ou **Avance 400** (à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone). Les déplacements chimiques des spectres RMN sont reportés en **ppm** selon un standard interne (**TMS**) ou selon le chloroforme (**7.26 ppm** pour le proton et **77.14 ppm** pour le carbone). Les abréviations suivantes sont utilisées lors de la description des spectres RMN : **m** (multiplet), **s** (singulet), **d** (doublet), **t** (triplet), **dd** (doublet dédoublé), **td** (triplet dédoublé), **q** (quadruplet), **qui** (quintuplet), **sex** (sextuplet).
- Les spectres **IR** ont été réalisés à partir d'un spectrophotomètre Bruker de type Vector 22 transformée de Fourier. La méthode utilisée est le « Golden Gate ». Les fréquences d'absorption sont exprimées en nombre d'ondes (**cm^{-1}**).
- Les analyses de **HRMS** ont été enregistrées par un spectromètre Micromass Bruker de type Esquire-LC avec une source de type ESI ou APCI et un analyseur à trappe ionique. Les échantillons ont été introduits en fusion à 7 $\mu\text{L}/\text{min}$ en solution dans CH_2Cl_2 , MeOH , selon leurs solubilités. Les valeurs calculées et les valeurs trouvées (**m/z**) sont reportées en Daltons.
- Les **points de fusion** ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Büchi B-450. Les analyses par chromatographie sur couche mince (**CCM**), permettant d'obtenir le **R_f**, ont été réalisées sur des supports en silice **60F Merck**. Les rendements (exprimé en pourcentages) ont été calculés après purification par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant de la silice 60 (0.015-0.040 mm) de la marque **Merck**.
- **La séparation chromatographique (HPLC inverse)** a été réalisée en utilisant deux types de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm) et Chiralpak AD-H (250 x 10 mm).

II.10.1. Procédure expérimentale

Synthèse des S-glycosides par couplage de thiosucres et de sulfoximines iodées



Dans un tube réactionnel, 10mol % du Pd-Xantphos-G₃, 1.2 equiv du thiosucre, 1 equiv de la sulfoximine iodée sont introduits. Par la suite le tube est purgé à l'argon, puis le solvant (Dioxane) est rajouté, enfin, la réaction est complétée goutte à goutte par 1.5 equiv de Et₃N. La réaction est lancée à 60°C pendant 30 minutes au chauffage classique. Une fois la réaction refroidie et rincée sur bloc de célite avec EtOAc puis concentrée sous vide, le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour générer le S-glycoside correspondant.

Séparation des diastéréoisomères de la sulfoximine perfluorée glycosylée chirale

- Séparation par cristallisation : Composé **12a**

Tout d'abord, le composé **12a** (80mg) est introduit dans un petit tube à essai puis dissout dans une infime quantité d'éther diéthylique (0.2mL). Le tube est par la suite chauffé dans un bain de vapeur jusqu'à ce que le composé soit totalement dissout. Une fois la dissolution complète, le tube est refroidit pendant quelques heures engendrant ainsi la formation des cristaux.

Par la suite, les cristaux sont séparés de la partie soluble par filtration, puis lavés plusieurs fois à l'éther et enfin séchés.

L'analyse par RMN ¹H des deux parties (cristaux et solution) a démontré que l'un des deux diastéréoisomères a cristallisé tandis que l'autre est resté à l'état liquide.

- Séparation par Chromatographie : Composés : de **12b** à **12j**

La séparation des énantiopures des composés restants a été réalisée par chromatographie (Chromatographie liquide en phase inverse) en utilisant deux types de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm) et Chiralpak AD-H (250 x 10 mm).

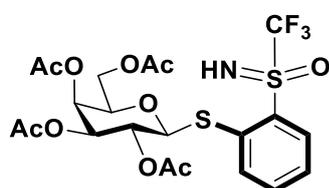
Le composé est tout d'abord dissous dans 1mL de dichlorométhane et quelques gouttes de méthanol. La phase mobile est un mélange Acétonitrile/H₂O, Méthanol/H₂O ou encore Ethanol/Hexane en présence ou non de quelques gouttes d'acide formique.

La température de la colonne est maintenue à 25°C et l'éluant est contrôlé à une longueur d'onde de 254/280nm.

II.10.2. Données caractéristiques des composés synthétisés

II.10.2.1. Composés formés à partir de la sulfoximine perfluorée chirale 11

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-((-imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



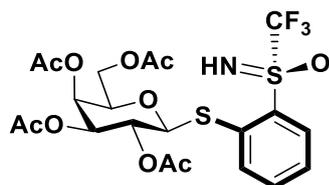
12a

571. 5353g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactose peracétylé **92** (130.0 mg, 0,357 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (100mg, 0,298 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12a** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **65%** et un ratio de 1:1/R-(+) : S-(-).

Selon la méthode de **séparation par cristallisation**, les deux diastéréoisomères ont été séparés par cristallisation dans l'éther pour offrir les deux produits énantiopurs **12a1** et **12a2**.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-((-R)-imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

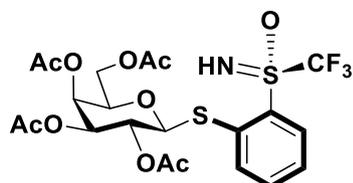


12a1

R_f (50% EtOAc/Pentane) = 0.57; $[\alpha]_D^{19} = +8.37$ (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 50.5 – 54.2 °C ; **IR** (neat, cm⁻¹) 1749, 1368, 1213, 1174, 1083, 1058; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.41 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.23 – 3.99 (m, 3H), 3.95 (bs, NH), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.36 (C_q), 170.16 (C_q), 170.06 (C_q), 169.39 (C_q), 138.99 (C_q), 135.22 (CH), 133.96 (CH), 132.45 (CH), 131.83 (C_q), 127.52 (CH), 121.16 (q, *J*_{CF} = 333 Hz, CF₃), 85.60 (CH), 74.81(CH), 72.08 (CH), 67.34 (CH), 66.67 (CH), 61.84 (CH₂), 20.74 et 20.63 (4xCH₃); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -

76.55 (CF₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₂₁H₂₅F₃NO₁₀S₂ [M+H] +572.0866; found 572.0866.
Aspect: Cristal blanc.

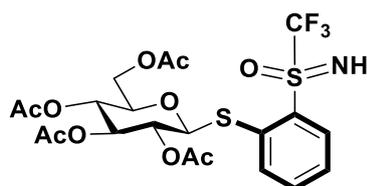
(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-((S)-imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



12a2

R_f (50% EtOAc/Pentane) = 0.5; [α]_D¹⁹ = + 83.43 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 48.1 – 52.3 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1760, 1367, 1243, 1085, 1069; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.26 – 4.03 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.33 (C_q), 170.24 (C_q), 170.03 (C_q), 169.44 (C_q), 140.70 (C_q), 135.51 (CH), 133.42 (CH), 131.14 (CH), 128.41 (C_q), 127.07 (CH), 121.33 (q, *J*_{CF} = 334 Hz, CF₃), 86.49 (CH), 74.63 (CH), 71.97 (CH), 67.26 (CH), 66.80 (CH), 61.99 (CH₂), 20.73, 20.62 et 20.53 (4xCH₃); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm) - 76.25 (CF₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₂₁H₂₅F₃NO₁₀S₂ [M+H] +572.0866; found 572.0864.
Aspect : Solide blanc.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-(-imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



C₂₁H₂₄F₃NO₁₀S₂

12b

571. 5353g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucopyranose peracétylé **88** (129.97 mg, 0,357 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (100mg, 0.298 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12b** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **70%** et un ratio de 1:0.91/ R-(+) : S-(-).

Selon la méthode de **séparation par HPLC inverse**, les deux diastéréoisomères ont été séparés avec les caractéristiques suivantes :

- Type de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm).

-Phase mobile : Acétonitrile/H₂O : 60/40 en 25 minutes.

-Longueur d'ondes éluant : 280nm.

-Temps de rétention des énantiopurs (+) et (-) : 19.1min et 20.8min respectivement.

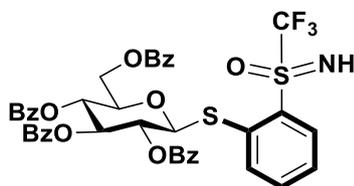
Diastéréoisomère 12b1

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.37; **[α]_D¹⁹** = - 58.43 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 145.2 – 147.5 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1752, 1452, 1368, 1252, 1034; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.19-5.07 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.80 (bs, NH), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 2.08 (s, CH₃), 2.04 (s, CH₃), 2.03 (s, CH₃) and 2.00 (s, CH₃); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.52 (C_q), 170.21 (C_q), 169.47 (C_q), 169.33 (C_q), 138.57 (C_q), 135.34 (CH), 133.98 (CH), 132.67 (CH), 132.09 (C_q), 127.72 (CH), 121.13 (q, *J*_{CF} = 330 Hz, CF₃), 85.13 (CH), 76.05 (CH), 73.96 (CH), 69.68 (CH), 68.33 (CH), 62.36 (CH₂), 20.78 (CH₃), 20.64 (2xCH₃), 20.55 (CH₃); **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** – 76.47 (CF₃); **HRMS(ESI)**: *m/z* calcd for C₂₁H₂₆F₃NO₁₀S₂ [M+2H] +573.0939; found 573.0997. **Aspect**: Solide blanc.

Diastéréoisomère 12b2

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.33; **[α]_D¹⁹** = - 68.85 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 179.1 – 181.8 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1753, 1453, 1215, 1033, 737 ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.92 – 3.83 (m, CH+NH), 2.10 (s, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 9H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.53 (C_q), 170.20 (C_q), 169.47 (C_q), 169.34 (C_q), 140.59 (C_q), 135.56 (CH), 133.41 (CH), 132.71 (C_q), 131.16 (CH), 127.17 (CH), 121.34 (q, *J*_{CF} = 332 Hz, CF₃), 86.15 (CH), 75.89 (CH), 73.88 (CH), 69.76 (CH), 68.39 (CH), 62.51 (CH₂), 20.81 (CH₃), 20.66 (2xCH₃), 20.46 (CH₃); **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** – 76.14 (CF₃); **HRMS(ESI)**: *m/z* calcd for C₂₁H₂₆F₃NO₁₀S₂ [M+2H] +573.0939; found 573.0997. **Aspect** : Solide blanc.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-((benzoyloxy)methyl)-6-((2-(-imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate



12e

C₄₁H₃₂F₃NO₁₀S₂

819.8192g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucopyranose tetrabenzoylé **93** (400.0 mg, 0,653 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (182mg, 0.544 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12e** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **45%** et un ratio de 0.71:1/ R-(+) : S-(-).

Selon la méthode de **séparation par HPLC inverse**, les deux diastéréoisomères ont été séparés avec les caractéristiques suivantes :

- Type de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm).

-Phase mobile : Acétonitrile/H₂O+0.1AcF : 35/65 en 40 minutes.

-Longueur d'ondes éluant : 254nm.

-Temps de rétention des énantiopurs (+) et (-) : 22.0min et 22.9min respectivement.

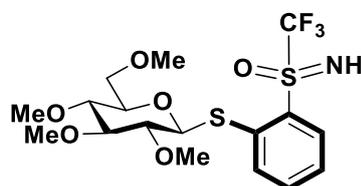
Diastéréoisomère 12e1

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.74; **[α]_D¹⁹** = + 47.95 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR (neat, cm⁻¹)** 1728, 1451, 1258, 1067, 1025, 800, 706 ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.94-7.88 (m, 6H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.62-7.28 (m, 13H + pic of CHCl₃), 5.99 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.69-5.60 (m, 2H), 5.27 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 12.3, 2.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.22 (m, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (bs, NH) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 165.89 (C_q), 165.52 (C_q), 165.23 (C_q), 139.25 (C_q), 135.28 (CH), 133.76 (CH), 133.47 (3xCH), 130.05 (CH), 129.93 (2xCH), 128.83 (6xCH), 128.63 (3xC_q), 128.49 (4xCH), 127.72 (5xCH), 85.74 (CH), 74.11 (CH), 70.48 (CH), 69.63 (CH), 63.48 (CH₂), some carbons are missing; **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** -76.26 (CF₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₄₁H₃₃F₃NO₁₀S₂ [M+H] +820.1492; found 820.1474. **Aspect** : Huile jaunâtre.

Diastéréoisomère 12e2

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.7; **[α]_D¹⁹** = + 35.48 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 125.4 – 128.3 °C; **IR (neat, cm⁻¹)** 1721, 1244, 1177, 1063, 736, 705 ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.08 (t, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.92 (m, 6H), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.60-7.18 (m, 12H + pic of CHCl₃), 6.00 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.74 - 5.62 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.02 (bs, NH) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 166.09 (C_q), 165.85 (C_q), 165.43 (C_q), 165.24 (C_q), 140.69 (C_q), 135.51 (CH), 133.75 (CH), 133.49 (2xCH), 131.28 (CH), 130.04 (2xCH), 129.90 (6xCH), 128.99 (C_q), 128.79 (C_q), 128.64 (4xCH), 128.47 (3xCH), 128.36 (2xCH), 126.98 (CH), 120.97 (q, *J*_{CF} = 331 Hz, CF₃), 86.64 (CH), 76.59 (CH), 74.04 (CH), 70.42 (CH), 69.66 (CH), 63.67 (CH₂); **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** – 76.22 (CF₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₄₁H₃₃F₃NO₁₀S₂ [M+H] +820.1492; found 820.1474. **Aspect** : Solide jaune.

(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)(2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)-15-sulfanimine



12d

$C_{17}H_{24}F_3NO_6S_2$

459.4952g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tetraméthoxylé **91** (160.0 mg, 0,634 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (106.23mg, 0.317 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12e** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **65%** et un ratio de 1:0.92/ R-(+) : S(-).

Selon la méthode de **séparation par HPLC inverse**, les deux diastéréoisomères ont été séparés avec les caractéristiques suivantes :

-Type de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm).

-Phase mobile : Méthanol /H₂O+0.1AcF : 45/55 en 40 minutes.

-Longueur d'ondes éluant : 254nm.

-Temps de rétention des énantiopurs (+) et (-) : 10.8min et 11.5min respectivement.

Diastéréoisomère 12d1

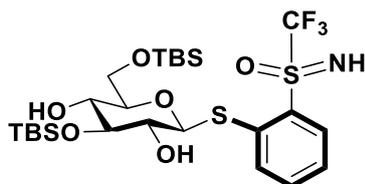
R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.5; [α]_D¹⁹ = + 91.8 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 1756, 1452, 1177, 1093, 1030, 820, 736 ; **¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)** δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.6 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.41- 3.38 (m, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 141.18 (C_q), 135.62 (CH), 133.15 (CH), 131.79 (CH), 131.46 (C_q), 126.77 (CH), 121.37 (q, *J*_{CF} = 332 Hz, CF₃), 88.75 (CH), 87.79 (CH), 82.87 (CH), 79.41 (CH), 78.98 (CH), 71.60 (CH₂), 61.18 (CH₃), 61.11 (CH₃), 60.68 (CH₃), 59.56 (CH₃); **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) -76.52 (CF₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₁₇H₂₅F₃NO₁₆S₂ [M+H] +460.1069; found 460.1068. **Aspect** : Huile transparente.

Diastéréoisomère 12d2

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.48; [α]_D¹⁹ = - 2.11 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 1453, 1289, 1177, 1089, 1014, 797; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 – 3.39 (m, 8H), 3.33 –

3.27 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.10 (C_q), 135.48 (CH), 133.59 (CH), 131.15 (CH), 130.51 (C_q), 126.06 (CH), 85.61 (CH), 83.80 (CH), 81.58 (CH), 78.94 (CH), 71.55 (CH), 70.96 (CH_2), 61.17 (CH_3), 60.60 (CH_3), 59.29 (CH_3), 57.89 (CH_3) (one carbon ($-\text{CF}_3$) is missing); ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm) – 76.16 (CF_3); HRMS(ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_{16}\text{S}_2$ [M+H] +460.1069; found 460.1068. Aspect : huile transparente.

(2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,5-dihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)(imino)(trifluoromethyl)-l6-sulfanone



$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}_2\text{Si}_2$

12f

631.9132g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 2,4-tert-butyldimethylsilyl- β -D-thioglucopyranose **94** (64.4 mg, 0.1516 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (25.4mg, 0.076 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12f** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **56%** et un ratio de 1:0.98/ R-(+) : S(-).

Les deux diastéréoisomères ont été séparés directement lors de la purification par chromatographie sur colonne (DCM: MeOH/ 2:8).

Diastéréoisomère 12f1

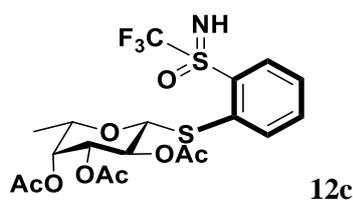
R_f (20% MeOH/DCM) = 0.53 ; $[\alpha]_D^{19} = -41.74$ (c, 1.66 in CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 1250, 1076, 1005, 835, 811, 737 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.94 (dd, $J = 11.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.55 – 3.40 (m, 3H), 2.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 0.90 (s, 18H), 0.14 (s, 3H), 0.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 135.46(CH), 135.35(CH), 133.25(CH), 127.99(CH), 88.41(CH), 79.83(CH), 79.52(CH), 72.40(CH), 71.59(CH), 63.71(CH_2), 29.85($2 \times \text{C}_q$), 26.13($3 \times \text{CH}_3$), 26.08 ($3 \times \text{CH}_3$), 1.17(CH_3), -4.00(CH_3), -4.61(CH_3), -5.21(CH_3), 2 $\text{C}_{q\text{arom}}$ + CF_3 carbons are missing; ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm) – 76.61 (CF_3); HRMS(ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}_2\text{Si}_2$ [M+H] +632.2173; found 632.2181. Aspect : huile jaunâtre.

Diastéréoisomère 12f2

R_f (20% MeOH/DCM) = 0.45 ; $[\alpha]_D^{19} = -56.32$ (c, 1.66 in CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 1258, 1043, 1017, 835, 780, 737 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.96 (dd, $J = 10.8, 2.1$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.8, 4.2$ Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.57-3.40 (3, 2H), 3.25 (dt, $J = 9.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.18 – 0.05 (m, 12H); ^{13}C

NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.90 (C_q), 135.47(CH), 135.34(CH), 133.24(CH), 132.3 (C_q), 127.99(CH), 88.41(CH), 79.83(CH), 79.52(CH), 72.39(CH), 71.59(CH), 63.71(CH₂), 29.86(2xC_q), 26.13(3xCH₃), 26.08(3xCH₃), 1.17(CH₃), -4.00(CH₃), -4.61(CH₃), -5.19(CH₃), 1 C_q (-CF₃) carbons are missing; **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) – 76.18 (CF₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₂₅H₄₅F₃NO₆S₂Si₂ [M+H] +632.2173; found 632.2181. **Aspect** : Huile jaunâtre.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-methyl-6-((2-((trifluoromethyl)sulfonylimidoyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thiofucose triacétylé **89** (200.0 mg, 0.653 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (109.4mg, 0.326 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice , le produit **12c** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **78%** et un ratio de 0.93:1/ R-(+) : S-(-).

Selon la méthode de **séparation par HPLC inverse**, les deux diastéréoisomères ont été séparés avec les caractéristiques suivantes :

- Type de colonne : Chiralpak AD-H (250 x 10 mm).
- Phase mobile : Ethanol /Hexane : 50/50 en 10 minutes.
- Longueur d'ondes éluant : 254nm.
- Temps de rétention des énantiopurs (+) et (-) : 4.9min et 5.8min respectivement.

Diastereoisomer 12c1

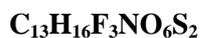
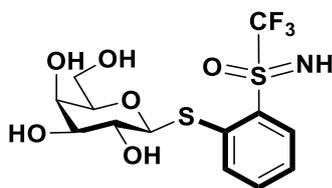
R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.47; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.57 (C_q), 170.17 (C_q), 169.48 (C_q), 139.25 (C_q), 135.27 (CH), 133.93 (CH), 132.35 (CH), 131.72 (C_q), 127.38 (CH), 121.20 (q, *J*_{CF} = 332 Hz, CF₃), 85.36 (CH), 73.58 (CH), 72.57 (CH), 70.39 (CH), 66.66 (CH), 20.90 (CH₃), 20.80 (CH₃), 20.72 (CH₃), 16.61 (CH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₁₉H₂₃F₃NO₈S₂ [M+H] +514.0812; found 514.0811. **Aspect** : Amorphe.

Diastereoisomer 12c2

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.40; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.39 – 5.32 (m, 2H), 5.09 (dd, *J*

= 9.9, 3.2 Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.23 (bs, NH), 3.93 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.69 (C_q), 170.17 (C_q), 169.54 (C_q), 140.64 (C_q), 135.60 (CH), 133.44 (CH), 131.37 (CH), 127.11 (CH), 121.36 (q, $J_{\text{CF}} = 332$ Hz, CF_3), 86.45 (CH), 73.35 (CH), 72.44 (CH), 70.28 (CH), 66.89 (CH), 20.80 (CH_3), 20.72 (CH_3), 20.64 (CH_3), 16.64 (CH_3), (one carbon (C_q) is missing); HRMS(ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_8\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] +514.0812; found 514.0811. **Aspect** : Amorphe.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-((2-((-imino(1*i*-oxidanyl)(trifluoromethyl)-1*s*-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



12g

403.3872g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thiogalactose **95** (150.0 mg, 0,765 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (213,65mg, 0.637 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12g** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **40%** et un ratio de 1:0.93/ R-(+) : S(-).

Selon la méthode de **séparation par HPLC inverse**, les deux diastéréoisomères ont été séparés avec les caractéristiques suivantes :

- Type de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm).

-Phase mobile : Méthanol / H_2O +0.1AcF, avec gradient MeOH (de 25 à 40%) en 15 minutes.

-Longueur d'ondes éluant : 254nm.

-Temps de rétention des énantiopurs (+) et (-) : 8.9min et 9.8min respectivement.

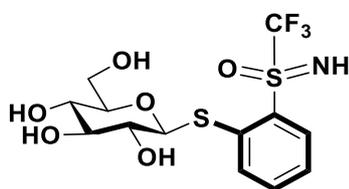
Diastéréoisomère 12g1

R_f (10% MeOH/DCM) = 0.03 ; $[\alpha]_D^{19} = + 12.53$ (c, 1.66 in CHCl_3); **IR** (neat, cm^{-1}) 1648, 1632, 1279, 1196, 1060 ; **^1H NMR** (300 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.88-3.73 (m, 4H), 3.62 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 142.53 (C_q), 136.61 (CH), 134.53 (CH), 132.11 (CH), 131.64 (C_q), 127.28 (CH), , 88.20(CH), 80.84 (CH), 76.37 (CH), 70.86 (CH), 70.45 (CH), 62.74 (CH_2) (one carbon ($-\text{CF}_3$) is missing); **^{19}F NMR** (188 MHz, CD_3OD) δ (ppm) - 78.59 (CF_3); HRMS(ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] +404.0444; found 404.0454. **Aspect** : Huile jaunâtre.

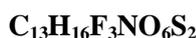
Diastéréoisomère 12g2

R_f (10% MeOH/DCM) = 0 ; $[\alpha]_D^{19} = + 47.95$ (c, 1.66 in CHCl_3); **IR** (neat, cm^{-1}) 1634, 1625, 1182, 1052; **^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)** δ 8.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.90 – 3.71 (m, 4H), 3.62 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD)** δ 142.47 (C_q), 136.62 (CH), 134.12 (CH), 132.83 (CH), 131.98 (C_q), 127.40 (CH), 122.69 (q, $J_{\text{CF}} = 333$ Hz, CF_3), 88.88 (CH), 80.78 (CH), 76.25 (CH), 70.66 (CH), 70.42 (CH), 62.79 (CH_2) ; **^{19}F NMR (188 MHz, CD_3OD)** δ (ppm) – 78.12 (CF_3); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}_2$ [M+H] +404.0444; found 404.0454. **Aspect** : Huile jaunâtre.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((2-(*-*imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol



12h



403.3872g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucofuranose **96** (80.0 mg, 0,4 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (110,57mg, 0.34 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12h** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **47%** et un ratio de 0.97:1/ R-(+) : S-(-).

Selon la méthode de **séparation par HPLC inverse**, les deux diastéréoisomères ont été séparés avec les caractéristiques suivantes :

- Type de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm).

-Phase mobile : Méthanol / H_2O +0.1AcF, avec gradient MeOH (de 30 à 80%) en 15 minutes.

-Longueur d'ondes éluant : 254nm.

-Temps de rétention des énantiopurs (+) et (-) : 9.5min et 11.5min respectivement.

Diastéréoisomère 12h1

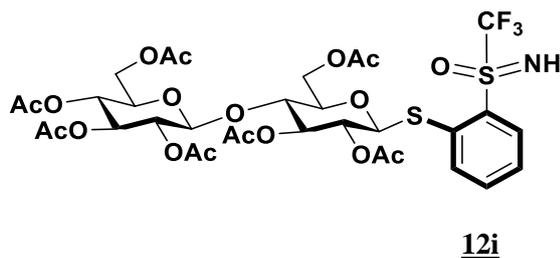
R_f (20% MeOH/DCM) = 0.6; $[\alpha]_D^{19} = - 37.53$ (c, 1.66 in CHCl_3); **IR** (neat, cm^{-1}) 1634, 1452, 1279, 1042, 991 ; **^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)** δ 8.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, 8.1 Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.78 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 4H); this sample was contaminated by an amount of diethylamine used during the HPLC purification: pics at 3.36 (q) and 1.31 (t), **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD)** δ 142.53 (C_q), 136.61 (CH), 134.53 (CH), 132.11 (CH), 131.64 (C_q), 127.28 (CH), 88.20 (CH), 80.84

(CH), 76.37 (CH), 70.86 (CH), 70.45 (CH), 62.74 (CH₂), (one carbon (-CF₃) is missing); **¹⁹F NMR (188 MHz, CD₃OD) δ (ppm)** -78.58 (CF₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₁₃H₁₇F₃NO₆S₂ [M+H]⁺ +404.0444; found 404.0460. **Aspect** : Huile transparente.

Diastéréoisomère 12h2

R_f (20% MeOH/DCM) = 0.5 ; **[α]_D¹⁹** = - 2.11 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR (neat, cm⁻¹)** 1634, 1453, 1280, 1105, 1016 ; **¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ** 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, 8.1 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.50(d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 3.56 – 3.37 (m, 4H); this sample was contaminated by a small amount of diethylamine used during the HPLC purification: pics at 2.97 (q) and 1.29 (t); **¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ** 142.47 (C_q), 136.62 (CH), 134.12 (CH), 132.83 (CH), 131.98 (C_q), 122.69 (q, *J*_{CF} = 333 Hz, CF₃), 88.88 (CH), 80.78 (CH), 76.25 (CH), 70.66 (CH), 70.42 (CH), 62.79 (CH₂); **¹⁹F NMR (188 MHz, CD₃OD) δ (ppm)** -78.12 (CF₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₁₃H₁₇F₃NO₆S₂ [M+H]⁺ +404.0444; found 404.0460. **Aspect** : Huile transparente.

2R,3R,4S,5R,6S-2-(acetoxymethyl)-6-(((2*R,3R,4S,5R,6S*)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-((2-(*imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanylphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate*



859.7872g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose peracétylé **90** (233.0 mg, 0,357 mmol) et 2-ido-sulfoximine **11** (100mg, 0.298 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12i** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **60%** et un ratio de 1:0.93/ R-(+) : S(-).

Selon la méthode de **séparation par HPLC inverse**, les deux diastéréoisomères ont été séparés avec les caractéristiques suivantes :

- Type de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm).

-Phase mobile : Méthanol /H₂O+0.1AcF : 55/45 en 30 minutes.

-Longueur d'ondes éluant : 254nm.

-Temps de rétention des énantiopurs (+) et (-) : 16.9min et 20.9min respectivement.

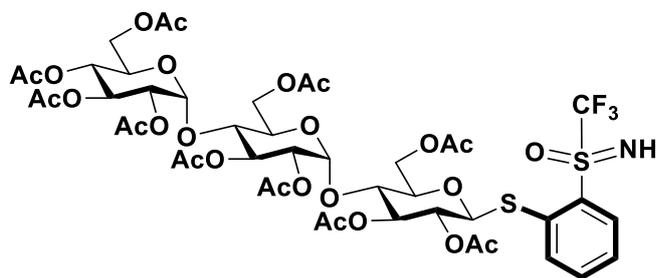
Diastéréoisomère 12i1

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.5; $[\alpha]_D^{19} = -39.64$ (c, 1.66 in CHCl_3); **mp**: 226.1 – 228.5 °C; **IR** (neat, cm^{-1}) 1756, 1452, 1259, 1035, 767; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.24 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 3H), 4.96 – 4.85 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J = 10.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 3.95 (bs, NH), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 21H), $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.58(C_q), 170.31(C_q), 170.23(C_q), 169.83(C_q), 169.56(C_q), 169.42(C_q), 169.16(C_q), 138.94(C_q), 135.34 (CH), 134.00(CH), 132.40(CH), 132.02(C_q), 127.62(CH), 100.95(CH), 85.09(CH), 76.98(CH), 76.45(CH), 73.72(CH), 73.06(CH), 72.24(CH), 71.83(CH), 70.08(CH), 67.97(CH), 62.27(CH_2), 61.74(CH_2), 20.89(CH_3), 20.78(CH_3), 20.66(5x CH_3) (one carbon ($-\text{CF}_3$) is missing); $^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm) – 76.42(CF_3); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_{18}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ +860.1711; found 860.1697. **Aspect** : Solide blanc.

Diastéréoisomère 12i

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.45; $[\alpha]_D^{19} = -50.06$ (c, 1.66 in CHCl_3); **mp**: 227.2 – 229.8 °C; **IR** (neat, cm^{-1}) 1746, 1453, 1291, 1032, 795; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.32 – 5.18 (m, 1H), 5.18 – 5.01 (m, 3H), 4.93 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J = 12.5, 4.2$ Hz, 1H), 4.18 – 3.98 (m, 3H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 21H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.57(C_q), 170.25(C_q), 169.79(C_q), 169.56(C_q), 169.43(2x C_q), 169.18(C_q), 140.72(C_q), 135.57(CH), 133.41(CH), 131.07(CH), 127.14(CH), 125.95(C_q), 101.00(CH), 86.08(CH), 76.83(CH), 76.53(CH), 73.64(CH), 73.09(CH), 72.26(CH), 71.85(CH), 70.08(CH), 67.97(CH), 62.41(CH_2), 61.75(CH_2), 20.92(CH_3), 20.79(CH_3), 20.67(4x CH_3), 20.51(CH_3) (one carbon ($-\text{CF}_3$) is missing); $^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm) – 76.12(CF_3); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_{18}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ +860.1711; found 860.1697. **Aspect** : Solide blanc.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-((2-(*imino*(1*i*-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate



12i

1148.0392g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thiomaltotriose peracétylé **97** (150.0 mg, 0,1595 mmol) et 2-iodo-sulfoximine **11** (26.2mg, 0.078 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12i** (Chiral) est obtenu avec un rendement de **49%** et un ratio de 1:0.73/ R-(+) : S-(-).

Selon la méthode de **séparation par HPLC inverse**, les deux diastéréoisomères ont été séparés avec les caractéristiques suivantes :

- Type de colonne : Agilent infinity 1260 (4,6 x 150 mm).
- Phase mobile : Acétonitrile /H₂O+0.1AcF : 50/50 en 25 minutes.
- Longueur d'ondes éluant : 254nm.
- Temps de rétention des énantiopurs (+) et (-) : 19.8min et 21.2min respectivement.

Diastéréoisomère 12j1

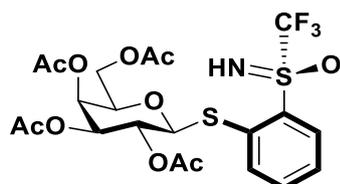
R_f (10% MeOH/DCM) = 0.6; **[α]_D¹⁹** = - 6.26 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR (neat, cm⁻¹)** 1756, 1452, 1238, 1025, 767; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.44 – 5.29 (m, 4H), 5.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 5.03 – 4.95 (m, 2H), 4.86 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 10.3, 3.9 Hz, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 4.22 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 4.10 – 3.87 (m, 6H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 21H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.68(3xC_q), 170.48(C_q), 170.39(C_q), 170.14(C_q), 169.99(C_q), 169.81(C_q), 169.67(C_q), 169.54(C_q), 138.86(C_q), 135.48 (CH), 134.00(CH), 132.39(CH), 131.92(C_q), 127.64(CH), 96.11(CH), 95.89(CH), 84.78(CH), 76.26(2xCH), 74.04(CH), 72.82(CH), 71.87(CH), 70.64(CH), 70.57(CH), 70.25(CH), 69.57(CH), 69.27(CH), 68.74(CH), 68.14(CH), 63.30(CH₂), 62.59(CH₂), 61.61(CH₂), 20.99(CH₃), 20.93(2xCH₃), 20.79(CH₃), 20.71(5xCH₃), 20.61(CH₃), (one carbon (-CF₃) is missing); **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ** -76.46(CF₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₄₅H₅₇F₃NO₂₆S₂ [M+H] +1148.2556; found 1148.2462. **Aspect** : Huile transparente.

Diastéréoisomère 12j2

R_f (10% MeOH/DCM) = 0.51; **[α]_D¹⁹** = +56.32 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR (neat, cm⁻¹)** 1739, 1368, 1212, 1027, 735; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.43 – 5.24 (m, 5H), 5.06 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.90 – 4.82 (m, 2H), 4.75 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.35 (dd, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 4.23 (td, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 2H), 4.12 – 3.83 (m, 7H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 21H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.50(3xC_q), 170.32(C_q), 170.23(C_q), 169.92(C_q), 169.82(C_q), 169.65(C_q), 169.47(C_q), 169.37(C_q), 140.54(C_q), 135.55(CH), 133.22(CH), 130.82(CH), 126.94(CH), 122.88(C_q), 95.93(CH), 95.73(CH), 85.58(CH), 76.07(CH), 75.92(CH), 73.92(CH), 72.71(CH), 71.70(CH), 70.41(CH), 70.08(2xCH), 69.41(CH), 69.11(CH), 68.58(CH), 67.97(CH), 63.29(CH₂), 62.47(CH₂), 61.44(CH₂), 20.81-20.32 (10xCH₃), (one carbon C_q is missing); **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ** -76.11(CF₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₄₅H₅₇F₃NO₂₆S₂ [M+H] +1148.2556; found 1148.2462. **Aspect** : Huile transparente.

II.10.2.2. Composés formés à partir des sulfoximines perfluorées énantiopures **11a** et **11b**

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-((R)-imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



12a1

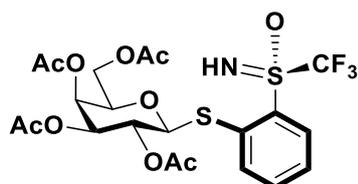
$C_{21}H_{24}F_3NO_{10}S_2$

571. 5353g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactose peracétylé **92** (49.0 mg, 0,134 mmol) et (R)-(+)-2-iodo-sulfoximine **11a** (30.0mg, 0.9 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **12a1** est obtenu avec un rendement de **78%**.

R_f (50% EtOAc/Pentane) = 0.57; $[\alpha]_D^{19} = +8.37$ (c, 1.66 in $CHCl_3$); **mp**: 50.3 – 54.0 °C ; **IR** (neat, cm^{-1}) 1749, 1368, 1213, 1174, 1083, 1058 ; **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.39 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 9.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.97 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.36(C_q), 170.16(C_q), 160.06(C_q), 169.39(C_q), 138.99(C_q), 135.22(CH), 133.96(CH), 132.45(CH), 131.83(C_q), 127.52(CH), 121.16 (CF_3 , q, $J_{CF} = 333$ Hz), 85.60(CH), 74.81(CH), 72.08(CH), 67.34(CH), 66.67(CH), 61.84(CH_2), 20.74($2 \times CH_3$), 20.63($2 \times CH_3$); **^{19}F NMR** (188 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) – 76.55 (CF_3); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for $C_{21}H_{25}F_3NO_{10}S_2$ [M+H] +572.0866; found 1148.0864. **Aspect** : Solide blanc.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-((S)-imino(11-oxidanyl)(trifluoromethyl)-15-sulfanyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



12a2

$C_{21}H_{24}F_3NO_{10}S_2$

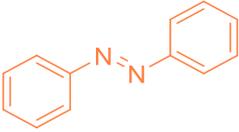
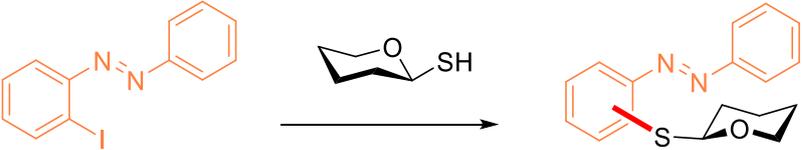
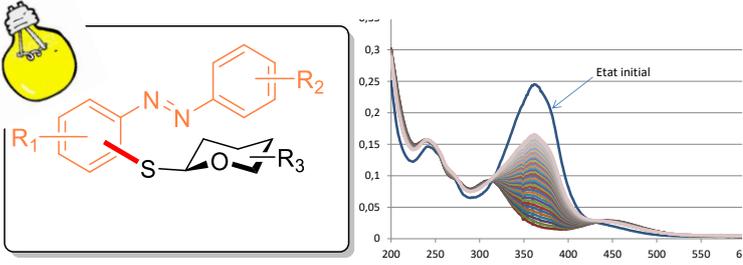
571. 5353g/mol

Selon la procédure générale de la **synthèse des S-glycosides**. La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thiocellobiose peracétylé **92** (49.0 mg, 0,134 mmol) et (S)-(-)-2-iodo-sulfoximine **11b** (30.0mg, 0.9 mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **12a2** est obtenu avec un rendement de **84%**.

R_f (50% EtOAc/Pentane) = 0.5; **[α]_D¹⁹** = + 83.43 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 48.0 – 52.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1760, 1367, 1243, 1085, 1069 ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 3H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.33(C_q), 170.24(C_q), 170.03(C_q), 169.44(C_q), 140.70(C_q), 135.51(CH), 133.42(CH), 131.14(CH), 127.98 (C_q), 127.07(CH), 121.33 (q, *J*_{CF} = 334 Hz, CF₃), 86.49(CH), 74.63(CH), 71.97(CH), 67.26(CH), 66.80(CH), 61.99(CH₂), 20.73(2xCH₃), 20.62(CH₃), 20.53(CH₃); **¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** – 76.25 (CF₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₂₁H₂₅F₃NO₁₀S₂ [M+H] +572.0866; found 1148.0866. **Aspect** : Solide blanc

III. Chapitre III : Synthèses de composés S-glycosylés par couplage aux azobenzènes

Dans ce chapitre, nous aborderons :

1.	Les Azobenzènes <ul style="list-style-type: none">• Définition• Intérêt	
2.	Couplage aux thiosucres	
3.	Champ d'application de la méthode	 <p>Mono (glycosylation) Di (glycosylation)</p>
4.	Etude photophysiques des molécules synthétisées	

forme *E* peut se faire par voie thermique ou par voie photochimique (Irradiation) à une longueur d'ondes comprises entre **400 et 450 nm**¹¹⁰.

La distance présente entre les deux carbones en position **4** des deux noyaux phényles diffère d'un isomère à l'autre lors du processus d'isomérisation. En effet, sous la forme *E*, la distance est égale à **9Å** et seulement à **5.5Å** dans la forme *Z*¹¹¹ (**Schéma 44**).

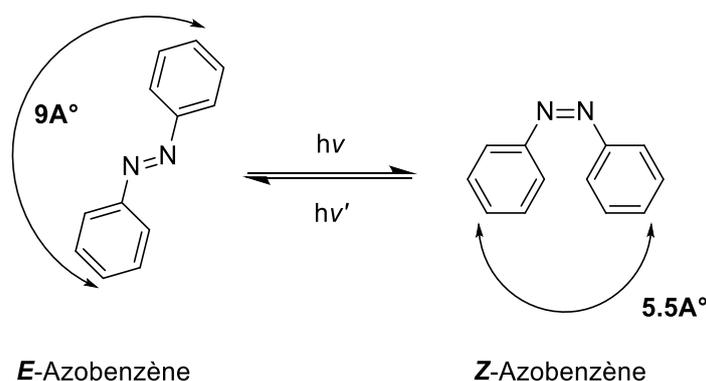


Schéma 44 : Processus de Photo-isomérisation des Azobenzènes

Le spectre d'absorption en UV-visible des azobenzènes présente deux bandes d'absorption caractéristiques correspondant aux transitions électroniques : $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$.

L'isomère *E*, possède une bande d'absorption très intense vers **360 nm** venant de la transition symétrique $\pi \rightarrow \pi^*$ et une autre bande faible vers **430 nm** venant de la transition symétrique défendue $n \rightarrow \pi^*$. Sur le spectre d'absorption de l'isomère *Z*, la bande correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ est déplacée vers une longueur d'ondes plus courtes (vers **320 nm**) et est beaucoup moins intense. La transition $n \rightarrow \pi^*$, qui est autorisé dans l'isomère *Z* (**380-520nm**), entraîne une augmentation de l'intensité par rapport à l'isomère *E* (**Figure 8**)¹¹².

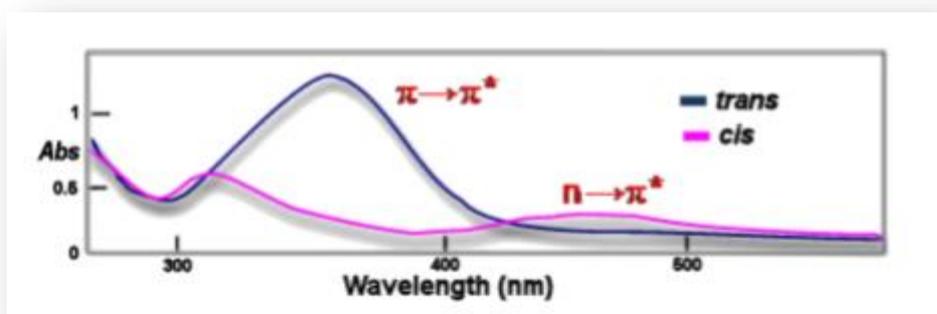


Figure 8: Spectre UV des isomères *E* et *Z* de l'azobenzène non substitué : Bleu : Isomère *E*, Violet : Isomère *Z*.

¹¹⁰ E. Merino & M. Ribagorda. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1071-1090.

¹¹¹ D. J. Warner, K. S. Keane, C. J. Saint-Louis & S. C. Blackstock. *PATAI'S Chemistry of Functional Groups.* **2019**, 1-35.

Mécanisme d'isomérisation

Le mécanisme de la photoisomérisation des azobenzènes demeure un sujet de controverse depuis plusieurs années et deux voies ont été envisagées afin d'expliquer ce fait. Il est décrit que le processus d'isomérisation de la forme *E* à *Z* correspond à une voie de rotation ou une voie d'inversion. Tandis que le passage de la forme *Z* à *E* par chauffage, serait propre à une voie d'inversion¹¹³ (Schéma 45).

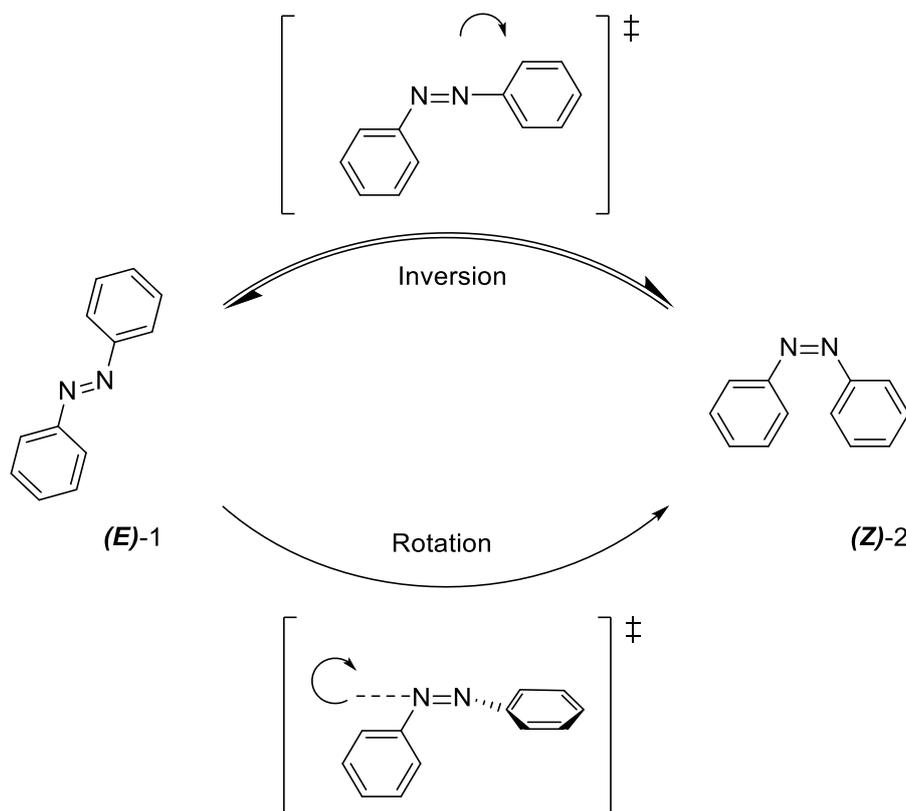


Schéma 45 : Mécanismes de la photoisomérisation des Azobenzènes

III.2. Intérêt des azobenzènes

D'un point de vue industriel, les azobenzènes sont couramment utilisés comme pigment, en raison de leur fort caractère colorant¹¹⁴, cependant leur capacité d'isomérisation photo-induite leur a valu un intérêt croissant ces dernières décennies, démontrant d'autres propriétés étonnantes des azobenzènes, qui ont trouvé de vastes applications dans le domaine des commutateurs moléculaires¹¹⁵, le développement de systèmes de délivrance de médicaments¹¹⁶ ou encore dans la photorégulation des molécules biologiques¹¹⁷.

¹¹³ Mitchell, G. R & N. R. King. *Macromol. Symp.* **1999**, 137, 155-165.

¹¹⁴ L. Duarte, L. Khriachtchev, R. Fausto & I. Reva. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 16802-16811.

¹¹⁵ M. Volgraf, P. Gorostiza, R. Numano, R. H. Kramer, E. Y. Isacoff & D. Trauner. *Nat Chem Biol.* **2005**, 2, 47-52.

¹¹⁶ W. A. Velema, W. Szymanski & B. L. Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2178-2191.

¹¹⁷ D.J. Warner, K. S. Keane, C. J. Saint-Louis & S. C. Blackstock. *PATAI'S Chemistry of Functional Groups.* **2019**, 1-35.

Les azobenzènes photo-commutables en milieu biologique

Les événements biologiques contiennent un grand nombre de processus cellulaires régulés spatialement et temporellement. Il y a un intérêt croissant pour le contrôle des fonctions protéiques avec précision dans le but de comprendre les systèmes biologiques complexes et dynamiques¹¹⁸. Il a été possible de contrôler spatio-temporellement une variété de ces processus dans l'illumination en introduisant des fragments de molécules d'azobenzène dans des molécules bioactives¹¹⁹.

Les azobenzènes font preuve d'une géométrie spectaculaire lors d'une irradiation lumineuse, de ce fait le changement de conformation est suffisant pour affecter la structure d'une protéine¹²⁰. Ainsi il est possible de moduler par la lumière la structure ou la fonction d'une protéine par photoisomérisation d'un photoswitch à base d'azobenzènes.

Pour illustrer l'utilité des composés azobenzènes, Quelques applications de ces composés photocommutables seront discutées dans la section qui suit :

Contrôle de la protéine luciférase de luciole dans des cellules mammifères

L'équipe de **Deiters**, s'est intéressée à l'utilisation de l'acide aminé **AzoF** parent afin de contrôler de manière réversible la fonction de la protéine luciférase de luciole dans des cellules mammifères. Pour ce faire, de nouveaux dérivés d'azobenzènes **F₂AzoF** et **F₄AzoF** génétiquement codés ont été intégrés aux cellules bactériennes pour contrôler de manière significative le temps de demi-vie de la relaxation thermique, nécessaire à l'étude des événements biologiques à long terme (**Schéma 46**).

A travers cette étude, trois azobenzènes phénylalanines génétiquement codés, ont démontrés des effets photochimiques différents en utilisant l'enzyme pyrrolysyl-ARNt / ARNt synthétase dans des cellules humaines. L'introduction de ces azobenzènes dans la protéine ciblée a finalement permis d'obtenir l'enzyme luciférase contrôlée de façon réversible.

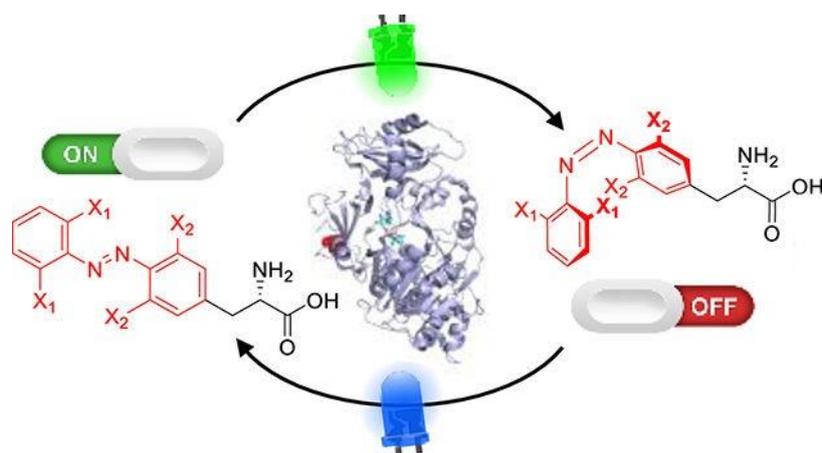
Les résultats de manière détaillée ont révélé que L'**AzoF** parent, non substitué, nécessite une irradiation UV pour passer de la forme trans à la forme cis et que ce dernier revient spontanément ($t_{1/2}$ à 23 ° C est de **12,8 h**) à l'isomère trans thermodynamiquement plus stable dans des conditions physiologiques, même lorsqu'il est conservé dans l'obscurité. Or le composé cis -**F₄AzoF** a offert un temps de demi -vie important ($t_{1/2}$ à 25 ° C est de **2 ans**) et a démontré une stabilité complète durant **24h** dans les protéines des cellules humaines vivantes¹²¹. Ces bonnes résolutions spatio-temporelles font de ces molécules d'excellents candidats pour le photocontrôle de la fonction des protéines de manière réversible et ainsi permettent de faciliter l'étude des processus biologiques.

¹¹⁸ M. Zhu & H. Zhou. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8434-8445.

¹¹⁹ C. G. Qin, C. X. Lu, G. W. Ouyang, K. Qin, F. Zhang, H. T. Shi & X. H. Wang. *Chinese J. Anal. Chem.* **2015**, *43*, 433-443.

¹²⁰ M. Zhu & H. Zhou. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8434-8445.

¹²¹ J. Luo, S. Samanta, M. Convertino, N. V. Dokholyan & A. Deiters. *ChemBiochem.* **2018**, *19*, 2178-2185.



AzoF: $X_1=H, X_2=H, h\nu_1=365\text{nm}, h\nu_2=450\text{nm};$
F₂AzoF: $X_1=F, X_2=H, h\nu_1=530\text{nm}, h\nu_2=405\text{nm};$
F₄AzoF: $X_1=F, X_2=F, h\nu_1=530\text{nm}, h\nu_2=405\text{nm};$

Schéma 46 : Photoisomérisation des analogues Azobenzènes AzoF, F₂AzoF et F₄AzoF

Régulation de l'activité de l'anhydrase carbonique

L'équipe d'**Aggarwal** a démontré durant l'année 2020¹²², que deux molécules d'azobenzènes sulfonamides (**CAP-F3 et CAP-F5, Figure 09**) pouvaient réguler de manière différentielle l'activité de l'anhydrase carbonique dans les configurations trans et cis. L'ortho-fluoruration des positions ortho des composés azo a permis d'améliorer l'efficacité de la photoconversion et surtout à stabiliser l'isomère cis. Ces propriétés permettent des études longitudinales dans les cellules et pour la première fois, elles ont permis (in vivo) le contrôle temporel in situ de l'activité de l'anhydrase carbonique (**Schéma 47**).

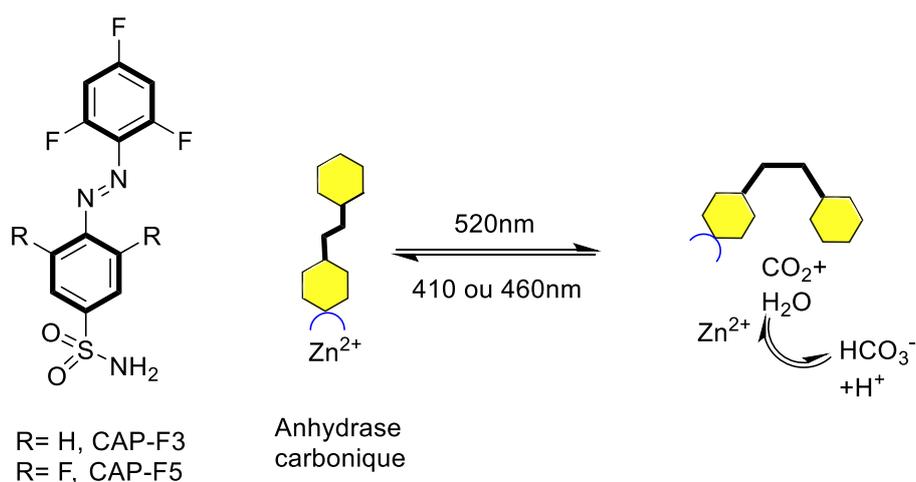


Schéma 47: Structures de **CAP-F3** et **CAP-F5**, et photo-commutation en présence d'anhydrase carbonique

¹²² K. Aggarwal, T. P. Kuka & E. L. Que. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14522-14531

Transport de glutamate dans les neurotransmetteurs

Plus récemment (2021), l'équipe de GUSKOV a utilisé des composés azobenzènes comme partenaires photosensibles dans le transport de glutamate (neurotransmetteur essentiel dans le fonctionnement du système nerveux central). L'analyse cristallographique du mode de liaison de deux agents dits 'photopharmacologiques, le photoswitchable *p*-OMe-azo-TBOA et l'ONB-hydroxyaspartate photocagé au transporteur membranaire GltTk.

Lors d'une étude préalable, il a été possible de développer un inhibiteur photoswitchable *p*-OMe-azo-TBOA basé sur le puissant inhibiteur TFB-TBOA ($IC_{50} = 0,4$ $0,1 \mu\text{M}$ pour le transport par GltTk). Les résultats obtenus ont démontré que la forme Trans faisait preuve d'une plus grande force inhibitrice que la forme Cis (Schéma 48) (L'inhibition se traduit par l'empêchement de la fermeture de la porte par la boucle HP2, Figure 11).

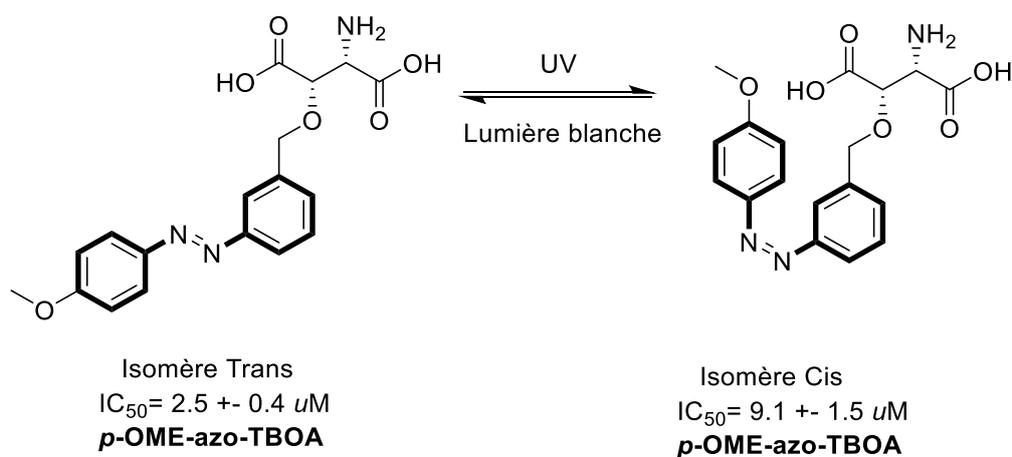


Schéma 48 : Structures du *p*-OMe-azo-TBOA sous les deux formes Cis et Trans.

Dans un second temps et pour avoir un aperçu structural du mode d'action des photoswitches, une analyse cristallographique a été réalisée en formant deux complexes GltTk. avec le *p*-OMe-azo-TBOA, sous les deux formes Cis et trans ainsi que la structure de la protéine liée à l'ONB-hydroxyaspartate photocagé. Les résultats de cette analyse concluent que la différence d'inhibition observée peut se traduire par la formation d'une liaison d'hydrogène supplémentaire dans la forme trans, qui augmenterait l'affinité de liaison entre la boucle HP2 et l'inhibiteur dans la transformation (Figure 11)¹²³

¹²³ V. Arkhipova, H. Fu, M. W. H. Hoorens, G. Trinco, L. N. Lameije, E. Marin, B. L. Feringa, G. J. Poelarends, W. Szymanski, D. J. Slotboom & A. Guskov. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1513-1520

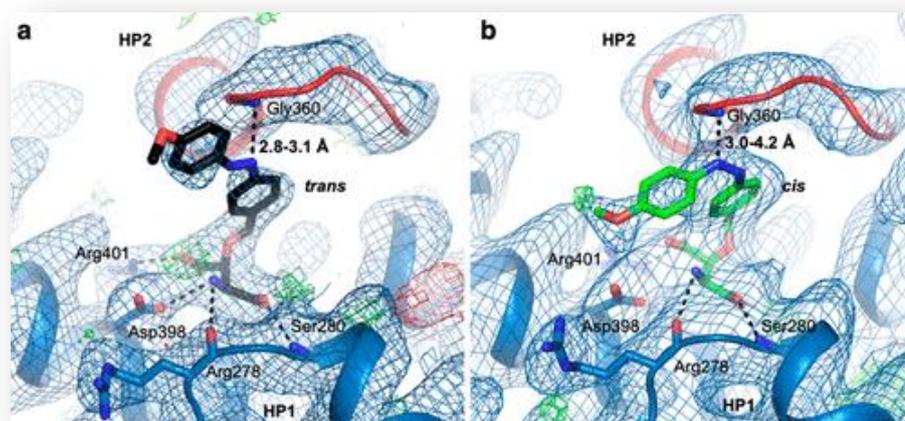


Figure 11 : Site de liaison au substrat GltTk avec p-OMe-azo-TBOA (Trans Vs Cis). Les liaisons hydrogènes possibles entre les résidus du site et le ligand (distance en Å°) sont représentés par des pointillés noirs.

Nous avons pu constater à travers ces quelques études, que les azobenzènes sont des candidats de choix dans différentes applications biologiques, néanmoins la solubilité aqueuse de ces composés est un point sensible, étant donné que les azobenzènes font preuve d'un caractère hydrophobe les rendant peu utilisables en milieu aqueux, milieu indispensable et irremplaçable dans les applications médicales et biologiques.

De ce fait, il est devenu important d'augmenter les propriétés d'hydrosolubilité de ces composés et de nombreux groupes ont travaillé sur cette question. Une de stratégie qui a été utilisée est de combiner des dérivés glucidiques avec des fragments azobenzènes pour parfaire à ce désavantage hydrophobe en milieu biologique. De plus les sucres offrent diverses possibilités de fonctionnalisation donnant accès à un large spectre de produits Azobenzènes-glycosylés.

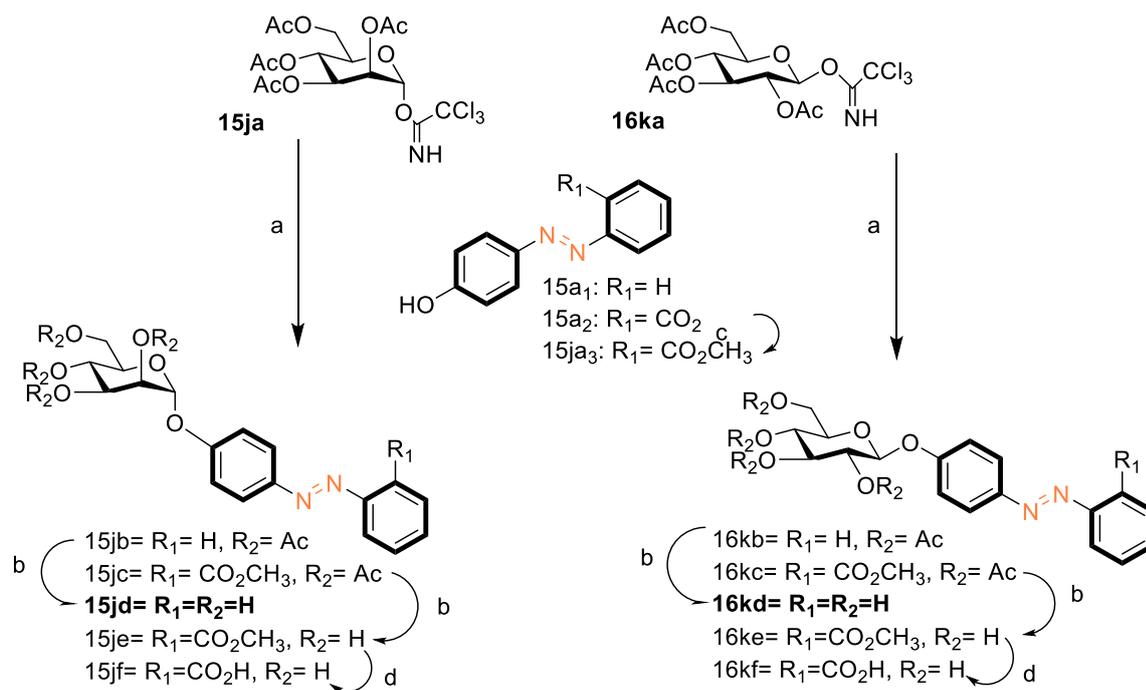
III.3. Azobenzènes glycosylés

Nous retrouvons dans la littérature, différentes études faisant référence à la synthèse et aux applications possibles des azobenzènes glycosylés dans les milieux biologiques. Quelques exemples seront présentés dans cette section :

Etudes du groupe de Lindhorst

Dans une étude réalisée en 2014¹²⁴, une série de composés azobenzènes glycosylés (Dérivés du α -D-mannoside et du β -D-glycosides) ont pu être synthétisés et leurs propriétés photochromiques ont été évaluées. L'étape clé de la synthèse fait appel à la glycosylation de Schmidt entre le 4-hydroxy-azobenzène commercial et les sucres acétylés **15ja** et **16ka** activés sous forme de trichloroacet-imidates. Les composés déprotégés **10jd** et **11kd** ont pu être obtenus après déprotection des acétates selon la réaction de Zemplén¹²⁵ (Schéma 49).

¹²⁴ V. Chandrasekaran, E. Johannes, H. Kobarg, F. D. Sønnichsen & T. K. Lindhorst. *ChemistryOpen*. **2014**, 3, 99-108



a) BF₃.Et₂O, CH₂Cl₂, 0°C → RT, **15jb** (+ 15ja₁: 73%), **15jc** (+ 15ja₃: 84%), **16kc** (+ 15ja₃: 79%); b) NaOMe, MeOH, RT, **15jd** (92%), **15je** (89%), **16kd** (90%), **16ke** (83%); c) MeOH/HCl, reflux, 5h; **15ja₃**: 85%; d) LiOH, THF/H₂O (2:1), RT, **16jf** (93%), **16kf** (91%)

Schéma 49 : Synthèse des azobenzènes glycosylés par l'équipe de handrasekaran en 2014

L'irradiation de ces composés à 365nm pendant 30 minutes a permis de quantifier facilement le ratio E/Z présent pour chaque composé, en se référant au spectre RMN H¹. Les constantes de vitesse et les temps de demi-vie ont été déterminés par spectroscopie UV (solution de 50mm dans DMSO). Les résultats obtenus ont démontrés que pour les composés dont les sucres sont déprotégés et les cycles benzéniques dénués de substituants, les temps de demi-vie avoisinent les 90h (89h pour le composé **15jd** et 94h pour le composé **16hd**), tandis que pour les produits substitués (CO₂H, CO₂CH₃) les temps de demi-vies sont largement inférieurs et sont compris entre 2 et 5h.

Les résultats des ratios *E/Z* ainsi que les temps de demi-vies sont regroupés dans le tableau qui suit (**Tableau 5**) :

Tableau 7 : Comparaison des propriétés photochromiques des azobenzènes glycosylés formés

Produit	Substituant	GS <i>E/Z</i> ratio(RMN) [a]	λ_{max} (E) et (Z) (nm)	$\tau_{1/2}$ ^[b]	PSS ^[c] <i>E/Z</i> ratio(RMN)	PSS <i>E/Z</i> ratio(UV-V)
15jd(α -man)	H	99 :1	347,440	89	3 :97	5 :95
16kd(β -glc)	H	99 :2	347,439	94	4 :96	5 :95
16jf(α -man)	ortho-CO ₂ H	99 :1	341,423	2	85 :15	25 :75
16kf(β -glc)	ortho-CO ₂ H	99 :1	337,425	4	41 :59	25 :75
16je(α -man)	ortho-CO ₂ Me	99 :2	345,426	5	10 :90	20 :80
16ke(β -glc)	ortho-CO ₂ Me	99 :2	346,425	5	39 :61	20 :80

[a] Les ratios *E/Z* ont été déterminés selon les intégrales respectives des protons anomériques H¹ sur les spectres RMN ¹H. [b] Le temps de demi-vie est déterminé par UV-Vis. [c] PSS : Etat photostationnaire

Les composés possédant des temps de demi-vie de 90h font d'eux des composés de choix pour des études biologiques nécessitant un temps de reconversion conséquent (de la forme *cis* à la forme *trans* plus stable).

Etudes du groupe de Chandrasekaran

Dans une autre étude réalisée par l'équipe de Chandrasekaran, il a été permis pour la première fois d'utiliser un Azobenzène mannobioside **17a.1** en tant qu'inhibiteur photoswitchable de l'adhésion bactérienne d'*E. Coli*¹²⁶.

Tout d'abord, la synthèse des azobenzènes glycosylés a été réalisée à partir des sucres trichloroacet-imidates et d'un hydroxyazobenzène correspondant pour offrir le composé attendu **17a.2** avec un rendement de 81%. Une séquence de plusieurs réactions (protection, glycosylation et déprotection) a permis d'obtenir le composé **17a.3** (azobenzène mannobioside) avec un rendement de 92%. (**Schéma 50**).

¹²⁶ V. Chandrasekaran, K. Kolbe, F. Beiroth & T. K. Lindhorst. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 223-233

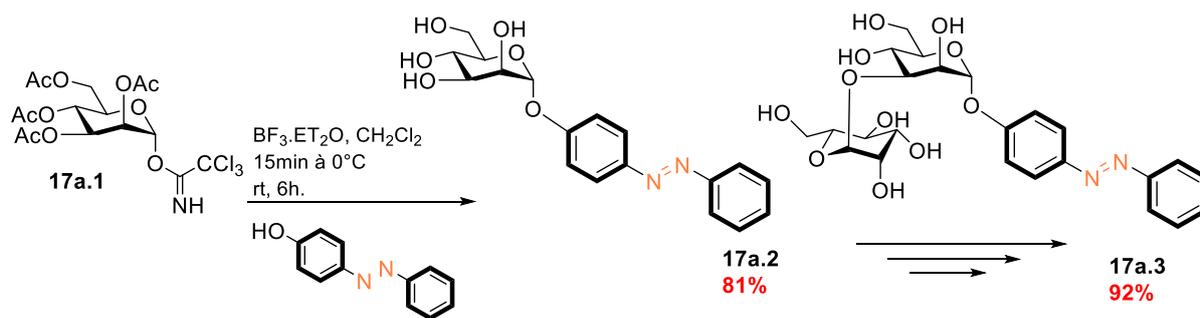


Schéma 50 : Azobenzènes glycosylés **17a.2** et **17a.3** synthétisés par l'équipe de Chandrasekaran en 2013

Les auteurs rapportent que le composé **17a.2** est insoluble dans la majorité des solvants à l'exception du DMSO, en revanche l'analogue **17a.3** a quant à lui fait preuve d'une bonne solubilité dans l'eau et dans divers solvants organiques polaires, ce qui fait de lui, un bon candidat pour les tests biologiques envisagés.

La photoirradiation des composés synthétisés (365nm) a permis par la suite de déterminer le rapport des deux isomères E et Z (via RMN ^1H), ainsi que les temps de demi-vie correspondants.

Pour un rapport de 99:1 (Etat fondamental GS) et 3:97 (Etat photostationnaire PSS), l'azobenzène mannoside **17a.2** présente un temps de demi-vie de **89h**. Le mannoside **17a.3** a quant à lui permis d'obtenir un temps de demi-vie de **178.5h** (rapport de 95 :5 : GS et 4 :96 : PSS).

Les deux isomères Z et E du composé **17a.3** ont été testés en tant qu'inhibiteurs de l'adhésion bactérienne de la lectine bactérienne FimH. Pour ce faire, une série de bactéries E. coli fluorescentes ont été utilisées et testées sur une surface de plaque de microtitrage en polystyrène revêtue de mannane. (Polysaccharide constitué d'une série de mannose).

La quantité de l'adhérence bactérienne étant en corrélation avec l'intensité de fluorescence. Deux solutions ont été testé (une première correspondante à l'isomère E et la deuxième, irradiée pendant 15min et correspondante à l'isomère Z). La valeur IC_{50} (valeur à laquelle 50% de l'adhérence bactérienne est inhibée) mesurée pour les deux composés révèle que les deux isomères font preuve d'une forte inhibition et semblable à celle du mannoside pNPMa connu dans la littérature¹²⁷ comme étant un inhibiteur puissant de l'adhésion bactérienne médiée par les fimbriae de type 1.

Valeur IC_{50} (mM)	pNPMa	Isomère E	Isomère Z
	0.073±0.003	0.078±0.006	0.084±0.002

¹²⁷ M. Hartmann, H. Papavlassopoulos, V. Chandrasekaran, C. Grabosch, F. Beiroth, T. K. Lindhorst & C. Röhl. *FEBS Letters*. **2012**, 586, 1459-1465.

Etudes du groupe de Lindhorst sur les protéines, inspirées des travaux de Wooley :

En 2015¹²⁸, sur une base des travaux de Wooley, qui consistent à utiliser des chaînes latérales de cystéine pour la réticulation intramoléculaire des peptides/protéines, l'équipe de Lindhorst a utilisé des dérivés azobenzènes glycosylés afin de contrôler la fonction des peptides/protéines en les accrochant à des chaînes peptidiques.

Les composés **17a-1**, **17a-2** et **17a-3** ont fait objet de test d'application de la liaison envisagée en étant couplés à la cystéine suivant une réaction thiol-ène ou par réaction de substitution nucléophile (**Figure 12**) pour donner les composés correspondants avec de bons rendements. Les évaluations photochromiques (qui permettent le passage de la conformation des peptides de la forme pliée à dépliée) réalisées par la suite, se sont montrées favorables pour les 3 composés avec des temps de demi vie variant entre 1 et 2 jours. Temps conséquent pour permettre l'étude séparée des deux isomères peptidiques réticulés. De plus, l'insertion d'un groupement glucidique a permis d'améliorer la solubilité dans l'eau (composés solubles dans 10% de DMSO dans l'eau).

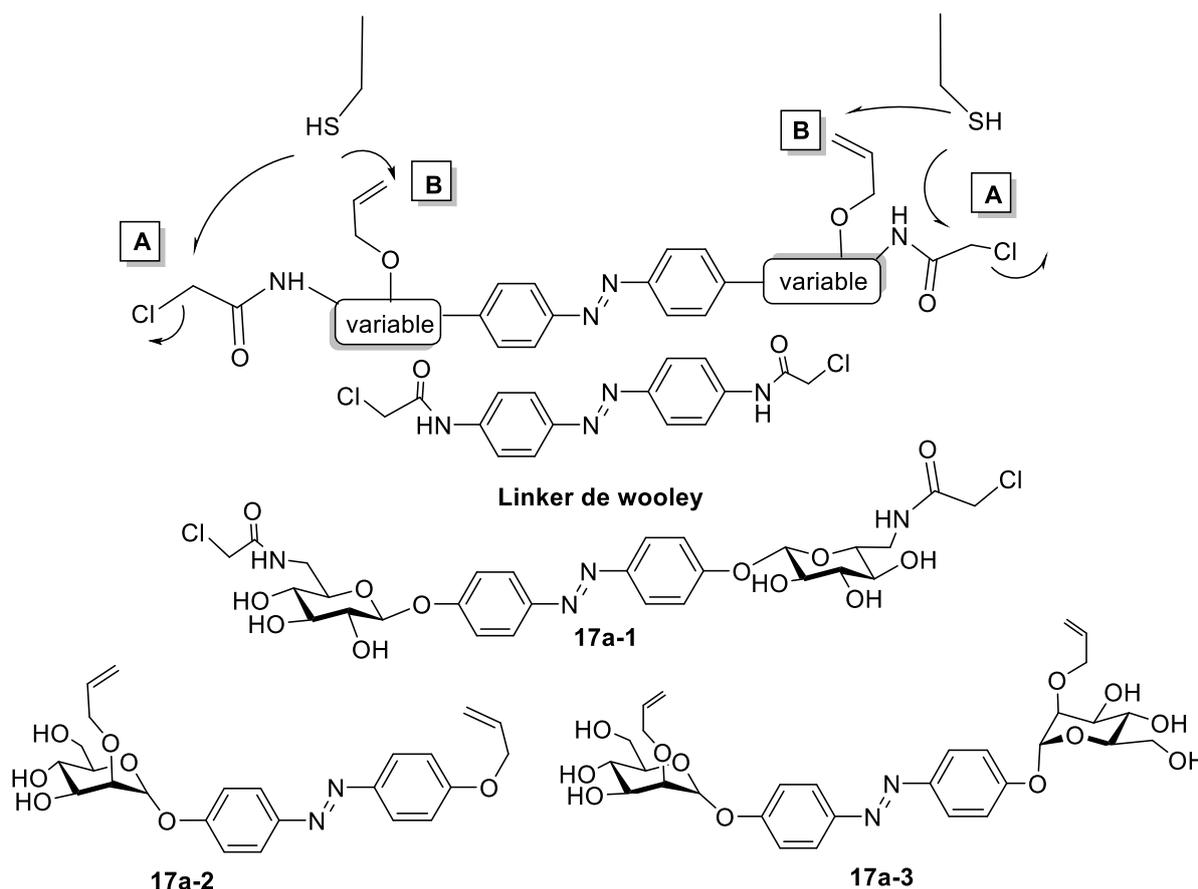


Figure 12: Liaisons de réticulants photoswitchables, par test thiolène (voie B) ou substitution nucléophile (voie A) à des chaînes latérales de cystéine pour le contrôle des repliements des peptides/ protéines.

¹²⁸ A. Müller, H. Kobarg, V. Chandrasekaran, J. Gronow, F. D. Sönnichsen & T. K. Lindhorst. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13723- 13731

Etudes du groupe de Xie dans des glycosylation intramoléculaire:

Dans une étude rapportée par l'équipe de Xie en 2020¹²⁹, les azobenzènes glycosylés ont été utilisés comme modèles photochromiques dans la conception de glycomacrocycle par glycosylation intramoléculaire. Les glycomacrocyces sont des molécules à structure unique, dotées de diverses propriétés physicochimiques, biologiques et médicales. Leur synthèse peut s'avérer compliquée de par la compétition entre les réactions inter et intramoléculaires.

Las glycoazobenzènes ont démontrés lors d'une précédente étude¹³⁰ leur efficacité et pouvoir unique à privilégier la réaction intramoléculaire pour la synthèse de macrocycles. De ce fait, l'équipe de Lin s'est intéressée à cette étude afin d'expliquer l'influence de la photoisomérisation dans la glycomacrocyclisation

Tout d'abord, la glycomacrocyclisation a nécessité le passage par la formation des donneurs et accepteurs de glycosyles photochromiques à base de *p*- et *o*-dihydroxy azobenzènes. Les accepteurs de glycosyles ont été préparés en introduisant les lieux phtaliques et succiniques dans le phényl- β -D-thioglucoside **18a** et le methyl- α -D-glucoside **19a** en employant l'anhydride phtalique et succinique. Tandis que les donneurs de glycosyles ont été préparés par estérification des *p*-ou *O*-dihydroxy azobenzène (**Schéma 51**).

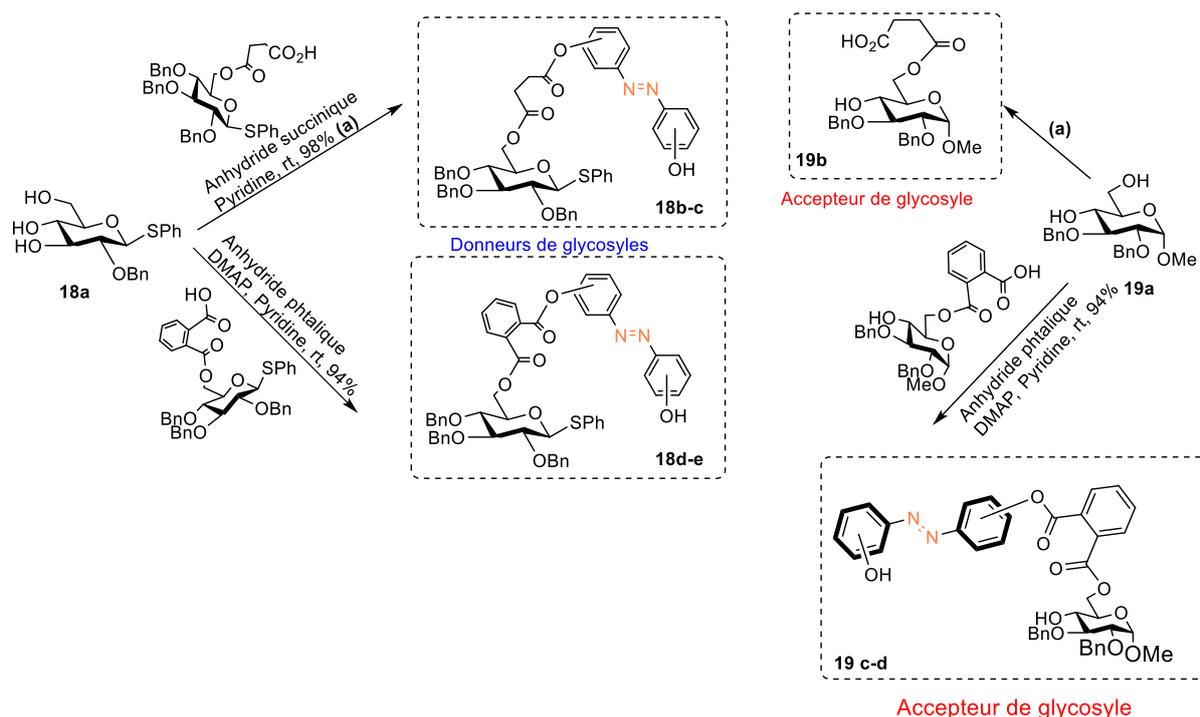


Schéma 51 : Formation des partenaires (Donneurs et accepteurs) de glycosyles pour la macrocyclisation

¹²⁹ C. Lin, J. Jiao, S. Maisonneuve, J. M. troit & J. Xie. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 3261-3264.

¹³⁰ J. Hain & G. Despras, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8563-8566.

Par la suite, la macrocyclisation intramoléculaire a été activée par NIS / TfOH et les résultats obtenus sont traduits comme suit :

- La macrocyclisation intramoléculaire s'est révélée plus efficace pour le composé doté de deux linkers Phth.
- Le macrocyle **20a** a été formé avec un rendement de 60% pour une sélectivité exemplaire de 9:1.
- Une chute du rendement a été observée pour le composé **20b** doté d'un linker Phth du côté donneur et d'un linker Suc du côté accepteur, tout en gardant une excellente sélectivité.
- Le produit **20c** a été formé avec un rendement de 12% et a fourni un mélange égal d'isomères.
- Plusieurs produits de glycosylation intermoléculaire ont été observés et leur caractérisation s'est révélée difficile.

Exemples de Glycomacrocyces formés :

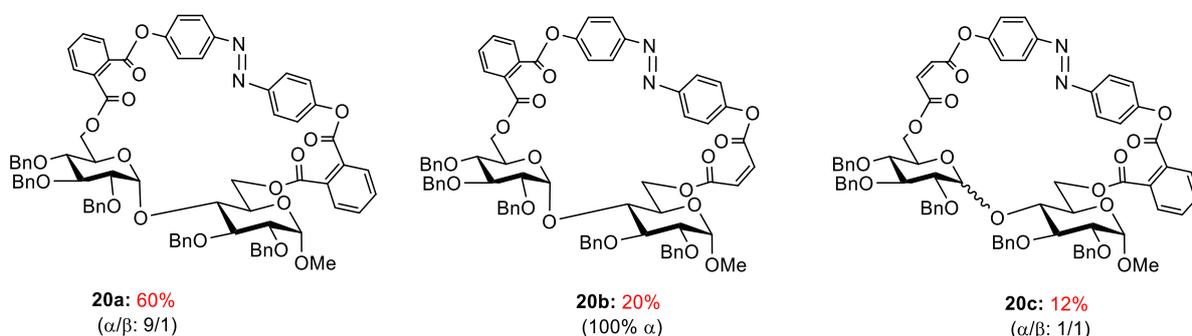


Schéma 52 : Exemples de Glycomacrocyces formés à partir des azobenzènes glycosylés.

Finalement et dans le but d'étudier l'influence de la photoisomérisation sur la macrocyclisation, les propriétés photochromiques ont été évaluées et ont démontrés que la photoisomérisation influe principalement sur l'efficacité de la réaction de glycomacrocyclisation sans pour autant impacter sur la stéréosélectivité finale.

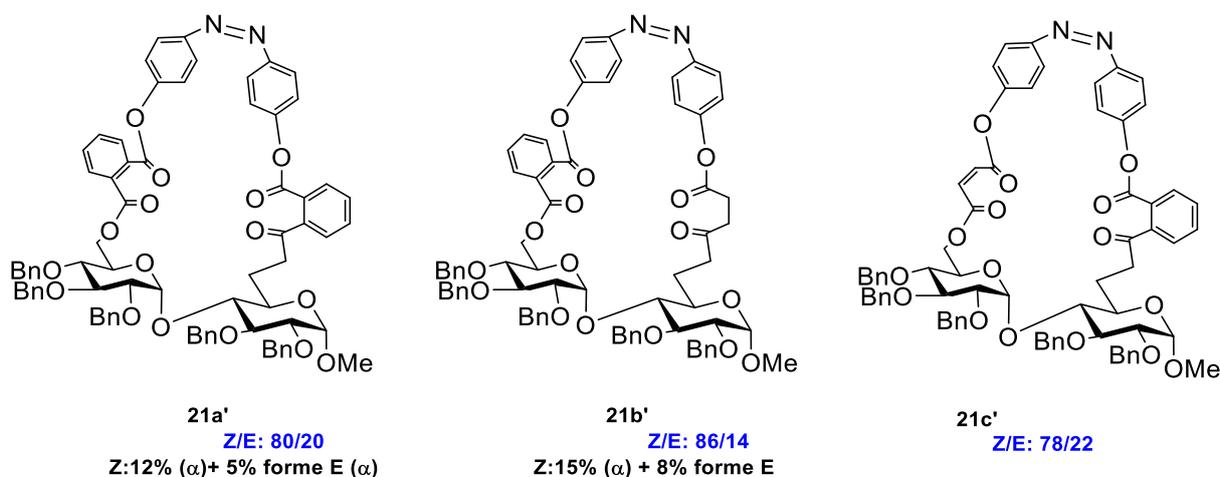


Schéma 53 : Passage à la forme Z des Glycomacrocyces par irradiation à 370nm

Cette étude nous a permis de constater que les azobenzènes glycosylés, sont aussi utilisés dans la synthèse de macrocycles et que leur petite taille et leur photostabilité sont appréciées en glycosylation intramoléculaire.

Conclusion

A travers les quelques exemples cités précédemment, nous pouvons conclure que les azobenzènes glycosylés présentent plusieurs utilités à l'interface avec la biologie. Cependant, ce domaine est à son balbutiement et d'autres approches de synthèse d'azobenzènes glycosylés originaux seront très utiles pour la compréhension de l'impact du sucre et sur les propriétés photophysiques, la solubilité et enfin leur stabilité intrinsèque.

Dans ce contexte, ce dernier chapitre traitera d'une nouvelle stratégie développée en collaboration avec l'équipe du Prof. D. Joseph (Université Paris Saclay) concernant la synthèse d'une série d'azobenzènes thioglycosylés hydrosolubles.

III.4. Contexte et objectif de l'étude

Une des thématiques phares de notre équipe est l'étude des couplages organométalliques de sucres avec des partenaires halogénés. Dans ce cadre, il a rapporté une méthode robuste et efficace de couplage de thiosucres protégés ou pas avec des aryles halogénés sous catalyse au palladium. La réaction qui se fait à température ambiante est très rapide et tolère plusieurs groupements fonctionnels ¹³¹(Schéma 54).

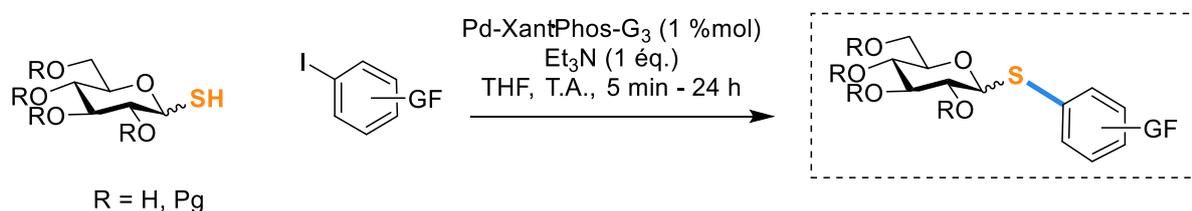


Schéma 54 : Méthode de S-glycosylation développée par le laboratoire

D'autre part, l'équipe du Prof. Joseph s'intéresse à la synthèse d'azobenzènes bifonctionnels afin de les incorporer dans des récepteurs de type nicotinique (nAChRs) afin d'étudier leur rôle fonctionnel à travers l'étude des transitions allostériques (Schéma 55).

¹³¹ A. Bruneau, M. Roche, A. Hamze, J-D. Brion, M. Alami & S. Messaoudi. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8375-8379.

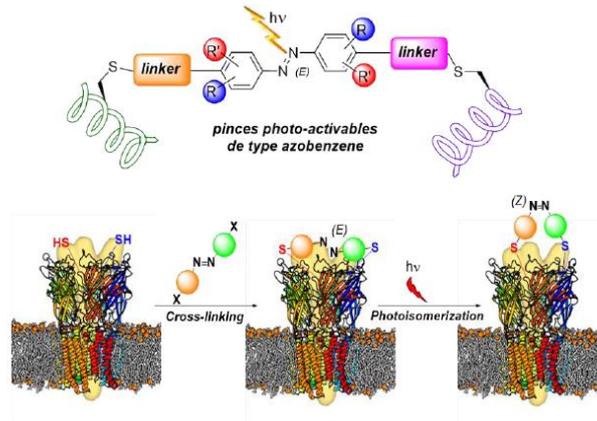


Schéma 55 : Projet de synthèse et application des azobenzènes glycosylés dans le fonctionnement des protéines (D'après la thèse de Sun WANG).

Dans ce contexte, nous avons envisagé de combiner les deux compétences et explorer la possibilité de coupler des azobenzènes iodés avec des thiosucres afin de préparer des azobenzènes thioglycosylés. En plus de l'hydrosolubilité et des propriétés photophysiques qui seront apportées par les thiosucres déprotégés, deux avantages majeurs de cette approche méritent d'être soulignés :

- 1- Les thioglycosides sont connus pour être résistants à l'hydrolyse dans les milieux biologiques.
- 2- L'introduction de fonctions soufrées en ortho de la liaison N=N d'un azobenzène permet de réduire le métabolisme réductif de cette double liaison.

Les propriétés photophysiques des azobenzènes thioglycosylés synthétisés seront évaluées au laboratoire PSMM de l'ENS Paris Saclay. Les mesures effectuées enregistrées sont les spectres d'absorption UV-Vis, la photostabilité, la demi-vie et la solubilité en milieu aqueux. (**Schéma 56**).

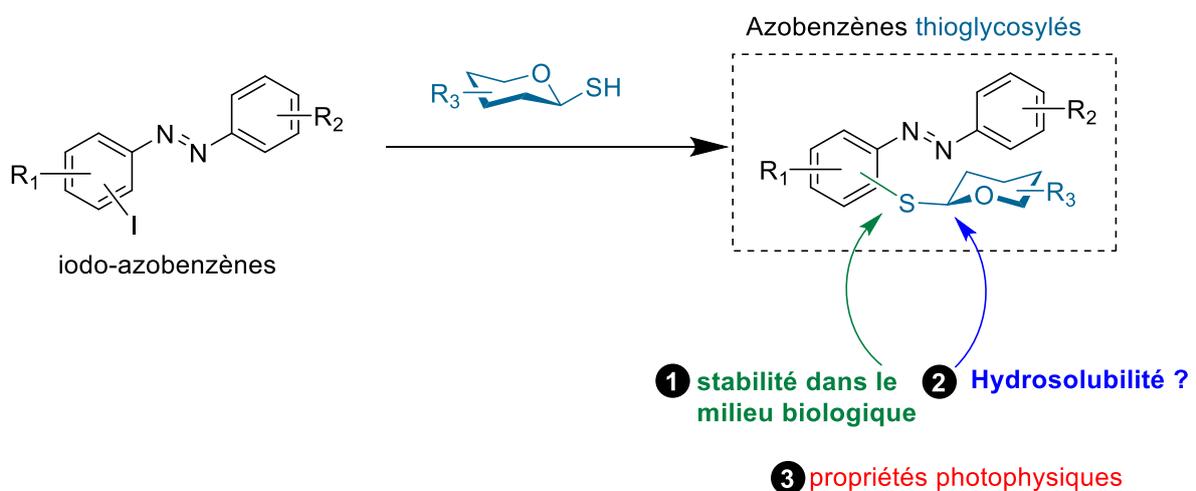


Schéma 56 : Objectif de synthèse des azobenzènes glycosides

Les azobenzènes iodés utilisés au cours de cette étude ont été préparés par Sen WANG, doctorant dans l'équipe de chimie des substances naturelles sous la direction de Dr. N. Gigant et Du Prof ; D. Joseph.

III.5. Synthèses

III.5.1. Méthodes de Synthèse des azobenzènes (littérature)

Il convient tout d'abord de s'intéresser au motif azobenzène et aux différentes méthodes permettant d'accéder à ce type de réactif. Il faut savoir qu'il existe dans la littérature, plusieurs méthodes permettant d'accéder à ce type de molécules, de ce fait, seules les plus utilisées seront citées ici :

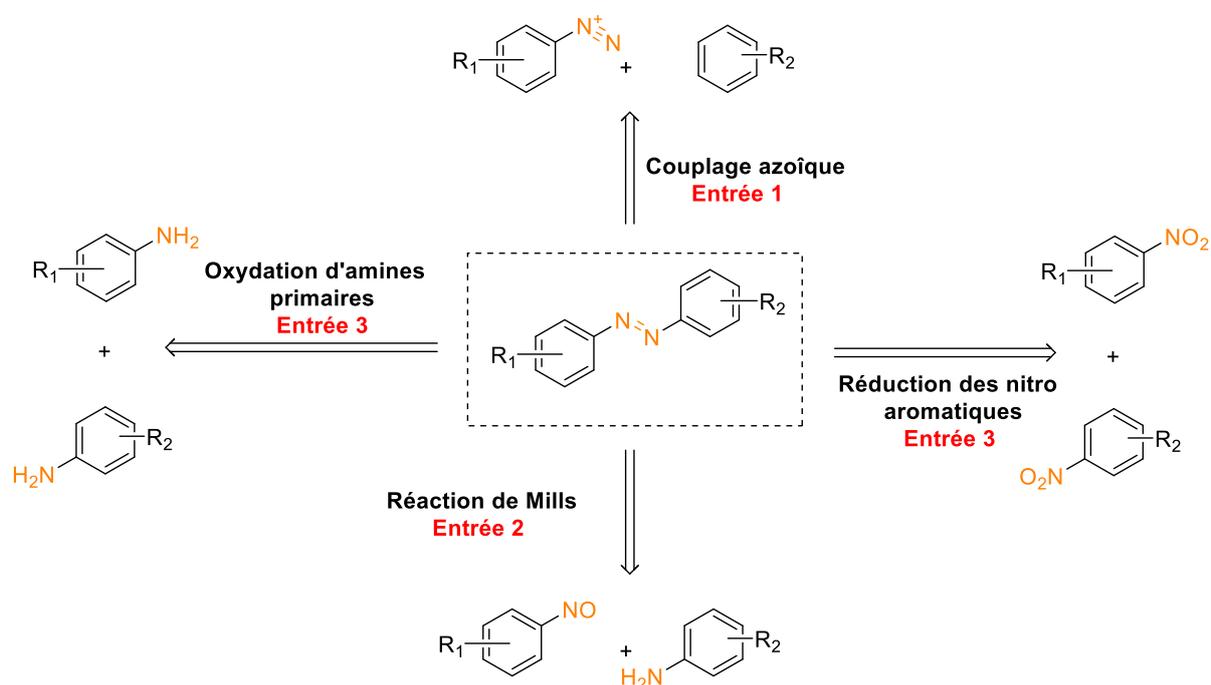


Schéma 57 : Méthodes courantes pour la synthèse des azobenzènes

1- Couplage azoïque

Pour l'obtention d'azobenzènes dissymétriques, la réaction se fait entre un sel de diazonium et un dérivé aromatique substitué (groupement électro-donneur) et permet la formation d'azobenzènes substitués en position Para (Si celle-ci est déjà occupée, la position ortho vient la remplacer)¹³². Le sel de diazonium peut être obtenu par diazotation d'aniline en présence de NaNO₂ en milieu acide, comme décrit par l'équipe de Lopez en 2008¹³³ ('Entrée 1, Schéma 57', Schéma 58).

¹³² F. Hamon, F. D. Pilard, F. Barbot & C. Len. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 10105-10123

¹³³ M. Haro, J. del Barrio, A. Villares, L. Oriol, P. Cea, M. C. Lopez & R. F. Aroca. *Langmuir.* **2008**, 24, 10196-10203.

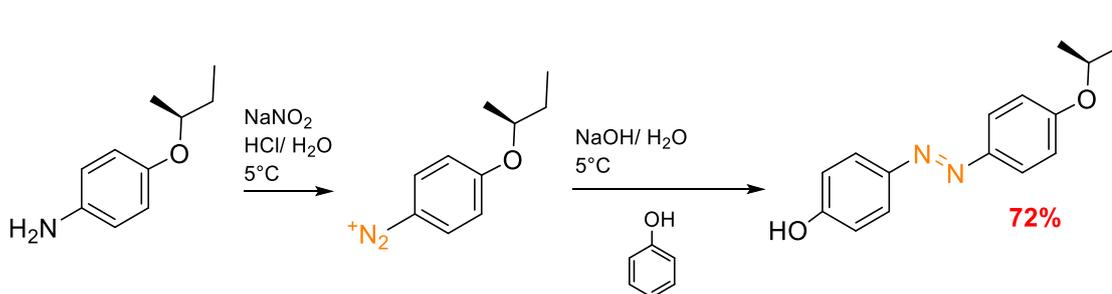


Schéma 58 : Exemple de synthèse d'azobenzène par couplage azoïque

2- Réaction de Mills

Basée sur une condensation d'un dérivé d'aniline et d'un composé nitroso sous forme aromatique en présence d'acide acétique, cette méthode tolère une large gamme de substituants et reste la méthode privilégiée pour la synthèse dissymétrique. Par exemple, l'équipe de Nishihara a décrit une méthode de synthèse de composés de ferrocényl-azo-benzènes par réaction du 3-ferrocénylaniline et du nitrosobenzène dans l'acide acétique avec un rendement de 24%¹³⁴ ('**Entrée 2, Schéma 57'**, **Schéma 59**).

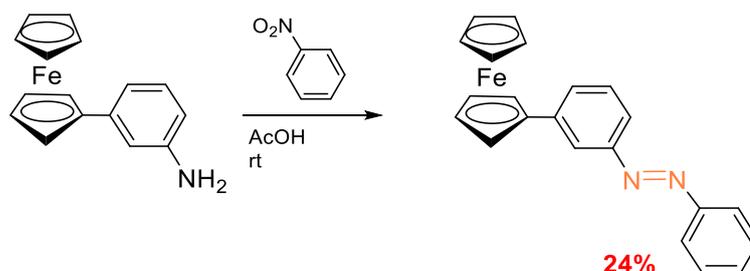


Schéma 59 : Exemple de Synthèse d'azobenzène par réaction de Mills

3- Réaction oxydative d'amines primaires aromatiques

Pour la formation des azobenzènes symétrique, cette approche reste la plus utilisée et la plus répandue. Elle consiste en l'oxydation d'amines primaires aromatiques en présence d'oxydes métalliques tels que : MnO_2 , $KMnO_4$ ¹³⁵, plus récemment Tanveer, a décrit une méthode dépourvue de catalyseur de métal, en employant le TBHP et le tert-butoxyde de potassium (K^tOBu) dans l'acétonitrile¹³⁶ ('**Entrée 3, Schéma 57'**, **Schéma 60**).

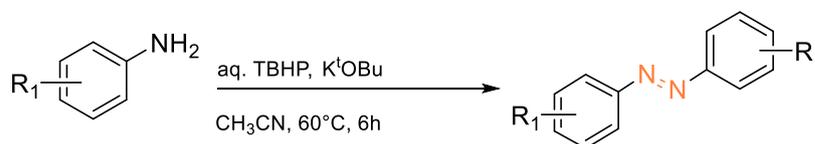


Schéma 60 : Exemple de synthèse d'azobenzène par oxydation d'amines primaires aromatiques

¹³⁴ A. Akamoto, A. Hirooka, K. Namiki & H. Nishihara, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7547-7558.

¹³⁵ A. Shaabani & D. G. Lee. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5833-5836.

¹³⁶ T. M. A. Shaikh. *Curr. Chem. Lett.* **2021**, *10*, 101-108

4- Réduction des nitro aromatiques

Il est encore possible de former des azobenzènes symétriques par réduction de dérivés nitro aromatique en présence de Zinc en milieu basique¹³⁷. L'équipe d'Herges s'est penchée sur le glucose et son pouvoir réducteur en solution éthanolique basique pour former un azobenzène cyclique avec un rendement de 20%¹³⁸ ('Entrée 4, Schéma 57', Schéma 61).

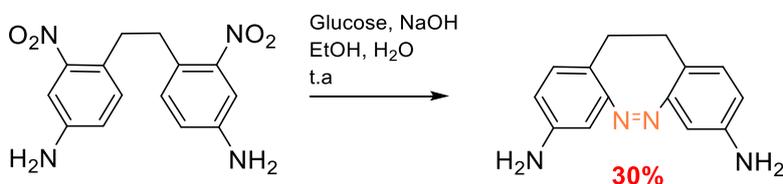


Schéma 61 : Exemple de synthèse d'azobenzène par réduction des nitro aromatiques

III.5.2. Méthodes de Synthèse de iodo-azobenzènes (littérature)

Si les composés azobenzènes restent accessibles par les méthodes relatées précédemment, la synthèse de composés azoïques substitués est moins aisée et nécessite dans la plus part des cas de nombreuses purifications en offrant des rendements moyens.

Dans une revue apparue en 2018¹³⁹, l'équipe de D. Joseph a rapporté les différentes méthodes de fonctionnalisation des azobenzènes. La fonctionnalisation directe des azobenzènes par activation de la liaison C-H reste une méthode intéressante pour préparer les azobenzènes substitués et plus précisément les azobenzènes iodés. Dans la littérature, on retrouve la méthode de synthèse de Tian, décrite en 2013¹⁴⁰ et qui consiste à former des Azobenzènes iodés par C-H activation régiosélective catalysée au Pd(OAc)₂. Cette méthode permet de former des Azobenzènes ortho-iodés avec de bons rendements (entre 60 et 90%) et ceci en présence du N-iodosuccinimide et de l'acide TsOH dans l'acétonitrile (Schéma 62)

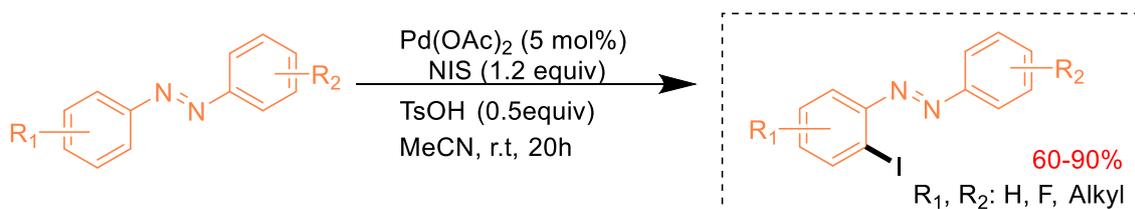


Schéma 62 : Méthode d'iodation des azobenzènes développée par Tian.

Par ailleurs, il est aussi possible de former des composés diiodoazobenzènes, comme décrit par l'équipe de Staubitz en 2019, en procédant à l'oxydation de la 2-iodoaniline en présence

¹³⁷ F. Hamon, F. D. Pilard, F. Barbot & C. Len *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 10105-10123

¹³⁸ H. Sell, C. Näther & R. Herges. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1-7.

¹³⁹ T. H. Long Nguyen, N. Gigant & D. Joseph. *ACS Catal.* **2018**, 8, 1546-1579

¹⁴⁰ X-T. Maa & S-K. Tian. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 337- 340

du dioxyde de Manganèse¹⁴¹. Cette méthode a permis de former le 2,2-diiodoazobenzène **azo-I** avec un rendement de 82% (**Schéma 63**).

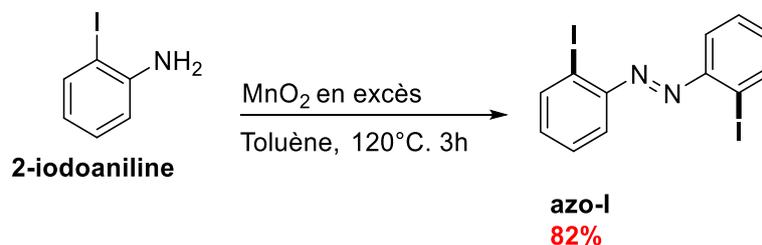


Schéma 63 : Synthèse du 2,2-diiodobenzène par l'équipe de Staubitz en 2019

III. 5.3. Synthèse des composés iodo-benzènes (Equipe de D. Joseph)

Les réactifs iodo-benzènes utilisés lors de ce travail, ont été synthétisés par Sen WANG doctorant au sein de l'équipe de recherche de Mme D. Joseph. La méthode utilisée est basée sur la synthèse de Tian, en utilisant une réaction de CH-activation régiosélective catalysée au Pd(OAc)₂ en présence de NIS et de TsOH dans l'acétonitrile. Cette méthode a permis de former les composés iodo-benzènes présentés dans le **schéma 64**.

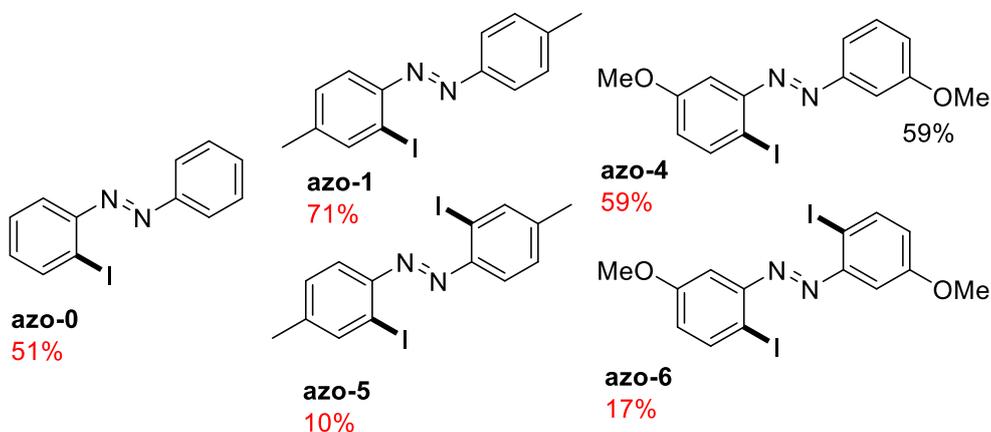


Schéma 64 : Iodo-azobenzènes formés (CH-activation) par l'équipe de D. JOSEPH

Les tentatives d'introduction de groupements électro-attracteurs tels que NO₂ ou encore CO₂Et en position para n'a malheureusement pas donné de résultats favorables à cette méthode de synthèse malgré le rallongement du temps de réaction (jusqu'à 48h) ou encore en chauffant à 50 et 70°C.

¹⁴¹ J. Hoffmann, T. Kuczmera, E. Lork, E & A. Staubitz. *Molecules*. **2019**, *24*, 303-322.

La formation des produits **azo-6** et **azo-7**, comportant deux fragments trifluorométhylés a été possible en utilisant le DCE comme solvant et en chauffant la réaction à 60°C pendant 24 heures. Le composé **azo-7** diiodé a nécessité une quantité de NIS plus importante (3 equiv).

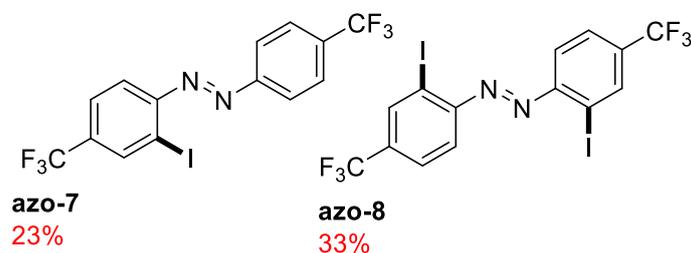


Schéma 65 : Iodo-benzènes trifluorométhylés formés (CH-activation) par l'équipe de D. JOSEPH

Pour former d'autres produits iodés (groupements méthoxyles en position para) la méthode de Tian s'est révélée inefficace pour ce type de composés, néanmoins, l'iodation des azobenzènes par substitution électrophile aromatique en présence de HFIP et de APTS a permis de former d'autres produits substitués par des groupements –OMe sur les différentes positions ortho, méta et para (**Schéma 66**)

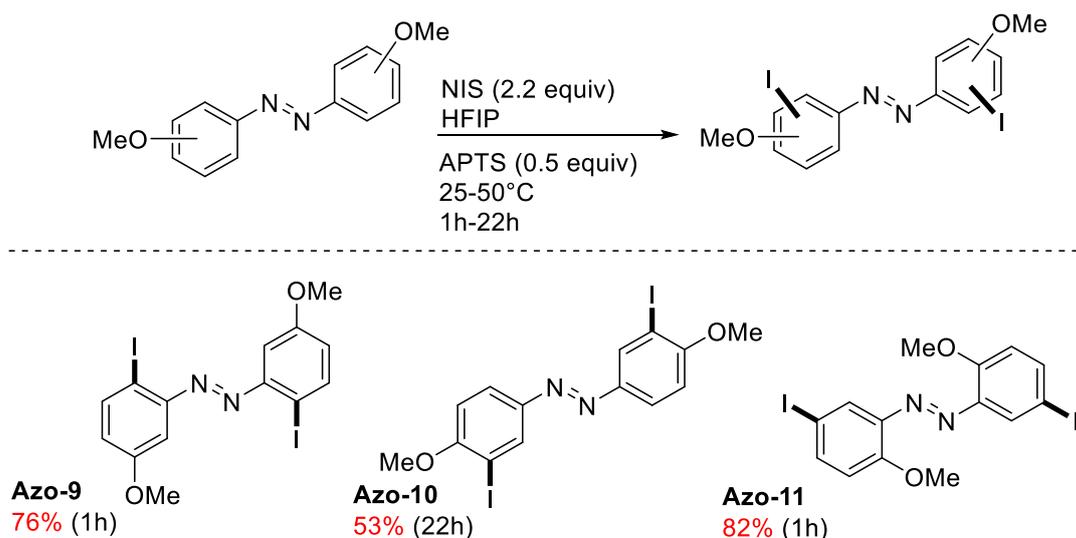


Schéma 66 : Diiodobenzènes formés (SEA) par l'équipe de D. JOSEPH

III.5.4. Synthèse d'azobenzènes thioglycosylés

Nous avons pu voir et mettre en pratique dans le chapitre précédent, une nouvelle méthode développée par le laboratoire et qui consiste à préparer des composés S-glycosylés à partir de thiosucres et d'aryles halogénés, sous catalyse au PdG₃ Xanphos. Cette méthode bien appréciée, nous a permis de former des thioglycosides sous un temps record de 20 minutes et s'est révélée possible pour les partenaires orthosubstitué avec un chauffage à 60°C. Nous nous sommes donc intéressés durant cette dernière partie de travail, à la réaction de thioglycosylation palladocatalysée pour l'éventuelle formation des azobenzènes glycosylés (**schéma 67**).

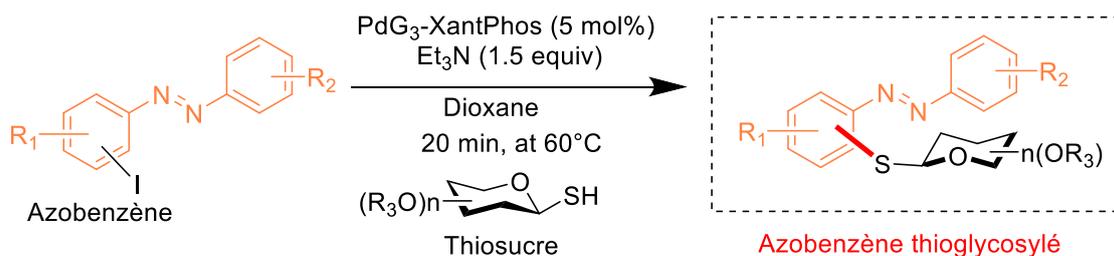


Schéma 67 : Méthode de synthèse visée pour la formation des azobenzènes glycosylés

Nous avons débuté notre travail par le couplage du 1-β-D-thioglucopyranose tétraacétylé **88** à l'azobenzène iodé **azo-1** en position ortho (**schéma 68**).

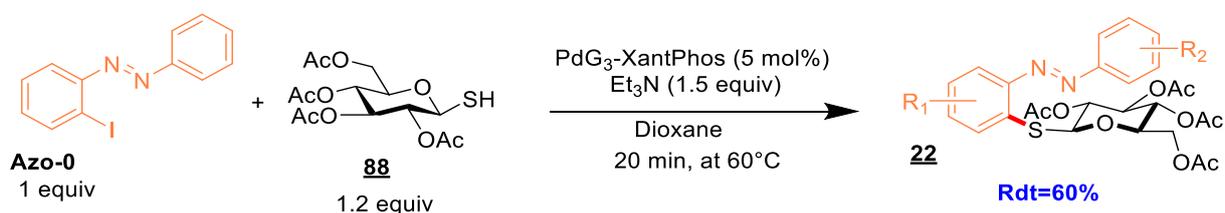


Schéma 68 : Synthèse de l'azobenzène thioglycosylé par catalyse au PdG₃-Xantphos.

En faisant réagir 1 équivalent de l'azobenzène iodé **azo-0** avec 1.2 équivalent du 1-β-D-thioglucopyranose **88**, en présence de 5 mol% du PdG₃-XantPhos et de 1.5 équivalent de triethyl amine dans le dioxane en chauffant à 60°C, le composé **22** a été formé avec un rendement de **60%** en seulement 20 minutes.

Dès lors que les conditions de réaction se sont montrées efficaces pour ce type de réactif, nous sommes passés aux couplages de différents thiosucres (synthétisés préalablement au laboratoire) aux azobenzènes portant différents substituants.

a. azobenzènes mono-thioglycosylés

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la monothioglycosylation des azobenzènes iodés de départ afin de générer différents produits de couplage Mono-S-glycosylés.

Tout d'abord et en gardant le 1-thio-β-D-glucopyranose tétraacétylé comme réactif de départ, nous avons fait varier les azobenzènes iodés, en employant des composés substitués avec des groupements donneurs et attracteurs, afin de générer différents produits monothioglycosylés finaux. Le couplage avec les azobenzènes iodés comportant des groupements donneurs (-Me, -OMe, 'Tableau 8') a conduit aux produits **23**, **24** et **25** avec des rendements allant de **45** à **83%**. De même manière, les substrats comportant des groupements électro-attracteurs (-CF₃,-

Br, -COOMe, -COOEt, -F, 'Schéma 69) ont quant à eux, permis la formation des produits de **26** à **30** avec des rendements variant entre **45** et **80%**.

La méthode de couplage a été testée avec succès avec le 1-thio-β-D-glucopyranose déprotégé conduisant ainsi aux azobenzènes **31** et **32** avec des rendements de **20** et **60%**. La baisse des rendements peut s'expliquer par les difficultés de purifications à cause de la polarité de ces analogues. Il est important de noter que le composé difluorés **30** pourrait être utilisé en tant que sonde fluorée pour des études RMN in vitro.

Nous avons également examiné l'impact du thiosucre sur le couplage en utilisant le thiofucose **89**, le thiogalactose **92** et le thiocellobiose **90**. Les produits correspondants (**33**, **34**, **35**, **36** et **37**) ont pu être formés avec de bons rendements compris entre **59** et **73**.

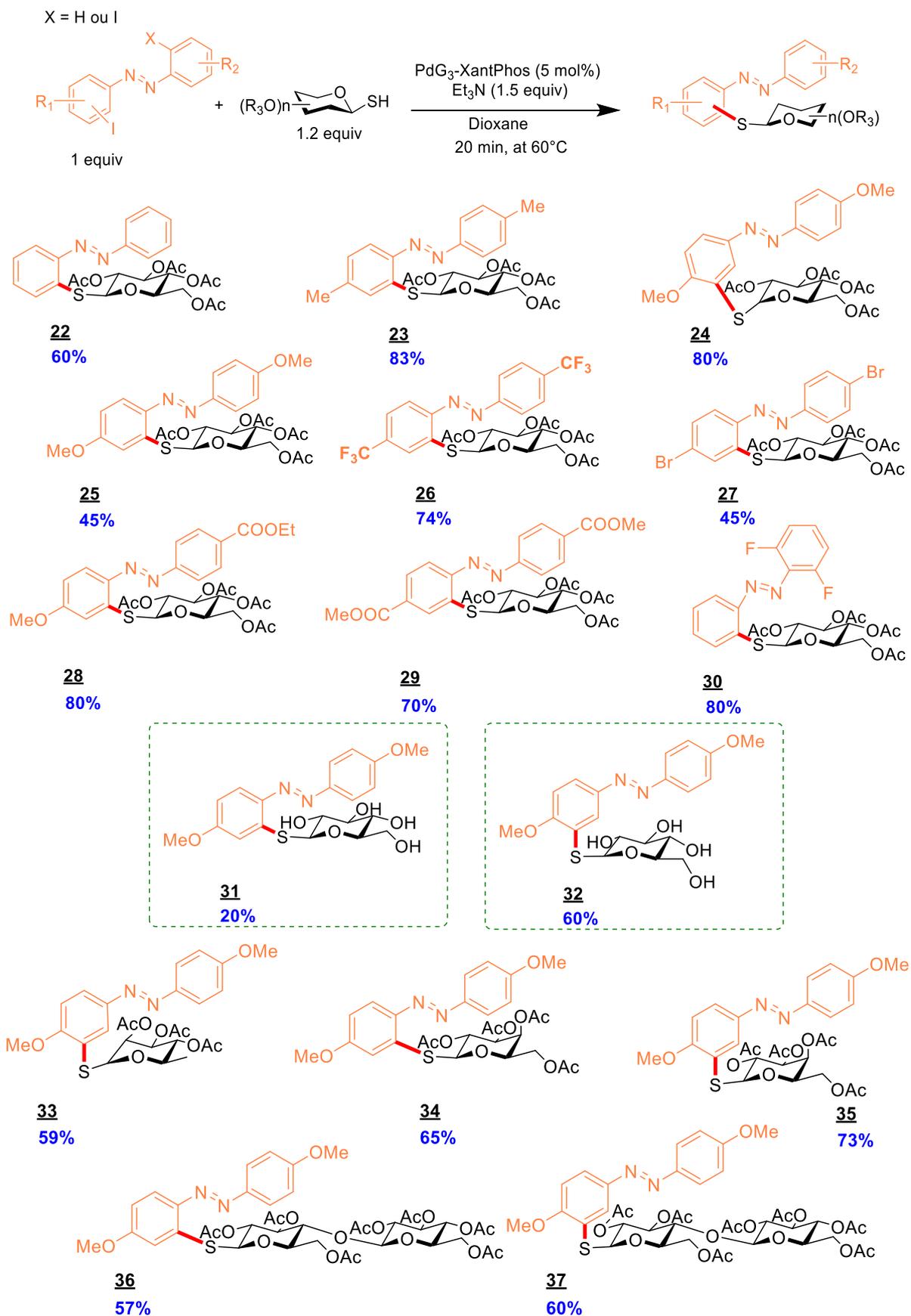


Schéma 69: Champ d'application de la Mono-S-glycosylation des azobenzènes.

b. azobenzènes di-thioglycosylés

Une fois avoir généré différents produits monothioglycosylés, nous nous sommes consacrés au couplage des azobenzènes diiodés afin de former des composés complexes dithioglycosylés originaux. En utilisant nos conditions opératoires, nous avons pu former six produits complexes, possédant des groupements donneurs '-OMe' (**39-42**) et attracteurs '-COOMe, -CF₃' (**38** et **43**) avec des rendements très satisfaisant (de **35** à **95%**). Le composé **201** possédant deux groupements -COOMe en position para, a pu être obtenu avec un bon rendement de **60%**. Ces fonctions esters sont utiles pour des post-fonctionnalisations (ex. couplages peptidiques).

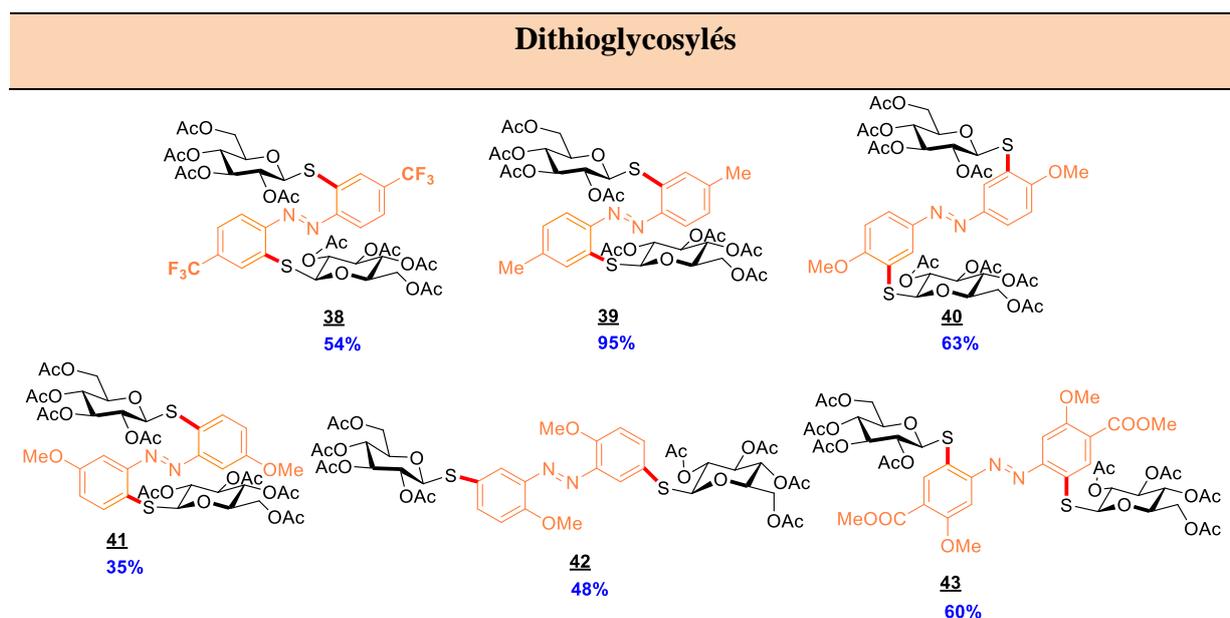


Schéma 70: Champ d'application de la di-thio-glycosylation des azobenzènes

Par ailleurs, d'autres composés avec des sucres déprotégés (**44-46**) ont été préparés par Sen WANG durant sa thèse. On notera les rendements moyens lors des synthèses avec les sucres déprotégés en raison des difficultés de purifications de ce type de composés très polaires.

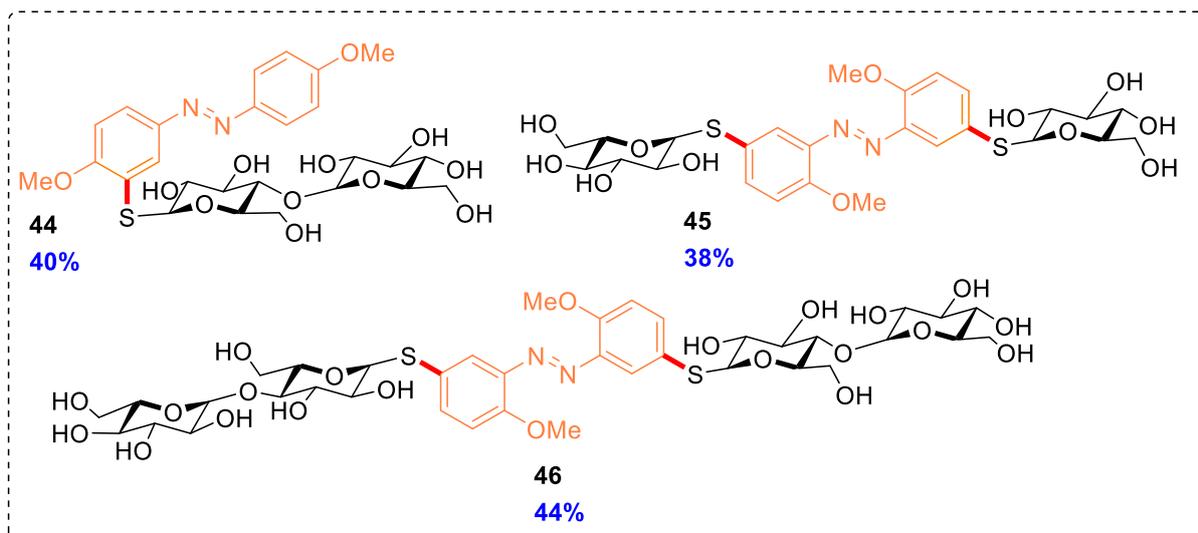


Schéma 71 : Azobenzène-glycosylés préparés par Sen WANG (équipe de D. Joseph)

III.6. Etudes photophysiques des composés synthétisés

Une fois avoir synthétisés une série de composés d'azobenzène-thioglycosylés, les propriétés photochromiques de ces composés ont été évaluées par [Sen Wang et le Dr. Nicolas Gigant](#) au laboratoire PPSM de l'ENS Paris-Saclay dans l'équipe du Pr. J. Xie et du Dr. N. Bogliotti. Des mesures de spectres d'absorption UV-Vis, photo-stabilité et leur solubilité en milieu aqueux ont été réalisées.

Dans un premier temps, nous décrivons dans la section qui suit, les résultats détaillés obtenus sur le composé [24](#). Nous ferons ensuite une synthèse des résultats sur les autres analogues.

III.6.1. Photostabilité de l'isomère *Cis* du composé [24](#)

Evaluer la photostabilité cinétique de l'isomère *Cis* est nécessaire pour définir le temps maximal qu'accorde un composé avant de reprendre sa forme initiale la plus stable ([24](#) dans cet exemple). Plus ce temps est long et plus la durée pour étudier et comprendre les dynamiques des biomolécules est importante.

Pour ce faire, le composé est dilué dans l'acétonitrile puis son spectre d'absorption (UV-Visible) est enregistré pour avoir l'état initial du composé analysé (Courbe bleue : Etat initial), par la suite une irradiation à 370 nm (passage à l'état photostationnaire) permet de déterminer le ratio *cis-trans* de l'échantillon. L'échantillon est ensuite gardé dans le noir pour éviter toute modification par la lumière ambiante, puis les spectres d'absorption sont à nouveau enregistrés, pour évaluer le temps nécessaire au composé à retrouver son état initial (**Schéma 72**).

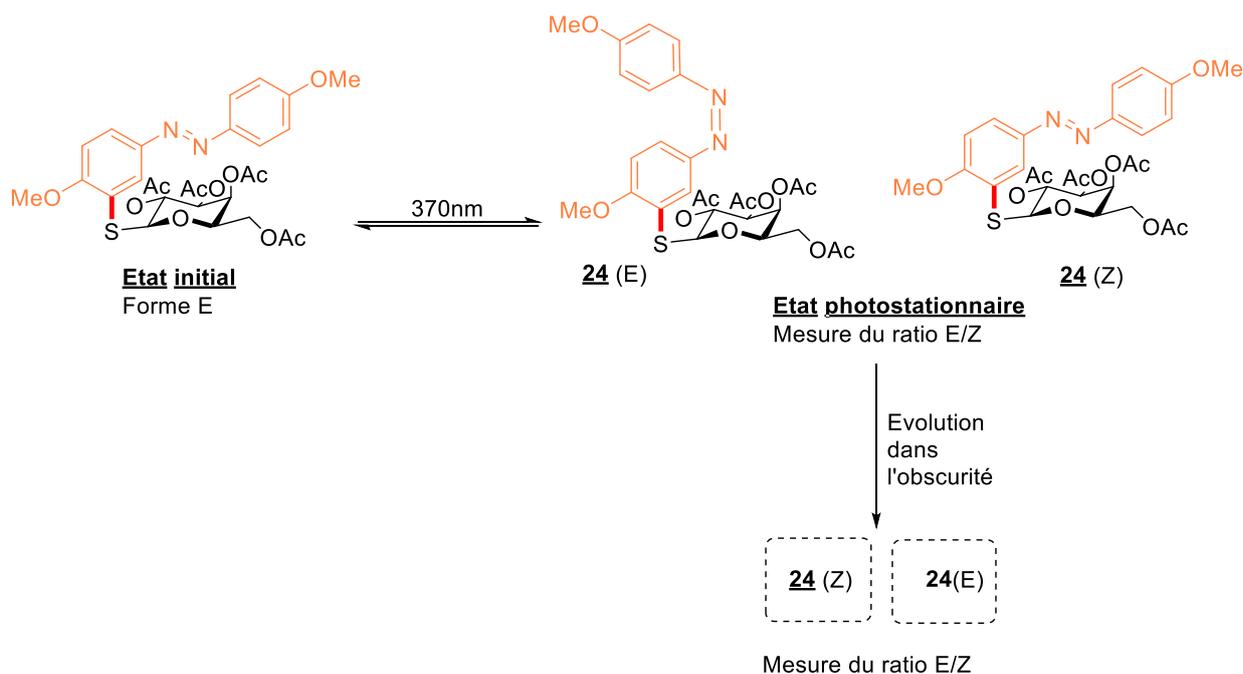
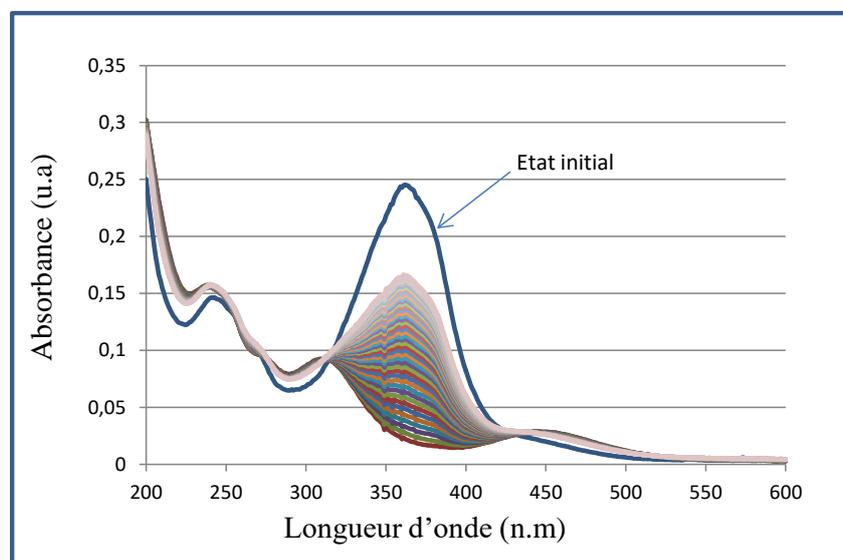


Schéma 72: Etude de la photostabilité du composé **24**

Sur le graphique suivant, nous remarquons une chute de l'absorbance vers 360nm, correspondante à l'isomérisation (**Figure 12**).



*Irradiations à 370 nm dans CH₃CN (filtre BP-370/36, irradiations de 1 s à 100% de la puissance de la lampe).

Figure 12 : Evolution du spectre d'absorption en fonction du temps

III.6.2. Mesure du temps de demi-vie du composé 24

Le graphique suivant illustre la différence dans la cinétique de reconversion à l'isomère E occasionnée par l'irradiation à 362nm. La mesure de la demi-vie est supérieure à 10h pour le composé 24 (**Figure 13**).

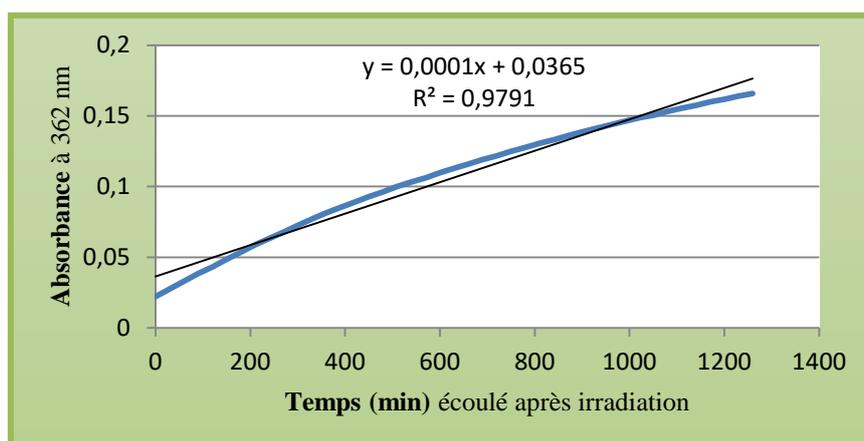
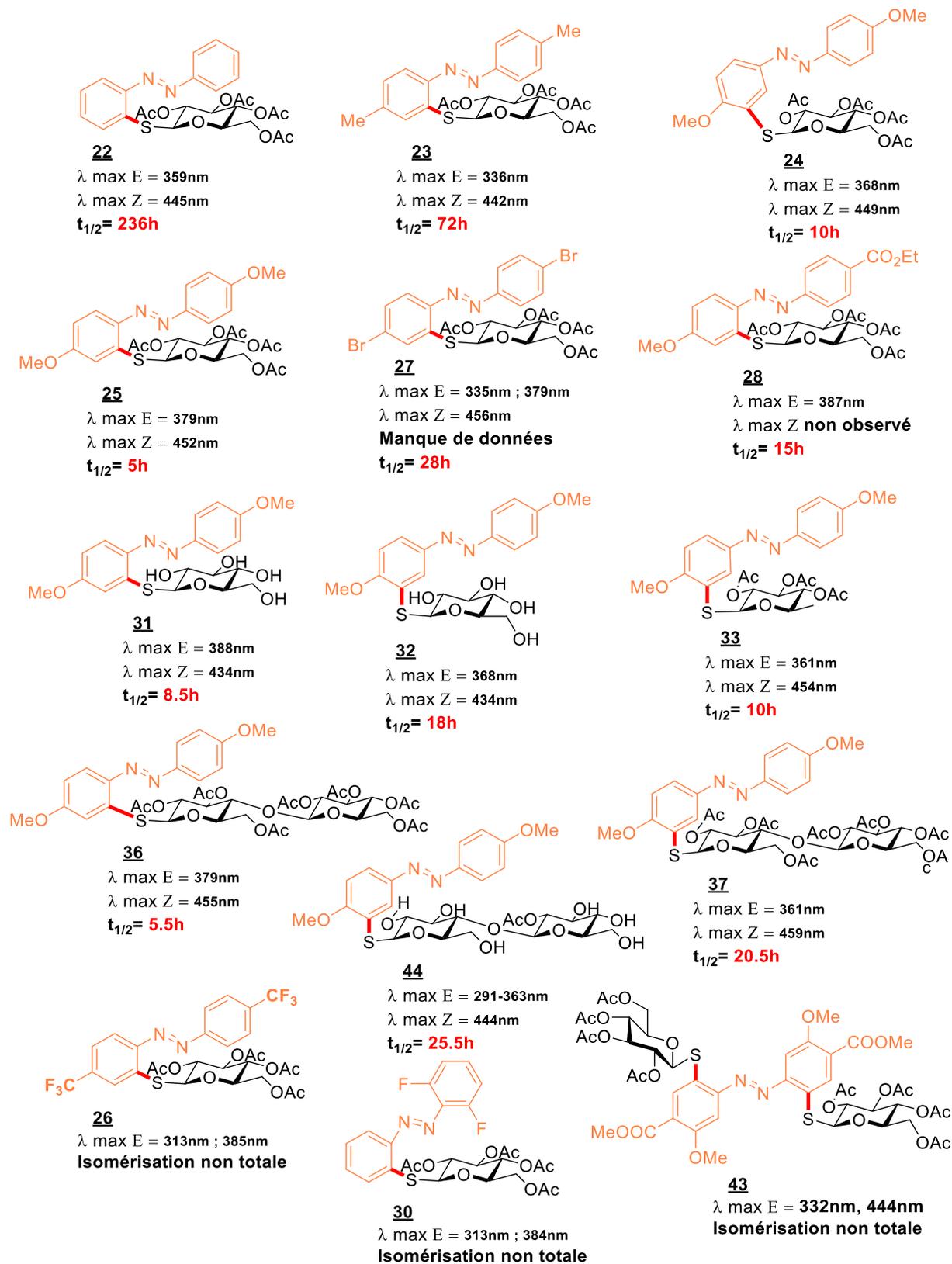


Figure 13 : Mesure de la demi-vie

III.6.3. Résultats des temps de demi-vies des composés restants

Les irradiations réalisées à des longueurs d'ondes établies : 370nm (*E/Z*) et 433nm ou 543 nm (*Z/E*) ont permis de déterminer les temps de demi-vies de composés azobenzènes-thioglycosylés (**Schéma 73**).



$\lambda_{\text{irradiation}}$ vers Z=370, : $\lambda_{\text{irradiation}}$ vers E= 433/543 nm Solvant : MeCN, à température ambiante

Schéma 73 : Résultats des demi-vies des composés Azobenzènes-mono-thioglycosylés

Les résultats obtenus démontrent que le composé ortho-thioglycosylé **22** fait preuve du meilleur temps de demi-vie, d'une valeur de **236 h**. En comparaison avec les autres composés, l'introduction de groupements donneurs ('-Me', '-OMe' en position ortho et méta) correspondants aux composés **23**, **24** et **25** respectivement, provoque une diminution considérable du temps de demi-vie à **72h**, **6h** et **10h**. Le composé ortho-thioglycosylé possédant des groupements bromés a permis d'obtenir un temps de demi-vie de **28h**. Il est donc important de souligner que les substituants portés par le cycle benzénique influent sur le temps de demi-vie.

Par ailleurs, nous remarquons que les composés possédants des sucres déprotégés **31** et **32** permettent d'obtenir un temps de demi vie supérieur à celui de leurs analogues protégés : **8.5h (31) > 5h (25)**, **18h (32) > 10h (24)**.

La substitution du thioglucose en position ortho **25**, par un thiocellobiose **36**, n'influe pas sur la valeur du temps de demi-vie (**5.5h** au lieu de **5h**), par contre, la substitution du thioglucose en position méta **24** par un thiocellobiose **37**, permet de doubler le temps de demi-vie (**20,5h** au lieu de **10h**). L'analogue déprotégé du composé **37** (composé **44**) permet d'augmenter encore le temps de demi-vie à **25.5 h**. (Schéma 73).

En raison d'une isomérisation incomplète les temps de demi-vie des composés **26**, **30** et **43** n'ont pas pu être mesurés.

Pour les composés restants (schéma 74), l'introduction de deux fragments glucidiques permet d'augmenter le temps de demi-vie considérablement (en exemple, le composé **41** comportant deux fragments thioglucose en position ortho offre un temps de demi-vie supérieur à **56h**, dix fois plus important que le composé **25** mono-thioglycosylé.

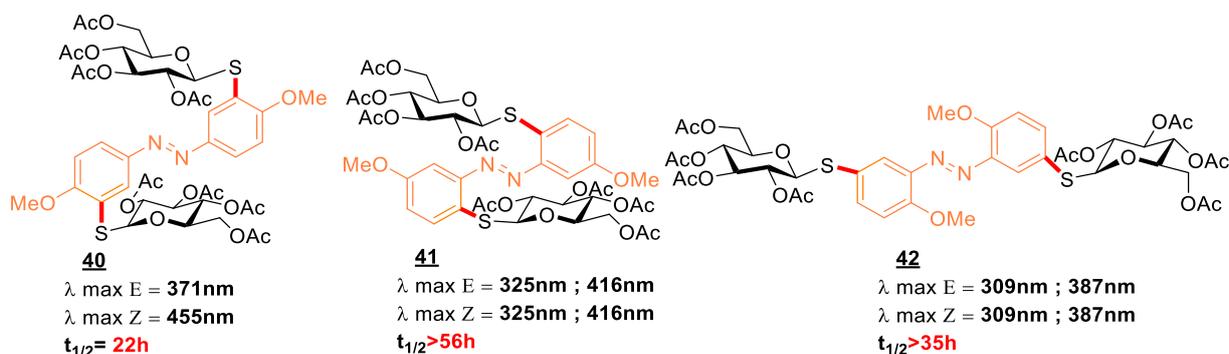


Schéma 74 : Résultats des demi-vies des composés Azobenzènes-di-thioglycosylés

III.6.4. Evaluation de l'hydrosolubilité

Afin d'évaluer l'hydrosolubilité des composés azobenzènes thioglycosylés non-protégés, il convient de déterminer la concentration de saturation dans l'eau, à une température donnée.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Schéma 75** :

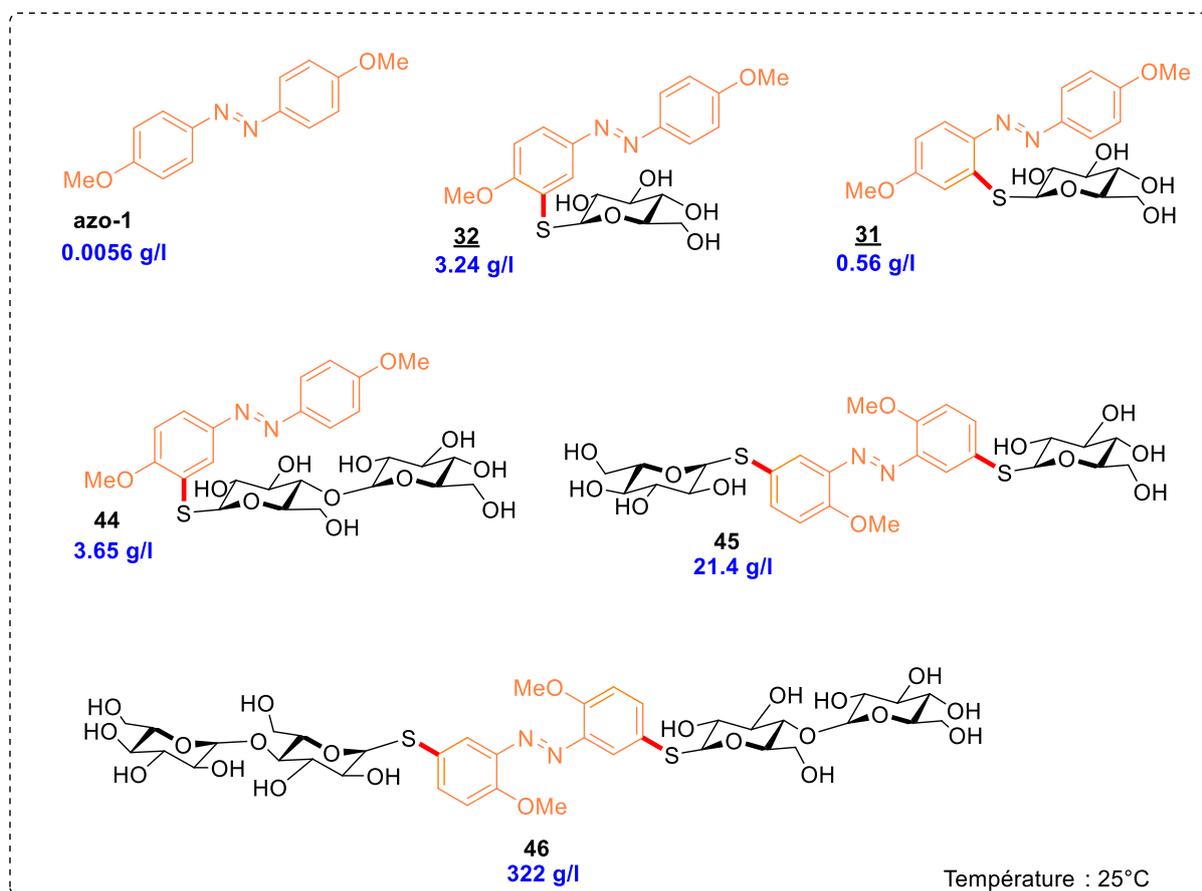


Schéma 75 : Résultats des tests d'hydrosolubilité des Azobenzènes-glycosides

Chiffres clés d'hydrosolubilité

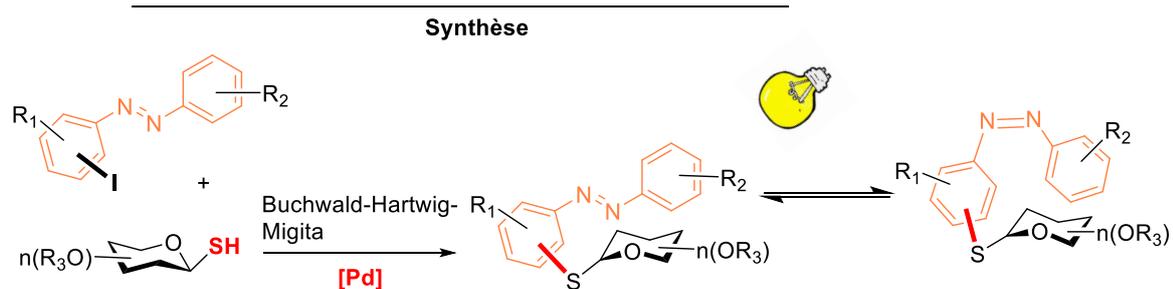
Glucose : 900g/l NaCl : 358.5g/l

Nous remarquons à première vue que le couplage des composés azobenzènes aux thiosucres procure une augmentation de l'hydrosolubilité des composés et ce pour tous les produits comportant des motifs thiosucres déprotégés. Nous remarquons aussi que la solubilité augmente en fonction de la position de la partie thiosucre, en comparant les composés **44** et **45** nous pouvons conclure que l'hydrosolubilité est plus importante quand les sucres sont présents de part et d'autre de la partie azobenzène, en apportant une sorte d'enveloppe qui aiderait à solubiliser la molécule dans l'eau. Le composé **46** fait preuve d'une excellente hydrosolubilité, égale à 322g/l.

III. 7. Conclusion

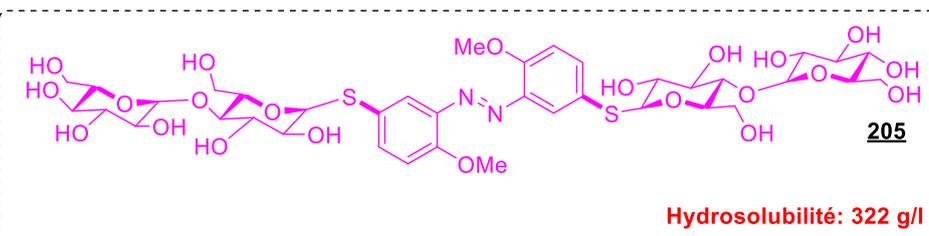
Durant ce dernier chapitre, nous avons pu nous familiariser avec une famille de composés photochromiques nommés « Azobenzènes ». Nous avons démontré l'utilité de coupler ce type de composés à des thiosucres en améliorant leur solubilité et ainsi faciliter leur utilisation en milieu biologique. Le travail réalisé a permis tout d'abord de synthétiser une série de plusieurs composés azobenzènes thioglycosylés selon une méthode rapide et aisée basée sur un couplage palladocatalysé de Buckwald-Hartwig-Migita. Les produits formés possèdent dans leurs structures, différents sucres de type : thioglucose protégé/déprotégé, thiogalactose, thiofucose. Mais aussi des sucres complexes comme le thiocellobiose. Nous avons généré des produits mono-thioglycosylé et di-thioglycosylés avec des rendements atteignant les 95%.

En collaboration avec l'équipe de D. Joseph, la partie suivant la synthèse a été d'évaluer l'impact des substituants glycosidiques sur les propriétés photochromiques des azobenzènes en comparant les temps de demi-vies obtenus selon la position et le nombre de substituants incorporés. Les résultats obtenus démontrent que malgré la baisse considérable de la valeur du temps de demi-vie occasionnée par la substitution du cycle benzénique de l'azobenzène, il est possible de d'obtenir des valeurs allant de **5 h** à **72 h** en misant sur les groupements portés par le cycle ou encore en employant des sucres protégés ou déprotégés. Finalement, il a été remarqué que l'introduction de deux fragments glucidiques permettait d'augmenter la valeur du temps de demi-vie considérablement. Dans un dernier temps, des tests d'hydrosolubilité des composés azobenzènes-glycosides ont été réalisés et se sont révélés satisfaisants pour tous les composés comportant des fragments glucidiques déprotégés. Le composé **46**, qui contient dans sa structure deux fragments de type cellobiose déprotégé a fait preuve d'une excellente hydrosolubilité atteignant les 322g/l.



Conclusions

22 produits Azobenzènes-glycosylés: **20-95%**
 Etudes photochromiques: $t_{1/2}$
 Etudes physicochimiques: **Hydrosolubilité**



Etudes photochromiques
et physicochimiques

Schéma 76 : Synthèse des azobenzènes-thioglycosylés et études des propriétés photochromiques et physicochimiques (hydrosolubilité)

III.8. Partie expérimentale

Les différentes procédures expérimentales décrites font référence aux synthèses des substans de départ (thiosucres) ainsi que les molécules issues de la S-glycosylation des azobenzènes iodés.

Données générales

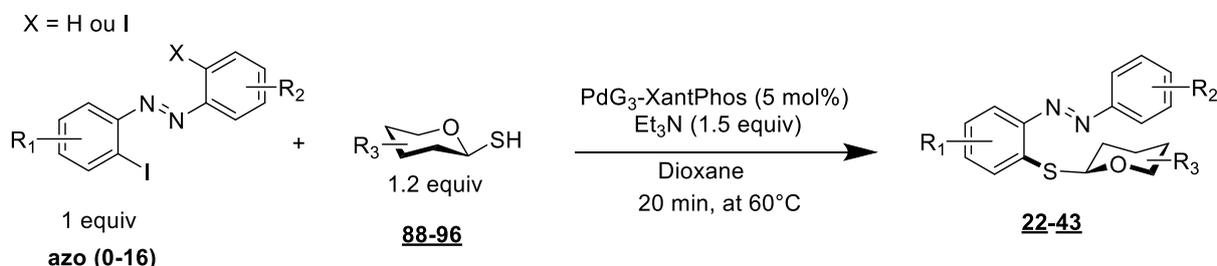
Tous les produits décrits dans ce rapport, ont été analysés par des méthodes conventionnelles telles que la RMN du proton (^1H), la RMN du carbone (^{13}C), l'infrarouge (**IR**), la spectroscopie de masse (**HRMS**), le point de fusion (**mp**), le rapport frontal (**R_f**) et le rendement (%).

- Les spectres **RMN** ^1H et ^{13}C ont été réalisés principalement dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) et dans le méthanol deutéré (MeOD), grâce à un spectromètre Bruker de type **Avance 300** (à 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone), ou **Avance 400** (à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone). Les déplacements chimiques des spectres RMN sont reportés en **ppm** selon un standard interne (**TMS**) ou selon le chloroforme (**7.26 ppm** pour le proton et **77.14 ppm** pour le carbone). Les abréviations suivantes sont utilisées lors de la description des spectres RMN : **m** (multiplet), **s** (singulet), **d** (doublet), **t** (triplet), **dd** (doublet dédoublé), **td** (triplet dédoublé), **q** (quadruplet), **qui** (quintuplet), **sex** (sextuplet).
- Les spectres **IR** ont été réalisés à partir d'un spectrophotomètre Bruker de type Vector 22 transformée de Fourier. La méthode utilisée est le « Golden Date ». Les fréquences d'absorption sont exprimées en nombre d'ondes (**cm^{-1}**).
- Les analyses de **HRMS** ont été enregistrées par un spectromètre Micromass Bruker de type Esquire-LC avec une source de type ESI ou APCI et un analyseur à trappe ionique. Les échantillons ont été introduits en fusion à 7 $\mu\text{L}/\text{min}$ en solution dans CH_2Cl_2 , MeOH , selon leurs solubilités. Les valeurs calculées et les valeurs trouvées (**m/z**) sont reportées en Daltons.

Les **points de fusion** ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Büchi B-450. Les analyses par chromatographie sur couche mince (**CCM**), permettant d'obtenir le **R_f**, ont été réalisées sur des supports en silice **60F Merck**. Les rendements (exprimé en pourcentages) ont été calculés après purification par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant de la silice 60 (0.015-0.040 mm) de la marque **Merck**.

III.8.1. Procédure expérimentale

III.8.1 Synthèse des azobenzènes-glycosylés par couplage de thiosucres et d'azobenzènes iodés

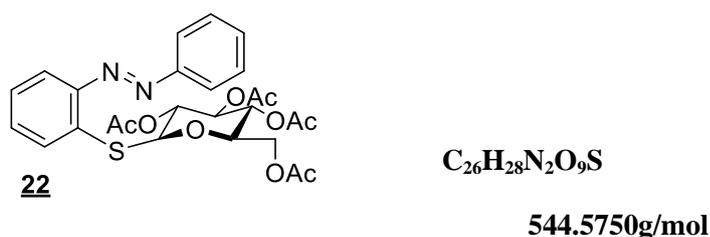


Dans un tube u-ondes, 5 mol% du PdG₃-Xantphos, 1.2 equiv du thiosucre, 1 equiv de l'azobenzène iodé et 1.5 equiv de triéthylamine sont introduits. Le tube est par la suite purgé à l'argon, puis le solvant (Dioxane) est rajouté. Le tube est scellé et la réaction est lancée à 60°C pendant 20 minutes. Une fois la réaction terminée, cette dernière est refroidie puis rincée sur bloc de célite avec EtOAc et finalement concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour générer le S-glycoside correspondant.

III.8.2 Données caractéristiques des composés synthétisés

Composés issus de la monothioglycosylation

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxyméthyl)-6-((2-((*E*)-phenyldiazényl)phenyl)thio)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate

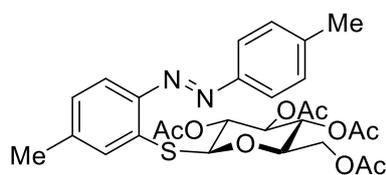


Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose tétraacétylé **88** (42.7mg. 0.117mmol) et du (*E*)-1-(2-iodophényl)-2-phényldiazène **azo-0** (30.0mg. 0.097mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **22** est obtenu avec un rendement de **60%**.

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.47; [**α**]_D¹⁹ = + 52.75 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 123.1 – 128.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1755, 1432, 1248, 1090, 1061; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 5.27 (dd, *J* = 11.3, 7.0 Hz, 1H), 5.20 – 5.06 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.2, 5.6 Hz,

1H), 4.14 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.51(C_q), 170.15(C_q), 169.37(C_q), 169.23(C_q), 152.57(C_q), 150.80(C_q), 134.66(C_q), 131.18(CH), 130.50(CH), 129.15(2xCH), 127.73(CH), 123.28(2xCH), 120.52(CH), 117.59(CH), 84.67(CH), 75.83(CH), 74.03(CH), 70.05(CH), 68.34(CH), 62.26(CH₂), 20.58(4xCH₃); HRMS(ESI): m/z calcd for C₂₆H₂₉N₂O₉S [M+H] +545.1588; found 545.1575. **Aspect** : Solide orange.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((5-methyl-2-((E)-p-tolyldiazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



23

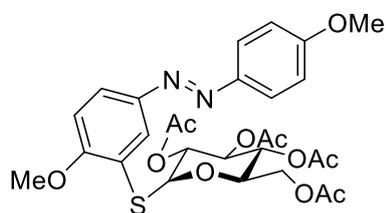
C₂₈H₃₂N₂O₉S

572.6290g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tétraacétylé **88** (39.0mg. 0.107mmol) et du (E)-1-(2-iodo-4-méthylphényl)-2-(p-tolyl)diazène **azo-1** (30.0mg. 0.089mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **23** est obtenu avec un rendement de **83%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.7; [α]_D¹⁹ = - 38.1 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 162.0 – 164.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1756, 1745, 1365, 1212, 1035; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.33 – 5.21 (m, 1H), 5.21 – 5.04 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 1H), 2.42 (d, J = 2.8 Hz, 5H), 2.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.95 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.52(C_q), 170.14(C_q), 169.34(C_q), 169.21(C_q), 150.83(C_q), 148.97(C_q), 141.76(C_q), 141.46(C_q), 134.32(C_q), 131.16(CH), 129.75(2xCH), 128.68(CH), 123.16(2xCH), 117.23(CH), 84.93(CH), 75.83(CH), 74.07(CH), 70.14(CH), 68.39(CH), 62.37(CH₂), 21.61(CH₃), 21.50(CH₃), 20.67(CH₃), 20.58(3xCH₃); HRMS(ESI): m/z calcd for C₂₈H₃₃N₂O₉S⁺ [M+H] +573.1901; found 573.1886. **Aspect** : Solide orange.

(2R,3R,4S,5R)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-methoxy-5-((E)-(4-methoxyphényl)diazenyl)phényl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



24

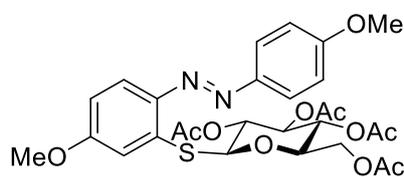
C₂₈H₃₂N₂O₁₁S

604.6270g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tétraacétylé **88** (35.6mg. 0.097mmol) et du (E)-1-(3-iodo-4-méthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)diazène **azo-2** (30.0mg. 0.081mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **24** est obtenu avec un rendement de **80%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.2; **[α]_D¹⁹** = - 45.10 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 196.0 – 201.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1756, 1601, 1578, 1253, 1217; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (m, 3H), 6.99 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H), 5.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 – 3.80 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.71(C_q), 170.18(C_q), 169.35(C_q), 169.32(C_q), 161.84(C_q), 159.39(C_q), 146.97(C_q), 146.84(C_q), 124.83(CH), 124.72(CH), 124.52(2xCH), 122.15(C_q), 114.21(2xCH), 110.63(CH), 83.81(CH), 75.82(CH), 74.10(CH), 70.06(CH), 68.31(CH), 62.20(CH₂), 56.18(CH₃), 55.56(CH₃), 20.71(CH₃), 20.58(3xCH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₂₈H₃₂N₂NaO₁₁S⁺ [M+Na] +627.1619; found 627.1636. **Aspect** : Solide orange.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((5-methoxy-2-((E)-(4-methoxyphenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



25

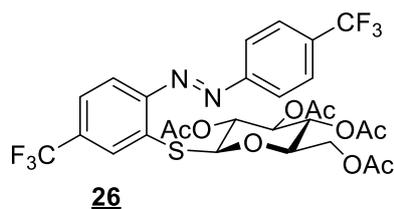
C₂₈H₃₂N₂O₁₁S

604.6270g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tétraacétylé **88** (35.6mg. 0.097mmol) et du (E)-1-(2-iodo-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)diazene **azo-3** (30.0mg. 0.081mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **25** est obtenu avec un rendement de **45%**.

R_f (60% EtOAc/Pentane) = 0.34; **[α]_D¹⁹** = - 48.5 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 109.0 – 111.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1745, 1586, 1216, 1033, 799; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.60(C_q), 170.11(C_q), 169.35(C_q), 169.22(C_q), 161.90(C_q), 161.47(C_q), 147.15(C_q), 144.79(C_q), 136.69(C_q), 124.79(2xCH), 118.56(CH), 115.12(CH), 114.24(2xCH), 112.62(CH), 84.47(CH), 75.93(CH), 74.06(CH), 69.98(CH), 68.42(CH), 62.37(CH₂), 55.55(2xCH₃), 20.54(4xCH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₂₈H₃₃N₂O₁₁S⁺ [M+H] +605.1799; found 605.1809. **Aspect** : Solide jaune.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((5-(trifluoromethyl)-2-((E)-(4-(trifluoromethyl)phenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

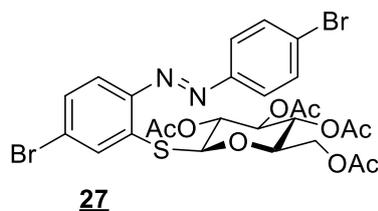


680.5714g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tetraacétylé **88** (29.5mg. 0.081mmol) et du (E)-1-(2-iodo-4-(trifluorométhyl)phényl)-2-(4-(trifluorométhyl)phényl)diazène **azo-7** (30.0mg. 0.067mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **26** est obtenu avec un rendement de **74%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +3.5$ (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 159.0 – 161.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1746, 1320, 1171, 1082, 1013, 740; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 1H), 5.22 – 5.07 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 2.05 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.67(C_q), 170.02(C_q), 169.29(C_q), 169.07(C_q), 153.98(C_q), 151.70(C_q), 136.63(2xC_q), 133.53(C_q), 133.09(C_q), 126.52(CH), 126.47(CH), 125.28(C_q), 124.18(CH), 123.62(3xCH), 118.55(CH), 83.94(CH), 76.25(CH), 73.78(CH), 69.72(CH), 68.08(CH), 62.29(CH₂), 20.51(3xCH₃), 20.42(CH₃); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃) δ -62.76(CF₃), -62.78(CF₃); **HRMS(ESI)**: *m/z* calcd for C₂₈H₂₇F₆N₂O₉S⁺ [M+H] +681.1336; found 681.1340. **Aspect** : Solide Orange.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxyméthyl)-6-((E)-1-(4-bromo-2-((E)-1-(4-bromophényl)diazényl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate



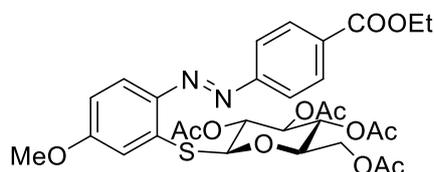
702.3670g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tetraacétylé **88** (28.15mg. 0.077mmol) et du ((E)-1-(4-bromo-2-iodophényl)-2-(4-bromophényl)diazène **azo-12** (30.0mg. 0.064mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **27** est obtenu avec un rendement de **45%**.

R_f (30% EtOAc/Pentane) = 0.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -62.3$ (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 207.0 – 209.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1745, 1567, 1365, 1259, 1063, 791; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.46 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.32 – 5.25 (m, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.66(C_q), 170.06(C_q), 169.32(C_q), 169.12(C_q), 151.13(C_q), 138.52(C_q), 137.61(C_q), 132.52(2xCH), 131.81(CH), 130.45(CH), 126.29(C_q), 125.95(C_q), 124.71(2xCH), 118.94(CH), 83.93(CH), 76.09(CH), 73.86(CH), 69.83(CH), 68.24(CH), 62.36(CH₂),

20.84(CH₃), 20.55(3xCH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₂₆H₂₇Br₂N₂O₉S⁺ [M+H] +703.3744; found +703.9828. **Aspect** : Solide Jaune.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-((E)-4-(ethoxycarbonyl)phenyl)diazenyl)-5-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



28

C₃₀H₃₄N₂O₁₂S

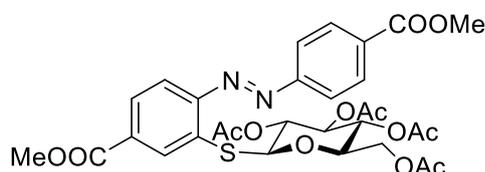
646.6640g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tétraacétylé **88** (31.9mg. 0.087mmol) et du ethyl (E)-4-((2-iodo-4-methoxyphenyl)diazenyl)benzoate **azo-13** (30.0mg. 0.073mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **28** est obtenu avec un rendement de **80%**.

R_f (50% EtOAc/Pentane) = 0.52; [α]_D¹⁹ = - 55.4 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 191.0 – 193.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1751, 1713, 1586, 1217, 1027; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.25 – 5.07 (m, 2H), 5.00 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 12.3, 5.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.56(C_q), 170.09(C_q), 169.35(C_q), 169.15(C_q), 166.04(C_q), 162.56(C_q), 155.10(C_q), 144.67(C_q), 138.42(C_q), 131.88(C_q), 130.56(2xCH), 122.67(2xCH), 119.23(CH), 115.12(CH), 112.60(CH), 84.24(CH), 75.99(CH), 73.97(CH), 69.86(CH), 68.38(CH), 62.36(CH₂), 61.19(CH₂), 55.63(CH₃), 20.54(4xCH₃), 14.31(CH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₃₀H₃₅N₂O₁₂S⁺ [M+H] +647.1905; found +647.1898.

Aspect : Solide orange.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((5-(methoxycarbonyl)-2-((E)-4-(methoxycarbonyl)phenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



29

C₃₀H₃₂N₂O₁₃S

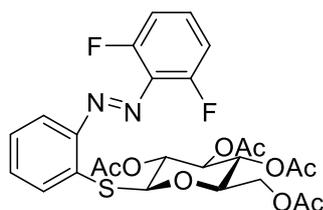
660.6470g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-

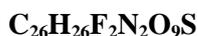
thioglucopyranose tetraacétylé **88** (30.9mg. 0.084mmol) et du methyl (E)-3-iodo-4-((4-(methoxycarbonyl)phenyl)diazenyl)benzoate **azo-14** (30.0mg. 0.07mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **29** est obtenu avec un rendement de **70%**.

R_f (50% EtOAc/Pentane) = 0.5; **[α]_D¹⁹** = - 69.3 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 209.0 – 211.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1748, 1722, 1435, 1217, 1040; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.02 – 7.94 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 1H), 5.23 – 5.14 (m, 2H), 5.09 – 5.03 (m, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 9H), 1.96 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.63(C_q), 170.07(C_q), 169.31(C_q), 169.15(C_q), 166.27(C_q), 165.74(C_q), 154.80(C_q), 152.58(C_q), 135.75(C_q), 132.76(2xC_q), 131.05(CH), 130.72(2xCH), 128.41(CH), 123.24(2xCH), 117.94(CH), 84.07(CH), 76.01(CH), 73.97(CH), 69.91(CH), 68.18(CH), 62.05(CH₂), 52.54(CH₃), 52.39(CH₃), 20.56(4xCH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₃₀H₃₄N₂O₁₃S⁺ [M+H] +661.1680; found +661.1698. **Aspect** : Solide jaune.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-((E)-(2,6-difluorophenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



30

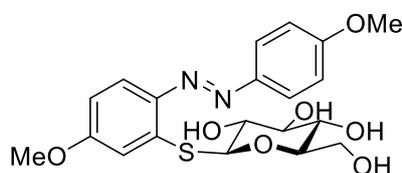


580.5558g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tetraacétylé **88** (63.5mg. 0.174mmol) et du (E)-1-(2,6-difluorophenyl)-2-(2-iodophenyl)diazene **azo-15** (50.0mg. 0.145mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **30** est obtenu avec un rendement de **80%**.

R_f (40% EtOAc/Pentane) = 0.4; **[α]_D¹⁹** = - 90.0 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 1755, 1432, 1210, 1037, 914; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.52 – 7.30 (m, 2H), 7.22 – 6.97 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.29 – 5.20 (m, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 2H), 5.08 – 5.02 (m, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 6.4, 3.6 Hz, 4H), 2.04 – 1.97 (m, 8H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.48(C_q), 170.09(C_q), 169.51(C_q), 169.35(C_q), 154.69(C_q), 153.01(C_q), 151.46(C_q), 149.68(C_q), 135.52(C_q), 134.05(CH), 132.05(CH), 130.48(CH), 128.20(CH), 127.57(CH), 117.51(CH), 116.27(CH), 85.48(CH), 84.52(CH), 75.97(CH), 73.99(CH), 68.32(CH), 62.30(CH₂), 20.67(CH₃), 20.54(3xCH₃); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃) δ -118.73(CF), -120.70(CF); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₂₆H₂₆F₂N₂NaO₉S⁺ [M+Na] +603.1219; found +603.1255. **Aspect** : Huile jaunâtre.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((5-methoxy-2-((E)-(4-methoxyphenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol



31

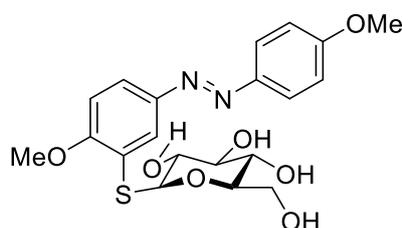
$C_{20}H_{24}N_2O_7S$

436.4790g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **96** (71.9mg. 0.366mmol) et du (E)-1-(2-iodo-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)diazene **azo-3** (90.0mg. 0.244mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **31** est obtenu avec un rendement de **20%**.

R_f (20% MeOH/DCM) = 0.47; $[\alpha]_D^{19} = -55.4$ (c, 1.66 in $CHCl_3$); **IR** (neat, cm^{-1}) 1585, 1502, 1477, 1255, 1031; **1H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 3.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 2H); **^{13}C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 162.11(2x C_q), 147.13(C_q), 143.54(C_q), 139.78(C_q), 124.28(2xCH), 117.26(CH), 113.89(2xCH), 112.67(CH), 111.62(CH), 85.39(CH), 80.84(CH), 78.35(CH), 72.61(CH), 70.09(CH), 61.55(CH_2), 54.93(CH_3), 54.70(CH_3); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for $C_{20}H_{25}N_2O_7S^+$ [M+Na] +437.1377; found +437.1395. **Aspect** : Huile orange

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((2-methoxy-5-((E)-(4-methoxyphenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol



32

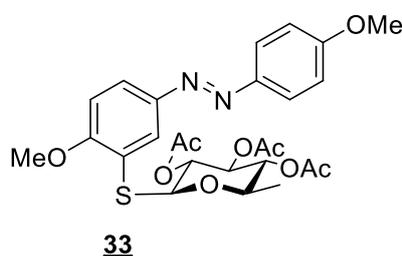
$C_{20}H_{24}N_2O_7S$

436.4790g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **96** (19.16mg. 0.097mmol) et du (E)-1-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)diazene **azo-2** (30.0mg. 0.081mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **32** est obtenu avec un rendement de **60%**.

R_f (100% EtOAc) = 0.18; **[α]_D¹⁹** = - 65.8 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 120.0 – 124.0 °C; **IR (neat, cm⁻¹)** 1502, 1260, 1244, 1105, 1017; **¹H NMR (300 MHz, Acetone)** δ 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.78 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 4.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 – 3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 168.11(C_q), 154.92(C_q), 150.74(C_q), 145.28(C_q), 144.59(C_q), 129.50(CH), 129.33(CH), 128.37(2xCH), 118.15(2xCH), 114.66(CH), 90.22(CH), 84.00(CH), 76.30(CH), 73.63(CH), 65.78(CH₂), 59.40(CH), 53.65(2xCH₃); **HRMS(ESI)**: *m/z* calcd for C₂₀H₂₅N₂O₇S⁺ [M+H] +437.1377; found +437.1395. **Aspect** : Solide orange.

(2S,3S,4S,5R,6R)-2-((2-methoxy-5-((E)-(4-methoxyphenyl)diazenyl)phenyl)thio)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

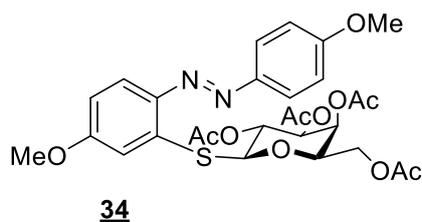


546.5910g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiofucose triacétylé **89** (30.0mg. 0.097mmol) et du (E)-1-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)diazene **azo-2** (30.0mg. 0.081mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **33** est obtenu avec un rendement de **59%**.

R_f (40% EtOAc/Pentane) = 0.28; **[α]_D¹⁹** = - 58.9 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 203.0 – 205.0 °C; **IR (neat, cm⁻¹)** 1749, 1601, 1368, 1246, 1054; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.76 (m, 3H), 6.99 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H), 5.40 – 5.23 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 – 3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.68(C_q), 170.09(C_q), 169.46(C_q), 161.79(C_q), 159.53(C_q), 146.91(2xC_q), 125.15(CH), 124.64(CH), 124.42(2xCH), 122.80(C_q), 114.23(2xCH), 110.56(CH), 84.44(CH), 73.28(CH), 72.54(CH), 70.42(CH), 67.40(CH), 56.13(CH₃), 55.56(CH₃), 20.80(CH₃), 20.60(2xCH₃), 16.46(CH₃); **HRMS(ESI)**: *m/z* calcd for C₂₆H₃₁N₂O₉S⁺ [M+H] +547.1744; found 547.1759. **Aspect** : Solide orange.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((5-methoxy-2-((E)-(4-methoxyphenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

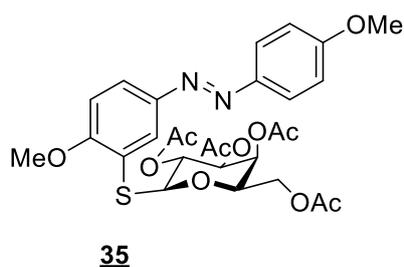


604.6270g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactose peracétylé **92** (44.2mg. 0.121mmol) et du (E)-1-(2-iodo-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)diazene **azo-3** (30.0mg. 0.081mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **34** est obtenu avec un rendement de **65%**.

R_f (40% EtOAc/Pentane) = 0.45; **[α]_D¹⁹** = - 83.1 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR (neat, cm⁻¹)** 1751, 1585, 1368, 1218, 1083; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.50 – 5.45 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.41(C_q), 170.21(C_q), 169.99(C_q), 169.35(C_q), 161.87(C_q), 161.46(C_q), 147.16(C_q), 144.66(C_q), 137.00(C_q), 124.77(2xCH), 118.56(CH), 114.98(CH), 114.23(2xCH), 112.38(CH), 84.90(CH), 74.67(CH), 72.09(CH), 67.42(CH), 67.13(CH), 61.91(CH₂), 55.54(2xCH₃), 20.70(CH₃), 20.61(CH₃), 20.55(CH₃), 20.51(CH₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₂₈H₃₂N₂O₁₁S⁺ [M+H] +605.1799; found 605.1818. **Aspect** : Huile jaunâtre.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-methoxy-5-((E)-(4-methoxyphenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



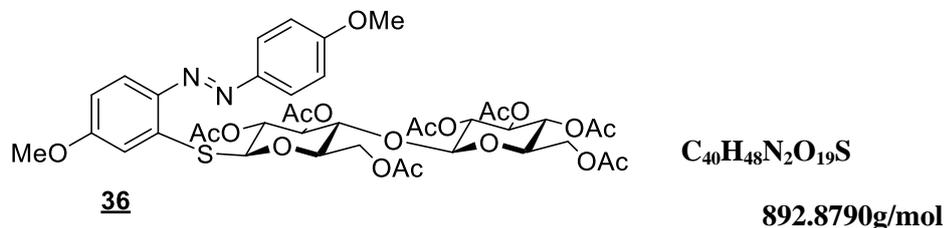
C₂₈H₃₂N₂O₁₁S

604.6270g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactose peracétylé **92** (44.2mg. 0.121mmol) et du (E)-1-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)diazene **azo-2** (30.0mg. 0.081mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **35** est obtenu avec un rendement de **73%**.

R_f (40% EtOAc/Pentane) = 0.34; **[α]_D¹⁹** = - 83.1 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR (neat, cm⁻¹)** 1750, 1601, 1321, 1219, 1182, 1058; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.77 (m, 3H), 7.06 – 6.93 (m, 3H), 5.44 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.36 – 5.26 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 6H), 2.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.39(C_q), 170.22(C_q), 169.99(C_q), 169.37(C_q), 161.85(C_q), 159.47(C_q), 146.95(C_q), 146.83(C_q), 124.97(CH), 124.70(CH), 124.50(2xCH), 122.38(C_q), 114.22(2xCH), 110.64(CH), 84.50(CH), 74.52(CH), 72.10(CH), 67.33(CH), 67.23(CH), 61.75(CH₂), 56.14(CH₃), 55.55(CH₃), 20.76(CH₃), 20.54(3xCH₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₂₈H₃₂N₂O₁₁S⁺ [M+H] +605.1799; found 605.1809. **Aspect** : huile jaunâtre

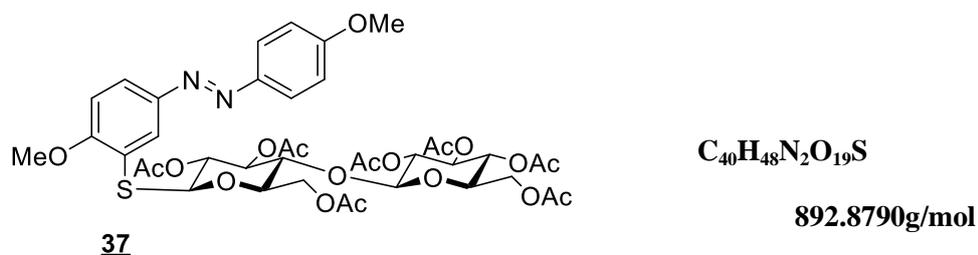
(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-((5-methoxy-2-((E)-(4-methoxyphenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose peracétylé **90** (79.3mg. 0.121mmol) et du (E)-1-(2-iodo-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)diazene **azo-3** (30.0mg. 0.081mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **36** est obtenu avec un rendement de **57%**.

R_f (40% EtOAc/Pentane) = 0.53; $[\alpha]_D^{19} = -83.1$ (c, 1.66 in $CHCl_3$); **mp**: 213.0 – 215.0 °C; **IR** (neat, cm^{-1}) 1739, 1586, 1228, 1029, 734; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.0$, 2.6 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.9$, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.16 – 5.12 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 8.8$, 3.5 Hz, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.36 (dd, $J = 12.4$, 4.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 2.09 (m, 6H), 2.04 – 1.99 (m, 9H), 1.97 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 170.36(2x C_q), 170.14(C_q), 169.68(C_q), 169.50(C_q), 169.26(C_q), 169.04(C_q), 161.90(C_q), 161.47(C_q), 147.14(C_q), 144.64(C_q), 136.93(C_q), 124.79(2xCH), 118.49(CH), 115.10(CH), 114.24(2xCH), 112.19(CH), 100.80(CH), 84.13(CH), 76.80(CH), 73.72(CH), 72.95(CH), 72.03(CH), 71.65(2xCH), 70.31(CH), 67.84(CH), 62.41(CH_2), 61.60(CH_2), 55.55(2x CH_3), 20.50(7x CH_3); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for $C_{40}H_{49}N_2O_{19}S^+$ [M+H] +893.2644; found 893.2672. **Aspect** : Solide jaune.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-((2-methoxy-5-((E)-(4-methoxyphenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

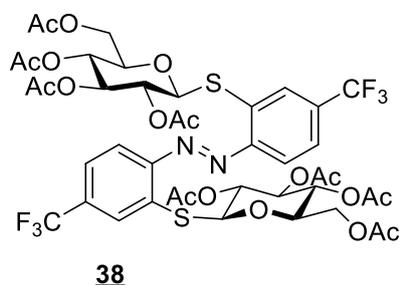


Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose peracétylé **90** (39.88mg. 0.06mmol) et du (E)-1-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)diazene **azo-2** (15.0mg. 0.04mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **37** est obtenu avec un rendement de **60%**.

R_f (40% EtOAc/Pentane) = 0.40; **[α]_D¹⁹** = - 83.1 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 121.0 – 123.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1757, 1367, 1254, 1230, 1035; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 3H), 6.98 (t, *J* = 9.4 Hz, 3H), 5.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.06 – 4.87 (m, 4H), 4.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.35 (dd, *J* = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 18H), 1.90 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.42(C_q), 170.34(C_q), 170.14(C_q), 169.72(C_q), 169.52(C_q), 169.31(C_q), 169.03(C_q), 162.59(C_q), 157.78(C_q), 154.91(C_q), 146.83(2xC_q), 125.46(CH), 124.49(3xCH), 114.21(2xCH), 110.66(CH), 100.84(CH), 83.60(CH), 76.74(CH), 73.80(CH), 72.95(CH), 72.01(2xCH), 71.64(CH), 70.31(CH), 67.82(CH), 62.28(CH₂), 61.56(CH₂), 56.17(CH₃), 55.57(CH₃), 20.50(7xCH₃); **HRMS(ESI):** m/z calcd for C₄₀H₄₉N₂O₁₉S⁺ [M+H] +893.2644; found 893.2635. **Aspect** : Solide jaune.

Composés issus de la dithioglycosylation

(3R,4S,5R)-4-(acetoxymethyl)-6-((4-trifluoromethyl-3-((E)-(4-trifluoromethyl-3-(((2S,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



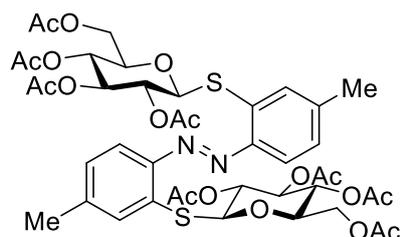
1042.9204g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tetraacétylé **88** (46.0mg. 0.126mmol) et du (E)-1,2-bis(2-iodo-4-(trifluoromethyl)phenyl)diazene **azo-8** (30.0mg. 0.052mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **38** est obtenu avec un rendement de **63%**.

R_f (40% EtOAc/Cyclohexane) = 0.6; **[α]_D¹⁹** = + 20.72 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 210.5 – 212.3 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1748, 1434, 1367, 1212, 1036; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ** 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.37 – 5.28 (m, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.3, 5.7 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 170.70(C_q), 170.09(C_q), 169.31(C_q), 168.99(C_q), 151.36(C_q), 137.33(C_q), 133.83(C_q), 133.40(C_q), 126.09(CH), 124.12(CH), 118.99(CH), 83.64(CH), 76.24(CH), 73.81(CH), 69.66(CH), 68.03(CH), 62.30(CH₂),

20.55(3xCH₃), 20.45(CH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₄₂H₄₄F₆N₂NaO₁₈S₂⁺ [M+H] +1065.1826; found 1065.1846. Aspect : Solide rougeâtre.

(3R,4S,5R)-4-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxy-3-((E)-(4-methoxy-2-(((2S,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



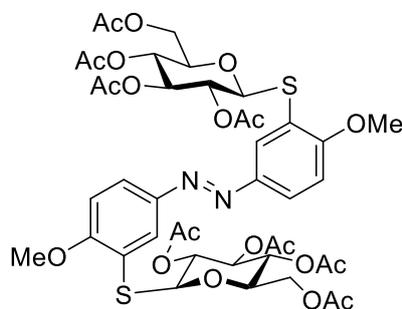
934.2500g/mol

39

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose tetraacétylé **88** (56.8mg. 0.156mmol) et du (E)-1,2-bis(2-iodo-4-methylphenyl)diazene **azo-5** (30.0mg. 0.065mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **39** est obtenu avec un rendement de **95%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.27; [**α**]_D¹⁹ = -65.8 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 205.0 – 206.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1744, 1380, 1224, 1088, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 5.22 – 5.05 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.93 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.48(C_q), 170.12(C_q), 169.31(C_q), 169.10(C_q), 148.85(C_q), 142.11(C_q), 135.16(C_q), 131.11(CH), 128.73(CH), 117.45(CH), 84.69(CH), 75.83(CH), 74.05(CH), 70.17(CH), 68.33(CH), 62.33(CH₂), 21.67(CH₃), 20.66(CH₃), 20.55(3xCH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₄₂H₅₁N₂O₁₈S₂⁺ [M+H] +935.2572; found 935.2559. **Aspect** : Solide orange.

(3R,4S,5R)-4-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxy-3-((E)-(4-methoxy-3-(((2S,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



40

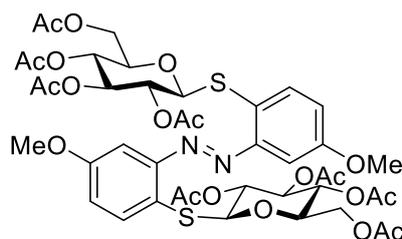
$C_{42}H_{50}N_2O_{20}S_2$

966.9760g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose tétraacétylé **88** (53.0mg. 0.146mmol) et du (E)-1,2-bis(3-iodo-4-methoxyphenyl)diazène **azo-10** (30.0mg. 0.061mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **40** est obtenu avec un rendement de 54%.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.43; $[\alpha]_D^{19} = +114.3$ (c, 1.66 in $CHCl_3$); mp: 184.0 – 185.0 °C; IR (neat, cm^{-1}) 1754, 1575, 1367, 1255, 1062; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.19 – 4.96 (m, 3H), 4.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.68(C_q), 170.13(C_q), 169.38(C_q), 169.28(C_q), 159.67(C_q), 146.71(C_q), 125.05(CH), 124.72(CH), 122.27(C_q), 110.66(CH), 83.38(CH), 75.67(CH), 74.01(CH), 70.11(CH), 68.47(CH), 62.35(CH_2), 56.20(CH_3), 20.69(CH_3), 20.61(CH_3), 20.56(2x CH_3); HRMS(ESI): m/z calcd for $C_{42}H_{51}N_2O_{20}S_2^+$ [M+H] +967.2471; found 967.2405. Aspect : Solide jaune.

(3R,4S,5R)-3-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxy-3-((E)-(3-methoxy-6-(((2S,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



41

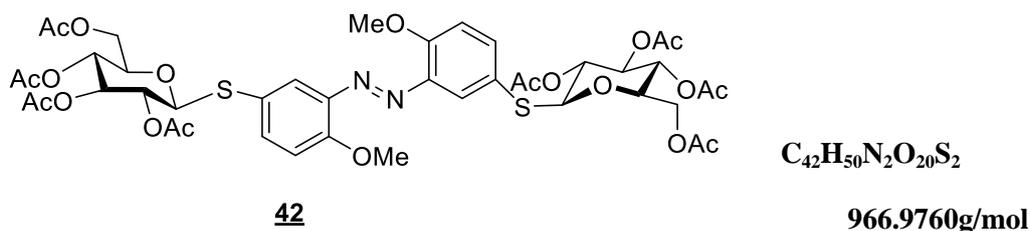
$C_{42}H_{50}N_2O_{20}S_2$

966.9760g/mol

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tetraacétylé **88** (106.11mg. 0.291mmol) et du (E)-1-(2-iodo-5-methoxyphenyl)-2-(2-iodo-5-methylphenyl)diazene **azo-6** (60.0mg. 0.121mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **41** est obtenu avec un rendement de **35%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.15; **[α]_D¹⁹** = - 38.1 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 229.0 – 231.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1755, 1589, 1366, 1210, 1037, 800; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (td, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 6H), 1.92 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.49(C_q), 170.09(C_q), 169.60(C_q), 169.33(2xC_q), 169.14(C_q), 160.56(C_q), 160.21(C_q), 156.84(C_q), 152.67(2xC_q), 136.57(CH), 134.24(2xCH), 125.65(2xC_q), 118.67(2xCH), 114.48(C_q), 114.22(CH), 101.95(CH), 101.85(CH), 85.96(CH), 85.57(CH), 75.91(CH), 75.80(CH), 74.01(CH), 70.24(CH), 69.88(CH), 68.27(CH), 62.14(2xCH₂), 55.62(CH₃), 55.49(CH₃), 20.79(CH₃), 20.65(2xCH₃), 20.54(5xCH₃); **HRMS(ESI)**: *m/z* calcd for C₄₂H₅₁N₂O₂₀S₂⁺ [M+H] +967.2471; found 967.2427. **Aspect** : Solide jaune.

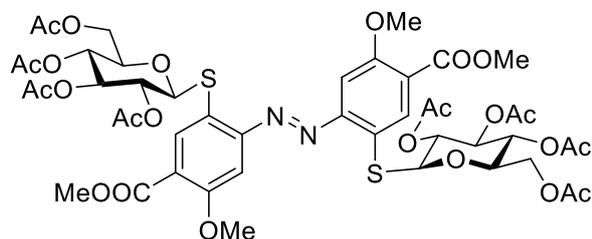
(3R,4S,5R)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxy-3-((E)-(2-methoxy-5-(((2S,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)diazenyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tetraacétylé **88** (53.7mg. 0.147mmol) et du (E)-1,2-bis(5-iodo-2-methoxyphenyl)diazene **azo-11** (30.0mg. 0.061mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **42** est obtenu avec un rendement de **48%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.16; **[α]_D¹⁹** = - 83.1 (c, 1.66 in CHCl₃); **IR** (neat, cm⁻¹) 1755, 1366, 1209, 1034, 734; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 20.1, 9.4 Hz, 2H), 5.11 – 4.94 (m, 3H), 4.86 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 9H), 1.98 (s, 6H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.54(C_q), 170.11(C_q), 169.29(2xC_q), 157.47(C_q), 151.69(C_q), 142.57(C_q), 137.97(CH), 122.92(CH), 113.08(CH), 86.16(CH), 75.80(CH), 74.01(CH), 70.08(CH), 68.19(CH), 62.04(CH₂), 56.37(CH₃), 20.71(CH₃), 20.63(CH₃), 20.55(2xCH₃); **HRMS(ESI)**: *m/z* calcd for C₄₂H₅₁N₂O₂₀S₂⁺ [M+H] +967.2471; found 967.2485. **Aspect** : Huile orange.

(2R,3R,4S,5S,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxy-2-((E)-(5-methoxy-4-(methoxycarbonyl)-2-(((2S,3R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)diazenyl)-5-(methoxycarbonyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



1082.2508g/mol

43

Selon la procédure générale de la synthèse des S-glycoside, la réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose tetraacétylé **88** (42.8mg. 0.12mmol) et du diméthyl 4,4'-(diazène-1,2-diyl)(E)-bis(5-iodo-2-méthoxybenzoate) **azo-16** (30.0mg. 0.049mmol). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit **43** est obtenu avec un rendement de **60%**.

R_f (50% EtOAc/Cyclohexane) = 0.05; **[α]_D¹⁹** = - 152.4 (c, 1.66 in CHCl₃); **mp**: 223.0 – 225.0 °C; **IR** (neat, cm⁻¹) 1755, 1591, 1367, 1215, 1038; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 2.00 (m, 9H), 1.91 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.54(C_q), 170.02(C_q), 169.29(C_q), 169.02(C_q), 165.47(C_q), 159.01(C_q), 153.54(C_q), 134.92(CH), 126.15(C_q), 123.64(C_q), 101.13(CH), 84.88(CH), 75.93(CH), 73.86(CH), 70.08(CH), 68.17(CH), 62.05(CH₂), 56.42(CH₃), 52.43(CH₃), 20.60(CH₃), 20.52(3xCH₃); **HRMS(ESI)**: m/z calcd for C₄₆H₅₅N₂O₂₄S₂⁺ [M+H] +1083.2580; found 1083.2576. **Aspect** : Solide orange.

Conclusions générales et perspectives

Durant ce travail de thèse, nous nous sommes intégralement consacrés à l'étude de la réactivité des **thiosucres**, et ce dans deux types de couplages métallocatalysés :

- 1- Un couplage cuprocatalysé suivant une réaction de O-glycosylation pour la synthèse d'esters glycosidiques (**Chapitre I**).
- 2- Un couplages palladocatalysés de Buchwald-Hartwig-Migita, pour la synthèse de thio-glycosides, en faisant intervenir deux classes de composés : Les sufloximines perfluorées chirales (**Chapitre II**) et les azobenzènes photocommutables (**Chapitre III**).

Dans un premier temps, nous avons pu mettre en lumière une nouvelle méthode stéréosélective catalysée au **Cu(acac)₂** et rapide (**15min** aux micro-ondes) pour la formation de composés **O-glycosides** en utilisant des **Thiosucres** et des **Acides carboxyliques** de départ. Cette réaction inattendue met en avant un caractère électrophile du soufre porté par le réactif glycosylé par rapport à l'oxygène présent sur la partie aglycone. Originale et plutôt surprenante, cette réaction nous a permis de générer une vingtaine de produits **O-glycosylés** avec des rendements allant de **17** à **91 %** (Schéma récapitulatif 77).

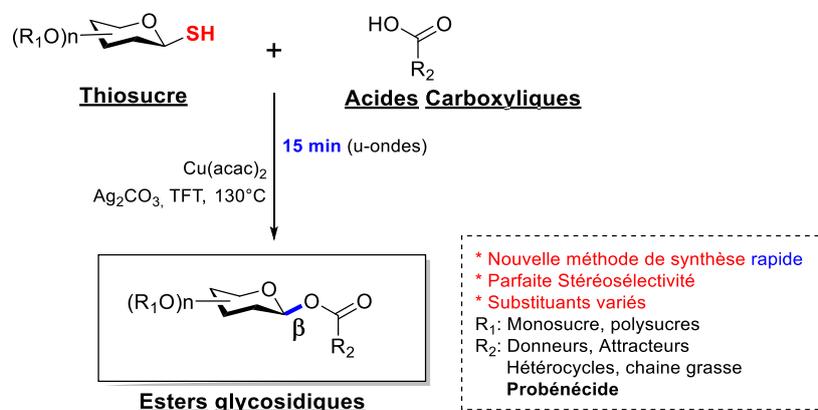
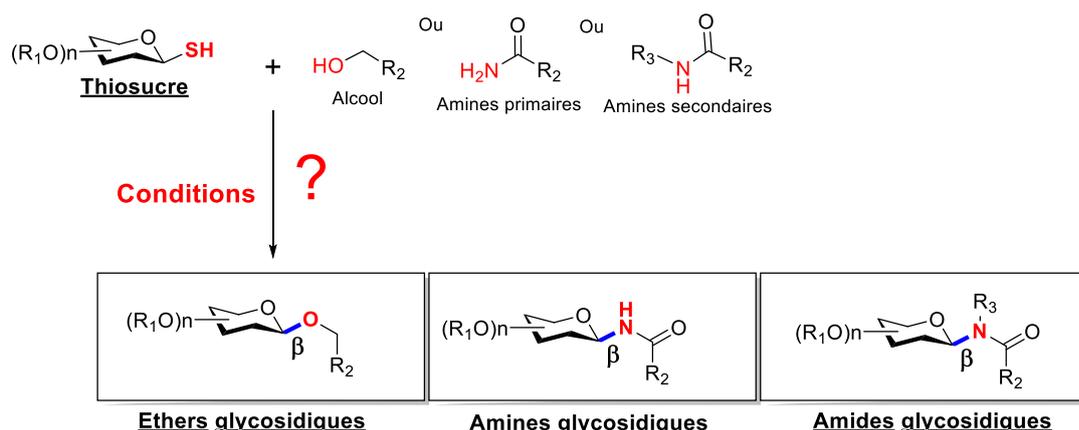


Schéma 77 : Schéma récapitulatif de la réaction de O-glycosylation

Les perspectives de ce travail seraient d'envisager d'incorporer des entités nucléophiles autres que les acides carboxyliques, tels que : les alcools, amines (primaires, secondaires)...etc, en présence de thiosucres de départ pour la formation des glycosyles correspondants (O-glycosyles, N-glycosyles,...). Ces études permettront de connaître les étendus possibles de cette nouvelle méthode de glycosylation ainsi que ses limites.



Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au couplage des **thiosucres** aux **sulfoximines** selon une méthode basée sur le couplage palladocatalysé de Buchwald-Hartwig-Migita sous catalyse au Palladium Xantphos de 3^{ème} génération (**PdG₃-Xantphos**). La synthèse mise en pratique s'est montrée rapide (**30min**) et exigeant une quantité stœchiométrique du métal (**10%**). Des composés **phenylsulfoximine thioglycosylés** comportant des substituants variés ont pu être formés avec des rendements satisfaisant entre **40** et **78%**. Dotés d'une **chiralité** due aux sulfoximines de départ, les produits de couplage ont pu être séparés avec succès et aisance, pour la plupart et ce grâce à la **HPLC** en phase inverse. (Schéma récapitulatif 78).

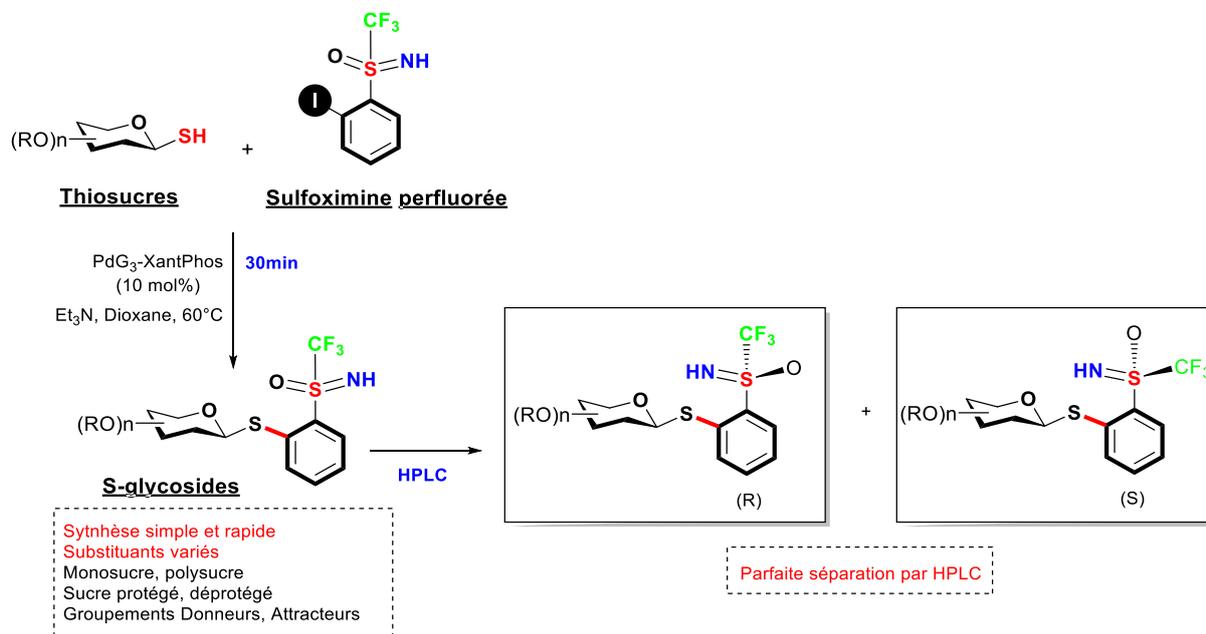
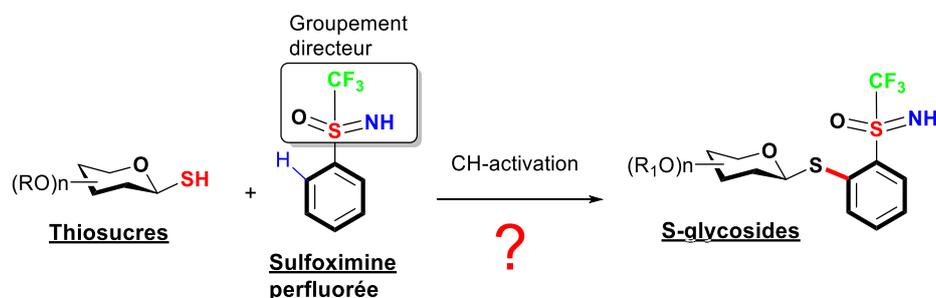
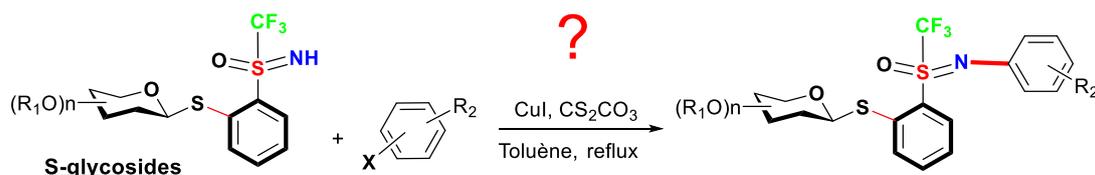


Schéma 78 : Schéma récapitulatif de la réaction de S-glycosylation des sulfoximines perfluorées

En perspectives de ce travail, nous pouvons envisager de former les sulfoximines perfluorées directement en employant des sulfoximines non iodées par réaction de CH-activation, en utilisant le groupement CF₃-sulfoximine comme groupement directeur. Cette réaction permet une économie d'atomes tout en évitant d'employer des bases fortes comme le *n*-BuLi, nécessaire lors de la formation de l'intermédiaire ortho-lithié pour accéder aux sulfoximines iodées.



Par ailleurs, nous pouvons envisager la N-fonctionnalisation des sulfoximines perfluorées afin de diversifier leurs applications ainsi que leurs propriétés en se basant sur les travaux réalisés par l'équipe de E. Magnier en 2011 et qui décrit la N-arylation des sulfoximines perfluorées en présence d'iodure de cuivre¹⁴²



Conditions de E. Magnier, 2011

Dans un dernier temps, nous avons couplé nos **thiosucres** aux composés **azobenzènes** (connus pour le caractère colorant mais surtout **photocommutables** sous l'effet d'une source lumineuse) pour faciliter leur utilisation dans les milieux biologiques. En augmentant leur solubilité dans les solutions aqueuses et étudier par la même occasion, l'impact de la partie sucre sur les propriétés photophysiques des azobenzènes. Ce travail nous a permis de synthétiser une vingtaine de produits **azobenzènes-thioglycosylés** comportant un ou deux fragments glucidiques générant ainsi des composés plus ou moins complexes. L'étude réalisée par la suite en collaboration avec l'équipe de Mme D. JOSEPH, a permis d'évaluer les temps de demi-vie des composés azobenzéniques et a démontré que le produit de couplage portant un thioglucose tetraacétylé en position ortho de l'azobenzène et substitué de deux groupements méthyliques en position para (composé **181**), possédait le temps de demi-vie le plus élevé et égal à **72 heures**. Finalement, le couplage des azobenzènes aux glycosides a permis d'augmenter l'hydrosolubilité des azobenzènes, permettant de faciliter leur utilisation dans le domaine biologique. (Schéma récapitulatif 79).

¹⁴² Y. Macé, B. Pégot, R. Guillot, C. Bournaud, M. Toffano, G. Vo-Thanh & E. Magnier. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 7575-7580.

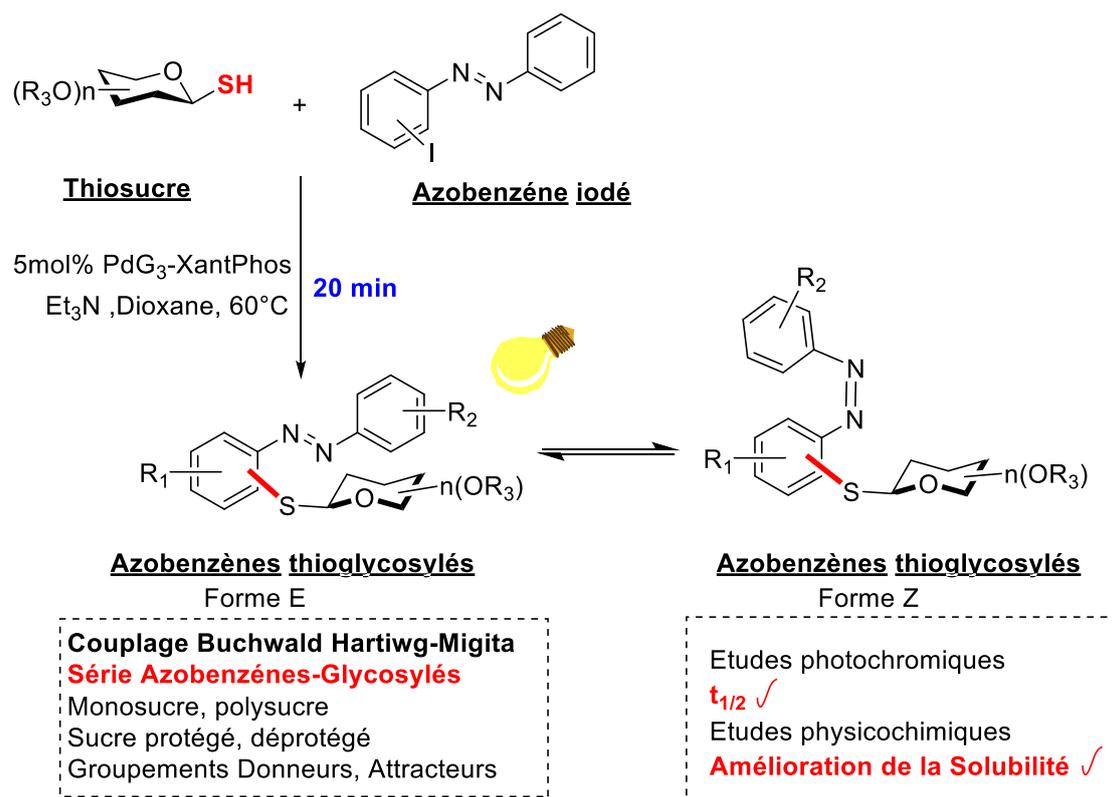
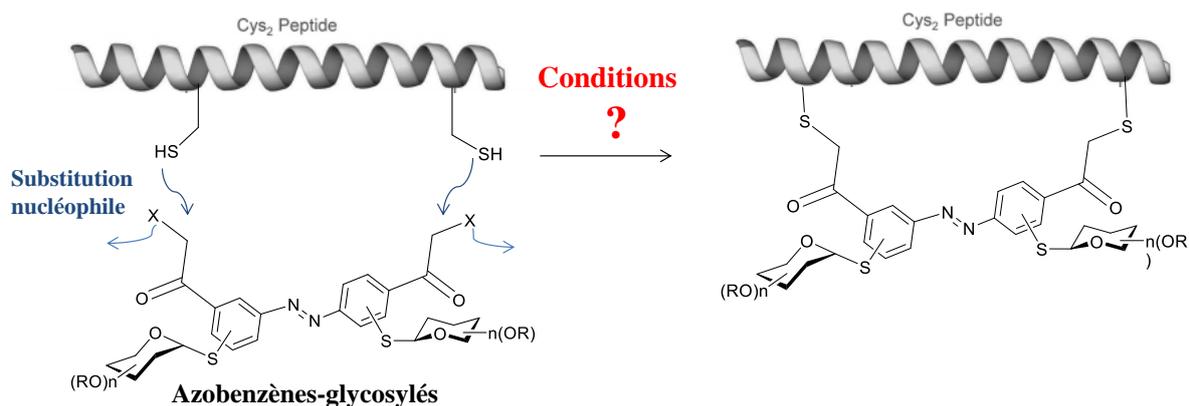


Schéma 79 : Schéma récapitulatif de la réaction de S-glycosylation des azobenzènes

Les perspectives de ces travaux seraient l'utilisation des certains **azobenzènes thioglycosylés** comme partenaires photoconvertibles sur des biomolécules (**peptides ou protéines**) en s'inspirant par exemple des travaux de Lindhorst.¹⁴³ Nous travaillerons dans un premier temps sur des peptides modèles ayant deux cystéines afin de valider la méthode, ensuite appliquer le système sur des molécules d'intérêt.



¹⁴³A. Müller, H. Kobarg, V. Chandrasekaran, J. Gronow, F. D. Sönnichsen & T. K. Lindhorst. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13723-13731

En conclusion, le travail réalisé durant cette thèse, nous a permis de nous familiariser un peu plus avec les **thiosucres**, de connaître leurs réactivités en synthèse organique mais aussi l'utilité de l'incorporer sur des squelettes de types **Sulfoximine** et **azobenzène** pour parfaire à certains désavantages propres à ces deux familles de composés chimiques.