HAL
open science

Synthèse (régiosélective) de monomères oligosaccharidiques pour l'obtention de copolymères à blocs

Matthieu Pélingre

To cite this version:

Matthieu Pélingre. Synthèse (régiosélective) de monomères oligosaccharidiques pour l'obtention de copolymères à blocs. Chimie organique. Université de Picardie Jules Verne, 2021. Français. NNT : 2021AMIE0087 . tel-03965657

HAL Id: tel-03965657

https://theses.hal.science/tel-03965657v1

Submitted on 31 Jan 2023

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.

Thèse de Doctorat

Mention Chimie
Spécialité Chimie Organique

présentée à *l'École Doctorale en Sciences Technologie et Santé (ED 585)*

de l'Université de Picardie Jules Verne

par

Matthieu PÉLINGRE

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

Synthèse (régiosélective) de monomères oligosaccharidiques pour l'obtention de copolymères à blocs

Soutenue le 10/12/2021, après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

Mme J. XIE, Professeur, ENS Paris-Saclay	**Présidente du Jury**
M. M. SOLLOGOUB, Professeur, Sorbonne Université	**Rapporteur**
M. S. HALILA, Chargé de recherche, UGA – Grenoble	**Rapporteur**
M. E. DROCKENMULLER, Professeur, UCBL – Lyon 1	**Examinateur**
Mme F. DJEDAÏNI-PILARD, Professeur, UPJV – Amiens	**Examinatrice**
M. J. KOVENSKY, Professeur, UPJV – Amiens	**Directeur de thèse**
Mme V. BONNET, Maître de Conférences, UPJV – Amiens	**Co-Directeur**

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier l'Agence National de la Recherche d'avoir permis le financement de cette thèse ainsi que du projet PRC OLIBLOCK associé.

J'aimerais ensuite exprimer ma gratitude envers le Professeur Matthieu SOLLOGOUB, de Sorbonne Université, et le Docteur Sami HALLILA, Chargé de Recherche au CERMAV à l'Université de Grenoble-Alpes, pour avoir accepté de juger mon travail en tant que rapporteurs. Je souhaite également remercier le Professeur Éric DROCKENMULLER, de l'Université Claude Bernard Lyon 1, et le Professeur Florence DJEDAÏNI-PILARD, de l'Université de Picardie Jules Verne d'Amiens, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de faire partie du jury. Enfin, je remercie le Professeur Juan XIE de l'École Normale Supérieure de Paris-Saclay d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.

Je tiens à remercier le Professeur José KOVENSKY, directeur du Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources, et le Docteur Véronique BONNET, Maître de Conférence et HDR de l'Université de Picardie Jules Verne d'Amiens, mes directeurs de thèse, de m'avoir encadré tout au long de mes travaux de recherche. Je les remercie pour leurs conseils avisés et leur soutien, aussi bien sur mes travaux de recherche, que sur la rédaction des publications qui en ont résulté et de ce manuscrit.

J'exprime également toute ma gratitude envers le personnel des différents services de l'UPJV avec lesquels j'ai pu traiter et qui ont également permis le bon déroulement de ces travaux, comme la plateforme analytique, l'École Doctorale STS ou le service administratif.

Je souhaite remercier le comité ECOS Sud, qui m'a permis d'effectuer un stage doctoral en Argentine, ainsi que le Professeur Alicia S. COUTO, qui m'a accueilli dans son équipe lors de ce stage. Je remercie également tous les membres du Département de Chimie Organique de l'Université de Buenos Aires pour leur bienveillance et leur gentillesse. Un grand merci également à mes collègues doctorants (maintenant docteurs) du DQO : Gustavo, Belén et Lucas ; qui m'ont fait découvrir Buenos Aires, appris à faire du maté et avec qui j'ai passé de très bons moments.

Je remercie les membres du LG2A pour leur bonne humeur, leur générosité, leur soutien et leurs conseils. Je remercie Abed, le grand frère qui a été d'un grand secours, technique comme psychologique, Sylvain et Rémi pour les bons moments passé au Sama'Rock (meilleur festival, vivement la prochaine édition !) et au R4, ainsi que Carole pour m'avoir aidé dans de nombreuses tâches administratives.

Je remercie mes camarades doctorants et postdocs pour les bons moments passés en leur compagnie, les soirées mémorables et les galères surmontées. Spéciale dédicace aux copains : товарищу Jamal за его неизменную поддержку на ResearchGate и бред, который мы несли в Верховном Совете (да здравствует Родина!). À Sébastien, qui ne doit pas panic sell sa thèse s'il veut un jour aller sur la Lune. Au général Teki qui m'a appris quand il faut quitter le pouvoir. Au colonel mexicain Zak, grand maître du Kawarimi no Jutsu, qui a toujours été là, dans les pires moments comme dans les meilleurs. Au musculeux Teddy, terreur des Locustes, qui m'a fait découvrir les bienfaits du sport, qui m'a appris à devenir une meilleure version de moi-même, à continuer de m'améliorer de jour en jour et qui m'a fait réaliser que compter sur ses doigts c'était pas forcément évident, Paz sur toi nonobstant (en dépit de ent's). Merci à vous tous d'avoir été là, je vous souhaite le meilleur et j'ai hâte que nos chemins se croisent à nouveau.

Je souhaite aussi remercier mes amis, sans qui je n'en serais pas là. Une grande pensée à Leyth, Paul, Guigui, Poussin, Matthieu, PPT, Jonathan, Maxime, Baptiste, Laura, Gwen, Sylvère, Hugues, Joris ainsi que Marina, Pierre, Seb et tous les autres conscrits de la 2010 !

Enfin, comment ne pas remercier ma famille qui a été d'un grand soutien pendant toutes ces années, ainsi que pendant cette thèse ? Je vous aime.

Je dédie ce mémoire à ma grand-mère Irma BONTEMPS : Ti amo mia nonna, grazie di tutto.

Table des Matières

INTRODUCTION **13**

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE **17**

I. METHODES D'OBTENTION D'OLIGOSACCHARIDES LINEAIRES 18
I.1. Sources naturelles d'oligosaccharides *18*
I.2. Polymérisation de mono ou disaccharides *22*
I.3. Ouvertures des cyclodextrines *35*
I.1. Bilan sur l'obtention d'oligosaccharides linéaires de DP fixe *52*
II. FONCTIONNALISATION D'OLIGOSACCHARIDES LINEAIRES 53
II.1. Azidation *53*
II.2. Introduction de fonctions alcynes sur les sucres *65*
II.3. Modifications des C-6 ..... *74*
II.4. Bilan sur la fonctionnalisation des oligosaccharides *82*
III. CONCLUSION DE L'ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE 84

RESULTATS ET DISCUSSION **87**

I. INTRODUCTION 88
II. VOIE DE SYNTHESE PAR ACETOLYSE 89
II.1. Étapes de synthèse communes – protection et ouverture *91*
*II.2. Synthèse du monomère **6*** *96*
*II.3. Synthèse du monomère **10*** *105*
II.4. Bilan sur la voie de synthèse par acétolyse *110*
III. DEVELOPPEMENT D'UNE OUVERTURE ALTERNATIVE DES CYCLODEXTRINES 112
III.1. Tentative d'ouverture à l'aide d'anhydride triflique et d'un acide de Brønsted *112*
III.2. Développement des ouvertures-fonctionnalisations one-pot *114*
III.3. Extension des ouvertures-fonctionnalisations *119*
III.4. Bilan sur le développement des ouvertures-fonctionnalisations *120*
IV. SYNTHESE DES MONOMERES 121
*IV.1. Synthèse du monomère **6*** *121*
*IV.2. Synthèse du monomère **10*** *122*
V. FONCTIONNALISATION DES POSITIONS PRIMAIRES 134
*V.1. Oxydation, synthèse de **12*** *134*
*V.2. Acylation, synthèse de **13*** *141*
VI. ESSAIS PRELIMINAIRES DE POLYMERISATION 143
VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 146

PARTIE EXPERIMENTALE **149**

I. MATERIEL ET METHODES 150
II. PROTECTION DES CYCLODEXTRINES 153
III. VOIE ACÉTOLYSE : 156
IV. OUVERTURE/FONCTIONNALISATION ONE-POT 159
IV.1. Ouverture azide *159*
IV.2. Ouverture propargyle *162*
IV.3. Ouverture allyle *165*
V. SYNTHÈSE DES MONOMÈRES 168
VI. FONCTIONNALISATION DES C-6 173

BIBLIOGRAPHIE **175**

ANNEXES **195**

Index des Figures

Figure 1. Exemple de structure pouvant etre obtenue par la polymerisation d'oligosaccharides 14
Figure 2. Exemple de polymere et de modification post-polymerisation pouvant etre obtenu 15
Figure 3. Resume des differents criteres a respecter pour l'obtention des monomeres oligosaccharides 16
Figure 4. Familles d'oligosaccharides RFO et GF 18
Figure 5. Diagramme schematique d'un montage OI/NF et UF[14] 19
Figure 6. Distribution de DP obtenue apres depolymerisation de l'amylose au micro-ondes en milieu acide[21] 20
Figure 7. Representation schematique d'une glycosylation chimique 23
Figure 8. Assistances anchimeriques, formation de a) b-glucoside et b) a-mannoside 24
Figure 9. Formation d'anomeres a et b par absence de PG 24
Figure 10. Glycosylation stereocontrolee a distance par l'action concertee de PG[43] 25
Figure 11. Synthese automatisee sur support solide d'a-(1→2)-mannosides[63] 28
Figure 12. Synthese par support solide d'eliciteurs de phytoalexine 28
Figure 13. Mecanismes catalyses par une b-glucosidase d'Agrobacterium sp.[85] 32
Figure 14. Mecanisme de transglycosylation par la glycosynthase AbGlu358Ala[85] 32
Figure 15. Systeme de production d'UDP-Gal et de globotriose par action combinee de 3 microorganismes[93] 33
Figure 16. Biosynthese in vivo de LNT-2, precurseur de LNnT[95] 34
Figure 17. Les trois cyclodextrines natives 35
Figure 18. Representation conique d'une b -CD[106] 35
Figure 19. Exemple de composes accessibles par ouverture des CDs natives 37
Figure 20. Mecanisme d'acetolyse selon Rosenfeld et Ballou[144] 43
Figure 21. Synthese multietape d'un maltohexaose dipropargyle a partir d'a-CD[109,110] 45
Figure 22. Spectre ^{1}H du maltohexaose obtenu par hydrolyse de l'a-CD permethylee (SI[152]) 46
Figure 23. Mecanisme d'hydrolyse de la b-CD native[153] 47
Figure 24. a) Polymerisation par ouverture cationique des CD ; b) transfert de chaine[121,122] 48
Figure 25. Mecanisme d'ouverture cationique a l'aide de $TiCl_4$[151] 49
Figure 26. Mecanisme d'anomerisation par $TiCl_4$ pour a) $R_1 = R_2 = Me$; b) $R_1 = Me$, $R_2 = Bn$ 49
Figure 27. Representation schematique de l'ouverture d'une b-CD modifiee par l'action de CGTase et AMG[158] 50
Figure 28. Difference de cinetique entre l'ouverture et la degradation des chaines par PFTA[159] 51
Figure 29. Positions a modifier sur les maltoheptaoses obtenus apres ouverture 53
Figure 30. Reaction de Staudinger suivie d'une hydrolyse, formation d'une amine 53
Figure 31. Premiere synthese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-a-1-azido-1-deoxy-D-glucopyranose[165] 54
Figure 32. Substitutions d' halogenures de glycosyle par NaN_3 en milieu a) mono[166] et b) biphasique[167] 58
Figure 33. Reactions possibles pour l'obtention d'azotures de glycosyles 1,2-cis[186] 59
Figure 34. Mecanisme de transfert diazo sur le p-toluenesulfonamide propose par Odell et coll.[203] 62
Figure 35. Ingenierie metabolique - ligature de Staudinger realisee sur des cellules HeLa[205] 63
Figure 36. Mecanisme de cycloaddition azoture-alcyne catalysee au Cu(I) propose par Meldal et Tornøe[212] 64
Figure 37. Cycloadditions azoture-alcyne a temperature ambiante sans catalyseur au cuivre[214,215] 65
Figure 38. Mecanisme de b-elimination en milieu alcalin propose par de Nooy et coll.[258] 76
Figure 39. Formation des complexes de tributyletain[266] 80
Figure 40. Produit pouvant etre obtenu suite a l'acetolyse d'une b-CD protegee 84
Figure 41. Introduction de la premiere fonction polymerisable 84
Figure 42. Oxydation des positions primaires 85
Figure 43. Acylation des positions primaires 85
Figure 44. Monomeres oligosaccharidiques 6 et 10 88
Figure 45. Monomeres oligosaccharides fonctionnalises 12 et 13 88
Figure 46. CCM (cyclo-AcOEt 6:4) a) du brut apres 18h30 de reaction b) pendant la purification 92
Figure 47. Spectre RMN ^{13}C de 2 dans $CDCl_3$ a 298K 93
Figure 48. Spectre HSQC de 2 a) total b) zoom dans $CDCl_3$ a 298K 94
Figure 49. Comparaison des Spectres FT-IR de a) 2 et b) 3 97
Figure 50. Comparaison des spectres RMN ^{13}C de a) 2 et b) 3 dans $CDCl_3$ a 298K 98
Figure 51. MS basse resolution zQ du melange obtenu apres purification 99
Figure 52. Comparaison des spectres RMN ^{13}C de a) 3 et b) du melange contenant 4b dans $CDCl_3$ a 298K 100

Figure 53. Reflexion sur la cinetique des differents clivages possibles a partir de 3 101
Figure 54. Comparaison des Spectres FT-IR de a) 3 et b) 5 102
Figure 55. Comparaison des spectres RMN ^{1}H de a) 3 et b) 5 dans $CDCl_3$ a 298K 103
Figure 56. Spectre FT-IR du compose 6 104
Figure 57. Spectre RMN 1H de 6 dans $CDCl_3$ a 298K 105
Figure 58. Comparaison des spectres RMN ^{13}C de a) 2 et b) 7 dans $CDCl_3$ a 298K 106
Figure 59. Representations a) licorice et b) en isosurface de 7 c) zoom sur la region de l'acetate 110
Figure 60. 1^{I},4^{VII}-di-*O*-triflyl-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 14 112
Figure 61. MS basse resolution zQ du brut contenant 17 113
Figure 62. Hypothese expliquant la formation de 17 dans l'acetonitrile 113
Figure 63. Ouverture envisagee pour l'obtention de 4b 114
Figure 64. Spectre FT-IR de 4b 115
Figure 65. Spectre RMN a) ^{1}H et b) ^{13}C de 4b dans $CDCl_3$ a 298K 116
Figure 66. Spectres RMN a) ^{1}H et b) ^{13}C de 8b dans $CDCl_3$ a 298K 118
Figure 67. Compose tripropargyle 18 123
Figure 68. HRMS (ESI-ToF) du suppose compose 9 a) total b) zoom c) spectre simule 124
Figure 69. HRMS (ESI-ToF) du suppose compose 10 a) total b) zoom c) spectre reel) 125
Figure 70. Spectres RMN a) ^{1}H et b) ^{13}C du melange de 9 et 19 dans $CDCl_3$ a 298K 127
Figure 71. Spectres RMN a) ^{1}H et b) ^{13}C du melange de 10 et 20 dans D_2O a 298K 128
Figure 72. Mecanisme de migration de benzoate, formation de 9 et 19 129
Figure 73. MS basse resolution du brut contenant 21 en fin de reduction a l'aide de PPh_3 130
Figure 74. MS basse resolution du brut, en fin de reaction a l'aide de DCC/NHS 131
Figure 75. MS basse resolution du brut contenant 22 en fin de reaction, en presence de DIC 131
Figure 76. MS basse resolution du brut au bout d'une semaine, contenant des oligosaccharides 3 a 5 fois oxydes . 135
Figure 77. MS basse resolution du brut au bout d'une semaine, ne contenant plus que 12 136
Figure 78. Comparaison entres les spectres RMN ^{1}H de a) 6 et b) 12 dans D_2O a 298K 138
Figure 79. Comparaison entre les spectres RMN ^{13}C de a) 6 et b) 12 dans D_2O a 298K 139
Figure 80. Comparaison des spectres FT-IR de a) 6 et b) 12 140
Figure 81. CCM (1-BuOH/EtOH/H_2O 4:3:3) du brut en fin de reaction avec du laurate de vinyle 141
Figure 82. Spectre RMN dans $CDCl_3$ a 298K du melange le plus pur obtenu apres purification 142
Figure 83. Synthese du copolymere perhydroxyle 23 et de son homologue triazolium 24 143
Figure 84. Spectres RMN ^{1}H et interpretations de 23 et 24 144
Figure 85. Synthese du copolymere perhydroxyle 25 et de son homologue triazolium 26 144
Figure 86. Spectres RMN ^{1}H et interpretations de 25 et 26 145
Figure 87. Composes potentiellement accessibles a partir de 12 148

Index des Schémas

Schema 1. Glycosylation b) avec et a) sans effet d'assistance a distance du groupement en C-3[43] 24
Schema 2. Glucosylation a-specifique stereocontrolee a distance par action d'un acetate en C-6[43] 25
Schema 3. Glycosylation regioselectivement controlee par un catalyseur organobore[50] 26
Schema 4. Synthese one-pot du trisaccharide composant la Ciclamycin[54] 26
Schema 5. Synthese d'un disaccharide sur support solide par Frechet et Schuerch[61] 27
Schema 6. Acetolyse des cyclodextrines a) peracetylees et b) perbenzoylees developpees par Kuzuhara et coll.[136,137] 38
Schema 7. Acetylation et acetolyse one-pot de CDs natives en presence de $FeCl_3$[113] 39
Schema 8. Ouverture de b-CDs perhalogenees sur leurs positions primaires[138] 39
Schema 9. Ouverture par acetolyse d'une -CD monoazidee et perbenzoylee[142] 40
Schema 10. Ouvertures des cyclodextrines par acetolyse a l'aide d'acide perchlorique 40
Schema 11. Ouverture par acetolyse a l'aide $HClO_4$ d'une per 6-azido-6-deoxy-b-CD perbenzoylee 41
Schema 12. Ouverture des CDs permethylees par thiolyse[149] 45
Schema 13. Hydrolyses des cyclodextrines permethylees de a) Ikeda et coll.[150] b) Ishida et Fukuhara[152] 47
Schema 14. Ouverture cationique sur les cyclodextrines permethylees par $TiCl_4$[151] 48
Schema 15. Ouverture des CDs et transglycosylation a l'aide d'une cyclodextrinase[157] 50
Schema 16. Synthese one-pot de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-b-1-Azido-1-deoxy-D-glucopyranose[187] 58
Schema 17. Synthese d'azoture de glucopyranoside a partir de glucose peracetyle[188] 58
Schema 18. Azidation de glucides deproteges a l'aide de chlorure de 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium[189] 59
Schema 19. Mecanisme plausible d'azidation d'un sucre libre a l'aide de DMC[191,192] 60
Schema 20. a) Synthese[193] et b) utilisation[170] de l'ADMP pour la formation d'azotures de glycosides 1,2-trans 60
Schema 21. Synthese one-pot de glycosyles triazoles a l'aide d'alcool propargylique en presence d'ADMP[170] 61
Schema 22. Obtention de 4-azido galactoside a partir de 4-mesylate de glucoside[194] 61
Schema 23. Introduction d'un azoture en C-2 a partir d'un epoxyde[171] 61
Schema 24. Azidonitration radicalaire pour l'introduction d'un azoture en C-2 61
Schema 25. Transfert diazo avec et sans catalyseur au cuivre[200] 62
Schema 26. Reaction modele de ligature de Staudinger sur un 2-azido-2-deoxy-D-galactopyranoside de methyle[205] 64
Schema 27. Ligature de Staudinger intramoleculaire avec depart de l'oxyde d'arylphosphine[168] 64
Schema 28. Couplage de Sonogashira sur des derives de sucres avec des alcenes a) intra[218] et b) extra-cycliques[219] . 66
Schema 29. Exemple de synthese de 1-iodo-glycal[220] 66
Schema 30. Synthese de a) iodo-*exo*-glycal[221] a partir d'une glyconolactone, obtenue par b) oxydation[222] 67
Schema 31. Formation d'acetate de 2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-ethynyl-4-deoxy-a-D-glucopyranosyle[223] 67
Schema 32. Synthese a) d'epoxyde[225] a partir de b) D-glucose[226] 68
Schema 33. Formation d'un amide a partir d'un acide carboxylique portant un alcyne[227] 68
Schema 34. Formation d'un amide a partir d'une propargylamine[228] 68
Schema 35. Homologation de Seyferth–Gilbert sur un dialdose obtenu par oxydation au DMP[229] 69
Schema 36. Insertion d'alcyne par S_N sur un carbone portant un LG place a) sur le substrat[230], b) sur l'alcyne[231] 69
Schema 37. *S*-propargylation selective suite a la deprotection des acetates d'un thiodisaccharide[232] 69
Schema 38. Synthese de 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-S-acetyl-6-thio-D-glucopyranose[232] 70
Schema 39. Formation d'un propargyle par elimination a partir d'un 2-bromoallyle[233] 71
Schema 40. *O*-glycosylation directe d'alcool propargylique sur un bromure de glycoside[234] 71
Schema 41. *O*-propargylation sur un sucre peracetyle a l'aide de chlorure d'etain[236] 71
Schema 42. *O*-propargylation d'un sucre peracetyle en presence de BF_3 etherate[237] 71
Schema 43. O-propargylation sur un trichloroacetimidate en presence de chlorure d'indium (III)[238] 72
Schema 44. Synthese de b-thioglucopyranoside de propargyle a partir de glucose libre[239] 72
Schema 45. Synthese de b-thiomaltopentaoside de propargyle a partir de maltopentaose[239] 72
Schema 46. Obtention d'une liaison glycosidique 1,2-*cis* avec un groupement O-propargyle[110] 73
Schema 47. Insertion d'un groupement *O*-propargyl a l'aide de bromure de propargyle et de NaH[110] 73
Schema 48. *O*-propargylation a l'aide d'hydroxyde de baryum (II)[240], de potasse[241] ou de soude[242] 73
Schema 49. Synthese b) d'un trichloroacetimidate de propargyle pour a) effectuer une *O*-propargylation[240] 74
Schema 50. Équilibre du TEMPO entre ses formes oxydantes et reductrice[244] 75
Schema 51. Mecanisme d'oxydation au TEMPO d'un alcool primaire en milieu basique[244,253] 75

Schema 52. Degradation du TEMPO a pH > 10[246] 75
Schema 53. Cycles d'oxydations a l'aide de TEMPO en milieu basique[244] 76
Schema 54. Cycles d'oxydation electrochimique a l'aide de TEMPO[250] 76
Schema 55. Oxydation partielle d'une b-CD en conditions douces[251] 77
Schema 56. Mecanisme d'oxydation au TEMPO d'un alcool primaire en milieu neutre[259] 77
Schema 57. Cycles d'oxydations a l'aide de TEMPO en milieu neutre[259] 77
Schema 58. Oxydation complete au TEMPO du maltotrioside de methyle en milieu neutre[252] 78
Schema 59. Synthese de glycolipides par la strategie des groupements protecteurs, voie A[263] 78
Schema 60. Synthese de glycolipides par la strategie des groupements protecteurs, voie B[261,263] 79
Schema 61. Synthese de trehalose diester par acylation enzymatique[264] 79
Schema 62. Synthese de maltose monoester par acylation enzymatique[264] 80
Schema 63. Diesterification du trehalose par tributylstannylation[266] 80
Schema 64. Diacylation de saccharose par reaction de Mitsunobu[268] 81
Schema 65. Acylation selective d'un alcool primaire a l'aide de TBTU[269] 81
Schema 66. Synthese d'un diester de trehalose a l'aide de TBTU[267] 81
Schema 67. Voie proposee par Duhirwe pour la synthese de 6[270] 89
Schema 68. Voie retrosynthetique envisagee pour la synthese de 10 90
Schema 69. Protection de la b-CD par perbenzoylation 91
Schema 70. Ouverture par acetolyse dans les conditions de Djedaïni-Pilard et coll.[138] 92
Schema 71. Ouverture par acetolyse dans des conditions inspirees de Vasella et coll.[109,110] 95
Schema 72. Azidation par glycosylation, synthese de 3 96
Schema 73. Tentative de deprotection de l'acetate en C-4[VII] de 3 selon la methode proposee par Duhirwe 98
Schema 74. Azidation de la position C-4[VII], synthese de l'oligosaccharide 5 101
Schema 75. Debenzoylation au methanoate de sodium dans MeOH, obtention du monomere 6 104
Schema 76. Propargylation par glycosylation, synthese de 7 107
Schema 77. Tentative de deprotection de l'acetate en C-4[VII] de 7 selon la methode proposee par Duhirwe 108
Schema 78. Mecanisme de desacetylation au DBU en milieu aprotique selon Marsaioli et coll. [276] 109
Schema 79. Tentative d'ouverture de 1b a l'aide de Tf_2O et H_2SO_4 dans le DCM, obtention de 15 et 16 112
Schema 80. Ouverture-fonctionnalisation one-pot pour l'obtention de 4b 116
Schema 81. Ouverture-fonctionnalisation one-pot pour l'obtention de 8b 119
Schema 82. Synthese de 5 suite a l'ouverture-azidation 121
Schema 83. Deprotection de 5 pour l'obtention de 6 121
Schema 84. Nouvelle sequence pour la synthese de 6 122
Schema 85. Reaction de Williamson pour la synthese de 9 123
Schema 86. Dessiccation du milieu a l'aide du bromure de propargyle 124
Schema 87. Synthese de l'oligosaccharide 9 125
Schema 88. Deprotection de 9 et 19, obtention de 10 et 20 126
Schema 89. Reduction de Staudinger - synthese de 21 130
Schema 90. Reaction de couplage de Staudinger-Vilarrasa – synthese de 22 en one-pot 132
Schema 91. Hydrogenation catalytique de 5 dans l'AcOEt - synthese de 21 132
Schema 92. Couplage peptidique - synthese de 22 a partir de 21 133
Schema 93. Oxydation au TEMPO des positions primaires de 6 - synthese de 12 137
Schema 94. Acylation selective de 6 a l'aide de TBTU et d'acide laurique 142
Schema 95. Synthese possible d'un monomere dipropargyle 27 a partir de 8b 147

Index des Tableaux

TABLEAU 1. COMPARAISON ENTRE EXTRACTION CLASSIQUE ET ASSISTEE PAR ULTRASONS 19
TABLEAU 2. EXEMPLES DE PRODUCTIONS D'OLIGOSACCHARIDES PAR HYDROLYSES ENZYMATIQUES[24,27–32] 21
TABLEAU 3. EXEMPLES D'OLIGOSACCHARIDES PRODUITS, GRACE A AGA, VIA GLYCONEER 2.1 29
TABLEAU 4. OPTIMISATION DE L'ACETOLYSE DE L'A-CD PERACETYLEE[135] 38
TABLEAU 5. RESUME DES DIFFERENTES CONDITIONS D'OUVERTURE PAR ACETOLYSE PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE DE PUBLICATION .. 42
TABLEAU 6. COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES D'OBTENTION D'OLIGOSACCHARIDES 52
TABLEAU 7. EXEMPLES DE REACTIONS DE SUBSTITUTION PERMETTANT L'OBTENTION D'AZOTURES SUR DIFFERENTES POSITIONS 55
TABLEAU 8. RESUME DES METHODES COMMUNES POUR L'INTRODUCTION D'ALCYNES SUR DES SUCRES 70
TABLEAU 9. RESUME DES DIFFERENTES CONDITIONS D'OUVERTURE PAR ACETOLYSE A L'AIDE D'ACIDE PERCHLORIQUE 92
TABLEAU 10. DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES SIGNAUX RMN CORRESPONDANT AUX ACETATES DE 2 95
TABLEAU 11. DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES SIGNAUX RMN CORRESPONDANT AU PROPARGYLE EN C-1B$^{I\,A}$ DE 7 107
TABLEAU 12. RESUME DES PRINCIPAUX ESSAIS DE DESACETYLATIONS SELECTIVES 108
TABLEAU 13. VALEURS DE SASA POUR LES FRAGMENTS CARBONYLES EN C-3^{VII}, C-4^{VII} ET C-6^{VII} DU PRODUIT 7 110
TABLEAU 14. OPTIMISATION DES CONDITIONS DE REACTION AVEC NaN_3[A] 114
TABLEAU 15. OPTIMISATION DES CONDITIONS DE REACTION AVEC L'ALCOOL PROPARGYLIQUE[A] 117
TABLEAU 16. DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES SIGNAUX RMN CORRESPONDANT AU PROPARGYLE EN C-1B$^{I\,A}$ DE 8B 119
TABLEAU 17. RESUME DES OUVERTURES ONE-POT EFFECTUEES SUR LES A, B ET Γ-CD PERBENZOYLEES 120
TABLEAU 18. DIFFERENCE ENTRE LES SIGNAUX DE 9 ET 19 (FIGURE 70) 127
TABLEAU 19. ESSAIS REALISES POUR LA SYNTHESE DE 22 A PARTIR DE 21 133
TABLEAU 20. INTERPRETATION DES PRINCIPAUX PICS VISIBLES EN MS BASSE RESOLUTION SUR LA FIGURE 76 134
TABLEAU 21. INTERPRETATION DES PRINCIPAUX PICS VISIBLES EN MS BASSE RESOLUTION SUR LA FIGURE 77 137
TABLEAU 22. RESULTATS DE LA DSC ET DE LA TGA POUR LES DIFFERENTS COPOLYMERES 145
TABLEAU 23. PROFILS DE PURIFICATION UTILISÉS EN CHROMATOGRAPHIE FLASH 152

Abréviations

[α] *: pouvoir rotatoire spécifique*
Ac_2O *: anhydride acétique*
AcOEt *: acétate d'éthyle*
ADMP *: hexafluorophosphate de 2-azido-1,3-dimethylimidazolinium*
ANR *: Agence Nationale de la Recherche*
CD *: cyclodextrine*
DBU *: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène*
DCM *: dichlorométhane*
DMC *: chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolinium*
DMF *: N,N-diméthylformamide*
DMP *: Periodinane de Dess-Martin*
DMT-MM *: 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium chloride*
DP *: degré de polymérisation*
DTT *: Dithiothréitol*
E. coli *: Escherichia coli*
eq *: équivalent*
ESI *: Ionisation par électronébuliseur*
FT-IR *: Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)*
HOBt *: Hydroxybenzotriazole*
H_{Ph} *: hydrogène aromatique*
HRMS *: Spectrométrie de Masse Haute Résolution*
LG *: groupement partant (leaving group)*
LG2A *: Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources*
MALDI *: désorption-ionisation laser assistée par matrice*
mp *: point de fusion*
MWCO *: seuil de poids moléculaire*
NeuAc *: acide N-Acetyl-Neuraminique*
NMR *: Résonnance Magnétique Nucléaire (RMN)*
Pd/C *: palladium sur charbon*
PG *: groupement participant*
r.t. *: room temperature – température ambiante*
R_f *: rapport frontal*, *: Rapport frontal*
SASA *: solvent-accessible surface area*
S_N2 *Substitution nucléophile d'ordre 2*
TBTU *: 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborate*, *: tetrafluoroborate de 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium*
TEMPO *: 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine 1-oxyl*
Tf_2O *: anhydride triflique*
TMS *: triméthylsilyle*
$TMSN_3$ *: azoture de triméthylsilyle*
TMSOTf *: triflate de triméthylsilyle*
ToF *: spectromètre de masse à temps de vol*
$V_{/ENH}$ *: unité de potentiel standard par rapport à l'Électrode Normale à l'Hydrogène (ESH)*
$V_{/ESH}$ *: unité de potentiel standard par rapport à l'Électrode Standard à l'Hydrogène (ESH)*

Introduction

Cette thèse de doctorat a été réalisée au Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources (LG2A) sous la direction du Pr José KOVENSKY, directeur du laboratoire, et du Dr Véronique BONNET, Maître de Conférences et HDR.
Cette thèse, intitulée « Synthèse (régiosélective) de monomères oligosaccharidiques pour l'obtention de copolymères à blocs », est financée par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR, projet PRC OLIBLOCK ANR-17-CE08-0011-01).

Ce projet ANR a pour objectif de créer une nouvelle classe de matériaux biosourcés, sous forme de copolymères à blocs, basés sur l'assemblage de monomères oligosaccharidiques de longueur fixe. Les monomères oligosaccharidiques porteront 2 fonctions polymérisables, identiques pour chaque monomère, à leurs deux extrémités. Ils seront également fonctionnalisés par des groupements chimiques spécifiques. Ils formeront ainsi les blocs du copolymère dans des assemblages alternés (Figure 1).

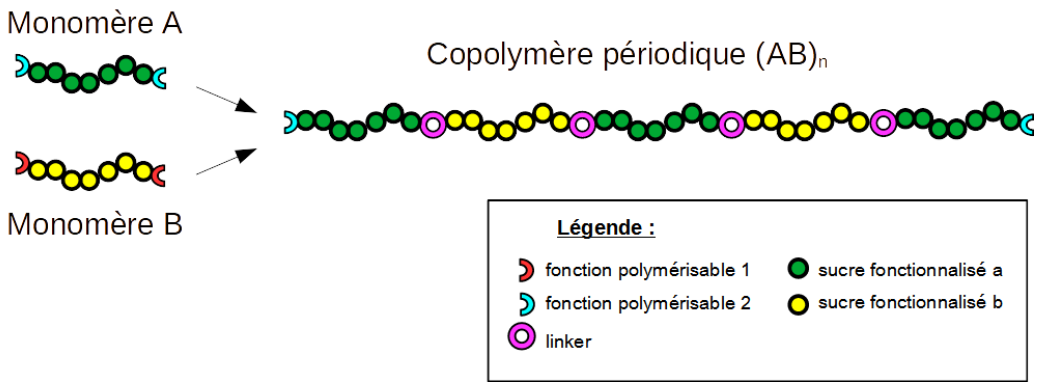


Figure 1. Exemple de structure pouvant être obtenue par la polymérisation d'oligosaccharides

L'obtention de ce type de copolymères alternés, à partir de monomères de taille contrôlée, permet d'éliminer deux facteurs pouvant avoir une influence sur les propriétés du matériau (l'enchaînement et la taille des blocs). Cela devrait faciliter, par la suite, la caractérisation des copolymères et la mise en relation entre leurs propriétés physico-chimiques, leur structure, et les monomères qui les composent. De ces caractéristiques découleront également les applications les plus pertinentes, dans lesquelles ces différents copolymères pourront être utilisés, en fonction de leur composition.
Une fois une plus large bibliothèque de monomères obtenue, il sera alors possible de proposer la synthèse de copolymères combinant différents blocs en fonction de l'application souhaitée. Parmi les applications possibles, la formation de micelles, nanoparticules ou vésicules, par autoassemblage de copolymères contenant des blocs amphiphiles, peut être envisagée pour permettre le transport *in vivo* de médicaments, enzymes ou traceurs. L'utilisation de différents blocs pourrait, de plus, permettre la création de nanoassemblages polymères « intelligents » capable de répondre à différents stimuli (pH, température, lumière, champ magnétique …) et ainsi délivrer un contenu dans des zones spécifiques, ou amorcer des réactions en chaîne dans le cas de nanocompartiments catalytiques dans des synthosomes.[1]
En nanoélectronique, les copolymères à blocs oligosaccharidiques autoassemblé, notamment de maltoheptaose, ont également présenté des propriétés diélectriques intéressantes pour la création de semi-conducteurs organiques. Leur capacité à stocker des charges électriques pourrait, par exemple, permettre l'utilisation de ces matériaux verts dans des dispositifs électroniques de pointe, comme des périphériques de stockage utilisant des transistors à effet de champ organiques.[2]
D'autres utilisations en tant qu'émulsifiants ou stabilisants dans la formulation de produits cosmétiques, agroalimentaires ou pharmaceutiques[3] peuvent également être envisagées, tout comme la formation d'aérogels pour divers champs d'application[4].

Pour permettre l'utilisation de ces copolymères dans des domaines comme le textile, l'agroalimentaire, la pharmacie ou les cosmétiques, ainsi que dans une optique de

développement durable, ils devront être non-toxiques, biocompatibles et biodégradables. C'est pourquoi la réaction de polymérisation choisie, pour permettre la croissance des chaînes bloc par bloc, est la cycloaddition 1,3-dipolaire, très souvent utilisée pour la synthèse de biomolécules et biotraceurs pour le domaine médical.[5]
Des polymérisations par cycloadditions 1,3-dipolaires, avec ou sans catalyse métallique, seront réalisées chez nos partenaires du laboratoire de l'IMP de Lyon. Différents copolymères seront produits en fonction des monomères choisis. Les propriétés, et donc les utilisations, de ces copolymères dépendront donc des monomères oligosaccharidiques utilisés lors de leurs formations. Des modifications post-polymérisation pourront également être effectuées par *N*-alkylation des poly(1,2,3-triazole) pour donner les poly(1,2,3-triazolium) correspondants. Des dérivés d'amidon, portant des triazoliums en C-6, ayant montré des propriétés antifongiques[6–8] et antibactériennes[6,9], il serait intéressant d'étudier ces propriétés sur des triazoliums inclus dans la chaîne principale. L'échange d'anions avec des sels biosourcés sera un moyen supplémentaire de fournir des matériaux hautement fonctionnels avec des structures et des propriétés originales (Figure 2).

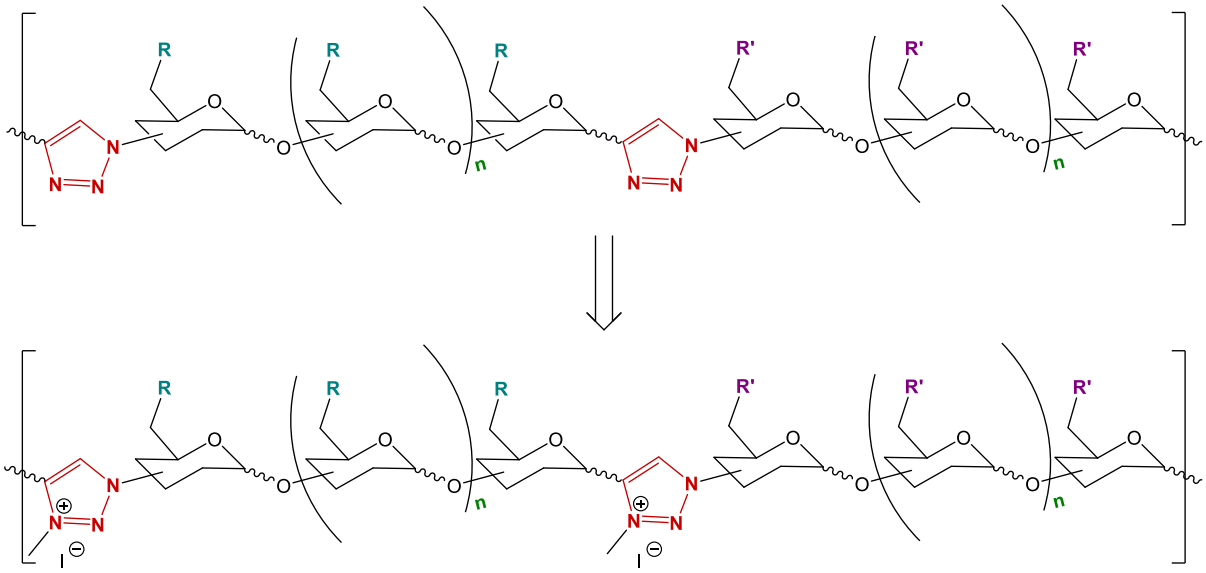


Figure 2. Exemple de polymère et de modification post-polymérisation pouvant être obtenu

Les propriétés de ces nouveaux biomatériaux seront testées chez notre partenaire Armines-CEMEF MINES ParisTech (Nice Sophia Antipolis). Après une caractérisation approfondie, ils essayeront de mettre en relation la structure des copolymères multiblocs obtenus avec leurs propriétés physico-chimiques, en solution comme en masse, ainsi que leurs propriétés mécaniques et de mise en forme. L'étude de ces différentes propriétés permettra d'évaluer les performances de ces divers matériaux dans des les applications
Des essais d'augmentation d'échelle de production pour les copolymères les plus prometteurs seront ensuite mis en œuvre, en utilisant des voies vertes pour la synthèse et la fonctionnalisation des monomères.
La thèse, présentée dans ce manuscrit, porte sur la synthèse des monomères oligosaccharidiques.

Plusieurs critères devront être respectés pour permettre un maximum de contrôle sur les propriétés des polymères obtenus suite aux cycloadditions 1,3-dipolaire.
En premier lieu, les oligosaccharides devront être linéaires et présenter une fonction polymérisable à chaque extrémité. Celles-ci devront être identiques pour un même monomère. Nous devrons donc synthétiser deux types de monomères : des monomères portant deux azotures d'une part et des monomères portant deux alcynes d'autre part. Nous devrions ainsi obtenir des polymères purement linéaires avec un enchaînement périodique et régulier des blocs, une fois les monomères fonctionnalisés.

Pour pouvoir exercer un meilleur contrôle sur les propriétés des polymères, les monomères oligosaccharidiques devront également présenter un nombre d'unités de sucre, ou degré de polymérisation (DP), fixe. Ceci permet en effet de contrôler le nombre de groupements fonctionnels par blocs, ces derniers devant être greffés spécifiquement sur les positions primaires des sucres.
Enfin, la synthèse des monomères oligosaccharidiques devra être optimisée pour permettre une production la plus rapide et aisée possible de ces monomères, à une échelle de l'ordre du gramme (Figure 3).

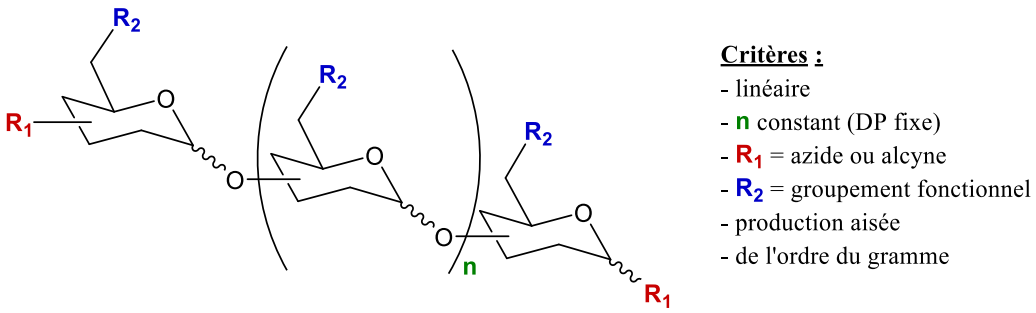


Figure 3. Résumé des différents critères à respecter pour l'obtention des monomères oligosaccharides

Dans ce manuscrit, nous étudierons tout d'abord, dans un premier chapitre de l'Étude bibliographique, les différentes méthodes d'obtention d'oligosaccharides linéaires de DP fixe décrites dans la littérature. La comparaison de ces différentes méthodes nous permettra de choisir la méthode de production la plus adaptée pour notre projet. Dans un second chapitre de l'Étude bibliographique, nous verrons comment fonctionnaliser ces oligosaccharides pour obtenir les différents monomères attendus. Nous verrons donc comment greffer deux azotures ou deux alcynes à chacune de leurs extrémités, puis comment fonctionnaliser les positions primaires par oxydation ou acylation.

Ensuite nous décrirons, dans un premier chapitre de la partie Résultats et discussion, une première tentative d'obtention des différents monomères par acétolyse des cyclodextrines. Pour permettre une production plus aisée des monomères, nous développerons, dans un second chapitre, notre propre technique d'ouverture des cyclodextrines. Par la suite, nous verrons comment obtenir les différents monomères souhaités, suite à l'ouverture des cyclodextrines à l'aide de notre nouvelle technique. Nous comparerons alors les résultats obtenus par acétolyse ou à l'aide de notre ouverture et nous fonctionnaliserons les positions primaires des monomères oligosaccharidiques obtenus. Un dernier chapitre sera consacré à la présentation des résultats obtenus lors des premiers essais de polymérisation par cycloaddition 1,3-dipolaire à l'IMP de Lyon.
Enfin, les différentes synthèses et les caractéristiques des composés obtenus seront décrites en partie expérimentale.

Étude bibliographique

I. Méthodes d'obtention d'oligosaccharides linéaires

Nos travaux nécessitent l'obtention d'oligosaccharides avec des caractéristiques précises. Ils doivent être linéaires, de DP fixe et doivent pouvoir être produits le plus aisément possible, à une échelle de l'ordre du gramme.
Nous verrons donc, dans ce chapitre, les différentes possibilités qui s'offrent à nous pour la production d'oligosaccharides. Nous verrons, tout d'abord, comment les obtenir à partir de sources naturelles, puis par polymérisation de mono ou disaccharides et enfin, par ouverture d'oligosaccharides cycliques, comme les cyclodextrines.
La meilleure méthode pour l'obtention d'oligosaccharides répondant à nos critères sera ensuite utilisée dans nos travaux.

I.1. Sources naturelles d'oligosaccharides

I.1.a Extraction directe d'oligosaccharides

De nombreux oligosaccharides peuvent être trouvés à l'état naturel. C'est le cas, par exemple, des oligosaccharides non digestibles, c'est-à-dire des oligosaccharides qui ne peuvent être digérés dans l'intestin grêle, mais qui sont dégradés par la flore intestinale du colon.[10]
Ces oligosaccharides sont très recherchés dans les domaines de l'agroalimentaire et de la santé. En effet, ces prébiotiques permettent, entre autres, de faciliter l'assimilation des sucres lents, des minéraux et de favoriser l'épanouissement de la flore intestinale et du système immunitaire.[10]

Des oligosaccharides de DP 2 à 5 sont présents dans de nombreux produits naturels comme le lait, le miel, les fruits et de nombreux autres végétaux. Leurs concentrations varient entre 0,3 et 6% en masse dans ces produits frais, mais peuvent atteindre 5 à 10% dans les salsifis et la chicorée et jusqu'à 20% dans les topinambours et les poires de terre (Yacón). [11]
D'autres oligosaccharides peuvent également être générés pendant la transformation des aliments, notamment lors de procédés impliquant une fermentation (levée du pain, fabrication de la bière, de la sauce soja ou du fromage …).[11]

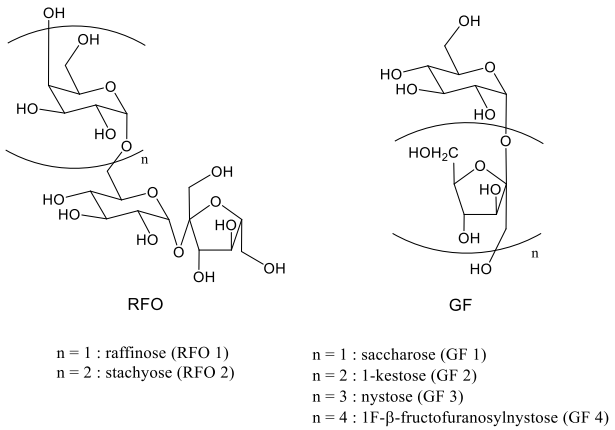


Figure 4. Familles d'oligosaccharides RFO et GF

Ces oligosaccharides peuvent être extraits à l'aide de mélanges eau-alcools[12,13], par filtration de solutions à l'aide de membranes[14] ou par extraction assistée par ultrasons[15] (Tableau 1).
Les oligosaccharides extraits par ces techniques sont généralement les fructooligosaccharides (GF) et les oligosaccharides de la famille du raffinose (RFO) (Figure 4).

Ils sont récupérés sous forme de mélanges de qualité alimentaire comprenant des degrés de polymérisation différents ainsi que des impuretés (monosaccharides, lipides ou peptides).[13–16] Ils ne sont utilisés qu'en tant qu'additifs alimentaires.

Tableau 1. Comparaison entre extraction classique et assistée par ultrasons

Méthode		Extraction[12]	Filtration[14]		Ultrasons[15]	
			OI et UF	NF et UF		
Solvant		eau + MeOH ou EtOH à 0, 50 ou 80% (v/v)	eau		eau + MeOH ou EtOH entre 0 et 80% (v/v)	
T°C		20, 50 °C ou bp	25 °C		Entre 20 et 60°C	
Source de l'échantillon		farine de soja grillée farine de coton farine de pois mélange alimentaire	eau de cuisson de soja		ail topinambour poireau oignon échalote	brimbelle nectarine framboise pastèque
Mélange de glucides extraits	DP 2	saccharose (39%)	saccharose (28%)	saccharose (38%)	saccharose	
	DP 3	raffinose (18%)	raffinose (4%)	raffinose (5%)	raffinose	1-kestose
	DP 4	stachyose (27%)	stachyose (18%)	stachyose (25%)	stachyose	nystose
	DP 5	verbascose (12%)	/		1F-β-fructofuranosylnystose	
Impuretés		fructose (2%) glucose (2%)	fructose (<1%) protéines (10%) NaCl (21%) autre (19%)	fructose (<1%) protéines (9%) NaCl (4%) autre (18%)	fructose glucose	

(OI : d'osmose inverse, UF : ultrafiltration, NF : nanofiltration)

Ces procédés d'extraction sont généralement utilisés pour la valorisation des déchets agroalimentaires, lors de l'optimisation d'un procédé industriel.[17] Ainsi, le retraitement de l'eau de cuisson des graines de soja permet, par exemple, d'extraire et valoriser le saccharose, le raffinose et le stachyose. Ces oligosaccharides ont pu être extraits à l'aide d'une combinaison de membranes d'osmose inverse (OI) ou de nanofiltration (NF) et de membranes d'ultrafiltration (UF) avec un poids moléculaire seuil de 20 kDa (Figure 5).[14,16]

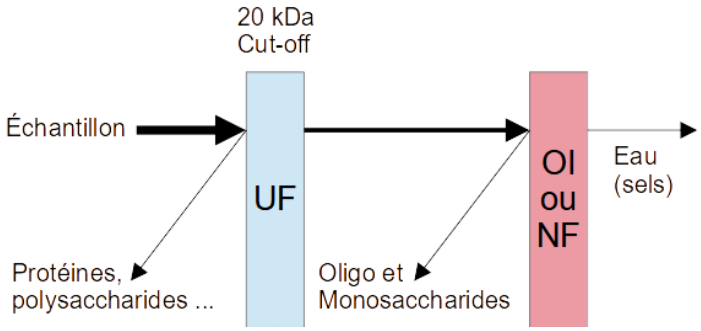


Figure 5. Diagramme schématique d'un montage OI/NF et UF[14]

Cependant, la plupart des oligosaccharides, produits à grande échelle, proviennent de la dépolymérisation *in situ* de polysaccharides préalablement extraits ou de la polymérisation de mono- ou disaccharides, par voie chimique ou par voie enzymatique.[11,16]

I.1.b Dépolymérisation des polysaccharides naturels

Selon de Moura et coll. l'hydrolyse des polysaccharides est la méthode la plus simple, la moins couteuse et la plus reproductible à l'échelle industrielle pour l'obtention d'oligosaccharides.[18]
Par cette technique, peuvent être produits de nombreux oligosaccharides tels que, par exemple, des arabinoxylooligosaccharides, fructooligosaccharides, xylooligosaccharides, maltooligosaccharides, pecticoligosaccharides, chitinoligosaccharides …
Cette méthode requiert tout d'abord l'extraction des polysaccharides, qui seront par la suite dépolymérisés par voie chimique[19–21], physique (hydrothermique)[22,23] ou enzymatique[24,25].
La dépolymérisation par voie chimique nécessite l'utilisation d'un acide de Brønsted (HCl[20,21], H_2SO_4[19] …) ou d'une résine cationique[20] H^+ pour permettre l'hydrolyse en milieu aqueux du polysaccharide. Cette dernière peut être accélérée par chauffage classique[19–21] ou par l'utilisation de micro-ondes (Figure 6)[21].

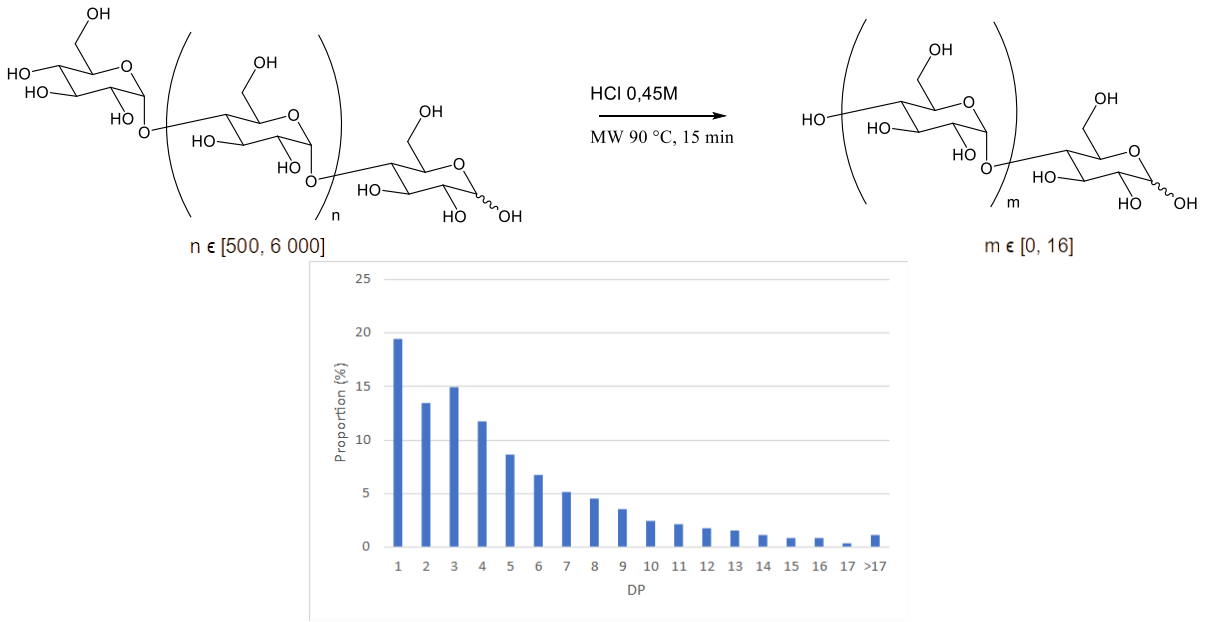


Figure 6. Distribution de DP obtenue après dépolymérisation de l'amylose au micro-ondes en milieu acide[21]

La dépolymérisation hydrothermique, quant à elle consiste à chauffer sous pression une solution aqueuse de matériau brut (comme des rafles de maïs ou de la pulpe de betterave à sucre) entre 130 et 230°C.[22] Ce chauffage peut aussi bien être réalisé par voie thermique classique, que par micro-onde[26].
À ces températures, des ions hydroniums sont générés par auto-ionisation de l'eau, ou par ionisation d'espèces acides présentes dans le milieu, généralement uroniques ou acétiques.
Ces ions hydroniums permettent ensuite la dépolymérisation des polysaccharides en oligosaccharides.
Il est possible d'obtenir, par ce traitement et sans ajout d'autres réactifs, des mélanges d'oligosaccharides de différents DP en fonction du matériau brut et de la température de travail utilisée.[23]
D'autres méthodes de dépolymérisation physique ont également été appliquées à la production d'oligosaccharides comme l'ultrasonication, l'utilisation de rayonnements gamma ou ultraviolets et la microfluidisation dynamique à haute pression, cette dernière consistant à faire rentrer en collision deux jets d'un fluide à haute pression.[18]

Enfin, la dépolymérisation enzymatique permet d'obtenir des mélanges d'oligosaccharides plus uniformes en plus grande quantité. D'après Michaud et coll.[27], cette méthode serait le meilleur choix pour la production d'oligosaccharides à échelle industrielle.
Les enzymes peuvent être hautement régio et stéréosélectives, la production d'un oligosaccharide donné demandera une enzyme spécifique capable de réagir avec un substrat précis (Tableau 2).

Tableau 2. Exemples de productions d'oligosaccharides par hydrolyses enzymatiques[24,27–32]

Oligosaccharide	DP	Matériau brut	Enzyme	Microorganisme	Publication
Fructooligo-saccharides	/	inuline (Yacon)	inulinases	K. marxianus var. bulgaricus	Contiero et coll. (2005)[28]
Maltooligo-saccharides	/	amidon	α-amylases	/	Michaud et coll. (2006)[27]
Isomaltooligo-saccharides	1 à 6	amidon (Maïs)	α,β-amylases et α-glucosidases	/	Mitsuoka et coll. (1988)[29]
Cyclodextrines	6 à 8	amidon (Sagou)	cyclodextrin glycosyltransferase	Bacillus sp.	Lertsiri et coll. (2004)[24]
Chitinooligo-saccharides	/	chitine (crevettes)	chitinase	Lecanicillium fungicola	Shirai et coll. (2006)[30]
Pecticoligo-saccharides	2 à 8	pectine (betterave)	Pectin lyase	Aspergillus nidulans	Meyer et coll. (2011)[31]
			β-Galactosidase-1[a]	Aspergillus niger	
			β-Galactosidase-2[a]	Kluyveromyces lactis	
			β-Galactanase[a]	Aspergillus niger	
			α-Arabinofuranosidase[a]	Aspergillus aculeatus	
			α-Arabinanase[a]	Aspergillus aculeatus	
			RGI lyase	Bacillus licheniformis	
Xylooligo-saccharides	/	xylan (avoine)	Endo-1,4-β-xylanase et β-xylosidase	*Pleurotus* sp. BCCB068	Menezes et coll. (2009)[32]
				Pleurotus tailandia	

/ = non précisé
[a] pour la dégradation des chaînes latérales de la pectine

Cette méthode de production d'oligosaccharides présente néanmoins de nombreux inconvénients.
Le rendement et la qualité du produit sont liés à l'activité de l'enzyme qui elle-même dépend du pH, de la température et de la composition du milieu. Un contrôle strict de ces propriétés est donc nécessaire.[28]
Pour contrôler le pH, l'hydrolyse enzymatique s'effectue généralement en milieu tamponné, les sels présents peuvent donc nuire à la pureté du produit final.[21]
De plus, en fin de réaction, les microorganismes, utilisés pour produire les enzymes nécessaires à la dépolymérisation, doivent également être éliminés, ce qui nécessite des étapes de concentration et d'isolation supplémentaires, comparé aux autres méthodes de production.[18]
Pour ces raisons, l'hydrolyse enzymatique peut parfois être plus couteuse que les autres en fonction de l'oligosaccharide désiré.

Quelle que soit la méthode de dépolymérisation utilisée, le plus couramment, les oligosaccharides produits par ces moyens ne présentent qu'une qualité alimentaire. Les impuretés présentes dans les mélanges obtenus sont constituées de polysaccharides du matériau originel, de monosaccharides, ainsi qu'une petite fraction d'autres biomolécules non-saccharidiques.[16,18]
Ils sont ensuite purifiés, lorsque cela est possible via des extractions successives[33], filtrations[34] ou utilisation de cultures fongiques pour dégrader spécifiquement les monosaccharides en fin de réaction[20].

De plus, des purifications chromatographiques ou par des membranes peuvent être utilisées pour obtenir des oligosaccharides de degrés de polymérisation spécifiques. Ces méthodes sont cependant peu utilisées, car onéreuses et difficiles à reproduire à l'échelle industrielle.[18]
Les oligosaccharides produits de cette manière sont donc majoritairement commercialisés sous forme de mélanges de chaînes de degrés de polymérisation différents. La distribution des chaînes et le degré de polymérisation moyen dépendent du polysaccharide de départ ainsi que des méthodes de dépolymérisation et de purification utilisés.[10,16,18]

La majorité des oligosaccharides produits selon ces méthodes sont destinés à être utilisés, encore une fois, en tant que compléments alimentaires.[10,16,18] En effet, leurs niveaux de pureté ne permettent pas d'autres applications, notamment dans le domaine des matériaux ou en biologie.[35]
Des oligosaccharides peuvent cependant être obtenus avec des niveaux de pureté plus élevés par polymérisation de mono ou de disaccharides.[35]

I.2. Polymérisation de mono ou disaccharides

Selon Krasnova et Wong[35], l'isolation de glucides naturels homogènes à grande échelle est difficile, car la biosynthèse d'oligosaccharides *in vivo* dépend de nombreux facteurs génétiques et environnementaux difficiles à contrôler.
Notons que des méthodes d'extractions semi-synthétiques ont pu être développées pour permettre d'iolser spécifiquement certains oligosaccharides, comme le sialylglycopeptide (SGP), un glycane biantennaire complexe, à partir d'œufs de poules ; ou des glycanes de mannose branché (comme $Man_9GlcNAc$) à partir de farine de soja.[36] Il est ainsi possible d'isoler 8 mg de SGP par œuf de poule[37], ou 12 mg de $Man_9GlcNAc$ à partir de 500 g de farine de soja.[38] Une étude plus récente a également permis d'isoler 320 mg de 17 N-glycanes différents (homogènes à plus de 95%), à partir d'un kilo de protéines de soja (soit environ 4 kg de farine de soja).[39]
Pour ces cas spécifiques, l'extraction semi-synthétique des oligosaccharides est plus efficace que la synthèse totale, bien qu'elle nécessite de grandes quantités de matières premières, qui sont d'ailleurs ici des denrées alimentaires.[38] Des méthodes de synthèses chimique et enzymatique *in vitro* seraient toutefois plus adaptées pour la préparation de nombreux autres échantillons homogènes et sans nécessiter autant de matières premières.[35]

La synthèse chimique est la méthode la plus ancienne, la plus développée, et permet l'obtention de presque n'importe quelle structure.
Elle consiste à faire réagir un donneur de glycosyle, un glucide comportant un groupe partant (LG) sur son carbone anomérique, et un accepteur par glycosylation à l'aide d'un promoteur. Suite au départ du LG du donneur de glycosyle par l'action du promoteur, l'accepteur réagit alors sur l'ion oxocarbénium ainsi formé pour créer une liaison glycosidique (Figure 7).

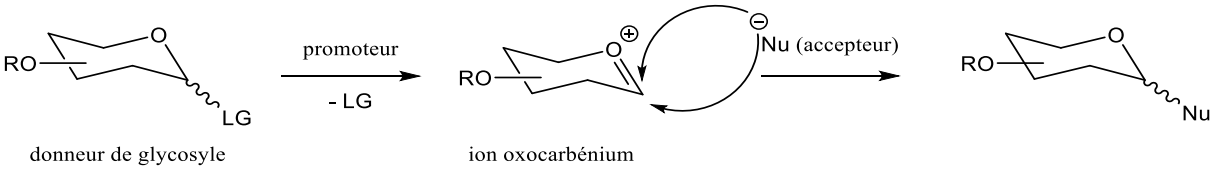


Figure 7. Représentation schématique d'une glycosylation chimique

I.2.a Productions par voies chimiques classiques d'oligosaccharides

Avant les années 80, la synthèse chimique était la principale, si ce n'est la seule, voie de production des oligosaccharides.[35] Cependant, celle-ci est soumise à de nombreuses limitations interdépendantes.
Elle doit, par exemple, permettre un contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité dans la formation des liaisons glycosidiques. Pour ce faire, une différenciation des différents hydroxyles à l'aide de protections orthogonales doit être effectuée. Elle permet de contrôler la régiosélectivité de la glycosylation et des modifications postérieures.
Cela implique donc de nombreuses étapes de protection et déprotection sélectives qui diminuent généralement l'efficacité et le rendement global de la synthèse.
Il faut également optimiser les conditions de réaction pour permettre la glycosylation de substrats comprenant de nombreux groupements fonctionnels encombrants.

Chaque hydroxyle ayant des réactivités différentes, que cela soit au sein même d'un sucre ou entre des sucres différents, il n'existe donc aucune méthode générale pour l'assemblage des sucres.
Il est cependant possible d'obtenir des oligosaccharides complexes par synthèse chimique.
Parmi les plus complexes, Ye et coll.[40] ont ainsi pu synthétiser un oligosaccharide de DP 92 avec un rendement global de l'ordre de 0,6% (sans compter les synthèses préalables des building-blocks).

Le point de départ pour la construction d'un assemblage de ce type est le contrôle stéréochimique lors de la formation des liaisons glycosidiques. La manière la plus simple pour permettre un tel contrôle est l'assistance anchimérique, qui passe par l'introduction d'un groupement participant (PG). Ce dernier permettra, par son intervention, d'orienter l'attaque du nucléophile et donc celle de la liaison ainsi formée. Le plus couramment, un ester en C-2 sera utilisé en tant que PG. Suite au départ du LG en C-1, il formera un intermédiaire cyclique 1,2-*cis* avec l'oxocarbénium, favorisant les attaques nucléophiles de l'autre côté et amenant donc à la formation de liaisons glycosidiques 1,2-*trans*.[41]
Il est donc aisé d'obtenir des β-D-glucosides et des α-D-mannosides, grâce à l'assistance anchimérique d'un groupement ester en C-2 (Figure 8).

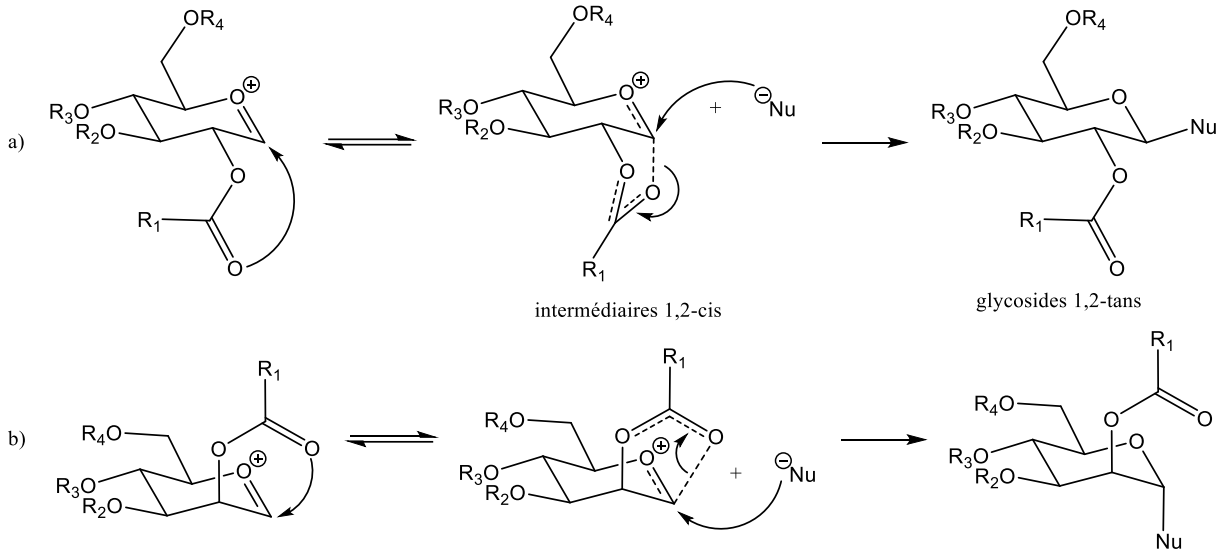


Figure 8. Assistances anchimériques, formation de a) β-glucoside et b) α-mannoside

S'il est impossible d'introduire un PG en C-2, ou que le groupement en C-2 est non participant (N_3, OBn, OMe …), l'orientation de la liaison glycosidique sera conditionnée par l'effet anomère. L'obtention de liaisons 1,2-*cis* peut donc être favorisée par ce biais, par exemple, dans le cas d'un D-glucose. Elle serait toutefois défavorisée dans le cas d'un D-Mannose. De plus, cet effet étant relativement faible, il peut amener à la formation d'un mélange d'isomères (Figure 9).

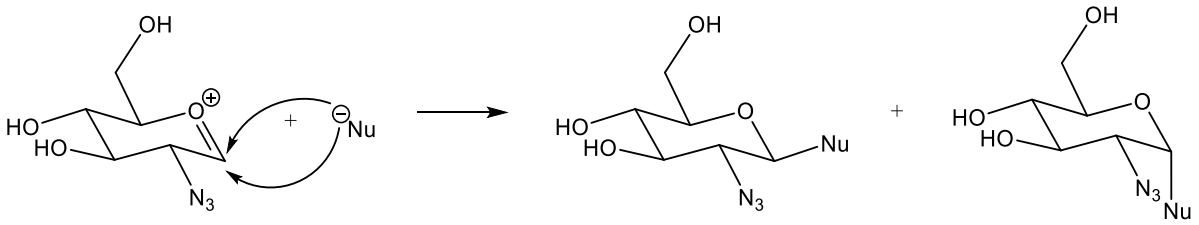


Figure 9. Formation d'anomères α et β par absence de PG

C'est pourquoi la formation spécifique de liaisons 1,2-*cis*-glycosidiques ainsi que la formation de glucides à l'aide de 2-deoxysaccharides, comme des analogues de la digitoxine ou de chromomycin A_3, représentent un réel problème en synthèse par voie chimique.[42]
Pour pallier ce problème, il est possible d'introduire et d'utiliser un groupement participant sur une autre position qu'en C-2. L'introduction d'un acétate en C-3 d'un donneur de D-glucosyle peut, par exemple, permettre d'accroître légèrement la sélectivité pour la formation d'un α-D-glucoside (Schéma 1).

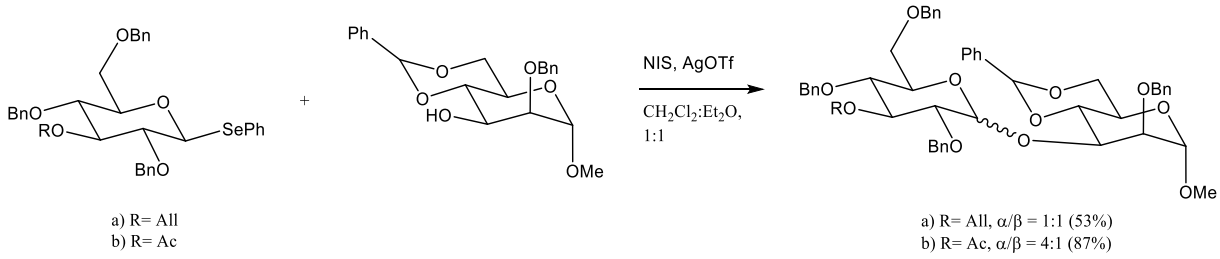


Schéma 1. Glycosylation b) avec et a) sans effet d'assistance à distance du groupement en C-3[43]

Cependant, ce type de contrôle à distance ne donne pas la même sélectivité qu'avec un groupement participant en C-2, et donc de moins bons résultats en général.[43]

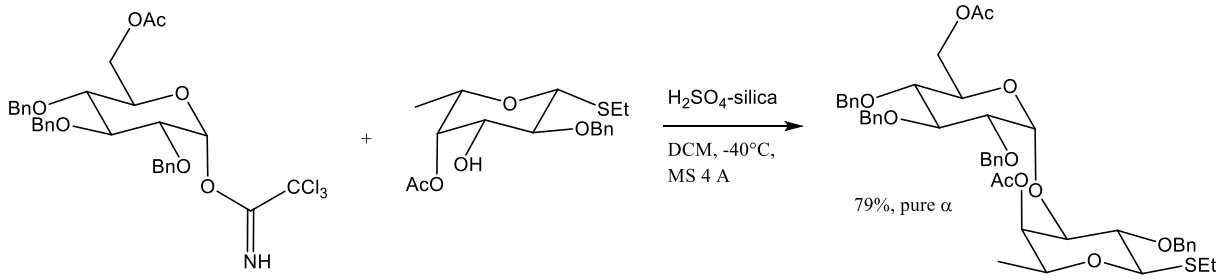


Schéma 2. Glucosylation α-spécifique stéréocontrôlée à distance par action d'un acétate en C-6[43]

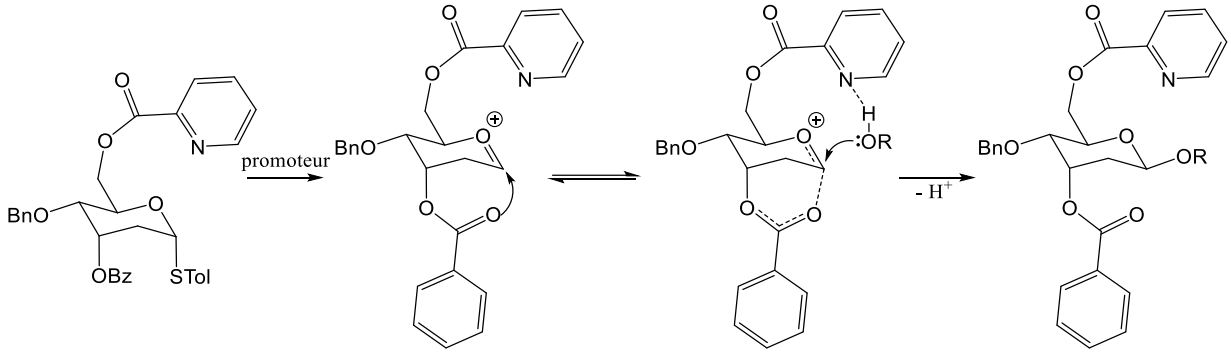


Figure 10. Glycosylation stéréocontrôlée à distance par l'action concertée de PG[43]

Des donneurs spécifiquement conçus avec des groupements esters participants à distance, comme un acétate en C-6, ont cependant pu donner de bons résultats de sélectivité pour des α-gluco (Schéma 2) et galactosylations. Ces cas restent malgré tout très spécifiques.[43]
Il est également possible d'utiliser l'action concertée de plusieurs groupements à distance pour orienter l'attaque du nucléophile (Figure 10).

Il existe également d'autres moyens pour permettre un meilleur contrôle sur la stéréochimie lors d'une glycosylation, comme la livraison intramoléculaire d'aglycone (Intramolecular Aglycon Delivery, IAD).[44] Certains solvants sont également connus pour avoir un impact sur la stéréosélectivité des glycosylations. Ainsi, si les réactions dans l'acétonitrile produisent majoritairement des liaisons β[45,46], l'utilisation d'éthers comme le 1,4-dioxane, le THF ou le diéthyléther formeront préférentiellement des liaisons 1,2-*cis*.[46] Néanmoins, ces effets de solvant sont encore mal compris. Deux hypothèses ont été avancées pour tenter de les expliquer : l'hypothèse de la coordination avec le solvant[47] et l'hypothèse, plus récente, de la distribution des conformères et des contre-ions[48].

Bien que les sucres orthogonalement protégés soient toujours au centre de la synthèse par voie chimique, plusieurs méthodes ont été développées pour permettre la glycosylation de donneurs et accepteurs partiellement ou non-protégés.
Ces méthodes reposent sur l'utilisation de catalyseurs permettant de contrôler la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction par la formation de complexes.
Certaines reposent sur l'utilisation de catalyseurs organiques chiraux[49] ou organoborés[50]. Ces dernières utilisent la capacité du bore à former des complexes avec les 1,2 et 1,3-diols pour orienter la réaction (Schéma 3).[50–52]

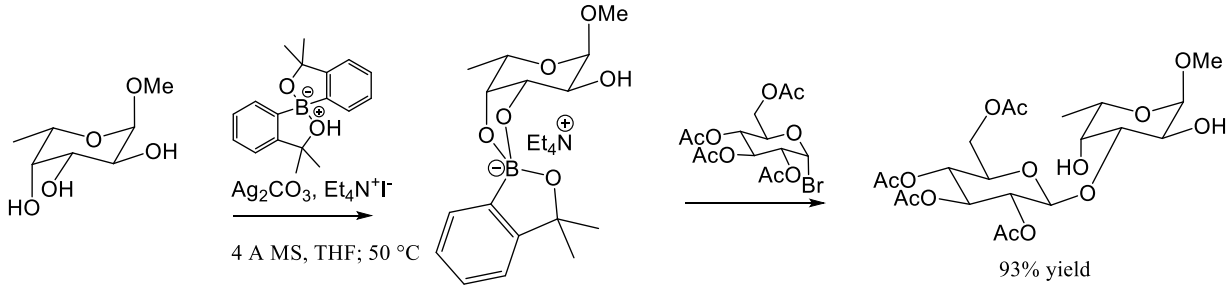


Schéma 3. Glycosylation régiosélectivement contrôlée par un catalyseur organoboré[50]

Suivant ce principe, Takahashi et coll.[51] proposèrent, en 2018, la glycosylation d'accepteurs complètement non-protégés en présence d'eau et d'un catalyseur au bore. En appliquant cette méthode, ils synthétisèrent un oligosaccharide d'α-glucane branché de DP 4 en 7 étapes avec un rendement global de l'ordre de 18% (sans compter la préparation des donneurs). Cette méthode nécessite cependant des donneurs protégés et doit donc inclure des étapes de déprotections et de purification intermédiaires, entre chaque glycosylation.[51]

I.2.b Synthèses one-pot d'oligosaccharides

D'autres méthodes permettent d'augmenter l'efficacité globale de la synthèse d'oligosaccharides en réduisant le nombre d'étapes intermédiaires, comme les procédures de glycosylation one-pot.[53–55]
Ces méthodes exploitent la différence de réactivité, entre les différents hydroxyles des accepteurs et les groupes partants des donneurs, pour contrôler l'addition successive des monosaccharides lors de la formation de la chaîne.
Ces synthèses sont généralement conçues pour permettre la croissance des chaînes de l'extrémité non-réductrice vers l'extrémité réductrice et reposent donc sur les propriétés des donneurs. L'exemple de la ciclamycin (Schéma 4) met en lumière cette approche avec 3 monosaccharides fonctionnalisés pour former un trisaccharide one-pot.

Elles permettent ainsi d'éliminer les étapes de préparation (protections et déprotections) et de purifications intermédiaires, mais nécessitent la préparation préalable de monomères spécifiquement conçus pour permettre ces glycosylations séquentielles dans l'ordre attendu.[53–55]

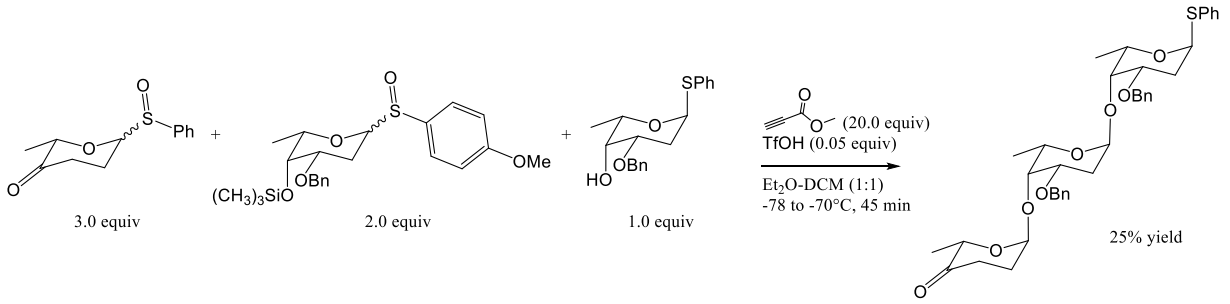


Schéma 4. Synthèse one-pot du trisaccharide composant la Ciclamycin[54]

Pour simplifier la conception de ces monomères et transformer ces synthèses one-pot, très spécialisées en chimie des sucres, en opérations de routine, une synthèse one-pot programmable (POPS) a été développée par Wong et coll.[56] Cette méthode permet, à partir d'une base de donnée de 150 building-blocks thioglycosides et des prédictions sur 50 000 autres à l'aide d'une IA[57], de construire de nombreux oligosaccharides avec les meilleurs partenaires de couplage et des conditions de réaction adaptées[58–60] Elle reste cependant soumise à la disponibilité et à la réactivité des building-block thioglycosides.

I.2.c Synthèses d'oligosaccharides sur support solide et automatisées

Pour augmenter l'efficacité d'une glycosylation avec un donneur ayant une faible réactivité, une solution consiste à augmenter la quantité de donneur introduite dans le milieu.[35,61] Cette méthode peut cependant se révéler problématique lors de la purification, à moins de greffer le substrat sur un support solide. Dans ce cas, le produit peut être facilement isolé par simple filtration, et les impuretés éliminées par rinçage, une fois la réaction terminée.[61]
Pour permettre au donneur d'être introduit en large excès, le substrat greffé sur le support solide sera l'accepteur. La croissance de la chaîne s'opérera donc de l'extrémité réductrice à l'extrémité non-réductrice.

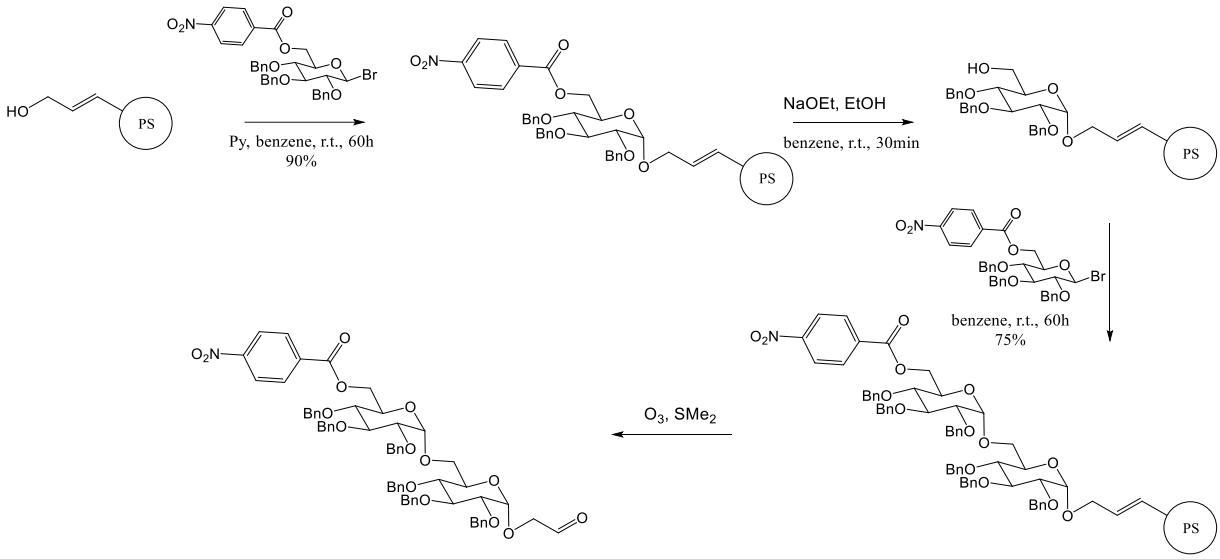


Schéma 5. Synthèse d'un disaccharide sur support solide par Frechet et Schuerch[61]

S'inspirant des synthèses de polypeptides ou des polynucléotides sur support solide, Frechet et Schuerch[61] développèrent en 1970 la première synthèse d'oligosaccharides sur support solide. Ils réussirent ainsi à synthétiser un disaccharide de glucopyranosides liés en α-(1→6), à partir de bromure de 2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-*p*-nitrobenzoyl-β-D-glucopyranoside, par greffage sur des billes de polystyrène (Schéma 5).
Une fois la synthèse terminée, l'oligosaccharide est clivé du support solide par ozonolyse.
Cette méthode présente, entre autres avantages, d'éliminer les étapes de purification intermédiaires, ce qui permet donc d'automatiser le procédé.[35,62]

C'est en 2001 que Seeberger et coll.[63] publient les prémices de ce qui reste à ce jour, selon Krasnova et Wong[35], la technologie la plus avancée pour la production d'oligosaccharide : l'assemblage de glucides automatisé[64] (AGA). Dans cette publication, Seeberger et coll. proposent de modifier une machine initialement prévue pour la synthèse automatique de peptides, pour permettre la construction chimique automatisée de différents oligosaccharides. Tout comme pour la méthode de Schuerch et coll., l'accepteur de liaison glycosidique est relié à un support solide (Figure 11), à base de polystyrène, pour permettre la croissance de la chaîne de l'extrémité réductrice à l'extrémité non-réductrice. Cela permet, encore une fois, de pouvoir introduire le donneur en large excès, si les réactifs présentent une faible réactivité.
Le donneur de liaison glycosidique, quant à lui, doit être conçu selon deux principes. Dans un premier temps, il doit comporter un groupement participant en C-2, permettant l'orientation de la liaison glycosidique. Il doit également présenter un groupement protecteur aisément clivable sur l'hydroxyle qui servira d'accepteur pour le building-block suivant.

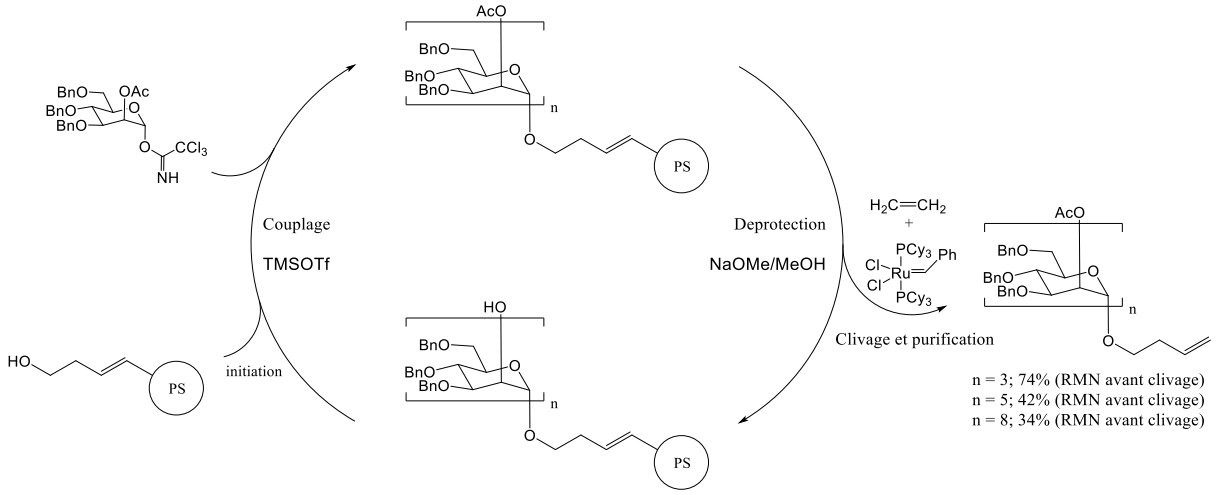


Figure 11. Synthèse automatisée sur support solide d'α-(1→2)-mannosides[63]

Une fois la croissance de la chaîne terminée, l'oligosaccharide est clivé de son support via une réaction de métathèse des oléfines (Figure 11).

Grâce à cette technique, ils réussirent alors à synthétiser différents oligosaccharides. Ils commencèrent par synthétiser des α-(1→2)-mannosides, avec des donneurs trichloroacétimidates, comportant des acétates en tant que groupements participants et temporaires. Ils obtinrent des oligosaccharides de DP 5 avec 74% de rendement, de DP 7 à 42% et de DP 10 à 34% (sans compter la synthèse des monomères, Figure 11). Il s'agit cependant de rendements déterminés par RMN, avant clivage du support.[63]
Par la suite, ils synthétisèrent des β-glucanes branchés, éliciteur de phytoalexine, dans le but de comparer leur méthode à celles déjà utilisées pour la synthèse de ces composés en solution[65] et sur support solide[66]. Ils utilisèrent des phosphates de glycosyles en donneur, des groupements ester de levulinoyle en tant que groupements temporaires et des esters de pivaloyle en groupement participant (Figure 12). Ils produisirent ainsi des DP 6 et 12 avec des rendements de 80% et 50% (sans compter la synthèse des monomères), déterminés par HPLC, là où de précédents travaux obtenaient des rendements globaux de l'ordre de 10 et 20% respectivement en solution[65] et sur support solide[66].

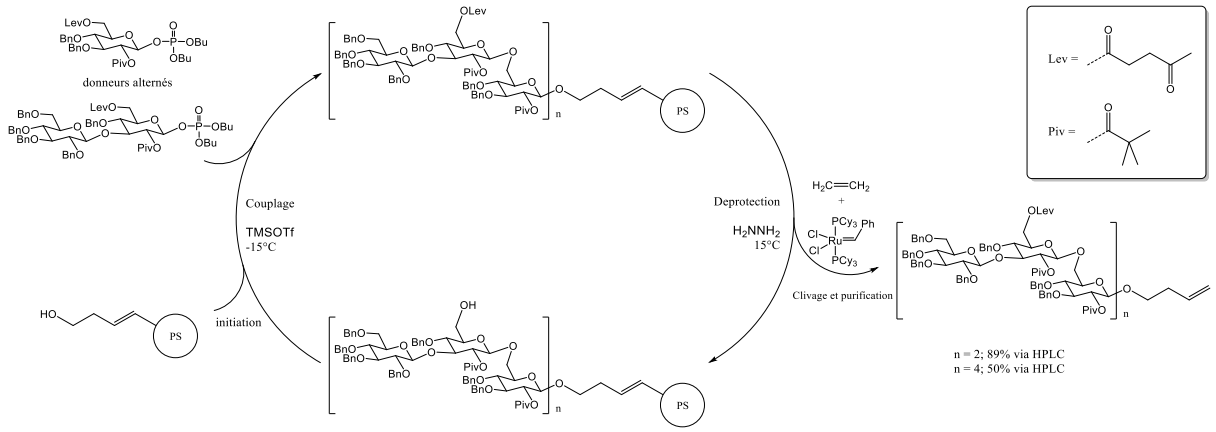


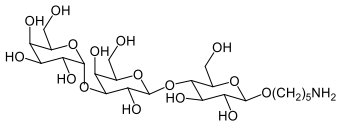
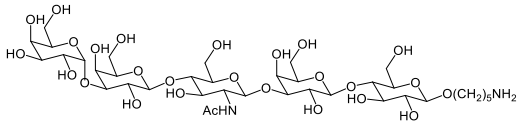
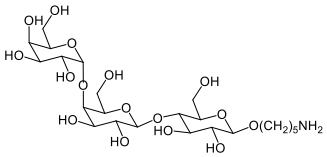
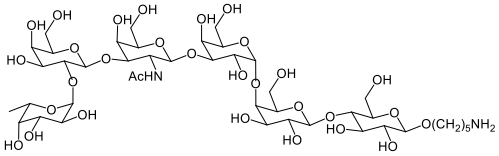
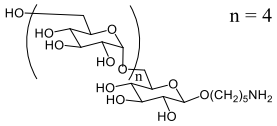
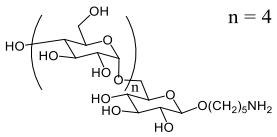
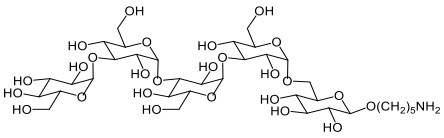
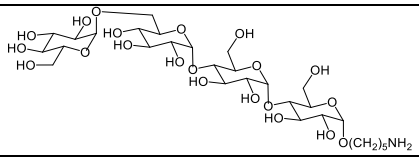
Figure 12. Synthèse par support solide d'éliciteurs de phytoalexine

Pour prouver l'applicabilité de leur méthode pour la construction d'oligosaccharides complexes, ils produisirent un troisième oligosaccharide mixte de mannose, glucosamine et galactose. Cette synthèse, mettant en jeu différents groupements donneurs, participants et

temporaires leur permit de récupérer un DP 3 à 60% de rendement global en HPLC (37% de rendement global post-déprotection).[63]

Le succès de cette première étude leur permit de créer le premier synthétiseur AGA commercial entièrement automatisé : Glyconeer 2.1[64]. Dans cette machine, les building-blocks utilisés contiennent, pour la plupart, un groupement temporaire Fmoc sur l'hydroxyle qui deviendra l'accepteur de glycosyl suivant. Celui-ci permet de suivre l'efficacité de la synthèse par UV, à l'aide de traces de dibenzofulvène formé lors de la déprotection du Fmoc à chaque glycosylation. Cette déprotection est généralement effectuée en conditions basiques par l'action d'une base azotée (pipéridine, triéthylamine …) à 20% dans le DMF et à température ambiante pendant quelques minutes.[64,67]
Il est maintenant possible de produire, grâce à AGA et Glyconeer 2.1, des oligosaccharides complexes, à partir d'une bibliothèque de building-blocks en pleine expansion. La polyvalence de cette méthode a d'ailleurs été démontrée avec la synthèse de nombreux glucides (Tableau 3).

Tableau 3. Exemples d'oligosaccharides produits, grâce à AGA, via Glyconeer 2.1

Composé	Rendement	Nb Étapes	Qté isolée	Publi
	20%	8	2,5 mg	Seeberger et coll. 2016[68]
	16%	12	4,1 mg	
	21%	7	3,3 mg	
	16%	13	2,9 mg	
	11%	9	2,6 mg	
	3%	13	0,8 mg	
	4%	13	0,9 mg	
	8%	12	1,9 mg	

		7%	10	1,2 mg	
	n = 3	74%[a]	10	/	Seeberger et coll. 2001[63]
	n = 5	42%[a]	14		
	n = 8	34%[a]	20		
	n = 2	50%[b]	17		
	n = 4	89%[b]	9		
		37%[b]	10		
		13%	16	/	Seeberger et coll. 2015[64]
		8%	16		
		21%	14	5,3 mg	Seeberger et coll. 2017[67]
		13%	20	3,1 mg	
		12%	8	1,7 mg	

[a] déterminé avant clivage du support par RMN
[b] déterminé par HPLC, non isolé

Cependant, les quantités produites par Glyconeer 2.1, de l'ordre de quelques milligrammes, limitent les utilisations des oligomères produits.[67] Il est également nécessaire, pour cette méthode, de concevoir et synthétiser au préalable des donneurs de glycosides avec des protections orthogonales spécifiques. Ces synthèses peuvent se révéler ardues, avec de faibles rendements. De plus, certaines glycosylations comme les β-mannosidations, ainsi que la stabilité de certaines fonctions, comme les sulfates, restent encore un obstacle à l'AGA.[69]

Une autre méthode de synthèse automatisée sur support solide consiste à greffer l'accepteur par amidation sur les amines d'une résine TentaGel® dans une colonne HPLC. Les différents donneurs sont ensuite injectés sous pression dans la colonne, en flux continu et à des débits variants entre 0,5 et 1 $mL.min^{-1}$. La réaction est suivie à l'aide du détecteur UV de l'HPLC. Cette synthèse automatisée d'oligosaccharide, assistée par HPLC, développée par Demchenko et coll.[70], leur a permis, entre autres, de synthétiser 33 mg d'un pentasaccharide, de 4 glucoses liés en β-(1→6) et d'un galactose terminal lié en β-(1→4), avec 67% de rendement (sans compter les synthèses des building-blocks).

Bien évidemment, il existe de nombreuses autres synthèses automatisées et toutes ne requièrent pas nécessairement l'utilisation d'un support solide.[62,71]
L'utilisation de PG, comme nous l'avons vu en *I.2.a*, est particulièrement adaptée pour la synthèse automatisée, car les protections et les déprotections par les esters les plus courants sont aisées. Grâce à des donneurs spécifiquement conçus, Seeberger et coll.[68] réussirent ainsi à synthétiser, de manière automatique, des oligosaccharides complexes de DP 3 à 6. Ces oligosaccharides, composés de glucoses et de galactoses reliés par différentes liaisons glycosidiques, pouvaient être obtenus, après HPLC, avec des rendements compris entre 30 et 50%.[68] Ces méthodes nécessitent l'utilisation de protections et déprotections sélectives, basées sur les différences de réactivités intrinsèques des groupements hydroxyles.[72,73]
Nous pouvons également citer celle de Takahashi et coll.[74] qui, à l'aide d'un synthétiseur manuel Quest-210, réussirent à synthétiser 72 trisaccharides différents, par glycosylations one-pot, avec des rendements entre 63 et 99%.
Jaipuri et Pohl[75] ont également créé une méthode de synthèse automatisée en solution à l'aide d'amorces marquées au fluor. Ce marquage permet de simplifier la purification du produit, entre chaque glycosylation, par extraction sur phase solide fluorée (fluorous solid phase extraction, FSPE). À l'aide de ce système, ils synthétisèrent plusieurs oligomannosides, linéaires comme branchés, dont un DP 5 avec 61% de rendement global.
Enfin, Nokami et coll.[76] développèrent une synthèse électrochimique automatisée, permettant la synthèse d'α-(1→6)oligoglucosamines linéaires de DP 3, 4, 5 et 6, avec des rendements isolés respectifs de 69, 52, 31 et 15%. Contrairement aux autres exemples, celui-ci permet, cette fois, la croissance de la chaîne de l'extrémité non-réductrice vers l'extrémité réductrice.
Toutes ces synthèses ne permettent, cependant, la synthèse que de quelques dizaines de milligrammes de produits en une fois. De plus, les rendements des synthèses des building-blocks ne sont pas pris en compte dans le rendement global de la synthèse des oligosaccharides.

I.2.d Production d'oligosaccharides par voie enzymatique

Pour s'affranchir des problèmes liés à la protection orthogonale des monosaccharides et de la nécessité d'utiliser un GP ou un catalyseur pour contraindre l'orientation de la liaison glycosidique formée, la synthèse enzymatique d'oligosaccharides est étudiée depuis les années 80.[35]

Si l'utilisation des enzymes en chimie était autrefois limitée à celles que l'on pouvait isoler du vivant, le développement de deux technologies a permis de dépasser cette limite :

- l'ADN recombinant, une séquence d'ADN créée *in vitro* à partir de séquences provenant de différentes sources ;
- la réaction en chaîne par polymérase (PCR), qui permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité d'acide nucléique et d'une amorce spécifique.

Ces deux avancées majeures ont permis d'améliorer la capacité à surexprimer des enzymes avec des stabilités, activités et spécificités optimisées.[77]

La plupart du temps, les synthèses *in vitro* d'oligosaccharides font appel à des glycosyltransférases[78], des glycosidases[79–81] et des phosphorylases[82,83]. Il existe de nombreuses enzymes différentes, pour chacune de ces familles. Elles sont, de plus, spécifiques à un substrat ainsi qu'à une liaison glycosidique donnée.
Il donc possible de les utiliser de manière séquentielle comme dans les synthèses multienzymes en one pot (OPME).[84]

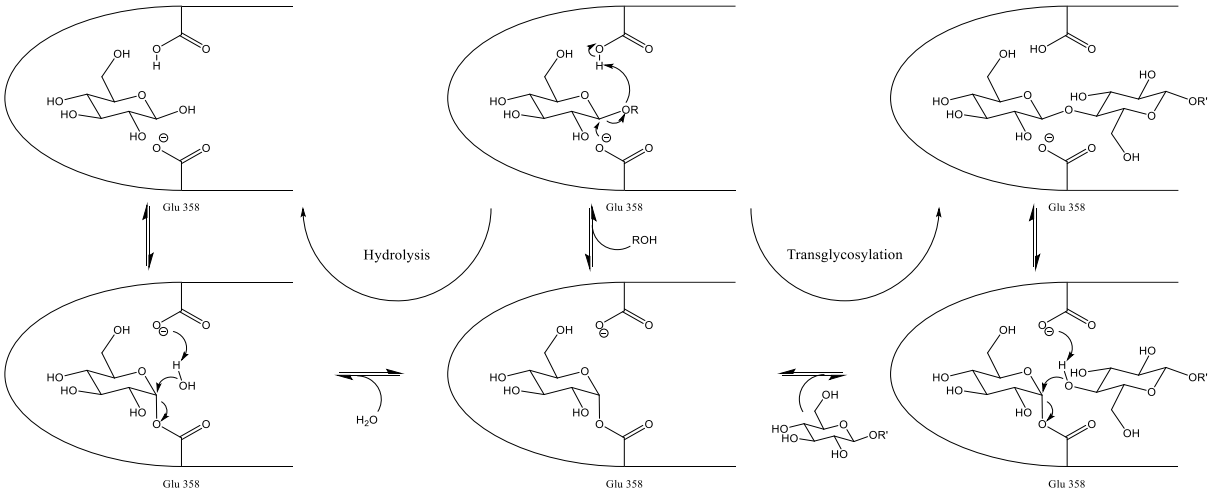


Figure 13. Mécanismes catalysés par une β-glucosidase d'Agrobacterium sp.[85]

In vivo, les glycosidases et les phosphorylases clivent les liaisons glycosidiques en libérant respectivement un sucre libre ou un glycoside-1-phosphate. Leur action principale consiste donc à hydrolyser les oligo- et polysaccharides et non à les former.
Cependant, la catalyse enzymatique est une réaction équilibrée, et c'est la réversibilité de ces transformations qui rend les glycosidases (Figure 13) et les phosphorylases utilisables pour la synthèse des glucides. Le rendement de formation des liaisons glycosidiques ne dépasse généralement pas 20-30% en raison de l'hydrolyse compétitive.[35,77]

Induire des transformations spécifiques au site actif de l'enzyme est une stratégie permettant de modifier son action et, potentiellement, augmenter le rendement de la transglycosylation.
Withers et coll.[85] créèrent ainsi la première glycosynthase en 1998, en mutant le résidu 358 d'une glycosidase, d'acide glutamique en alanine, pour inhiber l'activité hydrolytique de son site actif (Figure 14).

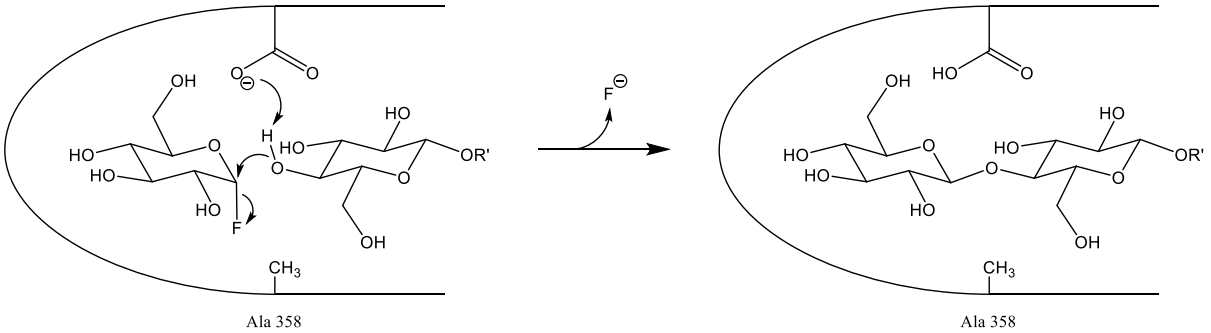


Figure 14. Mécanisme de transglycosylation par la glycosynthase AbGlu358Ala[85]

Grâce à cette glycosynthase, ils réussirent à produire des mélanges de di, tri et tétrasaccharides, liés en β-(1→4), avec des rendements totaux de l'ordre de 70 à 90%.
Depuis, les mutations sélectives du site actif et des techniques d'évolution dirigée sont couramment utilisées pour générer des glycosynthases spécifiques, notamment pour la synthèse de glycolipides.[86–88]
Il est également possible d'obtenir des oligosaccharides de DP plus élevés en favorisant l'activité de transglycosylation de certaines enzymes sur des substrats oligosaccharidiques.

Des mutations effectuées sur une amylase maltogène de *Bacillus lehensis* G1 ont, par exemple, contribué à diminuer son activité d'hydrolyse au profit de la transglycosylation, permettant la formation, à partir de maltotriose, de mélanges d'oligomaltoses avec des DP pouvant aller jusqu'à 7.[89]

Parmi ses nombreux avantages, la synthèse enzymatique des oligosaccharides permet un contrôle élevé de la stéréo et régiosélectivité de la glycosylation sans utiliser de groupements participants ou protecteurs. La préparation des donneurs et accepteurs est donc moins contraignante.
Cependant, l'optimisation des conditions de réaction et des protocoles de purification est souvent nécessaire pour obtenir des rendements intéressants.
La synthèse d'oligosaccharides par voie enzymatique est également limitée par la disponibilité d'enzymes ayant des spécificités pour les liaisons souhaitées et les substrats utilisés.[35,62] Néanmoins, grâce aux constantes découvertes dans ce secteur en plein essor, le nombre d'enzymes permettant de modifier les glucides est toujours en augmentation. Ainsi, si la base de données CAZy (Carbohydrate-Active enZyme) contenait 1936 glycosyltransférases et 9221 glycosidases caractérisées en 2013[90], elle compte 897 828 modules catalytiques dans la famille des glycotransférase et 1 047 657 dans celle des glycosidases fin 2021.

Pour pallier aux coûts et à la disponibilité des enzymes spécifiques nécessaires à la production d'oligosaccharides[78], une autre voie utilisant des cellules entières en tant qu'usines de production a été développée.[91]
Dès 1994, Wong et coll. illustrèrent la possibilité d'utiliser des cellules d'*Escherichia coli* XL1-Blue pour produire un disaccharide de mannose. Les α-1,2-mannosyl transférases produites par *E. coli* permettaient alors la glycosylation entre deux unités de mannose, directement dans le milieu de culture, et sans avoir besoin d'isoler l'enzyme.[92]

Par la suite, l'utilisation couplée de plusieurs microorganismes surexprimant différentes enzymes a également pu permettre la croissance de différentes chaînes oligosaccharidiques. Ainsi, 188 g de globotriose par litre de milieu de culture pouvaient, par exemple, être obtenus à partir de lactose et de galactose, avec des rendements de 63% par rapport au galactose et 100% par rapport au lactose, après 36h de réaction. Cette synthèse est le résultat de l'action combinée de plusieurs enzymes, produites *in situ* par différentes souches recombinées d'*E. coli* et de *Corynebacterium ammoniagenes*, utilisant du fructose en tant que source d'énergie.[93]

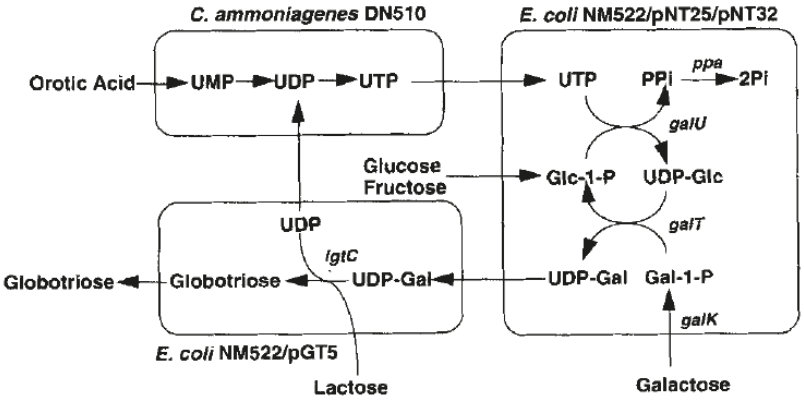


Figure 15. Système de production d'UDP-Gal et de globotriose par action combinée de 3 microorganismes[93]

En 1997, Samain et coll. proposèrent, de leur côté, une stratégie de synthèse intracellulaire d'oligosaccharides ne nécessitant qu'un microorganisme. Ils ont ainsi pu produire 2,5 g de penta-N-acétyle-chitopentaose par litre de milieu de culture, en cultivant *E. coli* exprimant le gène *nodC* d'*Azorhizobium caulinodans*, codant pour la chitooligosaccharide synthase.[94]

Cette méthode était, au début, limitée à la production de dérivés chitooligosaccharidiques, car de nombreuses glycotransférases nécessitaient des accepteurs de glycoside spécifiques qui ne pouvaient pas être présents naturellement dans le cytoplasme d'*E. coli*. Samain et coll. ont donc étudié l'utilisation de protéines de transport membranaire, et notamment de lactose perméase (LacY), sur une souche d'*E. coli* β-galactosidase négative (lacZ$^-$) pour éviter l'hydrolyse du lactose (Figure 16).[95] Le lactose peut alors être accumulé dans *E. coli* puis utilisé comme accepteur initial pour la synthèse de nombreux oligosaccharides comme le neolactotetraose (LNnT)[95] et ses dérivés[96,97].

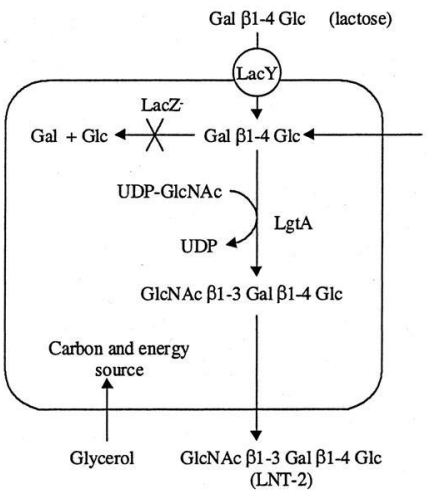


Figure 16. Biosynthèse in vivo de LNT-2, précurseur de LNnT[95]

Le même principe a également été appliqué pour l'accumulation d'acide *N*-Acetyl-Neuraminique (NeuAc), dans une souche d'*E. coli* dépourvue d'activité d'aldolase de NeuAc. Cette accumulation a permis la production de sialyllactose[95] et de ses dérivés[98], ou, plus récemment, du propargyle de sialyl-Tn, un antigène qui a été utilisé pour la synthèse d'un candidat vaccin antitumoral[99].

Ces méthodes nécessitent toutefois des compétences approfondies en ingénierie métabolique, l'utilisation d'un matériel spécifique, ainsi que la culture de nouvelles souches bactériennes en fonction de l'oligosaccharide désiré.

I.2.e Perspective d'évolutions

Selon Krasnova et Wong[35], les inconvénients des méthodes chimiques et enzymatiques pourraient être compensés par des approches combinées.
Par exemple, la synthèse enzymatique d'oligosaccharides liés à un polyacrylamide thermosensible hydrosoluble a ainsi permis à Wong et coll.[100] de produire un trisaccharide Lewis-X avec 60% de rendement en trois étapes, sans purification chromatographique intermédiaire.

Des essais d'automatisation ont aussi été réalisés à l'aide de greffages sur support solides.[62]
Le premier prototype de glycosynthétiseur enzymatique utilisait des glycosyltransférases immobilisées et un substrat greffé sur support solide. Il a permis la synthèse d'un sphingoglycolipide de DP 5 avec 40% de rendement.[101]
Plusieurs oligosaccharides complexes de DP 5 à 6, ont également été produits, à l'aide d'un synthétiseur de peptides à micro-ondes, avec des rendements compris entre 27 et 38%.[102]

Les techniques que nous avons pu voir jusqu'ici sont utiles pour la production en routine, pour la recherche, d'oligosaccharides complexes. Cependant, seulement quelques dizaines de milligrammes de produits peuvent, pour le moment, être préparés par ces méthodes ou nécessitent des compétences et du matériel très spécifique.
La production à plus grande échelle d'oligosaccharides linéaires de DP fixe peut alors être menée à partir d'oligosaccharides naturels obtenus purs par des méthodes biotechnologiques comme les cyclodextrines.

I.3. Ouvertures des cyclodextrines

Pour obtenir, le plus rapidement et le plus aisément possible, des oligosaccharides de DP fixe en plus grande quantité, l'ouverture des cyclodextrines (CD) est en effet, une alternative efficace.

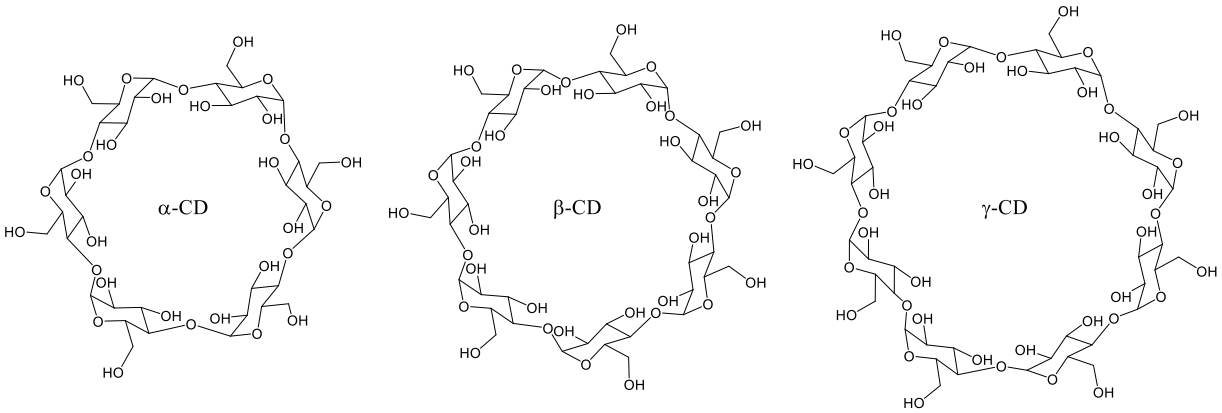


Figure 17. Les trois cyclodextrines natives

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques de DP 6, 7 et 8, appelés respectivement α, β et γ-cyclodextrines (Figure 17). Elles sont produites suite à la dégradation de l'amidon par certaines bactéries comme *Bacillus Amylobacter*, *Bacillus macerans*, ou *Alkalophylic bacillus*.[103]

Elles sont composées de glucopyranoses liés en α-(1→4), formant ainsi des structures proches de l'amylose (chaîne hélicoïdale avec un pas de 7 unités de glucoses liés en α-(1→4)) qui leur valent parfois les surnoms de cycloamyloses ou cyclomaltoses.
Elles sont généralement formées en mélange, mais il est possible de les séparer par précipitation dans différents solvants, chaque cyclodextrine possédant des solubilités différentes.[104]
La β-cyclodextrine (β-CD) est la moins chère des CDs disponibles sur le marché, car elle est la plus simple à isoler. En effet, elle est beaucoup moins soluble dans l'eau que les deux autres : 18.5 $g.L^{-1}$ à 25 °C contre 145 et 232 $g.L^{-1}$ pour, respectivement, les α et γ-CD.
Cette différence de propriété est due à la structure tridimensionnelle des CDs et de celle, particulière, de la β-CD. Toutes les CDs natives possèdent une structure de cône tronqué avec une cavité apolaire au centre (Figure 18). De part et d'autre de ce cône tronqué se trouvent les hydroxyles portés par les C-6 d'une part, et ceux portés par les C-2 et C-3 d'autre part. Ces deux ensembles peuvent former, de chaque côté de ce cône tronqué, deux ceintures de liaisons hydrogène. Dans le cas d'une β-CD, la distance entre chaque hydroxyle permet la formation de ceintures complètes et plus stables de liaisons hydrogène. Cet assemblage de liaisons hydrogène diminue donc la possibilité de créer des liaisons hydrogène avec des molécules d'eau, la rendant plus difficilement soluble en milieu aqueux.[105]

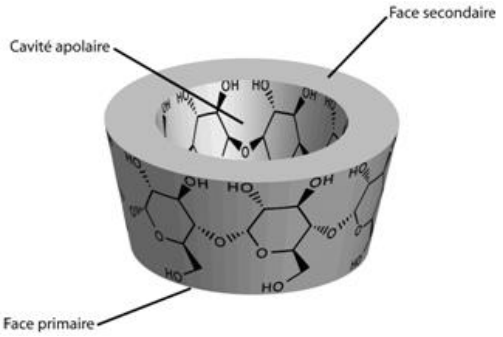


Figure 18. Représentation conique d'une β -CD[106]

La possibilité de séparer, à l'échelle industrielle, les 3 CDs, permet d'envisager l'obtention rapide d'oligomaltoses de DP fixes par simple ouverture de ces cyclodextrines, là où la

synthèse chimique de ces oligosaccharides est plus longue, couteuse en ressources et avec des rendements limités[107].
Ces oligosaccharides de DP fixe peuvent être utilisés dans de nombreux domaines. Outre la formation d'analogues cycliques des cyclodextrines pour la microencapsulation (Figure 19a)[108–112], ou leur utilisation en tant que biomarqueurs d'α-amylases (Figure 19b)[113,114], ces oligosaccharides peuvent être utilisés en tant que synthons pour la synthèse de copolymères linéaires[115–123] ou graft[124–127] (Figure 19c)

Ces copolymères trouvent des applications aussi bien dans le domaine médical (vecteurs de principe actif[117], anticoagulants[118], biomarqueurs fluorescents[125] …) que pour la fabrication de semiconducteurs à hautes performances grâce à leurs excellentes propriétés diélectriques[119,128–130].
Ils peuvent aussi apporter des propriétés amphiphiles à des matériaux pour des utilisations en tant que cristaux liquides, catalyseurs de transferts de phase, matériaux biocompatibles, tensioactifs, épaississants… [123,126]

L'intérêt pour l'obtention d'oligosaccharides de DP fixe remonte aux années 30.[131] Il était, à l'époque, nécessaire de disposer de composés, intermédiaires entre le maltose et l'amylopectine, pouvant servir de modèle pour permettre l'étude de l'amidon. Le contrôle du nombre d'unités de la chaîne oligosaccharidique permettait, en effet, d'appréhender des réactions, chimiques ou enzymatiques, caractéristiques de l'amidon, plus facilement que sur ce dernier, constitué d'un mélange de chaînes de différentes longueurs.[131,132]
Les premiers essais d'ouverture, par acétolyse ou hydrolyse, ne donnèrent à l'époque que des rendements inférieurs à 15% ou des mélanges d'oligosaccharides de DP inférieurs.[131–134]

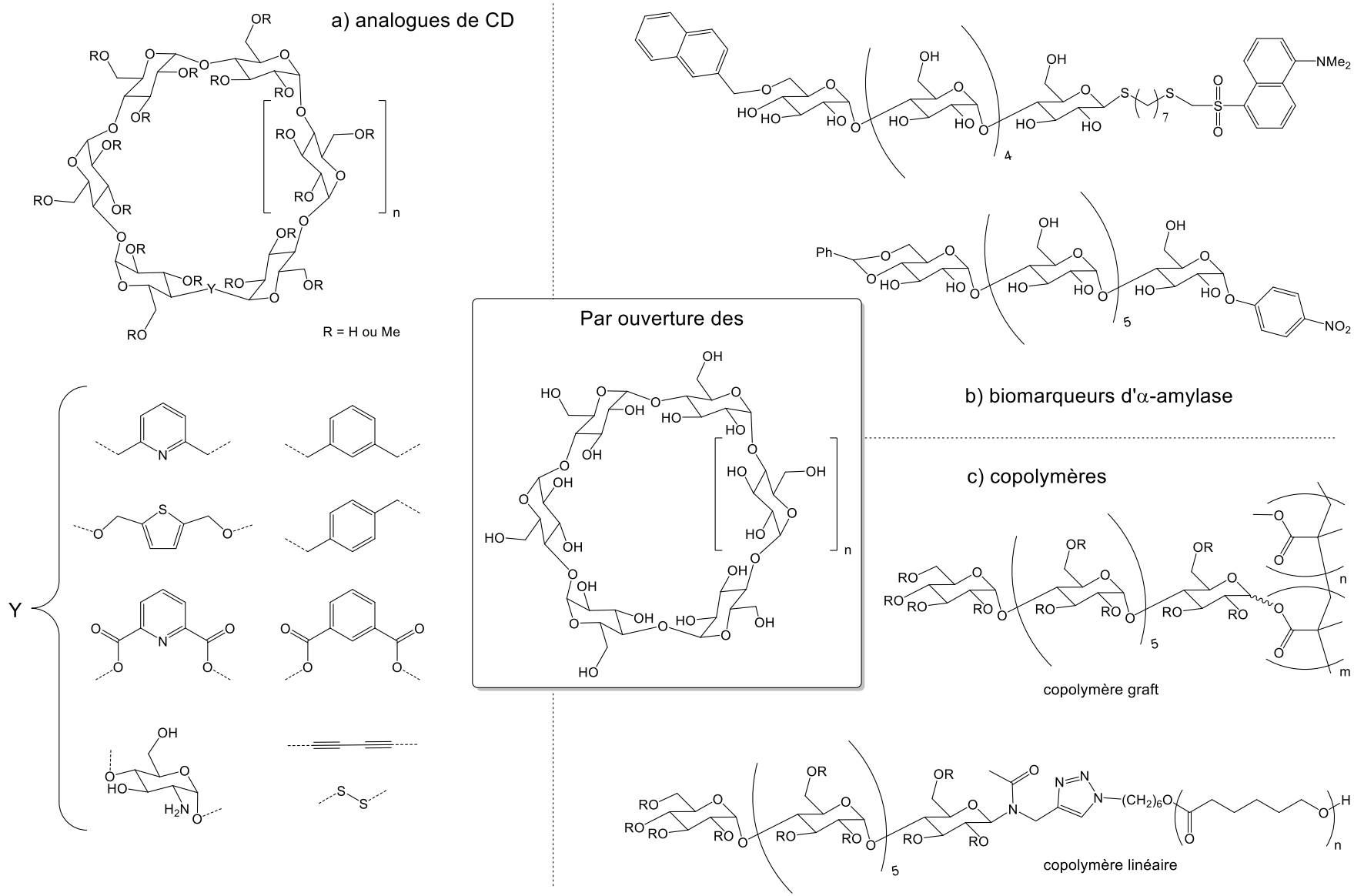


Figure 19. Exemple de composés accessibles par ouverture des CDs natives

I.3.a Ouverture des cyclodextrines par acétolyse

C'est en 1990 que Lipták et coll.[135] brevetèrent une méthode viable d'obtention d'oligomaltoses peracétylés par acétolyse de cyclodextrines peracétylées en milieu anhydride acétique en présence d'acide sulfurique. Pour favoriser le clivage d'une seule liaison glycosidique des cyclodextrines par rapport aux clivages des liaisons glycosidiques des chaînes linéaires, ils optimisèrent les conditions de réaction en faisant varier la température du milieu de 0 à 100 °C, la concentration d'acide sulfurique entre 1 et 10 % ainsi que le temps de réaction (Tableau 4).

Tableau 4. Optimisation de l'acétolyse de l'α-CD peracétylée[135]

Entrée	T°C (°C)	Temps (h)	[H_2SO_4] (vol%)	Rendement (%)
1	0	72	6	35
2	30	30	6	35
3	40	11	6	38
4	50	10	2	35
5	50	4	6	49
6	50	1.5	10	35
7	60	2	6	43
8	78	0.5	6	40
9	100	0.1	6	40

Ils obtinrent le meilleur résultat en chauffant le substrat à 50 °C, dans un mélange d'acide sulfurique à 6% dans l'anhydride acétique, pendant 4 heures pour un rendement de 49% en icosa-*O*-acétylmaltohexaose (Tableau 4, entrée 5).

De leur côté, Kuzuhara et coll.[136] rapportèrent, en 1991, l'obtention d'icosa-*O*-acétylmaltohexaose, à partir d'α-CD peracétylée chauffée entre 50 et 60 °C dans un mélange anhydride acétique/acide sulfurique (Ac_2O/H_2SO_4, 49:1), avec 46% de rendement et un ratio α/β de 5,3:1 après 20h de réaction (Schéma 6a).

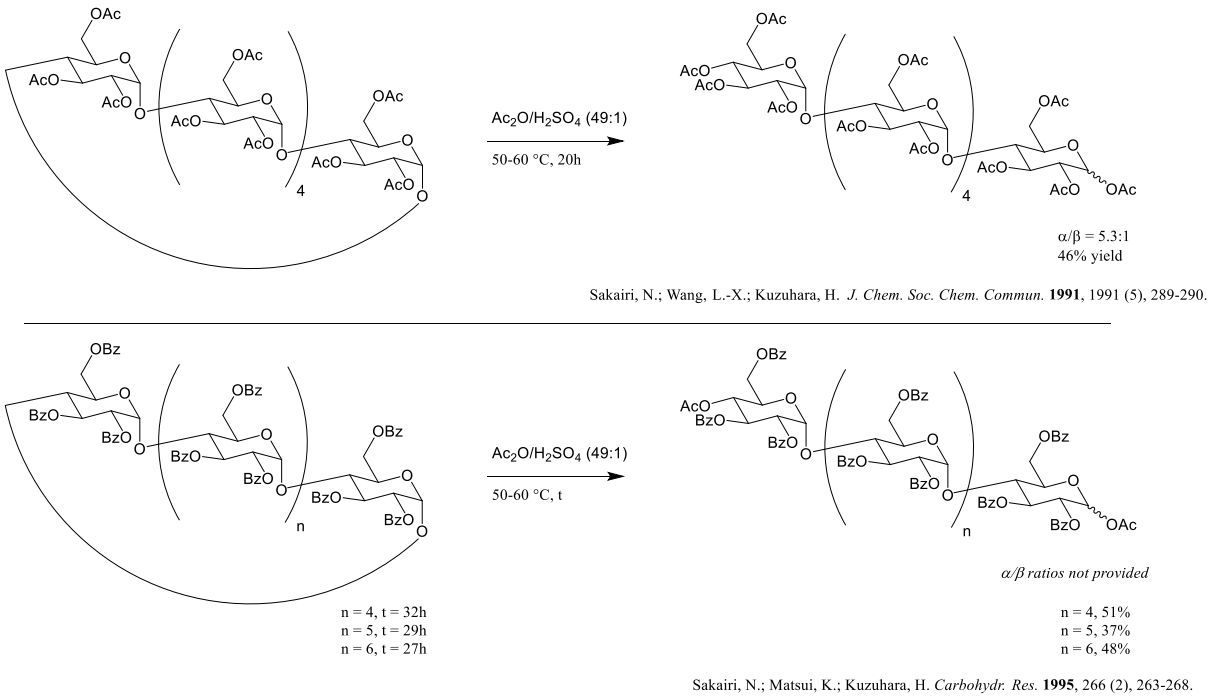


Schéma 6. Acétolyse des cyclodextrines a) peracétylées et b) perbenzoylées développées par Kuzuhara et coll.[136,137]

Kuzuhara et coll. essayèrent dans le même temps de déprotéger sélectivement l'acétate en C-4 d'un oligomaltohexaose obtenu par cette méthode. Ils rapportèrent un rendement de 34% en oligosaccharide déprotégé en chauffant le substrat à 60 °C, dans le THF, en présence d'un excès de n-butylamine. 52% de substrat est également récupéré en fin de réaction.[137]
Pour pouvoir déprotéger plus aisément l'hydroxyle en C-4, ils essayèrent ensuite de remplacer l'anhydride acétique par l'anhydride chloroacétique ou trifluoroacétique conduisant aux esters plus labiles (chloroacétate ou trifluoroacétate), mais sans succès.[137]

Lipták et coll.[113] essayèrent de substituer l'acide de Brønsted par un acide de Lewis (Schéma 7), pour permettre l'acétylation et l'ouverture en one pot, directement à partir des cyclodextrines natives. Ils obtinrent les meilleurs résultats à l'aide de chlorure de fer, mais leurs tentatives se soldèrent par des rendements inférieurs, entre 20 et 24 %, dus à une augmentation de la formation de divers sous-produits.

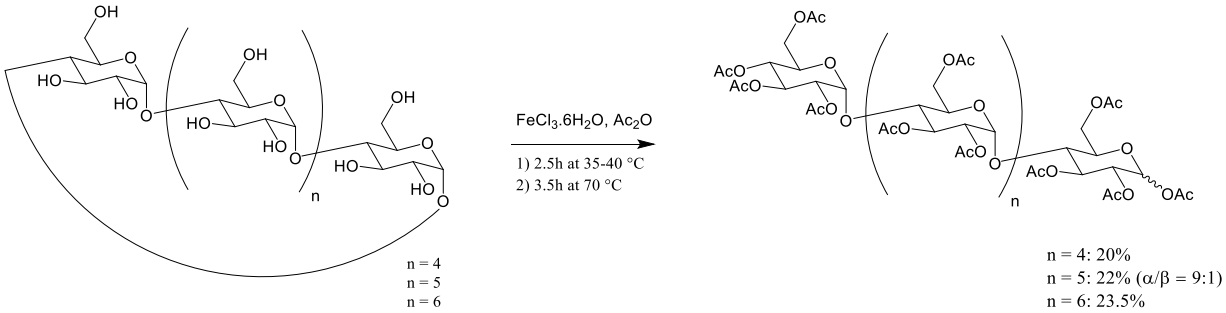


Schéma 7. Acétylation et acétolyse one-pot de CDs natives en présence de $FeCl_3$[113]

En 1995, ils étendirent leur méthode aux CDs perbenzoylées et obtinrent des rendements de 51, 37 et 48% pour les α-, β- and γ-CD respectivement (Schéma 6b). C'est dans cette étude que sont rapportés distinctement, pour la première fois, les spectres RMN ^{1}H des oligosaccharides obtenus, mettant notamment en évidence les signaux des protons H-4 des extrémités non-réductrices, à 5.38, 5.36 et 5.38 ppm respectivement pour l'hexa, l'hepta et l'octaoligomaltose. Ces signaux sous forme de triplets avec des constantes de couplage respectives de 9.8, 10 et 9.8 Hz (couplage axial-axial) attestent la présence d'une unité de glucose à cette extrémité. En effet, une unité de galactose, quant à elle, présenterait une constante de couplage entre 3 et 5 ppm pour ce signal.[137] Cette information était auparavant déduite du pouvoir rotatoire.[131–135] Les auteurs suivant se référeront généralement aux spectres de cette publication[137], sans nécessairement rapporter les spectres du proton de leurs produits, pour corroborer la présence d'un glucose à l'extrémité non-réductrice.

L'ouverture par acétolyse à l'aide d'acide sulfurique a, par la suite, été améliorée par Djedaïni-Pilard et coll.[138], améliorant les rendements sur les CDs perbenzoylées jusqu'à 82% pour l'α-CD, 76% pour la β et 70% pour la γ.

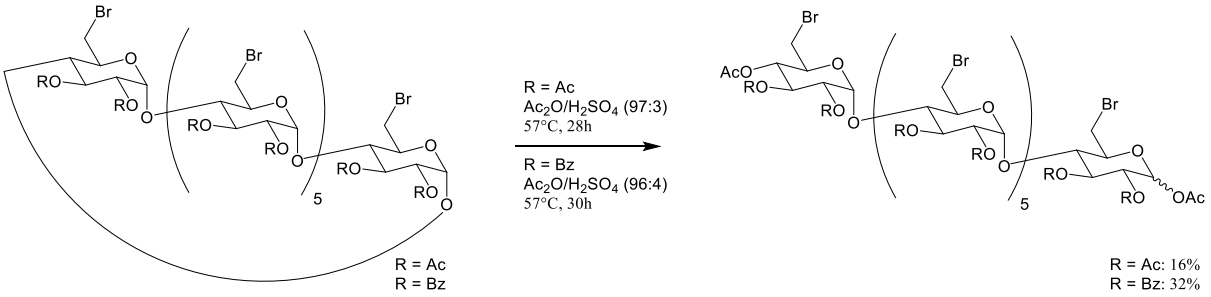


Schéma 8. Ouverture de β-CDs perhalogénées sur leurs positions primaires[138]

Ils ont également étendu cette ouverture aux β-CDs perhalogénées sur leurs positions primaires pour permettre la fonctionnalisation sur ces positions après ouverture (Schéma 8).[138] En effet, si l'halogénation sélective des positions primaires était connue et maîtrisée sur les cyclodextrines[139–141], elle n'avait, à leur connaissance, jamais été étudiée sur des oligomaltoses linéaires, d'où l'intérêt d'effectuer cette modification avant l'ouverture.[138]

En utilisant la même procédure, ils procédèrent également à l'ouverture d'une β-CD monoiodée sur une de ses positions primaires et perbenzoylée, conduisant, au bout de 24h, à un mélange de différents régioisomères.[142] En appliquant cette méthode à une d'une β-CD monoazidée et perbenzoylée, ils obtinrent cependant un seul régioisomère avec un rendement de 73% (Schéma 9).

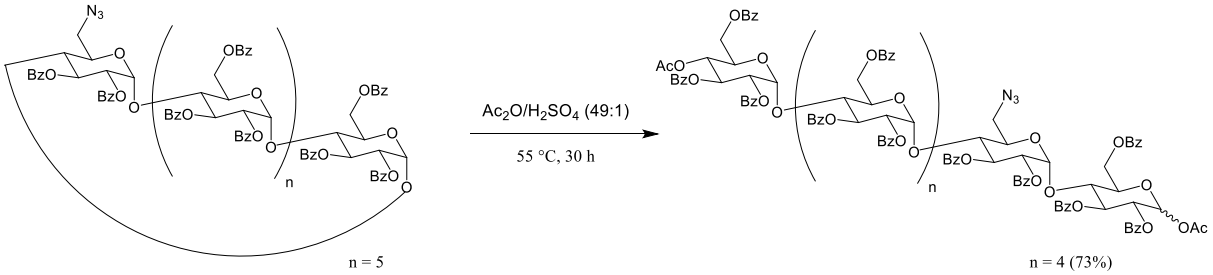


Schéma 9. Ouverture par acétolyse d'une -CD monoazidée et perbenzoylée[142]

En 2001, Vasella et coll.[109] proposèrent une alternative à l'utilisation d'acide sulfurique pour l'ouverture des CDs peracétylées en le remplaçant par 4,6 équivalents d'acide perchlorique aqueux à 70% (Schéma 10a).

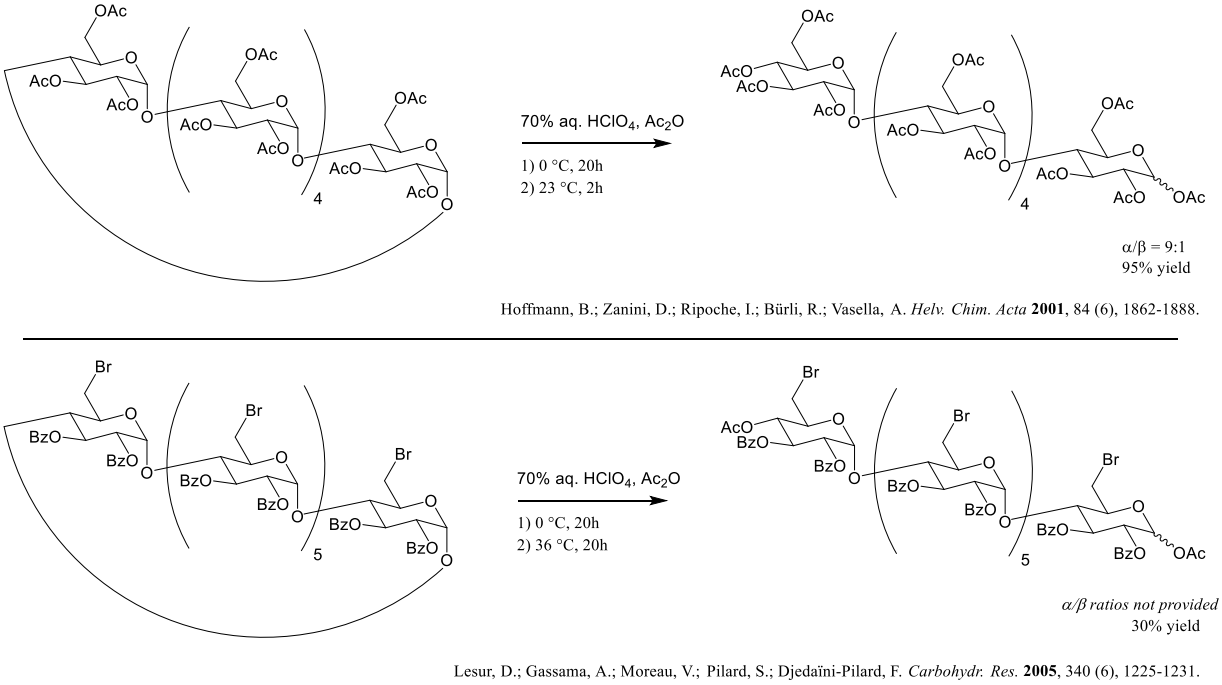


Schéma 10. Ouvertures des cyclodextrines par acétolyse à l'aide d'acide perchlorique

En effectuant la réaction à 0 °C, ils obtinrent un rendement d'ouverture de 95% sur l'α-CD peracétylée, accroissant également la stéréosélectivité de la réaction avec un ratio α/β de 9:1. Cette méthode fut ensuite étendue par Lesur et al[138] à la per 6-bromo-6-deoxy-β-CD perbenzoylée, avec 30% de rendement (Schéma 10b).

Cette diminution du rendement, observée par Djedaïni-Pilard et coll., était liée à l'augmentation du nombre de sous-produits en fin de réaction. Selon eux, un chauffage plus important était nécessaire, pour permettre l'ouverture de la per 6-bromo-6-deoxy-β-CD perbenzoylée dans les conditions de Vasella et coll., entraînant cette augmentation du nombre de sous-produits.[138]

L'utilisation d'acide perchlorique pour permettre l'ouverture de cyclodextrines modifiées sur leurs positions primaires a, par la suite, été temporairement abandonnée jusqu'à ce que Gouin et coll. réussissent l'ouverture d'une per 6-azido-6-deoxy-β-CD perbenzoylée, avec 85% de rendement, en refroidissant le milieu à -20°C (Schéma 11).[143]

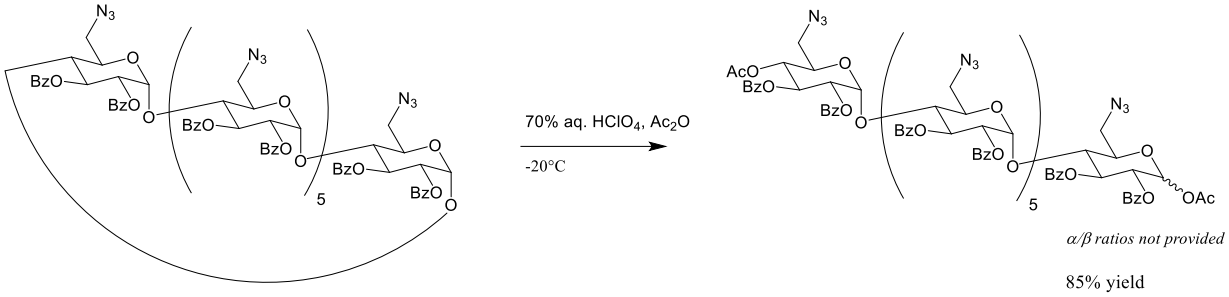


Schéma 11. Ouverture par acétolyse à l'aide $HClO_4$ d'une per 6-azido-6-deoxy-β-CD perbenzoylée

Le Tableau 5 reprend les différentes conditions d'acétolyse pour l'ouverture des cyclodextrines rapportées dans la littérature par ordre chronologique. Nous pouvons constater qu'en fonction de la concentration en acide, la température et le temps d'agitation sont des facteurs importants. Nous pouvons également conclure que l'acide perchlorique à 0°C a conduit aux rendements les plus élevés.

Tableau 5. Résumé des différentes conditions d'ouverture par acétolyse par ordre chronologique de publication

Acide	[acide]	CD	[CD]	Groupes protecteurs		T°C	Temps	Ratio α/β	Rendement	CD recyclée	Références
				C-2 et C-3	C-6						
H_2SO_4	1,2 M	α	/	Ac		50 °C	4h	/	48%	/	Lipták et coll. 1990[135]
H_2SO_4	0,373 M	α	/	Ac		50-60 °C	20h	5.3:1	47%	46%	Kuzuhara et coll. 1991[136]
		β						/	41%	49%	
		γ							52%	37%	
H_2SO_4	1,373 M	α	0,036 M	Bz		50°C	32h	/	51%	36%	Kuzuhara et coll. 1995[137]
		β	0,086 M				29h		37%	54%	
		γ	0,015 M				27h		48%	39%	
$FeCl_3$	0,074 M	α	0,296 M	OH puis Ac[a]		r.t. puis 70 °C	2,5 puis 3,5h[b]	/	20%	/	Lipták et coll. 1997[113]
		β						9:1	22%		
		γ						/	24%		
$HClO_4$	0,087 M	α	0,019 M	Ac		0 puis 23°C	20 puis 2h	>9:1	95%	/	Vasella et coll. 2001[109]
$HClO_4$	0,074 M	γ	0,011 M	Ac		0 puis 23°C	20 puis 2h	10:1	80%	/	Vasella et coll. 2002[110]
H_2SO_4	0,373 M	α	0,035 M	Bz		60 °C	30h	/	82%	15%	Djedaïni-Pilard et coll. 2005[138]
		β	0,080 M			55 °C	42h		76%	12%	
		γ	0,015 M			50 °C	35h		70%	17%	
	0,560 M	β	0,021 M	Ac	Br	57 °C	28h		16%	78%	
	0,666 M		0,099 M	Bz	Br		30h		32%	58%	
	0,373 M		0,102 M	Bz	N_3	55 °C	30h		30%	66%	
$HClO_4$	0,086 M	α	0,019 M	Ac		0 °C	22h		60%	30%	
	0,084 M	β	0,018 M				20h		35%	55%	
	0,086 M		/	Bz	Br	0 puis 36 °C	2 x 20h		30%	/	
$HClO_4$	0,087 M	β	0,019 M	Bz	N_3	-20 °C	/	/	85%	/	Gouin et coll. 2011[143]
H_2SO_4	0,373 M	β	0,043 M	Bz	1 I and 6 Bz	55 °C	24h	/	70%	9%	Djedaïni-Pilard et coll. 2012[142]
			0,044 M		1 N_3 and 6 Bz				73%[c]	10%	

/ = non précisé
[a] peracétylation des cyclodextrines natives en one pot avant l'acétolyse
[b] 2,5h à r.t. pour la peracetylation, 3,5h à 70°C pour l'ouverture
[c] un seul régioisomère obtenu

Si les spectres RMN ^{1}H des oligosaccharides obtenus, nous permettant de vérifier la présence d'un glucose à l'extrémité non-réductrice, ne sont pas systématiquement rapportés dans la littérature, les ratios des anomères α et β ne le sont pas non plus. Nous pouvons cependant remarquer que, lorsqu'ils le sont, l'anomère α est généralement majoritaire.
Bien qu'aucune étude mécanistique, qui nous aurait permis de comprendre la prédominance de l'anomère α ou la rétention de configuration de l'unité non-réductrice, n'ait été spécifiquement réalisée sur les ouvertures par acétolyse des cyclodextrines, le mécanisme d'ouverture devrait se rapprocher du mécanisme avancé par Rosenfeld et Ballou (Figure 20) sur l'acétolyse des disaccharides[144] ou de ceux étudiés par Kaczmarek et coll.[145,146] sur des pyranosides d'éthyle et de méthyle.
Pour proposer leur mécanisme, Rosenfeld et Ballou ont étudié l'acétolyse sur 17 disaccharides composés de différents sucres, liés entre eux par diverses liaisons glycosidiques, ainsi que sur un trisaccharide de mannose.

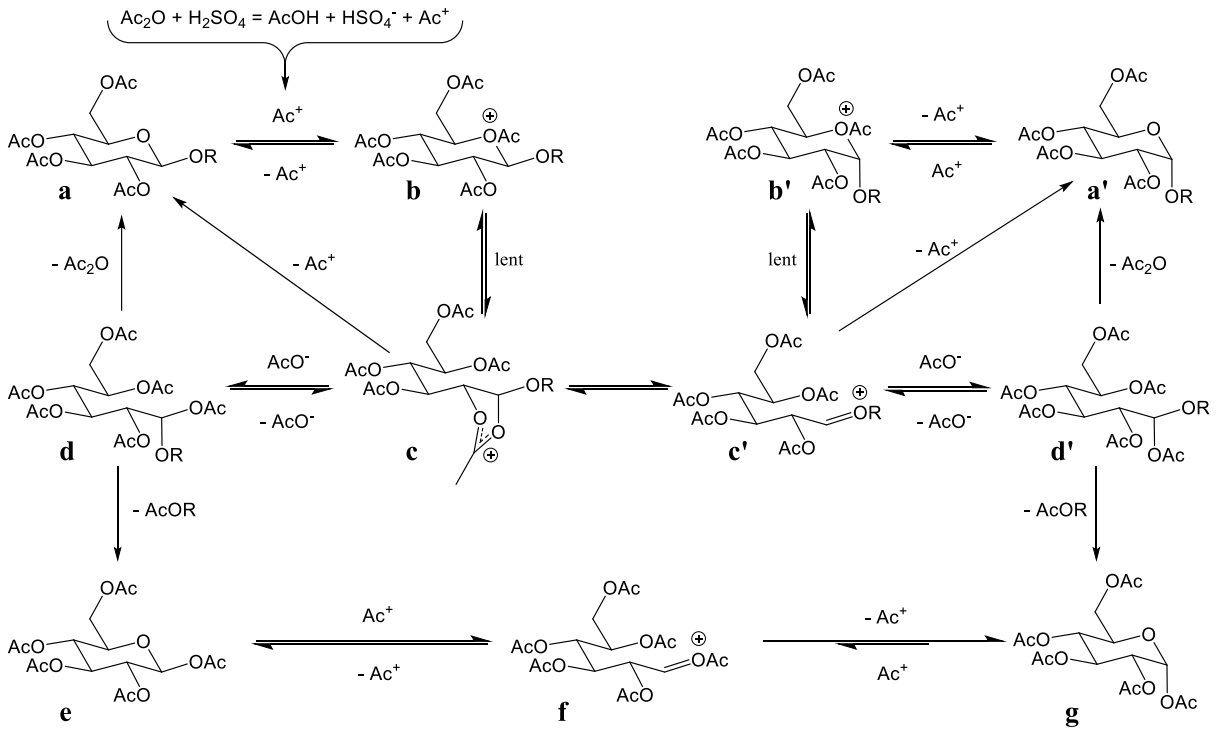
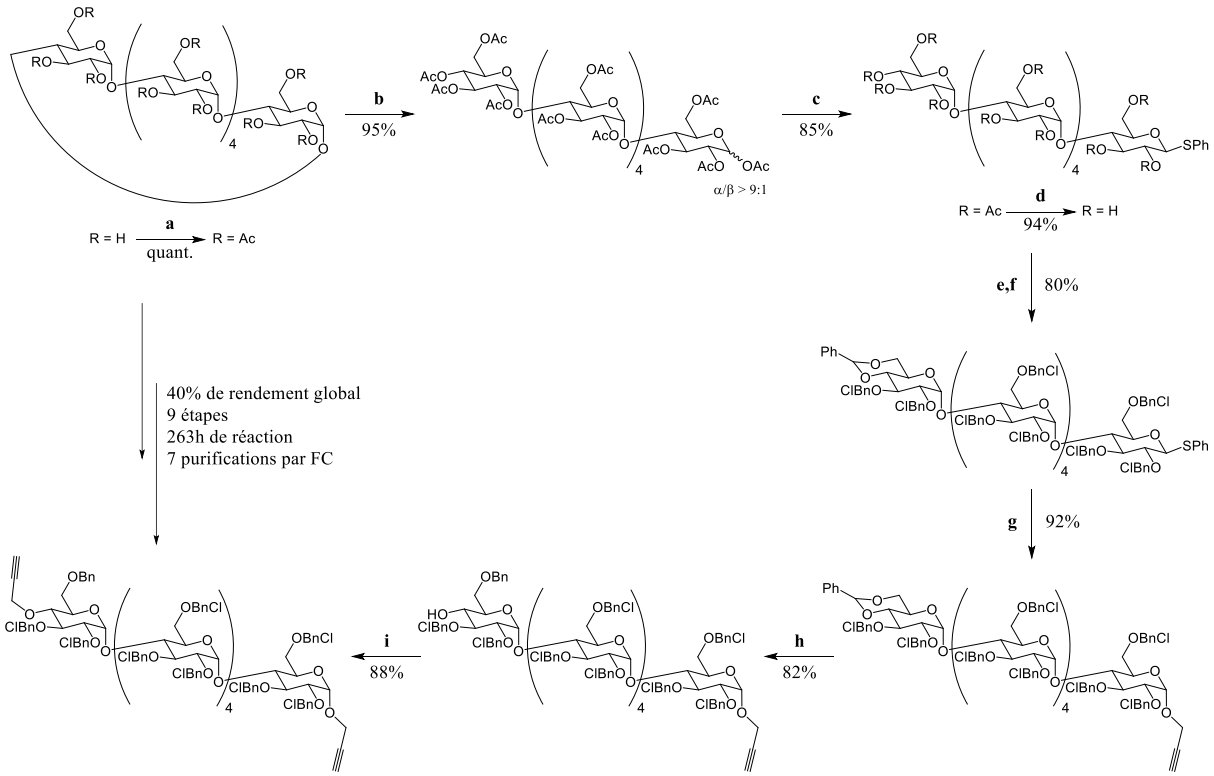


Figure 20. Mécanisme d'acétolyse selon Rosenfeld et Ballou[144]

Leur mécanisme, représenté sur la Figure 20, s'initie par l'attaque d'un ion acétylium ($CH_3C{\equiv}O^+$, noté Ac^+), formé par réaction entre l'anhydride acétique et l'acide sulfurique, sur l'oxygène du sucre non-réducteur **a** (ou **a'** en fonction de la stéréochimie). S'ensuit alors l'étape limitante selon les auteurs, l'ouverture du cycle constituant le sucre **b** ou **b'**, pouvant être stabilisée par assistance anchimérique dans le cas d'une liaison glycosidique 1,2-*trans* (intermédiaire **c**). Que cela soit en partant du sucre **a** ou de **a'**, s'opère ici un équilibre entre les intermédiaires **c** et **c'**, qui, en cas de fermeture du cycle à ce stade et perte d'Ac^+, aboutira à un mélange de **a** et **a'**, même si le disaccharide de départ était, stéréochimiquement pur, c'est l'anomérisation. Cela ne semble cependant pas se produire dans le cas des CD, car les signaux des C-1, généralement bien définis en RMN ^{13}C, ne présentent pas de modification de leur déplacement chimique en ce sens, mais cela pourrait être dû à des contraintes stériques. De plus, à notre connaissance, aucune anomérisation des chaînes linéaires obtenues n'a été reportée dans la littérature, dans les conditions d'acétolyse.
D'un autre côté, si **c** ou **c'** sont attaqués par un acétate (ou selon Rosenfeld et Ballou, par un anhydride acétique avec perte d'un ion acétylium), pour former les acétals **d** et **d'**. Il y aurait ensuite attaque nucléophile du O-5 puis, soit perte d'anhydride acétique, et donc anomérisation, soit formation des sucres **e** et **g**, par perte de AcOR. Si R est un sucre, il

conserve donc sa configuration, expliquant ainsi l'obtention d'un glucose à l'extrémité non réductrice après acétolyse des cyclodextrines.
Enfin, les sucres **e** et **g** sont eux-mêmes soumis à l'anomérisation, déplaçant l'équilibre vers le plus stable des deux thermodynamiquement, en passant par l'intermédiaire **f**. C'est pourquoi, en extrapolant ce mécanisme à l'ouverture des cyclodextrines, un mélange des deux anomères est obtenu, mais dans lequel l'anomère α est majoritaire, car stabilisé par effet anomère.[144]
Les mécanismes proposés par Kaczmarek et coll.[145,146] sont, quant à eux, sensiblement les mêmes, R étant remplacé par un méthyle ou un éthyle. Ces mécanismes, bien que basés sur des mesures empiriques, pourraient cependant être soumis à des études plus poussées, grâce à des techniques actuelles, comme la QM/MM (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics) en chimie théorique.[147,148]

Bien que l'acétolyse soit une manière efficace d'obtenir des oligosaccharides de DP fixe, de nombreuses étapes peuvent être requises pour fonctionnaliser ses extrémités.[108–110,115] Cela passe parfois par la déprotection totale de toutes les fonctions esters de l'oligosaccharide obtenu, la différence de réactivité entre un benzoate et un acétate ne permettant pas forcément une déprotection assez sélective.
C'est l'option qui a été choisie par Vasella et coll.[109,110] pour la synthèse d'un maltohexaose dipropargylé (Figure 21). Dans cette synthèse, après avoir placé un groupement donneur de glycosyles en C-1^{I}, l'oligosaccharide est totalement déprotégé puis reprotégé par des groupements 4-chlorobenzyles après formation d'un benzylidène entre le C-4^{VI} et le C-6^{VI}. Ces groupements ont pour avantage de pouvoir être clivés à l'aide de chlorure de fer(III), ce qui permet d'éviter l'utilisation d'une déprotection agressive envers les alcynes, greffés par la suite, contrairement aux groupements benzyles classiques. Une glycosylation est ensuite effectuée pour placer un propargyle en C-1^{I}, le benzylidène ouvert sélectivement pour permettre l'accessibilité au C-4^{VI}, qui est, à son tour, fonctionnalisé.



Étape	Réactif	Solvant	T°C	Temps	Purif	Rendement
a	Ac_2O	Pyridine	r.t.	24h	recristalisation EtOH	quantitatif
b	$HClO_4$	Ac_2O	0 -> 23°C	22h	recristalisation EtOH	95%
c	TMSSPh, ZnI_2	DCM	23°C	48h	FC (hexane/AcOEt, 2:3 -> 0:1)	85%
d	NaOMe	MeOH	23°C	20h	FC (DCM/MeOH/H_2O, 75:50:12)	94%
e	α,α-Dibromotoluène	Pyridine	25 -> 95°C[a]	79h	FC (DCM/MeOH/H_2O, 75:50:12)	non isolé[b]
f	α,4-Dichlorotoluène, Bu4NI, NaH	DMF	0°C	13h	FC (toluène/AcOEt, 60:1 -> 30:1)	80%
g	Alcool propargylique, NIS, TfOH	Et_2O	-60°C	21h	FC (toluène/AcOEt, 60:1 -> 30:1)	92%
h	Et_3SiH, $BF_3.Et_2O$	DCM	-10°C	25h	FC (toluène/AcOEt, 50:1 -> 5:1)	82%
i	Bromure de propargyle, NaH	DMF	23°C	11h	FC (toluène/AcOEt, 50:1 -> 20:1)	88%
Total :	sur 9 étapes	temps total de réaction :		263h	+ 7 FC, pour un rendement global :	40%

FC = chromatographie flash
[a] augmentation de 25 à 95°C sur 7h puis palier à 95°C pendant 72h
[b] seuls les réactifs sont éliminés via FC, purification à l'étape suivante (rendement sur les deux étapes)

Figure 21. Synthèse multiétape d'un maltohexaose dipropargylé à partir d'α-CD[109,110]

Cette synthèse multiétape permet donc d'obtenir un maltohexaose protégé et dipropargylé en 9 étapes avec 40% de rendement global. Dans la suite de leur publication[110], ce composé est cyclisé, par métathèse des oléfines, dans le but obtenir un analogue de cyclodextrine, avant déprotection à l'aide de chlorure de fer(III). Cette déprotection, bien que compatible avec les alcynes, est l'étape limitante de cette voie de synthèse, ne permettant d'obtenir le composé déprotégé qu'avec un rendement de 52% et diminuant ainsi drastiquement le rendement global.
L'obligation de devoir ainsi réaliser différentes étapes de protections et déprotections successives pour pouvoir fonctionnaliser des positions spécifiques, comme le C-4 de l'extrémité réductrice, peut être ardue en fonction du groupement introduit et des groupements protecteurs utilisés. Développer des ouvertures permettant un accès plus aisé à cette position pourrait permettre non seulement un gain de temps non négligeable, mais également d'augmenter considérablement le rendement global de la synthèse.

I.3.b Autres ouvertures chimiques des cyclodextrines

D'autres essais d'ouverture ont donc été étudiés pour répondre à cette problématique, comme la thiolyse[149], l'hydrolyse[150], ou la chloration avec $TiCl_4$[151]. Ces ouvertures ont toutes été réalisées sur des CD per-*O*-alkylées.
La thiolyse est menée avec un rendement de 28 à 41% et permet de greffer, en une étape, un thiophénol en C-1[I] par *S*-glycosylation et un groupement triméthylsilyle (TMS) en C-4 de l'unité non réductrice. Le produit ne pouvant être directement purifié à cause du clivage du groupement TMS sur la colonne de silice, ce dernier est déprotégé en présence de triéthylamine et remplacé par un benzoate à l'aide de chlorure de benzyle.

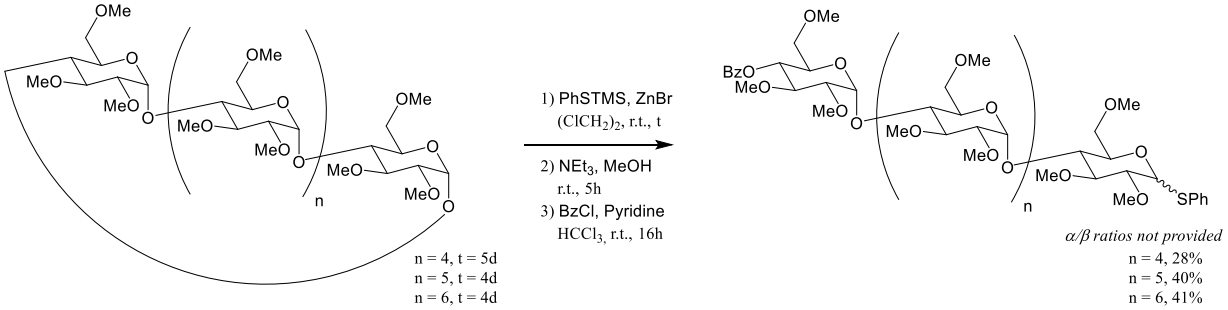


Schéma 12. Ouverture des CDs perméthylées par thiolyse[149]

Un benzoate protège alors l'extrémité C-4 de l'unité non réductrice de l'oligosaccharide obtenu après purification (Schéma 12). L'unité non-réductrice des oligosaccharides obtenus est de type glucose comme l'attestent les signaux des protons H-4 de ces unités à 5.56, 5.49 et

5.52 ppm pour les hexa, hepta et octaoligomaltosides, avec des constantes de couplages 9.7, 9.5 et 10 Hz. Aucun mécanisme n'a été proposé pour cette réaction.

Dans le cas de l'hydrolyse, le produit dihydroxylé a tout d'abord été obtenu par Ikeda et coll.[150] avec un rendement de 31%. Pour ce faire, l'α-CD était traitée par une solution aqueuse d'acide perchlorique à 30%, à température ambiante, pendant 42h (Schéma 13a). Cette ouverture a connu plusieurs améliorations par la suite[111,112], notamment en diminuant arbitrairement le temps de réaction, mais c'est en 2018 qu'Ishida et Fukuhara[152] publièrent une étude leur permettant de trouver le temps de réaction optimal, au bout duquel le moins de sous-produits seraient générés, pour une conversion maximale des CD en oligosaccharides linéaires. Ils s'aperçurent, tout d'abord, que la RMN de tels produits, bien que donnant des spectres satisfaisants, comparés à la littérature, ne permettait pas d'obtenir des informations suffisantes sur leur niveau de pureté, ou de permettre un suivi de réaction. En effet, dans la région des protons portés par les carbones des sucres, les signaux se chevauchent et ne permettent ni des attributions ni des intégrations précises (Figure 22).

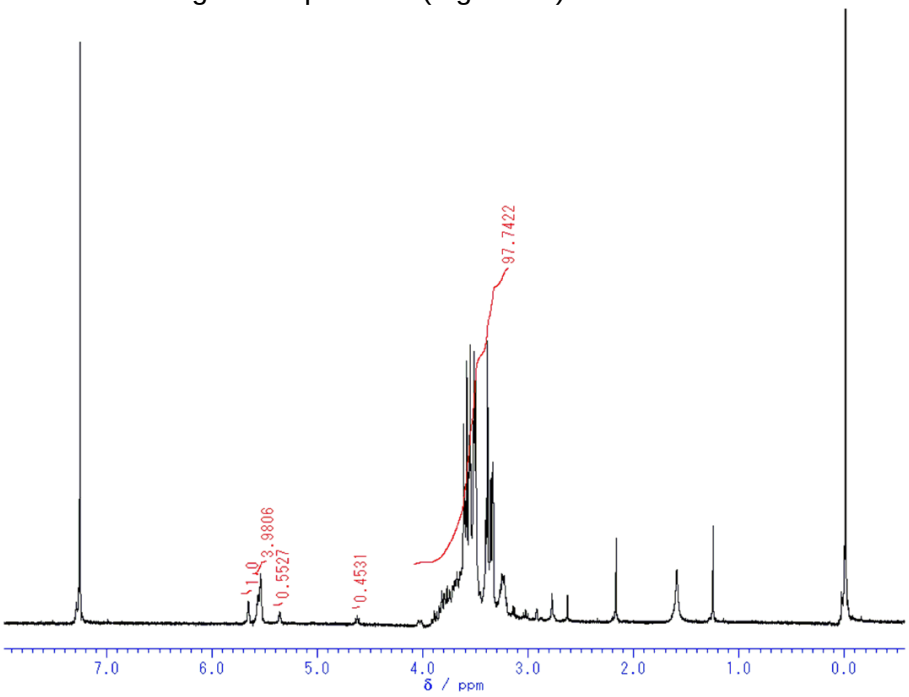


Figure 22. Spectre ^{1}H du maltohexaose obtenu par hydrolyse de l'α-CD perméthylée (SI[152])

Il devient alors difficile, voire impossible, de distinguer le composé majoritaire de certains sous-produits, comme des chaînes de DP inférieures. Ils décidèrent donc de soumettre leurs échantillons, ainsi que de suivre l'évolution de l'ouverture au cours du temps à l'aide d'un spectromètre de masse à temps de vol (ToF), par désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI), pour plus de précision dans leurs mesures.
Grâce à ce suivi, en supposant que l'ionisation est équivalente entre les différents composés étudiés, ils remarquèrent, pour l'α-CD que la quantité de maltohexaose obtenue augmentait graduellement de 33% au bout de 5h, jusqu'à 52% au bout de 24h, puis diminuait avec l'augmentation de la vitesse de formation des sous-produits de DP inférieurs. Comme ces derniers se formaient très peu lors des premières 24h, cela leur permettait à la fois d'obtenir plus aisément du maltohexaose avec un très bon niveau de pureté, mais également de recycler une partie de la CD non consommée, chose impossible après plusieurs jours de réactions et une augmentation du nombre de sous-produits.[152]
En étendant ces conditions aux autres cyclodextrines, ils obtinrent des oligosaccharides de DP 6, 7 et 8, à partir des α, β et γ-CD, avec des rendements respectifs de 52, 46 et 70%, tout en recyclant 24, 30 d'α et de β (Schéma 13b).

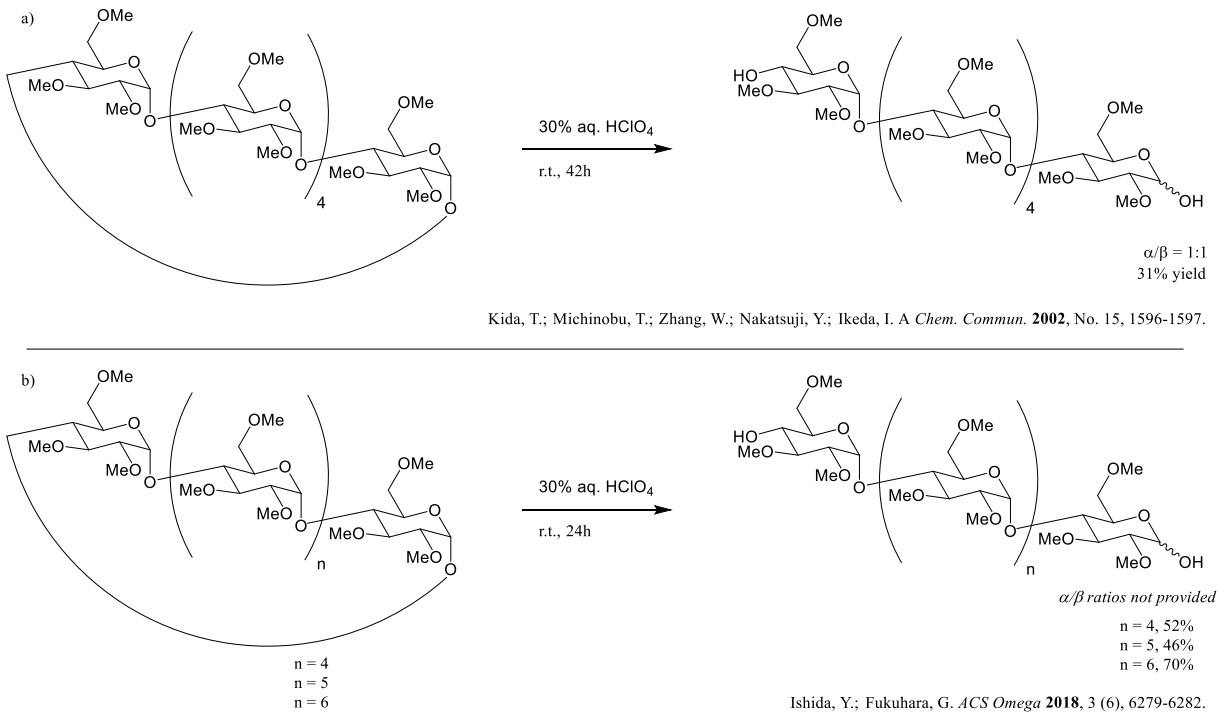


Schéma 13. Hydrolyses des cyclodextrines perméthylées de a) Ikeda et coll.[150] b) Ishida et Fukuhara[152]

Les différents auteurs n'ont pas proposé de mécanismes concernant ces ouvertures. Un mécanisme potentiel, étudié par Vaitkus et coll.[153] sur l'hydrolyse de la β-CD native, pourrait cependant correspondre (Figure 23). Contrairement au mécanisme proposé par Rosenfeld et Ballou pour l'acétolyse, l'attaque de l'électrophile, ici un proton H^+, n'est pas orientée sur l'oxygène du cycle, mais sur celui participant à la liaison osidique. L'étape limitante est l'ouverture de la CD avec départ du sucre qui devient l'unité non-réductrice de l'oligosaccharide (ROH sur la Figure 23), conservant donc sa configuration. Se forme alors, à l'extrémité réductrice, un ion oxocarbénium qui réagira avec une molécule d'eau du milieu. L'anomérisation de l'oligosaccharide obtenu, non protégé sur sa position anomérique, étant très rapide dans l'eau, le ratio d'anomères α/β sera variable et dépendra, par exemple, de la température du milieu.[153]

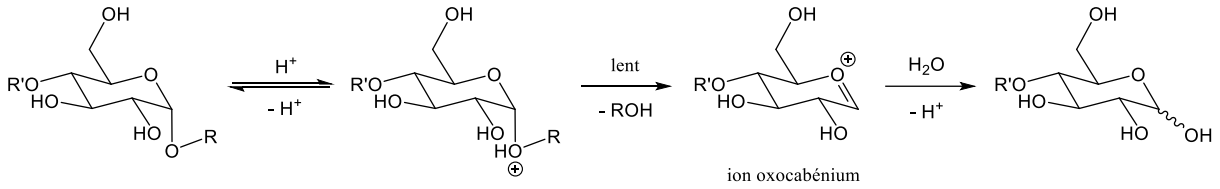


Figure 23. Mécanisme d'hydrolyse de la β-CD native[153]

Un dernier type d'ouverture, pour l'obtention d'oligosaccharides linéaire de DP fixe, à partir des CDs peralkylées a été étudié par Bösch et Mischnick[151]. Cette réaction d'ouverture cationique, par l'usage de $TiCl_4$, est réalisée avec des rendements de 41 à 92%, pour des mélanges dont le $\overline{DP_n}$ est proche du DP de la cyclodextrine de départ (Schéma 14). En effet, dans cette étude, les CD de départ et les différents oligosaccharides obtenus ne sont pas isolés. Les bruts sont directement analysés par RMN après neutralisation et lavage pour éliminer les autres réactifs.

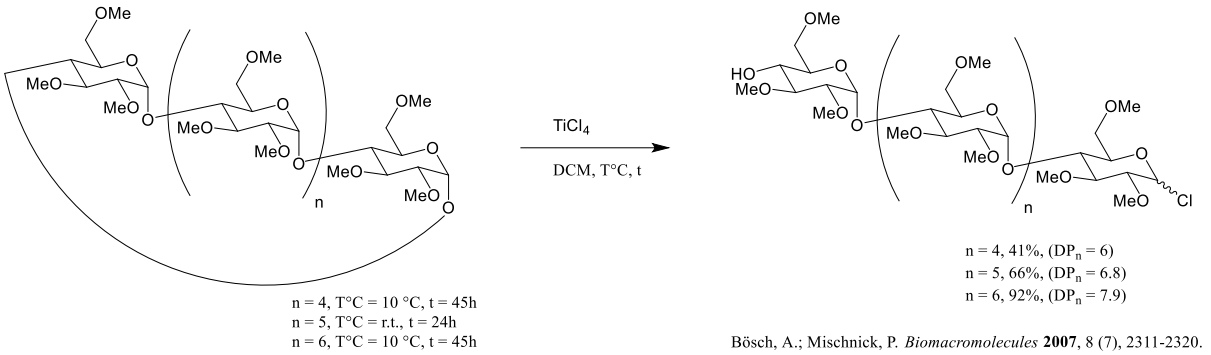


Schéma 14. Ouverture cationique sur les cyclodextrines perméthylées par $TiCl_4$[151]

Dans des études précédentes, les auteurs présentaient d'autres ouvertures cationiques des CD, avec divers acides de Lewis, comme $Et_3O^+X^-$ (X = PF_6, $SbCl_6$), $BF_3.Et_2O$ ou MeOTf.[121,122] Ces ouvertures, réalisées dans le dichlorométhane (DCM) anhydre, avaient pour particularité de permettre la polymérisation directe des oligosaccharides obtenus selon la réaction présentée dans la Figure 24a. L'étape de terminaison, réalisée par hydrolyse, avec l'addition d'une solution de $NaHCO_3$ saturée, permet d'obtenir des polysaccharides de glucose perméthylés ($\overline{DP_n}$ > 100) pouvant être fonctionnalisés à chaque extrémité. Le $\overline{DP_n}$ des polysaccharides obtenus n'est cependant pas forcément un multiple du DP de la CD utilisée. En effet, des réactions de transfert de chaînes comme présentées sur la Figure 24b, ainsi que des réactions de dégradation par hydrolyse des chaînes linéaires peuvent survenir avec une fréquence croissante au cours de la réaction.[121,122]

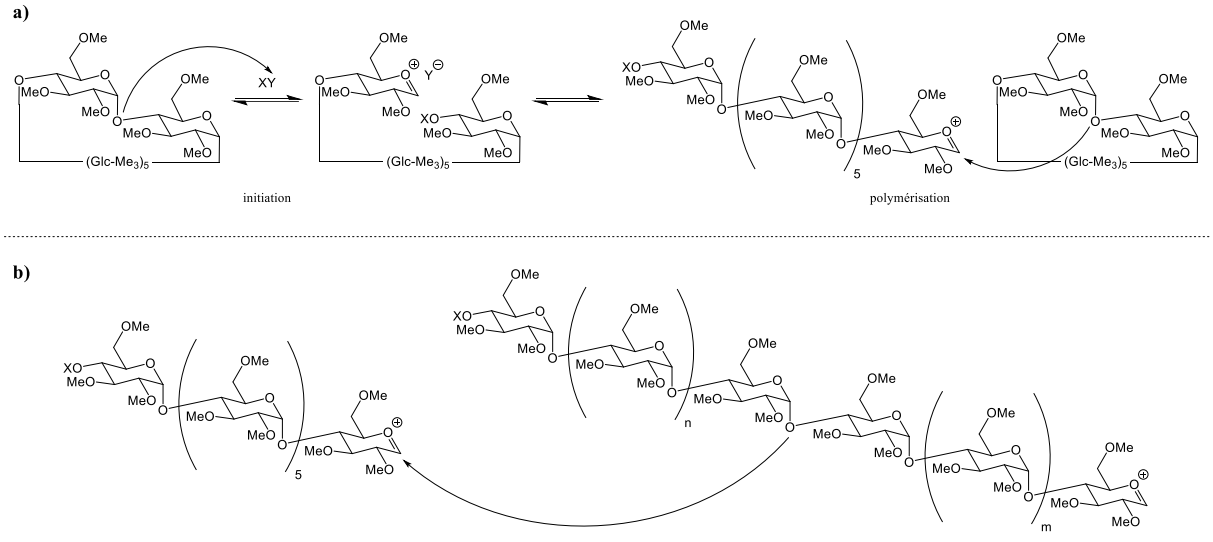


Figure 24. a) Polymérisation par ouverture cationique des CD ; b) transfert de chaîne[121,122]

Dans le cas de l'ouverture à l'aide de $TiCl_4$, la polymérisation ainsi que les réactions de transfert de chaînes sont très limitées, l'espèce réactive oxocarbénium étant neutralisée par chloration sur le carbone anomérique directement après l'ouverture (Figure 25).[151]

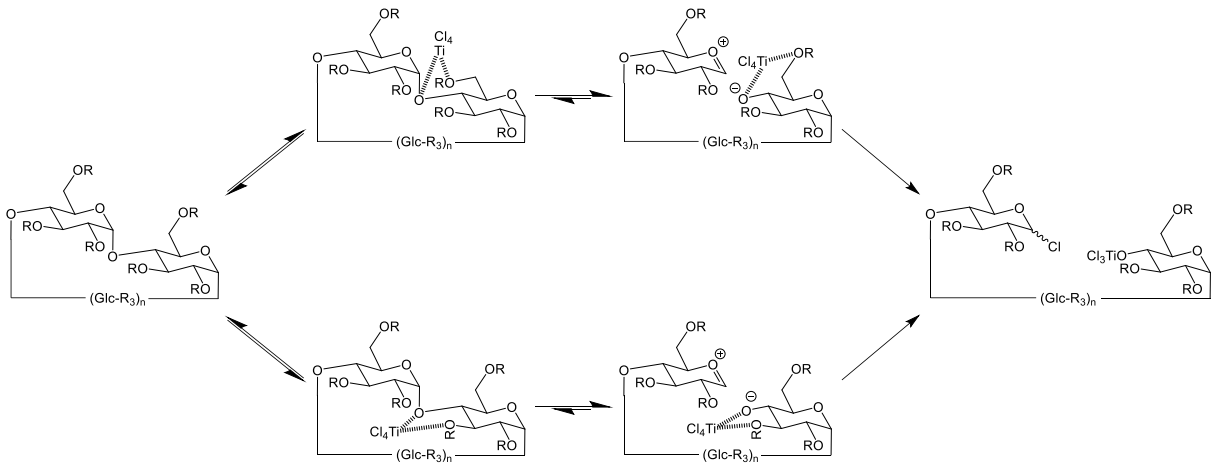


Figure 25. Mécanisme d'ouverture cationique à l'aide de $TiCl_4$[151]

Les auteurs rapportent également l'apparition de signaux appartenant à des protons anomériques, dont les constantes de couplages correspondraient à des anomères β. Ils attribuent ce changement à une anomérisation des liaisons glycosidiques des chaînes linéaires, en se basant sur les mécanismes proposés par Lee et coll. (Figure 26a)[154] et Koto et coll. (Figure 26b)[155]. Cette anomérisation semble proportionnelle à la quantité de $TiCl_4$ utilisée, mais n'excède pas 15% dans les essais réalisés.[151]

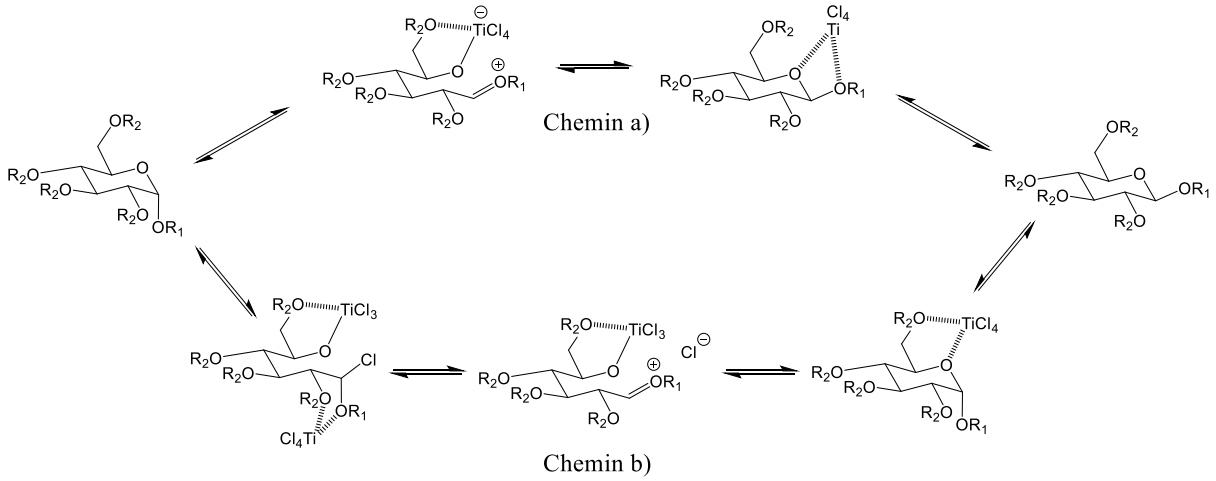


Figure 26. Mécanisme d'anomérisation par $TiCl_4$ pour a) R_1 = R_2 = Me ; b) R_1 = Me, R_2 = Bn

Comme nous avons pu le voir dans cette partie, toutes ces ouvertures alternatives à l'acétolyse permettent l'obtention d'oligosaccharides dont les extrémités peuvent être facilement fonctionnalisées. Cependant, ces méthodes présentent un inconvénient majeur : les groupements protecteurs *O*-méthyles utilisé, ne peuvent pas être clivés pour permettre la substitution sur les autres positions, et ainsi de plus larges applications.

I.3.c Ouvertures enzymatiques des cyclodextrines

Pour ne plus avoir à se soucier des inconvénients liés à l'utilisation de groupements protecteurs, l'ouverture de cyclodextrines natives totalement déprotégées pourrait être une alternative. Cela est notamment possible via la catalyse enzymatique.
En 1992, Saha et Zeikus[156] publièrent une étude comparant les modes d'action de différentes enzymes capable de dégrader les cyclodextrines, comme des cyclodextrinases et α-amylases, provenant de différents micro-organismes. Ils purent observer, lors de leurs travaux, la

formation d'oligomaltoses de DP correspondant à la cyclodextrine étudiée. Ces oligosaccharides étaient, cependant, rapidement dégradés en oligomaltoses de DP inférieurs et notamment en DP 3, 2 et 1, c'est-à-dire maltotriose, maltose et glucose.
Plus tard, Uchida et coll.[157] observèrent que la cyclodextrinase issue de *Bacillus sphaericus* E-224 permettait non seulement d'hydrolyser les cyclodextrines, mais qu'elle pouvait également effectuer un transfert de D-glucose lors de l'ouverture et ainsi allonger d'une unité l'oligomaltose obtenu. De nombreux oligosaccharides de DP inférieurs étaient cependant produits lors de la réaction et gênaient la purification. Ainsi, s'il était possible d'obtenir un rendement déterminé par HPLC de 53% en maltooctaose à partir de la β-CD, celui-ci chutait à 39% une fois le produit isolé sur colonne au charbon actif. De même, le maltononaose était obtenu isolé avec 20% de rendement, à partir de γ-CD, pour un rendement déterminé par HPLC de 26% (Schéma 15).

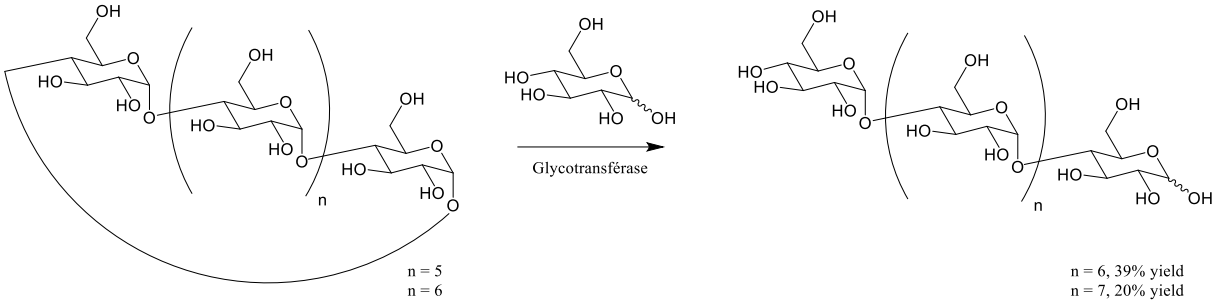


Schéma 15. Ouverture des CDs et transglycosylation à l'aide d'une cyclodextrinase[157]

Pour limiter l'obtention d'un mélange d'oligosaccharides avec un large ensemble de DP différents, Vignon et coll.[158] remarquèrent qu'ouvrir une cyclodextrine, dont l'une des positions primaires est oxydée en acide carboxylique, à l'aide de cyclodextrine glucanotransférase (CGTase) et d'amyloglucosidase (AMG), en présence d'un accepteur comme le D-glucopyranose, permettait d'obtenir majoritairement des tétra et trisaccharides.

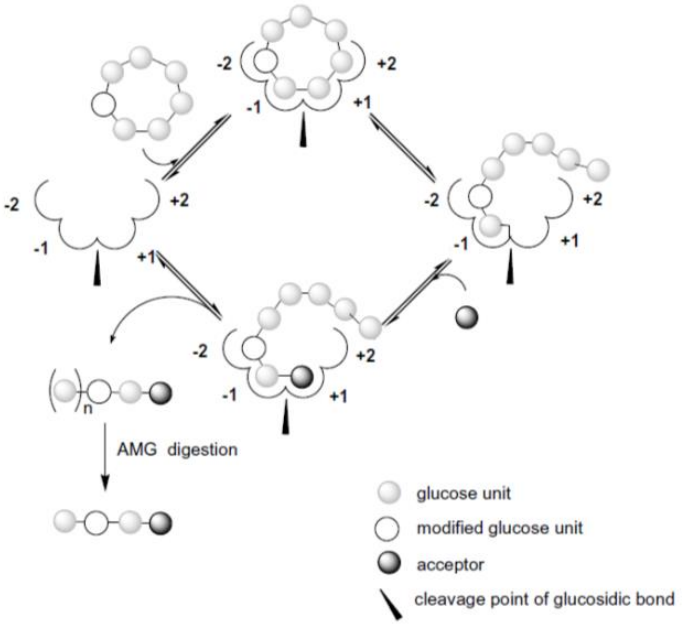


Figure 27. Représentation schématique de l'ouverture d'une β-CD modifiée par l'action de CGTase et AMG[158]

En effet, l'affinité de certains résidus du site actif (ceux du sous-site -2 de la Figure 27) et la non-affinité (à l'exception du sous-site +1 dans le cas de AMG) des autres sous-sites pour

l'unité de glucose oxydée ne permettent pas la dégradation des chaînes linéaires obtenues en chaînes de DP inférieurs. Cette technique nécessite cependant l'obtention au préalable d'une cyclodextrine dont le C-6 d'une unique unité aurait été oxydé.

Une autre manière d'éviter la dégradation des chaînes linéaires produites, lors de l'ouverture d'une cyclodextrine native, consiste à utiliser une enzyme dont la cinétique de dégradation des chaînes linéaires est plus lente que la cinétique d'ouverture des cyclodextrines. En utilisant une amylase thermostable de *Pyrococcus furiosus* (PFTA), Park et coll.[159] réussirent de cette manière, à produire des mélanges constitués à 90% de maltohexaoses, maltoheptaoses et maltooctaoses, à partir des 3 différentes cyclodextrines, et à 10% de chaînes de DP inférieurs (Figure 28). Pour obtenir ces résultats, le milieu réactionnel, contenant la cyclodextrine et l'enzyme dans un tampon acétate de sodium (pH = 4,5), doit être incubé pendant 10 minutes à 85°C, puis neutralisé 1h à ébullition. Le mélange est purifié sur colonne chromatographique à base de résine hydrophobe butyl-Sepharose pour obtenir les oligosaccharides d'une part, puis les cyclodextrines qui sont réutilisées dans une nouvelle réaction. Les quantités d'oligomaltoses produits à chaque itération ne sont cependant pas fournies.

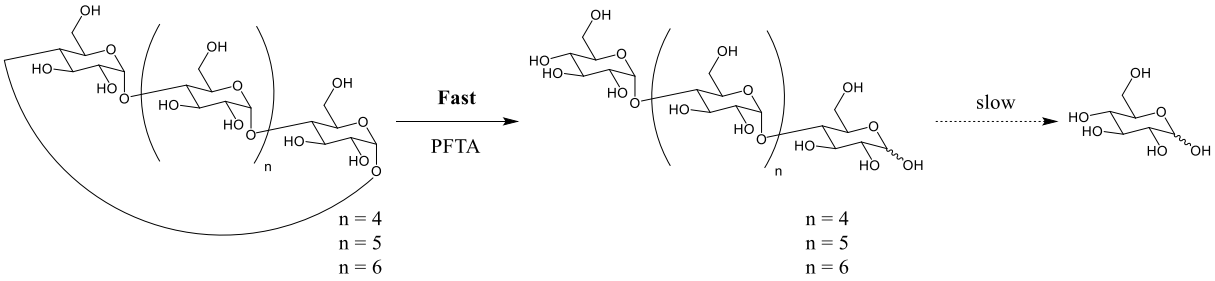


Figure 28. Différence de cinétique entre l'ouverture et la dégradation des chaînes par PFTA[159]

Une dernière approche, rapportée par Shim et coll.[160] consiste, par ingénierie protéique, à modifier des CGTase, dont l'activité principale est de produire des CD à partir d'oligomaltoses, pour effectuer la réaction inverse. Ainsi, par mutation de la CGTase de *Bacillus* sp. I-5 alcalophile, ils réussirent à diminuer l'affinité du site actif pour les oligosaccharides linéaires par rapport aux CD, déplaçant l'équilibre vers la formation, à partir de celles-ci, des oligomaltoses et diminuant l'hydrolyse de ces derniers.

Comme nous avons pu le voir dans ce paragraphe, l'hydrolyse enzymatique conduit généralement à la formation de mélanges d'oligosaccharides linéaires de différents DP. Séparer de tels mélanges est difficile et requiert l'utilisation de techniques chromatographiques, comme l'HPLC, ne permettant pas la production d'oligosaccharides de DP fixes à plus d'une centaine de milligrammes par itération. De plus, l'obtention d'oligosaccharides complètement déprotégés nécessite également, pour permettre la fonctionnalisation des extrémités réductrices et non-réductrices, une approche multiétape, longue et fastidieuse, comme celle présentée par Vasella et coll.[110], dont nous avons discuté en *I.3.a* (p. 45).
L'ouverture chimique reste donc l'approche la plus intéressante pour permettre l'obtention d'oligosaccharides de DP fixe, plus aisément fonctionnalisables.

I.1. Bilan sur l'obtention d'oligosaccharides linéaires de DP fixe

Comme nous avons pu le voir dans ce chapitre, il existe différentes méthodes pour permettre l'obtention d'oligosaccharides. Chacune d'entre elles présente ses avantages et ses inconvénients (Tableau 6).
En effet, l'extraction directe, ou la dépolymérisation de polysaccharides extraits de sources naturelles, permettent d'obtenir de grandes quantités d'oligosaccharides, notamment utilisés en industrie agroalimentaire. Toutefois, ces oligosaccharides de qualité alimentaire sont constitués d'un mélange de chaînes de différents DPs et présentent de nombreuses impuretés, les rendant inadaptés pour nos travaux. La mise au point de méthode de purification de tels mélanges et, de plus, ardue et réduirait la production d'oligosaccharides de DP fixes à seulement quelques milligrammes.
D'un autre côté, la polymérisation de mono ou disaccharides, par voie chimique comme enzymatique, permet actuellement la production de nombreux oligosaccharides complexes, de DP fixe et avec un haut niveau de pureté. Grâce aux progrès techniques des vingt dernières années, certaines techniques de croissance des chaînes peuvent même être automatisées grâce à l'utilisation de supports solides. Des logiciels ont également été développés pour permettre de trouver rapidement les meilleurs monomères, et conditions de réactions associées, pour la synthèse d'un oligosaccharide donné. Toutefois, les quantités d'oligosaccharides produites par ces techniques ne dépassent que rarement la centaine de milligrammes, pour le moment. Ces quantités sont insuffisantes pour nos travaux, mais il est possible qu'à l'avenir une amélioration de ces techniques puisse conduire à la production de plus grandes quantités d'oligosaccharides complexes.

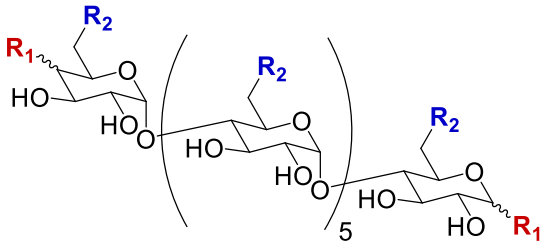
Tableau 6. Comparaison des différentes méthodes d'obtention d'oligosaccharides

Méthodes	Qtés obtenues	DP	Remarques
Extraction	>g	mélange	impuretés : monosaccharides, lipides, protéines
Polymérisation de monosaccharides	dizaines de mg	fixe	oligosaccharides complexes
Ouverture des CD	dizaines de g	fixe	oligomatloses uniquement

Enfin, l'ouverture d'oligosaccharides cycliques, comme les cyclodextrines, permet l'obtention de plusieurs dizaines de grammes d'oligosaccharides linéaires purs et de DP fixe. Elle semble donc la méthode la plus intéressante pour nos travaux. La structure de l'oligosaccharide linéaire est toutefois dépendant de la structure de l'oligosaccharide cyclique utilisé. En effet, seuls des oligomaltoses peuvent être obtenus à partir de cyclodextrines. Cela ne devrait cependant pas poser problème dans notre cas, de plus, les liaisons α(1→4) aisément hydrolysables en milieu biologique, devraient apporter une biodégradabilité accrue aux matériaux polymères, qui seront par la suite synthétisés par cycloaddition 1,3-dipolaire. Nous choisirons d'utiliser, dans nos travaux, la β-CD qui est la moins onéreuse des 3 CDs natives. Les oligosaccharides que nous obtiendrons seront donc des maltoheptaoses.
D'un point de vue structurel, le maltoheptaose est un oligosaccharide de structure hélicoïdale gauche comprenant 6,5 résidus par tour, avec un pas de 15,6 Å.[161] Si cette structure est également conservée lors de la synthèse des polymères, la formation de doubles hélices entre les monomères de deux chaînes pourrait être envisagée, comme dans le cas de l'amylose[162].
Parmi toutes les ouvertures des cyclodextrines possibles, l'acétolyse semble être la plus intéressante dans notre cas. Elle permet en effet l'obtention de deux acétates à chaque extrémité de l'oligomaltose ainsi obtenu, qui pourraient ensuite être substitués par deux fonctions polymérisables.

II. Fonctionnalisation d'oligosaccharides linéaires

Une fois des maltoheptaoses obtenus via acétolyse de la β-CD, les acétates en C-1 et C-4 devront ensuite être substitués par deux fonctions polymérisables identiques : deux azotures ou deux alcynes. Suite au greffage des deux fonctions polymérisables, et déprotection des autres positions de l'oligosaccharide, divers groupements fonctionnels seront ensuite greffés sélectivement sur les positions primaires (C-6). Ces dernières modifications ont pour but d'apporter différentes propriétés à nos monomères, comme des propriétés de chélation dans le cas de l'oxydation en carboxylates des C-6, ou des propriétés d'autoassemblage dans le cas de l'acylation à l'aide d'acides gras.



R_1 = fonction polymérisable
R_2 = groupement fonctionnel

Figure 29. Positions à modifier sur les maltoheptaoses obtenus après ouverture

Nous verrons, dans un premier temps, quelles sont les méthodes nous permettant d'introduire deux azotures en C-1 et C-4 de chaque extrémité. Nous explorerons ensuite les différentes techniques permettant d'obtenir un alcyne sur ces mêmes positions. Enfin, nous étudierons l'introduction de groupements fonctionnels spécifiques des positions primaires des sucres, par oxydation de ces positions en carboxylates, ou par acylation à l'aide d'acides gras.

II.1. Azidation

L'introduction d'un azoture a souvent été utilisée en chimie des sucres pour permettre l'accès à des amines. En effet, il existe diverses méthodes de réduction des azortures en amines, que cela soit via la réaction de Staudinger (Figure 30), des réactions d'hydrogénations catalytiques, ou à l'aide de thiols, d'hydrures, ou de complexes de bore.[163]

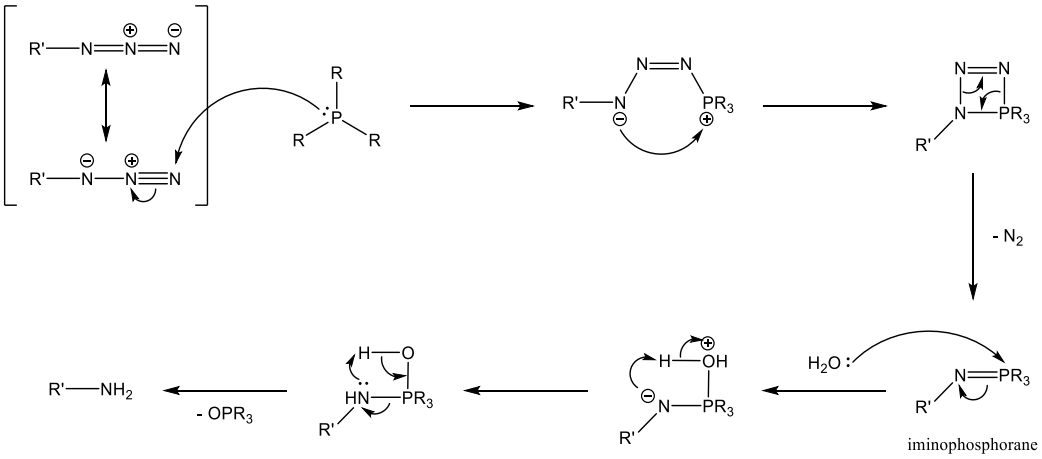


Figure 30. Réaction de Staudinger suivie d'une hydrolyse, formation d'une amine

La différence de stabilité, sous diverses conditions, entre les amines et les azotures permet également d'utiliser ces derniers comme des amines masquées. Le développement, à partir des années 90s, des réactions de transfert diazoïque, dont nous reparlerons au paragraphe *II.1.b*, ont permis de faciliter l'usage des groupements azotures en tant que groupement protecteur des amines.[163,164]

C'est en 1930 que fut rapportée par Bertho, pour la première fois, la synthèse d'un sucre comportant une fonction azoture. Il synthétisa du 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-1-Azido-1-deoxy-D-glucopyranose, en chauffant à 100 °C, pendant 4 heures, un mélange de 2,3,4,6-tétra-*O*-acetyl-α-1-Bromo-1-deoxy-D-glucopyranose et d'azoture de sodium dans l'acétonitrile, avec un rendement de l'ordre de 50% (Figure 31).[165]

De nombreuses méthodes ont, par la suite, été développées pour permettre l'introduction d'azotures sur différentes positions.[164]

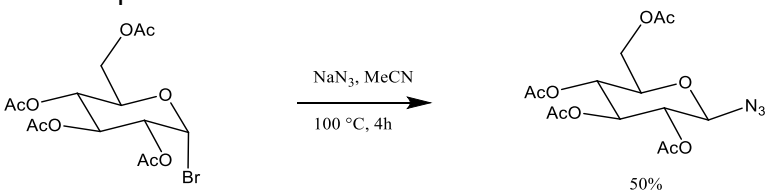
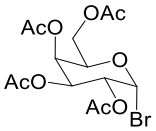
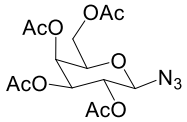
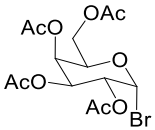
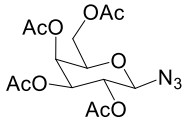
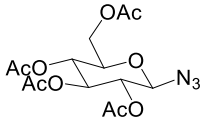
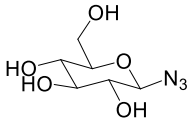
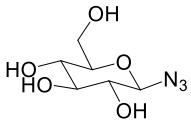
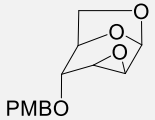
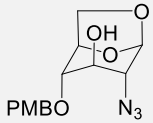
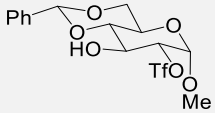
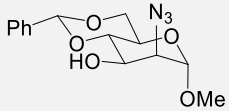
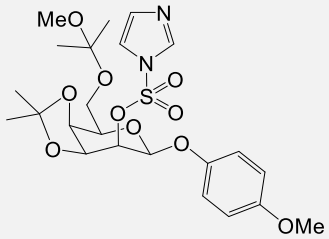
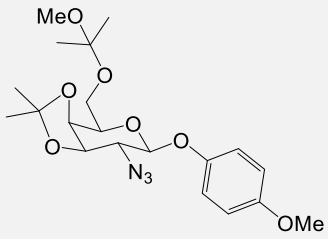
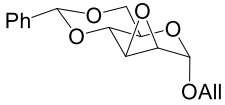
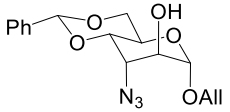
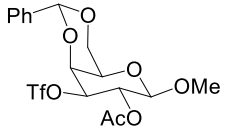
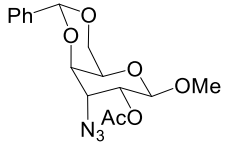
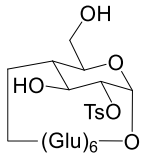
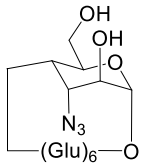
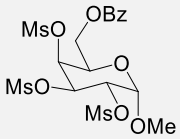
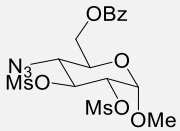
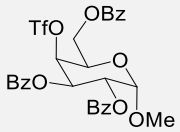
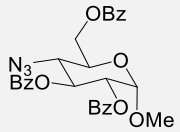
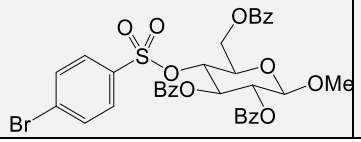
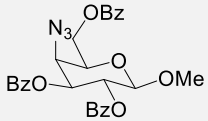


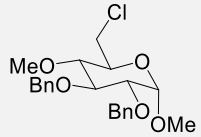
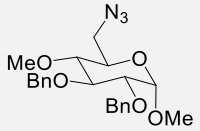
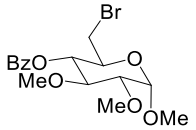
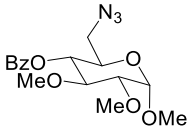
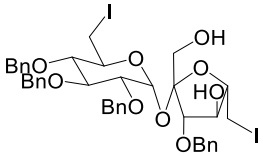
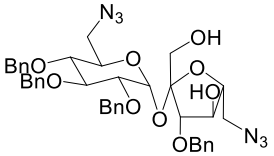
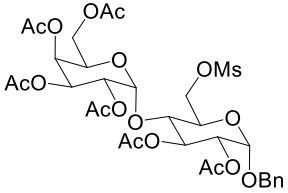
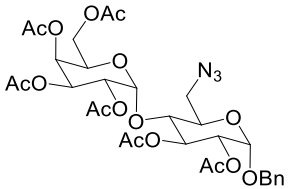
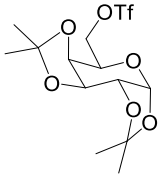
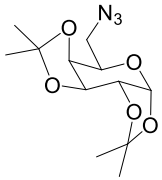
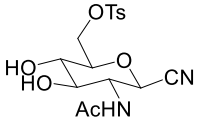
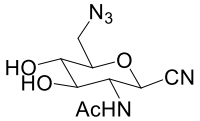
Figure 31. Première synthèse de 2,3,4,6-tetra-*O*-acétyl-*α*-1-azido-1-deoxy-D-glucopyranose[165]

Selon Beckmann et Wittman[164], la méthode la plus couramment utilisée pour l'introduction d'un azoture sur un sucre consiste à substituer un groupe partant (LG) par un azoture. En effet, ces réactions sont nombreuses, dérivées avec divers LG, sur toutes les positions des sucres, aussi bien à chaud qu'à température ambiante et avec des rendements de 75 à 99% (Tableau 7). Le solvant le plus couramment utilisé est le DMF, car il permet de dissoudre aussi bien l'azoture de sodium que les sucres protégés et la température, quant à elle, influera sur la cinétique de réaction. On peut alors distinguer les substitutions sur le carbone anomérique (C-1), sur les positions primaires (C-6) et sur les positions secondaires (C-2, C-3 et C-4).

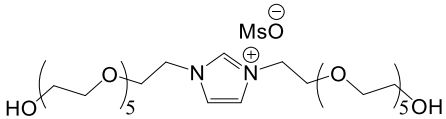
Tableau 7. Exemples de réactions de substitution permettant l'obtention d'azotures sur différentes positions

Position	Substrat	LG	Réactifs	Solvant	T°C	Temps	Produit	Rendement	Ref
C-1		Br	NaN_3	DMF	100 °C	2 h		75%	166
		Br	NaN_3, Bu_4NHSO_4	DCM/$NaHCO_3$ sat	r.t.	2 h		96%	167
	Glucose pentaacétate	OAc	$TMSN_3$, $SnCl_4$	DCM	r.t.	24 h		quant.	168
	Glucose	/	DMC, NaN_3, NEt_3	D_2O	0°C	1 h		83%	169
	Glucose	/	ADMP, NEt_3	D_2O/MeCN (4:1)	0°C	3 h		93%	170
C-2		époxyde	NaN_3	DMF/H_2O	120 °C	12 h		76%	171
		OTf	NaN_3	DMF	70 °C	4,5 h		95%	172

		1-imidazole sulfonate	NaN_3	DMF	100 °C	2 h		96%	173
C-3		époxyde	NaN_3, NH_4Cl	H_2O, 2-methoxy-éthanol	reflux	/		92%	174
		OTf	NaN_3	DMF	60 °C	8 h		76%	175
		OTs*	NaN_3	H_2O	MW : 100 °C	1 h		95%	176
C-4		OMs**	NaN_3	$P(NMe_2)_3$	90 °C	1 h		95%	177
		OTf	NaN_3	DMF	r.t.	12 h		92%	178
		4-bromobenzene-sulfonate	NaN_3	DMF	r.t.	12 h		96%	179

C-6		Cl	NaN_3, N,N,N',N'-tétraméthylurée	DMF	150 °C	2 h		96%	180
		Br	NaN_3	DMF	70 °C	6 h		99%	181
		I	NaN_3	DMF	60 °C	20 h		100%	182
		OMs	NaN_3	DMF	85 °C	1,5 h		96%	183
		OTf	NaN_3, [dihexaEGim][OMs]***	MeCN	80 °C	1 h		98%	184
		OTs****	NaN_3	DMF	80 °C	4 h		86%	185

* il y aurait, selon les auteurs, formation d'un époxyde dans ces conditions, d'où le résultat
** une seule substitution



*** [dihexaEGim][OMs]
**** introduit sans protéger les autres positions

II.1.a Introduction d'un azoture sur l'anomère de l'extrémité réductrice

La méthode la plus ancienne[165], et la plus largement utilisée pour la préparation des azotures de glycosyle, consiste à traiter un halogénure de glycosyle peracétylé par de l'azoture de sodium.[186] Des réactions monophasiques et homogènes, notamment dans le DMF, ont été développées en premier lieu, mais elles nécessitent des températures plutôt élevées.[166]
À partir des années 90s, l'utilisation de catalyseurs de transfert de phase a permis d'effectuer ces substitutions dans des conditions plus douces, augmentant ainsi le rendement (Figure 32).[167]

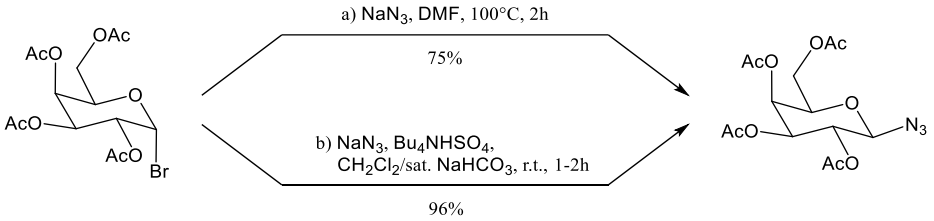


Figure 32. Substitutions d' halogénures de glycosyle par NaN_3 en milieu a) mono[166] et b) biphasique[167]

Les halogénures de glycosyle étant plutôt instables, des synthèses séquentielles ont également été développées pour éviter d'avoir à les isoler, avec des rendements entre 80 et 90% (Schéma 16).[187]

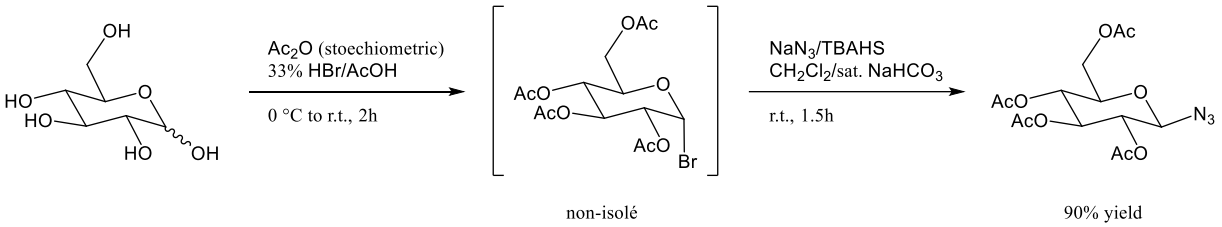


Schéma 16. Synthèse one-pot de 2,3,4,6-tétra-*O*-acetyl-β-1-Azido-1-deoxy-D-glucopyranose[187]

Il est également possible de produire les azotures de glycosyles directement à partir d'acétates de glycosyles en présence d'azoture de triméthylsilyle ($TMSN_3$) et d'un acide de Lewis. Cette méthode permet, de plus, d'éviter de recourir à des halogénures (Schéma 17).[188]

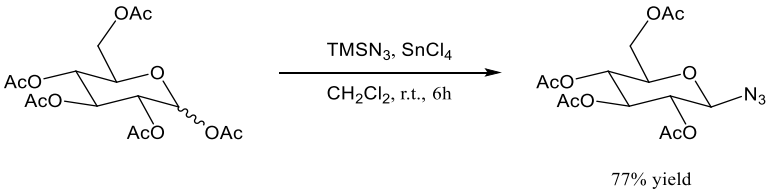


Schéma 17. Synthèse d'azoture de glucopyranoside à partir de glucose peracetylé[188]

L'obtention spécifique d'azotures de glycosyle de configuration 1,2-*trans* est facilité dans ces méthodes grâce à l'assistance de l'acétate du C-2.
Les azotures de glycosyles 1,2-*cis* peuvent être obtenu par réaction S_N2 entre de l'azoture de sodium et un halogénure de glycosyle 1,2-*trans* (Figure 33a), ou entre de l'azoture de triméthylsilyle et un acétate de glycosyle protégé par des groupements éthers pour éviter l'effet d'une assistance anchimérique (Figure 33b).[186]

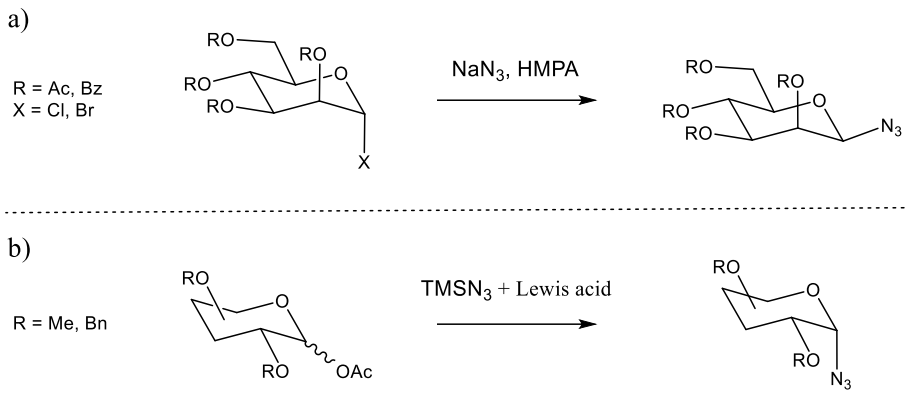


Figure 33. Réactions possibles pour l'obtention d'azotures de glycosyles 1,2-cis[186]

À la fin des années 2000s, des réactions d'azidation à l'aide d'azoture de sodium et de chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolinium (DMC ou réactif de Shoda), ont également été brevetées, permettant l'obtention d'azotures de glycosyles en une étape à partir de mono- (a) ou d'oligosaccharides (b) totalement déprotégés (Schéma 18).[169,189]

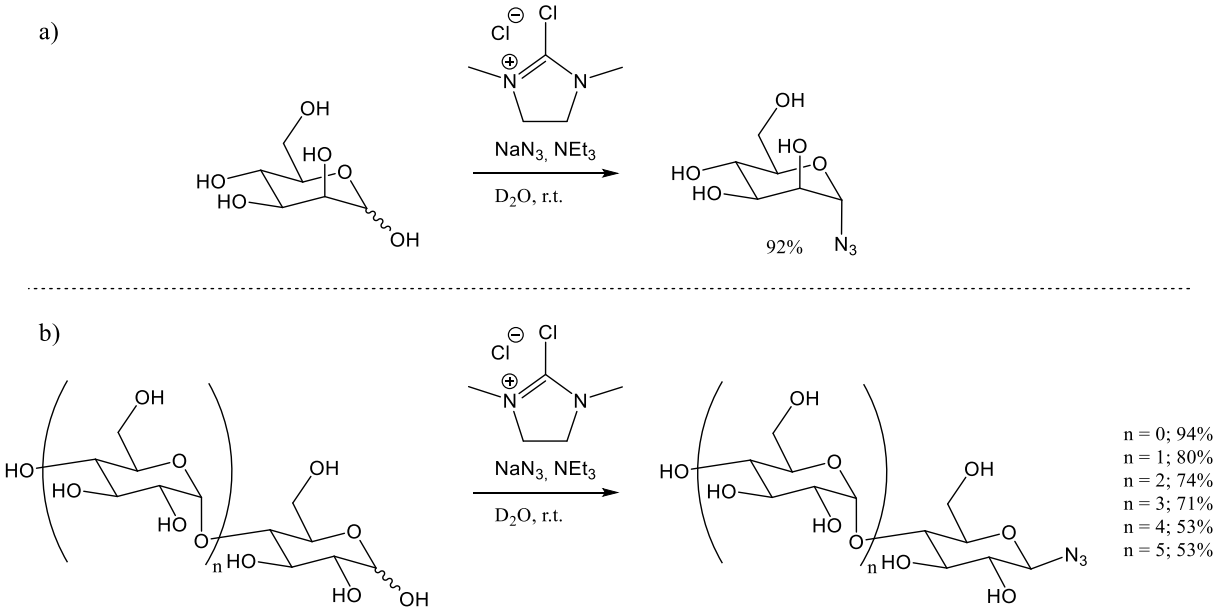


Schéma 18. Azidation de glucides déprotégés à l'aide de chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolinium[189]

Cette régiosélectivité serait causée par la formation d'un intermédiaire réactionnel résultant de l'attaque de l'hydroxyle anomérique sur le DMC. Cette attaque préférentielle serait, quant à elle, due aux plus faibles valeurs de pK_a des groupes hydroxyles de l'hémiacétal anomérique vis-à-vis des autres groupes hydroxyles du sucre et de D_2O.[169]
La réaction est, de plus, hautement stéréosélective en faveur des azotures de glycosyles 1,2-*trans*.[190] Ce dernier est effectivement obtenu par ouverture S_N2 de l'époxyde de l'intermédiaire 1,2-anhydro[191], dans le cas des substrats 2-hydroxy (Schéma 19), ou de l'intermédiaire oxazoline pour les substrats 2-acétamido.[192] Si la formation de l'intermédiaire 1,2-anhydro a pu être observée[191], le passage par un sucre 1,6-anhydro, dans le cas d'un sucre libre α initial (Schéma 19), n'est toutefois qu'hypothétique pour le moment. Une S_N2 directe sur le sucre activé semble plus probable.[192]

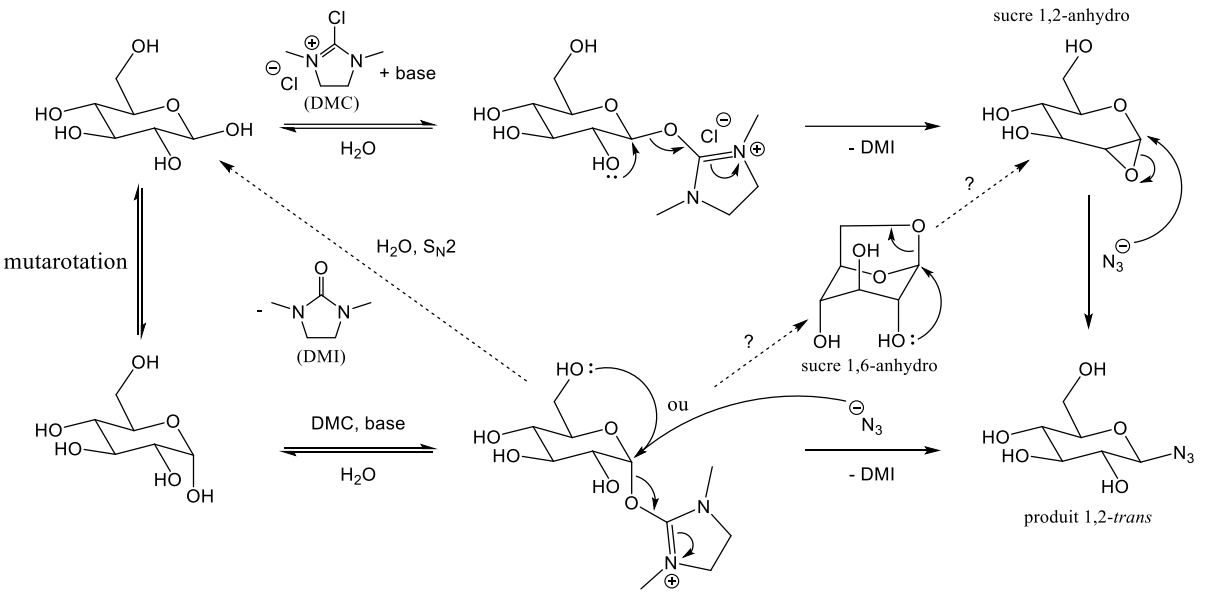


Schéma 19. Mécanisme plausible d'azidation d'un sucre libre à l'aide de DMC[191,192]

L'utilisation du DMC n'est toutefois pas limitée à la formation d'azotures de glycosyles, de nombreux autres nucléophiles peuvent être utilisés pour produire des glycosides 1,2-*trans* à partir de sucres libres.[192]

Le concept a également été étendu en 2014 par Fairbanks et coll., pour permettre, en one-pot, l'azidation sélective 1,2-*trans* d'un sucre libre suivie par la cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcyne introduit dans le milieu.[170] Le donneur d'azoture, généralement introduit en large excès dans les travaux de Shoda (une dizaine d'équivalents ou plus)[169], devait alors être introduit en quantité plus limitée pour éviter des interactions parasites avec l'alcyne. Fairbanks et coll. ont donc décidé d'utiliser l'hexafluorophosphate de 2-azido-1,3-dimethylimidazolinium (ADMP), synthétisé selon la méthode de Kitamura et coll.[193] à partir de DMC (Schéma 20a), à la fois en tant qu'agent d'activation de la position anomérique et en tant que donneur d'azoture. Des azotures de glycosides 1,2-*trans* ont donc pu être synthétisés à l'aide de 3 équivalents d'ADMP dans des conditions similaires à celles utilisées avec le DMC (Schéma 20b).[170]

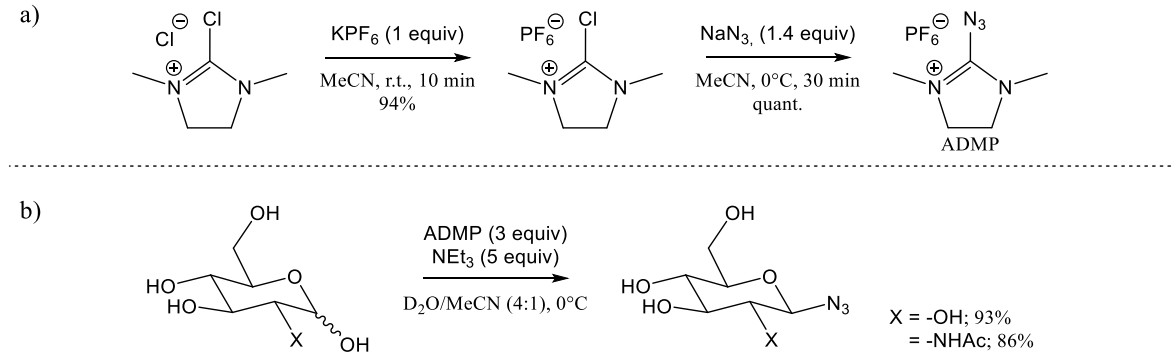


Schéma 20. a) Synthèse[193] et b) utilisation[170] de l'ADMP pour la formation d'azotures de glycosides 1,2-trans

En ajoutant au milieu, après 3 h de réaction avec l'ADMP, l'alcyne ainsi que le catalyseur au cuivre, Fairbanks et coll. ont ensuite permis la synthèse en one-pot de divers glycosyles triazoles avec des rendements supérieurs à 70% (Schéma 21).[170]

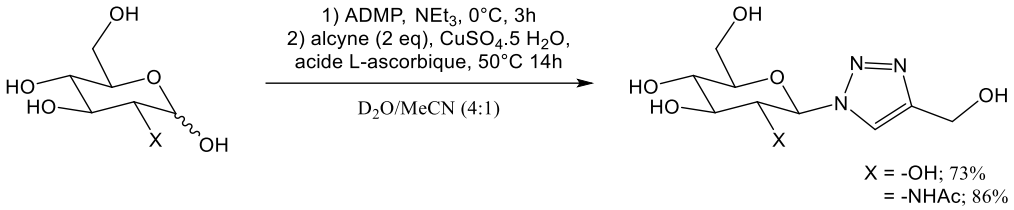


Schéma 21. Synthèse one-pot de glycosyles triazoles à l'aide d'alcool propargylique en présence d'ADMP[170]

II.1.b Introduction d'un azoture sur le C-4 de l'extrémité non-réductrice

Nous nous intéressons également à l'introduction d'azotures sur le C-4 d'un oligosaccharide. Les S_N2 sur les carbones secondaires par l'intermédiaire de LG sont cependant plus complexes et dépendent du sucre, de la position à substituer, de la configuration de l'anomère, ou encore des groupes protecteurs. En effet, de nombreuses étapes de protections et déprotections orthogonales peuvent être nécessaires pour obtenir le LG à la position souhaitée avant substitution par un azoture (Schéma 22). Il s'agit cependant de la méthode la plus couramment utilisée.

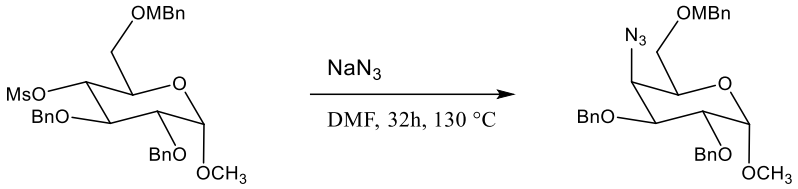


Schéma 22. Obtention de 4-azido galactoside à partir de 4-mésylate de glucoside[194]

Les époxydes sont des précurseurs tout autant employés pour l'introduction d'un groupement azoture par attaque nucléophile (Schéma 23).

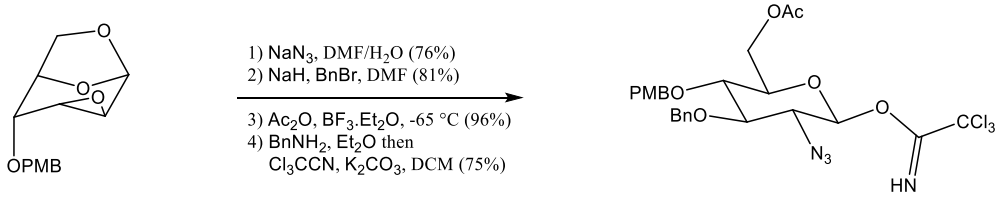


Schéma 23. Introduction d'un azoture en C-2 à partir d'un époxyde[171]

Des additions radicalaires comme l'azidonitration, développée par Ratcliffe et coll.[195] en 1979, permettent également de synthétiser des sucres 2-azido. Bien que régiosélective, cette réaction n'est, par contre, pas hautement stéréosélective. Elle aboutit généralement à un mélange de diastéréoisomères dont les proportions dépendent du substrat utilisé (Schéma 24).[196]

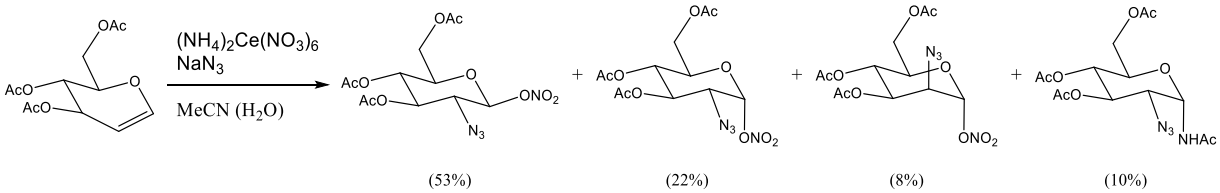


Schéma 24. Azidonitration radicalaire pour l'introduction d'un azoture en C-2

Des méthodes similaires ont également été développées pour permettre la synthèse de sucres 2-azido comme l'azidochloration[197] et l'azidophénylsélénation[198]. Ces méthodes ne permettent cependant d'introduire des azotures qu'en C-2.

Il est également possible de synthétiser des azotures à partir d'amines par transfert diazo, à l'aide d'azoture de triflyle.[199] Cette synthèse est parfois utilisée comme méthode de protection temporaire des amines.[200]
Contrairement aux autres méthodes, seul un fragment N_2 est ici transféré sur une amine préexistante, conservant ainsi sa configuration.

C'est en 1991 que Vasella et coll.[201] rapportèrent le premier transfert diazo sur un sucre aminé. Ils traitèrent différentes glycosamines non protégées avec de l'azoture de triflyle, dans des conditions basiques, pour obtenir, après acétylation et purification, des sucres azidés avec des rendements compris entre 65 et 93%.
Cette méthode a, par la suite, été améliorée par l'ajout, en quantité catalytique, de sulfate de cuivre (Schéma 25).[202]

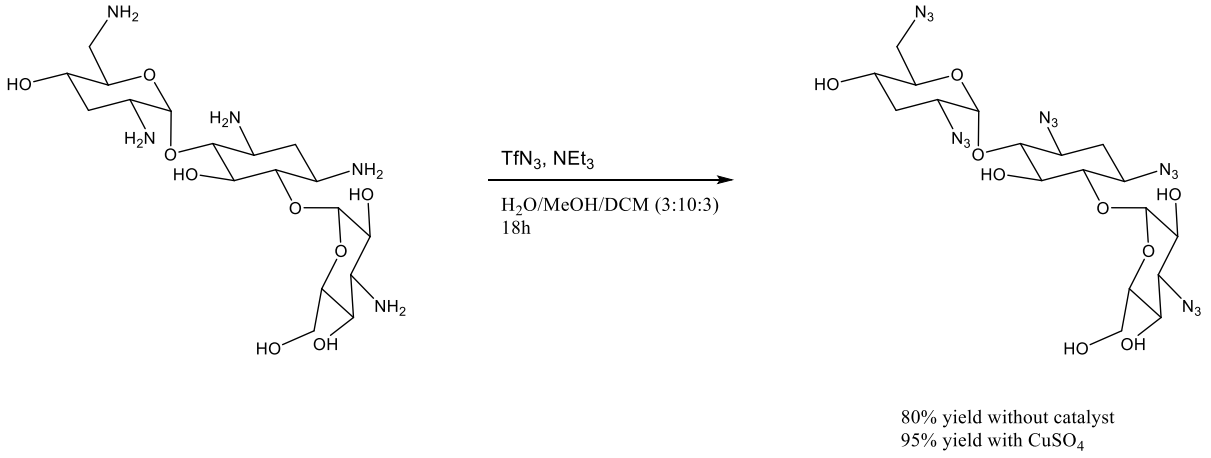


Schéma 25. Transfert diazo avec et sans catalyseur au cuivre[200]

Suite à des expérimentations en RMN ^{15}N, Odell et coll.[203] proposèrent, en 2014, un mécanisme pour la réaction de transfert diazo (Figure 34).

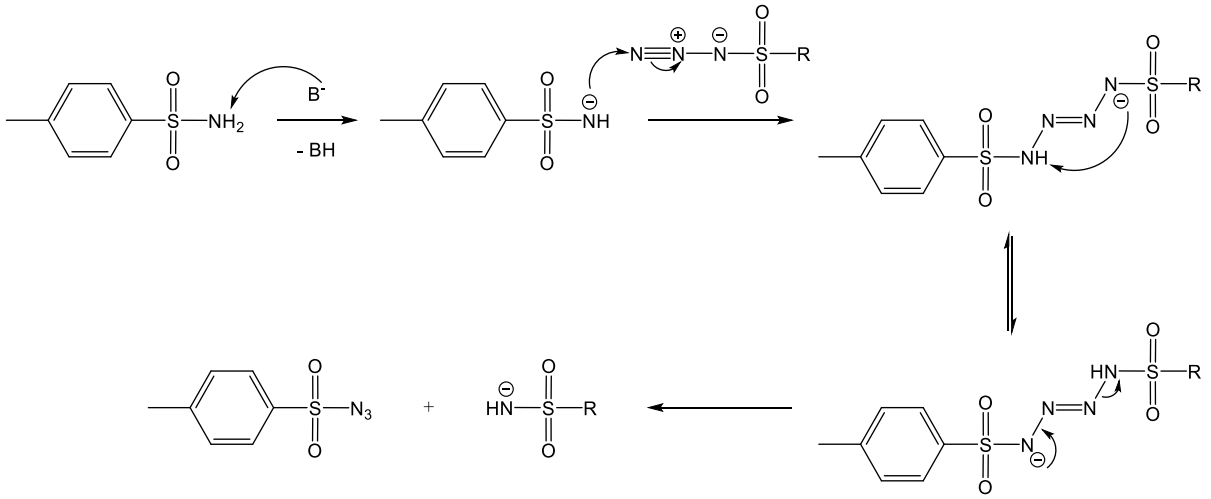


Figure 34. Mécanisme de transfert diazo sur le p-toluènesulfonamide proposé par Odell et coll.[203]

Notons qu'avant que l'ADMP, dont nous avons parlé en *II.1.a*, ne soit utilisé pour la synthèse d'azoture de glycoside 1,2-*trans*, ce dernier était employé comme agent de transfert diazo.[193]

II.1.c Formation de liaisons intermoléculaires à partir d'azotures introduits sur des glucides

Si les azotures permettent d'introduire ou masquer des amines sur les glucides, comme nous avons pu le voir précédemment, ils ont également permis de développer, depuis quelques années, des réactions de formation de liaisons intermoléculaires, comme les ligatures de Staudinger ou les cycloadditions 1,3-dipolaires. Ces réactions ont également pour avantage de pouvoir être réalisées *in vitro* ou *in vivo* avec un impact minime sur les processus biochimiques natifs des macro- ou micro-organismes étudiés, ces réactions sont dites bioorthogonales. Elles sont notamment développées pour l'imagerie médicale, pour permettre de lier une sonde, observable en imagerie, à une cible, préalablement greffée à un endroit précis d'un macro-organisme.[164]
La première, une réaction dérivée de la réaction de Staudinger, appelée ligature de Staudinger et ayant fait l'objet d'une revue récente[204], permet la formation d'une liaison amide à l'aide d'une triarylphosphine contenant un piège chimique électrophile, ici un ester méthylique. Ce piège réagira avec l'iminophosphorane formé en ortho, dans une réaction intramoléculaire plus rapide que l'hydrolyse compétitive, pour former la liaison amide désirée (Figure 35). Bien que les phosphines soient classées comme composés à toxicité aigüe, les auteurs rapportent ne pas observer d'effet lié à l'utilisation de phosphines de ce type ou à la présence d'oxydes de phosphines sur la viabilité des cellules HeLa utilisées pendant l'étude.[205] Il n'existe toutefois, à ce jour, aucune étude présentant l'utilisation de telles phosphines dans des macro-organismes, la potentielle toxicité de ces composés devant être modulée.[204]

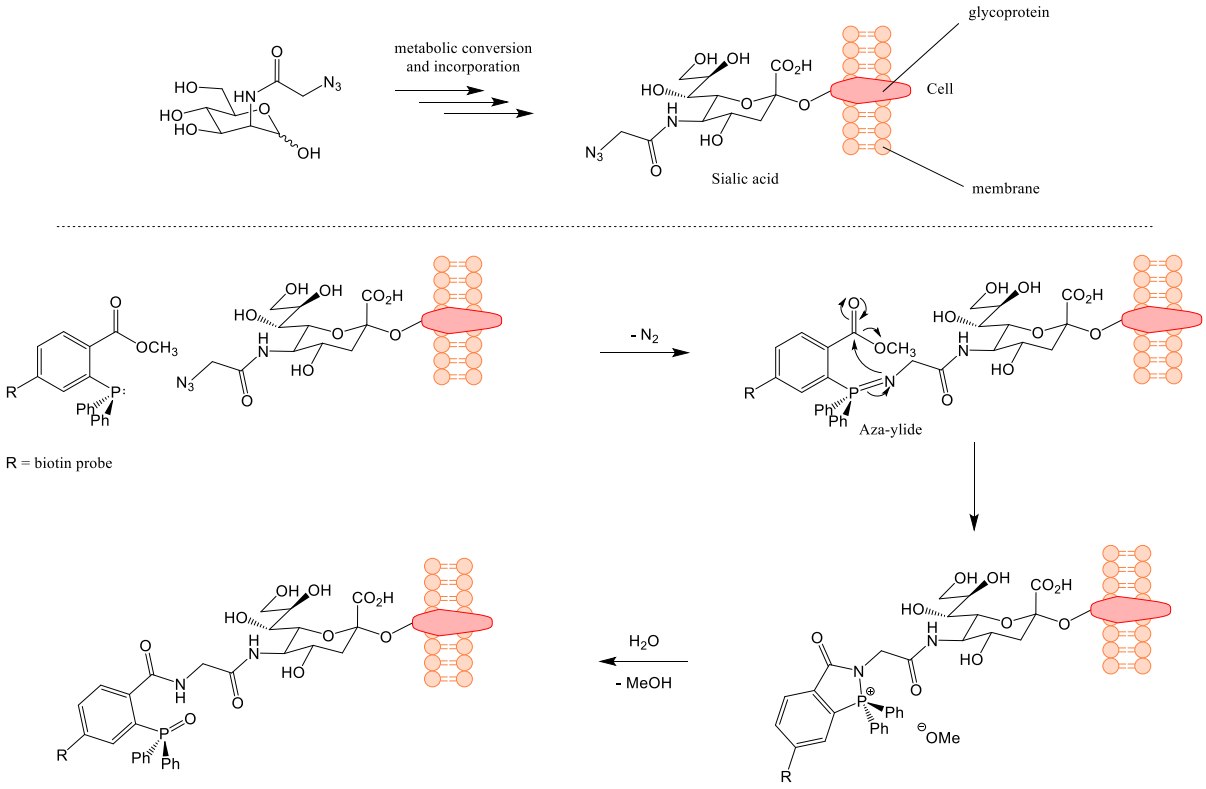


Figure 35. Ingénierie métabolique - ligature de Staudinger réalisée sur des cellules HeLa[205]

Si l'exemple précédent, sur des cellules HeLa, a nécessité l'utilisation d'un azoture greffé sur un sucre à l'aide d'un bras espaceur, pour permettre une assimilation aisée du glucide dans la machinerie biosynthétique, les auteurs ont, au préalable, testé leur réaction sur un galactose directement azidé en C-2 (Schéma 26).[205]

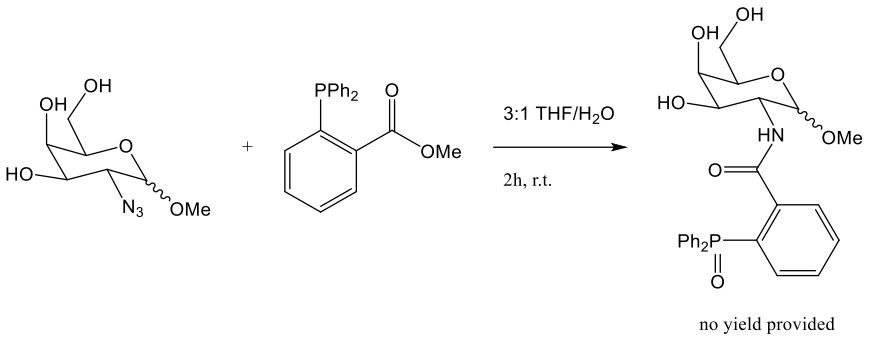


Schéma 26. Réaction modèle de ligature de Staudinger sur un 2-azido-2-deoxy-D-galactopyranoside de méthyle[205]

D'autres ligatures de Staudinger intramoléculaire ont également été développées, impliquant un départ de l'oxyde d'arylphosphine (Schéma 27). Ces réactions ne sont toutefois pas utilisées en milieu biologique.[204]

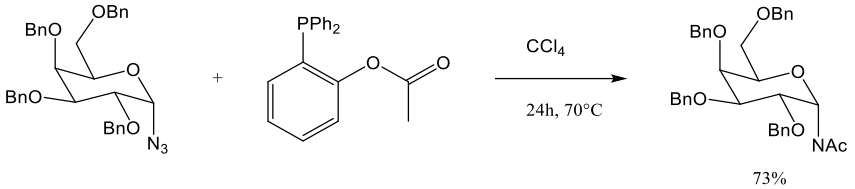


Schéma 27. Ligature de Staudinger intramoléculaire avec départ de l'oxyde d'arylphosphine[168]

La seconde réaction permettant la formation de liaisons intermoléculaires en milieu biologique est la cycloaddition 1,3-dipolaire. Rapportée pour la première fois par Michael en 1893[206], puis rationnalisée et étendue par Huisgen dans les années 60s[207,208], elle a été utilisée en chimie des sucres depuis les années 50s[209], mais a connu un réel essor dans la discipline suite au développement d'une réaction dérivée : la cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre (CuAAC) (Figure 36).[210,211]

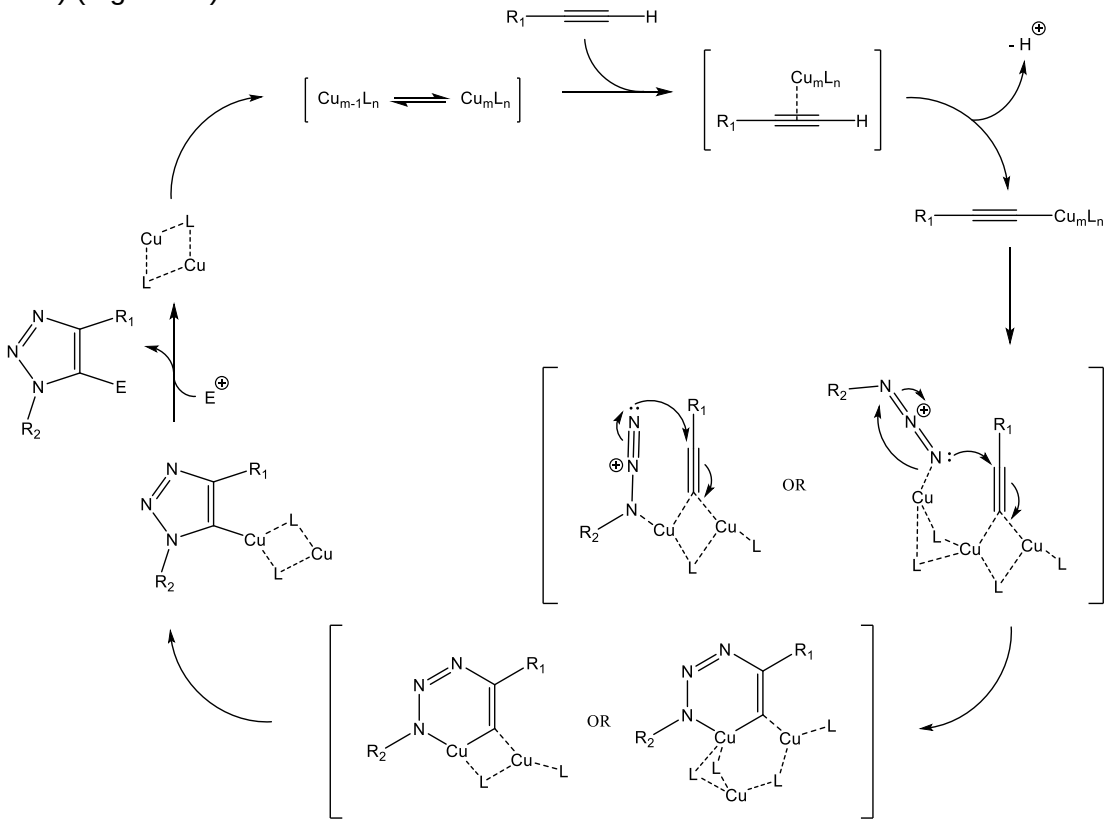


Figure 36. Mécanisme de cycloaddition azoture-alcyne catalysée au Cu(I) proposé par Meldal et Tornøe[212]

Cette dernière permet la synthèse régiosélective d'1,2,3-triazoles substitués en positions 1 et 4 dans des conditions douces, y compris en milieu biologique. Toutefois, la toxicité des catalyseurs au cuivre ne permet pas leur utilisation *in vivo*. Ils sont donc utilisés en amont, pour, par exemple, greffer des marqueurs sur des anticorps en imagerie médicale, ou sur des échantillons dont la viabilité n'est pas nécessaire, comme des échantillons extraits à la suite de la métabolisation d'une sonde contenant un azoture ou un alcène.[212]
Pour résoudre ces problèmes de toxicité, des cycloadditions pouvant être réalisées à température ambiante ont été développées, sans catalyseur, promues par encombrement stérique[213,214] (Figure 37a) ou retro-Diels-Alder[215] (Figure 37b).

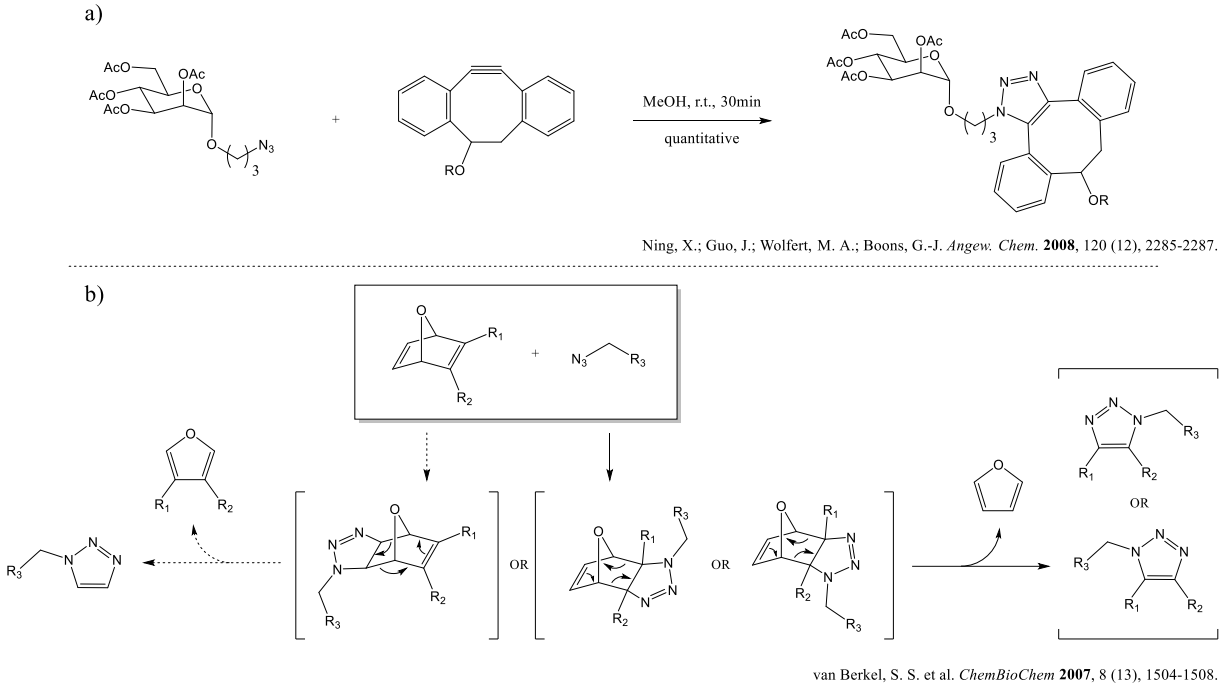


Figure 37. Cycloadditions azoture-alcyne à température ambiante sans catalyseur au cuivre[214,215]

Dans notre cas, les monomères oligosaccharidiques seront polymérisés par cycloadditions 1,3-dipolaires catalysées au cuivre, ou par voie thermique.
Nous allons maintenant voir les différentes techniques rapportées dans la littérature pour le greffage d'alcynes sur des oligosaccharides, fonctions complémentaires des azotures pour permettre la polymérisation par cycloaddition 1,3-dipolaire.

II.2. Introduction de fonctions alcynes sur les sucres

II.2.a Généralités sur l'introduction des alcynes sur les sucres

Selon Schinazi et coll.[216] il existe 5 méthodes communes d'introduction d'alcynes sur des composés organiques : le couplage de Sonogashira, l'ouverture de cycle assistée par un acide de Lewis, le couplage peptidique, l'homologation de Seyferth–Gilbert à l'aide du réactif de Bestmann, ou encore les substitutions nucléophiles. Selon, Tiwari et coll.[217] ces méthodes peuvent être transposées aux glucides.

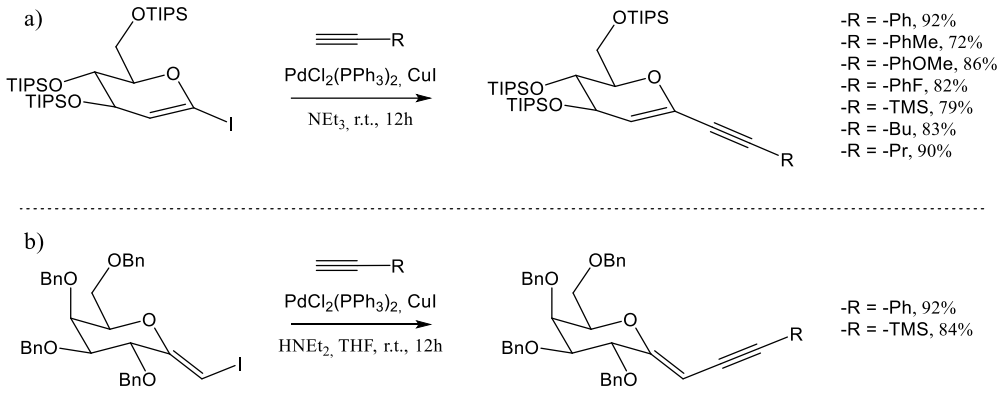


Schéma 28. Couplage de Sonogashira sur des dérivés de sucres avec des alcènes a) intra[218] et b) extra-cycliques[219]

Le couplage de Sonogashira est une réaction de couplage pallado-catalytique au cuivre (I) entre un halogénure d'aryle ou d'alcényle et un alcyne terminal. Pour pouvoir être appliquée aux sucres il devient donc nécessaire de former au préalable le 1-iodo-glycal (Schéma 28a) ou le iodo-*exo*-glycal (Schéma 28b).
Il est, par exemple, possible d'obtenir le 1-iodo-glycal du Schéma 28a, en suivant le mode opératoire utilisé par Ye et coll.[220], en 4 étapes, à partir de glucose, avec un rendement global de 52% (Schéma 29).

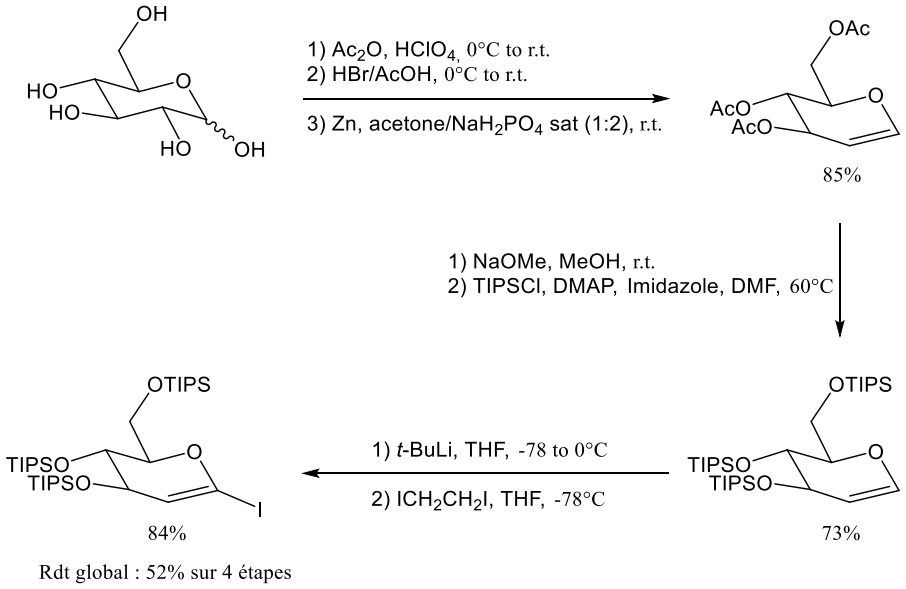


Schéma 29. Exemple de synthèse de 1-iodo-glycal[220]

Le iodo-*exo*-glycal, utilisé sur le Schéma 28b, peut, quant à lui, être obtenu à partir d'une glyconolactone selon la synthèse proposée par Li et coll.[221] (Schéma 30a), cette même glyconolactone pouvant être obtenue à partir d'un sucre par oxydation[222] (Schéma 30b).

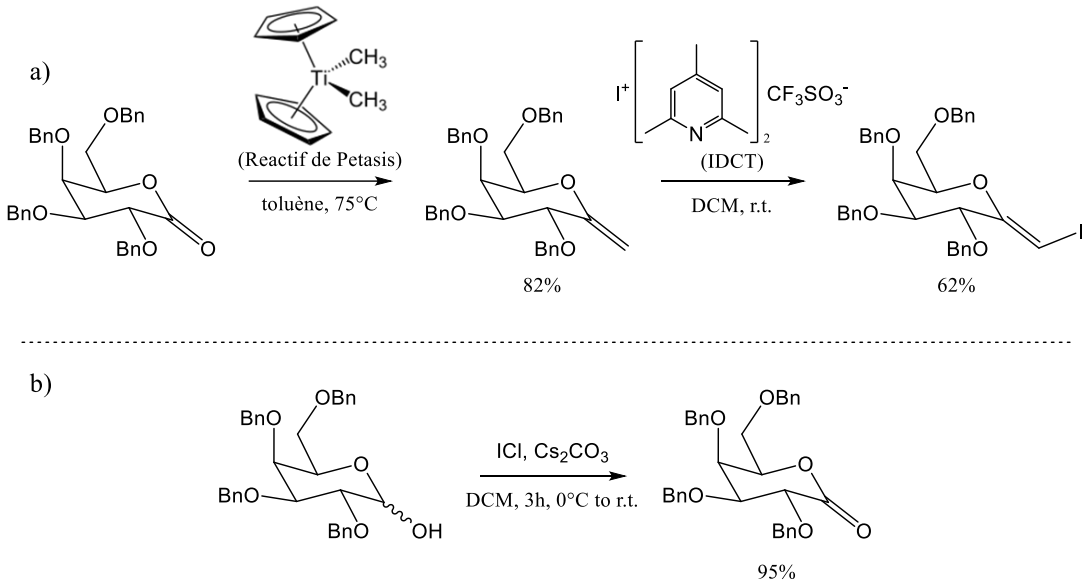


Schéma 30. Synthèse de a) iodo-*exo*-glycal[221] à partir d'une glyconolactone, obtenue par b) oxydation[222]

L'utilisation du couplage de Sonogashira pour l'introduction d'un alcyne sur un sucre nécessitera donc plusieurs étapes de préparation préalables, outre les étapes de protections et déprotections inerrantes à la chimie des sucres.

L'ouverture de cycle assistée par un acide de Lewis permet, comme pour la réaction précédente, de lier un alcyne à un sucre par formation d'une liaison carbone-carbone. Cette méthode est notamment utilisée sur des époxydes, par action du lithium de (triméthylsilyl)acétylide, en présence d'un acide de Lewis (Schéma 31).[223]

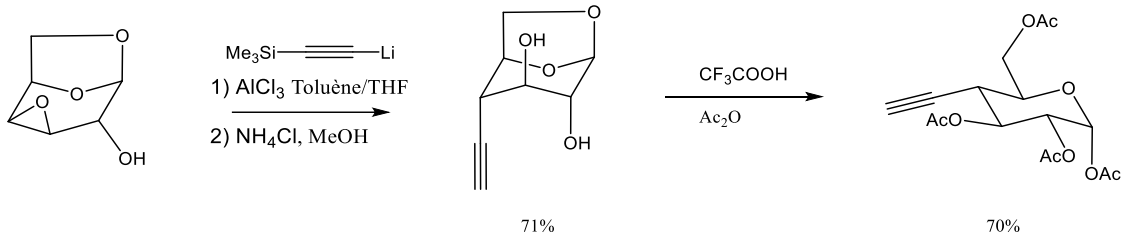


Schéma 31. Formation d'acétate de 2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-ethynyl-4-deoxy-α-D-glucopyranosyle[223]

Cette synthèse nécessite, cependant, de pouvoir accéder au préalable à de tels époxydes. Celui utilisé dans la réaction présentée sur le Schéma 31 peut être obtenu selon la suite réactionnelle présentée sur le Schéma 32.
Cette méthode est cependant limitée par la sélectivité de l'addition du tosylate (Schéma 32b) sur le C-4 du 1,6-anhydro-β-D-glucopyranose (Schéma 32a), diminuant le rendement global à 43% pour la synthèse de l'époxyde.[224]

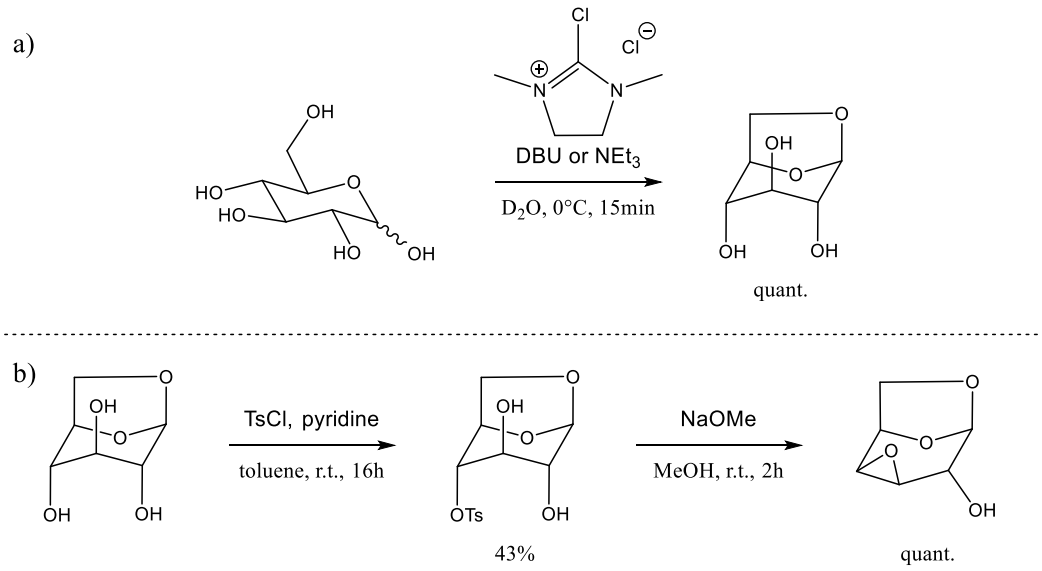


Schéma 32. Synthèse a) d'époxyde[225] à partir de b) D-glucose[226]

L'introduction d'alcyne sur les sucres est également possible via la formation d'autres liaisons chimiques.

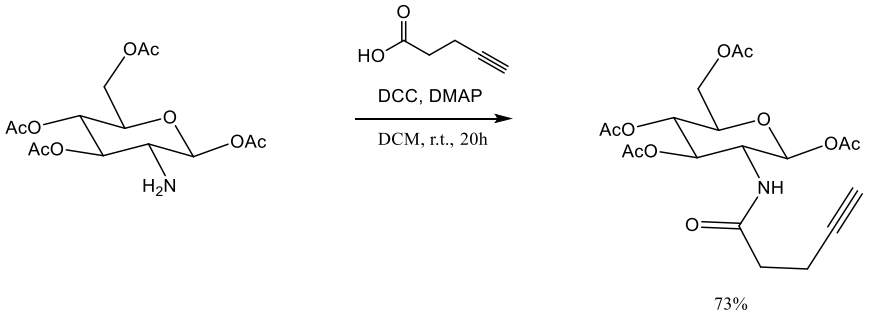


Schéma 33. Formation d'un amide à partir d'un acide carboxylique portant un alcyne[227]

La formation d'une liaison amide avec un acide carboxylique portant une fonction alcyne, en présence d'agents de couplage, permet d'introduire facilement des fonctions alcyne sur des osamines (Schéma 33). Elle nécessite cependant l'obtention préalable d'une amine sur la position où l'on souhaite effectuer cette amidation et implique obligatoirement la formation d'un bras espaceur.[227]

De même, la réaction d'une amine portant un alcyne sur un acide uronique, en présence d'agents de couplage, permet l'addition d'une fonction alcyne sur un sucre, préalablement oxydé en C-6, par formation d'une liaison amide (Schéma 34).

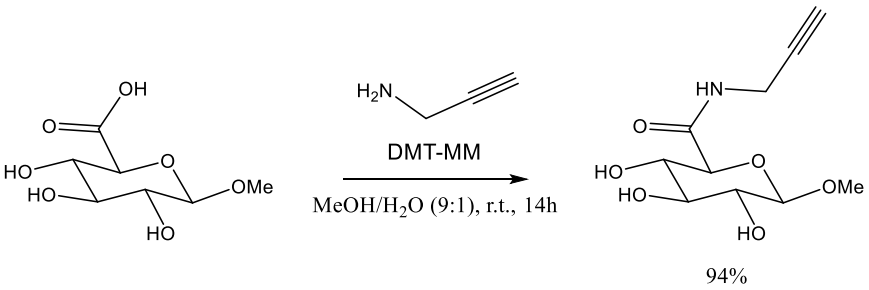


Schéma 34. Formation d'un amide à partir d'une propargylamine[228]

L'utilisation de sucres oxydés en C-6 peut également permettre l'introduction de fonctions alcynes par l'homologation de Seyferth–Gilbert à l'aide du réactif de Bestmann. L'oxydation du sucre doit cependant être stoppée à la formation du dialdose, en utilisant, par exemple, le Periodinane de Dess-Martin (DMP) comme espèce oxydante (Schéma 35).

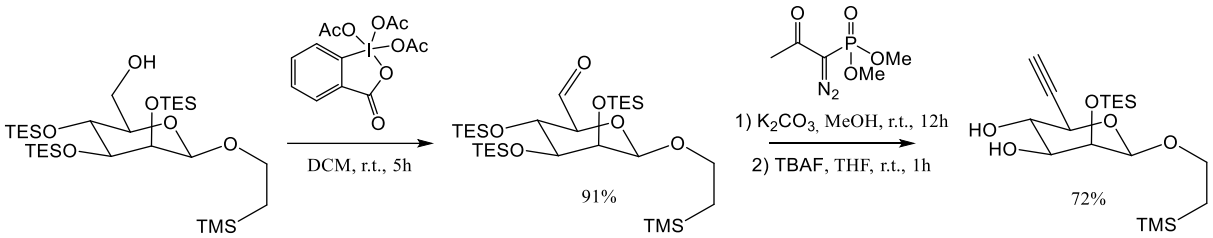


Schéma 35. Homologation de Seyferth–Gilbert sur un dialdose obtenu par oxydation au DMP[229]

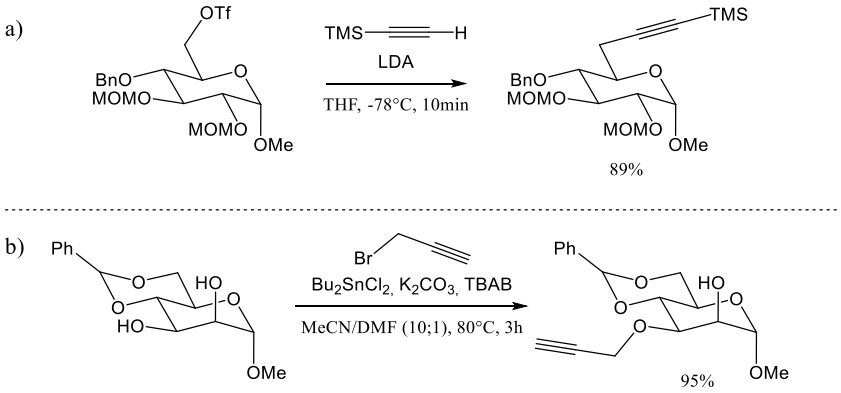


Schéma 36. Insertion d'alcyne par S_N sur un carbone portant un LG placé a) sur le substrat[230], b) sur l'alcyne[231]

La dernière méthode commune pour l'introduction d'alcyne sur des sucres selon Tiwari et coll.[217] consiste à effectuer une substitution nucléophile (S_N), avec le départ d'un groupe partant (LG) pouvant être placé soit sur le sucre (Schéma 36a), soit sur le composé portant la fonction alcyne (Schéma 36b).

L'addition d'un alcyne par *O*-propargylation, comme présentée sur le Schéma 36b présente l'avantage de ne nécessiter que la présence d'un hydroxyle libre sur le sucre, à l'endroit où l'on souhaite effectuer la *O*-propargylation. Elle nécessite donc l'utilisation de protections orthogonales pour permettre la formation de l'alcoolate nucléophile à la position souhaitée.

Pour faciliter la sélectivité de la propargylation, sans recourir à des protections orthogonales, des *S*-propargylations ont également été développées. En effet, les thiols étant plus acides que les alcools correspondants, il est possible de former sélectivement les thiolates, en régulant le pH du milieu réactionnel.

Ainsi, suite à la déprotection des acétates du thiodisaccharide présenté sur le Schéma 37 et formation d'un thiolate de sodium, la S-propargylation, par S_N2 sur le bromure de propargyle, aboutit avec un rendement de 88%, après une nouvelle acétylation des hydroxyles. Notons que cette protection, théoriquement quantitative, permet une purification plus aisée du produit ainsi obtenu.

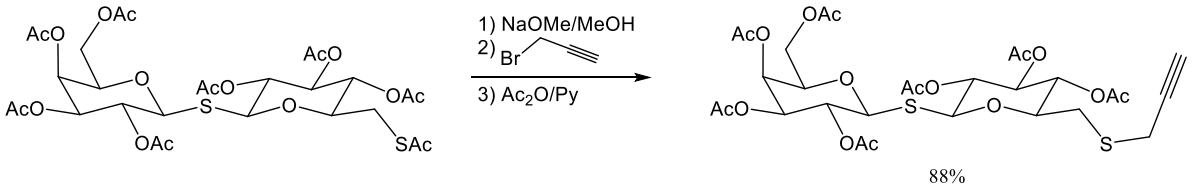


Schéma 37. *S*-propargylation sélective suite à la déprotection des acétates d'un thiodisaccharide[232]

La *S*-propargylation, permettant d'éviter l'utilisation de protections orthogonales, comparée à la *O*-propargylation, nécessite cependant la formation préalable d'un thiol à la position désirée. Celle-ci peut être effectuée par substitution d'un LG préalablement introduit, comme le brome en C-6 sur le Schéma 38, par du thioacétate de potassium.

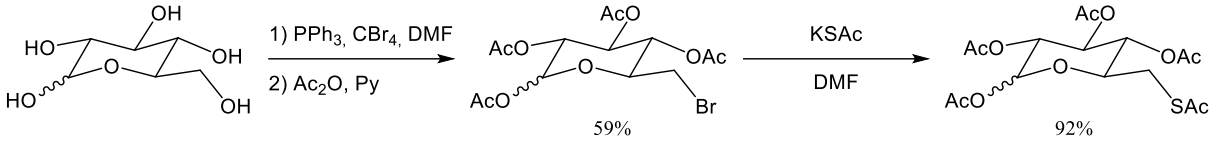


Schéma 38. Synthèse de 1,2,3,4-tétra-O-acétyl-6-S-acétyl-6-thio-D-glucopyranose[232]

Il existe donc de nombreuses méthodes différentes pour permettre l'introduction d'un alcyne sur des sucres. Selon Tiwari et coll.[217], les *O*-propargylations sont toutefois les techniques d'introduction des alcynes les plus utilisées. En effets, elles ne nécessitent pas la synthèse de dérivés de sucres, pouvant se révéler complexe, comme celles que nous avons pu décrire auparavant (Tableau 8).

Tableau 8. Résumé des méthodes communes pour l'introduction d'alcynes sur des sucres

Méthode	Substrat	Réactif	Prérequis	Position spécifique
Couplage de Sonogashira	halogénure d'alkyle	alcyne terminal	synthèse de l'halogénure d'alkyle	/
Ouverture de cycle	époxyde	lithium d'acétylide	synthèse de l'époxyde	/
Couplage peptidique	osamine	acide carboxylique portant un alcyne	synthèse de l'osamine	/
	acide uronique	amine portant un alcyne	synthèse de l'acide uronique	C-6
Homologation de Seyferth–Gilbert	dialdose	réactif de Bestmann	synthèse du dialdose	C-6
Substitution nucléophile	LG sur le sucre	alcyne terminal	introduction du LG sur la position désirée	/
	sucre protégé	LG sur l'alcyne	hydroxyle libre	/
	sucre portant un thiol	LG sur l'alcyne	introduction du thiol sur la position	/

Nous nous concentrerons donc, dans ce manuscrit, à l'étude du groupement *O*-propargyle, l'introduction de ce groupement ne nécessitant qu'un faible nombre d'étapes et beaucoup moins de contraintes, comparée aux autres méthodes.

II.2.b Introduction d'un propargyle sur l'anomère de l'extrémité réductrice

La méthode la plus ancienne pour permettre l'introduction d'un groupement *O*-propargyle sur le carbone anomérique nécessitait l'introduction préalable d'un alcool 2-bromoallylique par *O*-glycosylation. L'élimination d'acide bromhydrique par l'action d'éthoxyde de potassium sur ce groupement 2-bromoallyle conduisait alors à la formation d'un groupement *O*-propargyle (Schéma 39). Cette synthèse est cependant limitée : l'utilisation d'une base nucléophile permettant le clivage des acétates par transestérification et diminuant ainsi le rendement à 50%.[233]

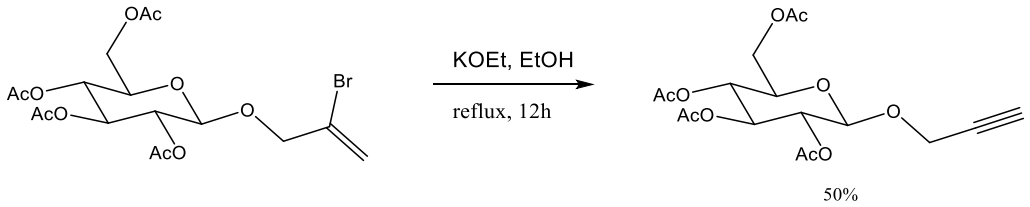


Schéma 39. Formation d'un propargyle par élimination à partir d'un 2-bromoallyle[233]

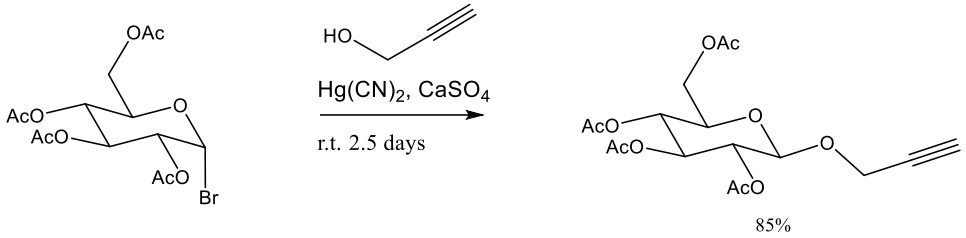


Schéma 40. *O*-glycosylation directe d'alcool propargylique sur un bromure de glycoside[234]

Par la suite, des *O*-glycosylations directes avec de l'alcool propargylique ont été développées. La première, sur un bromure de glycosyle, nécessitait l'emploi de cyanure de mercure (II). Le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyle-β-D-glucopyranoside de propargyle était ainsi obtenu avec 85% de rendement (Schéma 40).[234]

L'apparition d'une méthode générale pour les *O*-glycosylations à partir de sucres peracétylés[235] a également permis de développer des *O*-propargylations directes à l'aide de chlorure d'étain. Par cette méthode, très générale, les rendements sont de l'ordre de 50% (Schéma 41).[236]

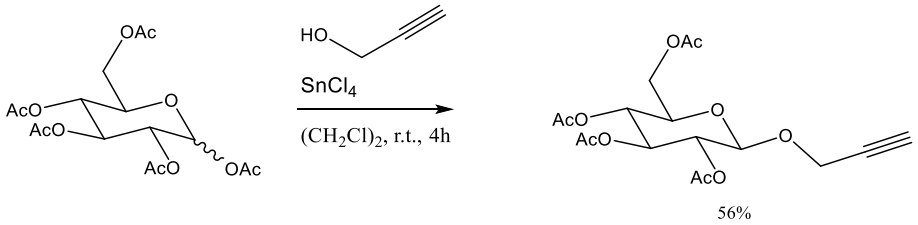


Schéma 41. *O*-propargylation sur un sucre peracétylé à l'aide de chlorure d'étain[236]

Cette *O*-propargylation a donc été améliorée par la suite avec l'utilisation de conditions plus spécifiques ainsi que d'autres acides de Lewis comme l'éthérate de trifluorure de bore (Schéma 42).[237]

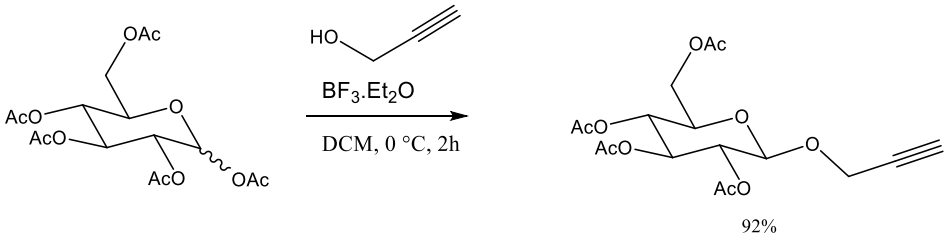


Schéma 42. *O*-propargylation d'un sucre peracétylé en présence de BF_3 éthérate[237]

Des *O*-propargylations ont également été développées sur des donneurs de glycosyles, toujours à l'aide d'alcool propargylique, en présence d'un acide de Lewis.

Elles peuvent, par exemple, être effectuées sur des trichloroacétimidates en présence d'alcool propargylique et de chlorure d'indium (Schéma 43).[238]

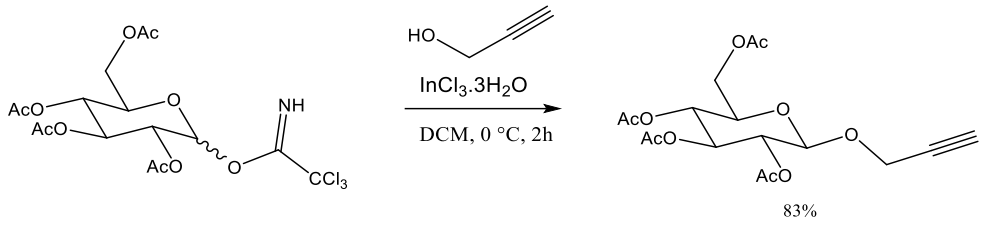


Schéma 43. O-propargylation sur un trichloroacétimidate en présence de chlorure d'indium (III)[238]

Tout comme les réactions effectuées avec des azotures, que nous avons vues précédemment en *II.1.a*, l'obtention spécifique de liaisons glycosidiques de configuration 1,2-trans, avec un groupement *O*-propargyle, est facilitée grâce à l'assistance anchimérique d'esters vicinaux.

Shoda et coll. ayant étudié la formation de liaisons glycosidiques 1,2-*trans* sur des sucres libres, comme nous avons pu le voir en *II.1.a*, ont également proposé la synthèse de *S*-glycosides de propargyle en présence de DMC.
Cette synthèse one-pot se déroule en 3 étapes. Dans un premier temps, un thiosulfate de S-glycosyle 1,2-*trans* est généré, par action de thiosulfate de sodium ($Na_2S_2O_3$) en présence de DMC et d'une base. La liaison S-S du thiosulfate de S-glycosyle est ensuite clivée, par addition de sulfure de sodium, pour former *in situ* un thiolate de glycosyle. Ce dernier peut alors effectuer une substitution nucléophile sur un composé halogéné comme le bromure de propargyle (Schéma 44).[239]

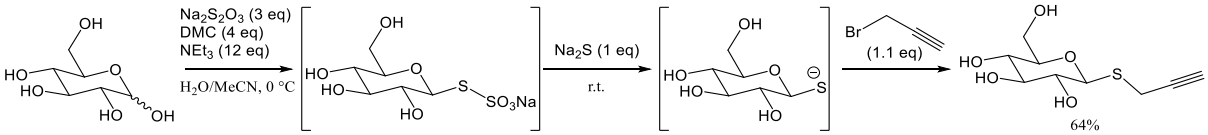


Schéma 44. Synthèse de β-thioglucopyranoside de propargyle à partir de glucose libre[239]

Cette synthèse a également été apliquée à des oligosaccharides, comme le maltopentaose avec 31% de rendement (Schéma 45).[239]

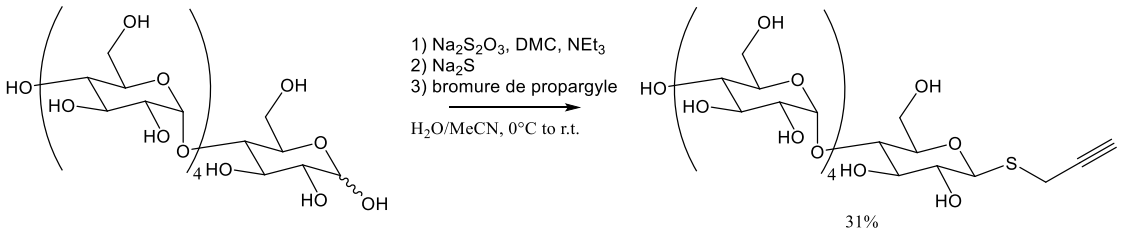


Schéma 45. Synthèse de β-thiomaltopentaoside de propargyle à partir de maltopentaose[239]

Les rendements sont toutefois plus faibles comparés à la formation des azotures de glycosides correspondant en présence de DCM. Notons également que pour isoler les thioglycosydes formés, ils doivent être acétylés avant purification sur colonne chromatographique, puis déprotégés après cette dernière.[239] Des pertes supplémentaires peuvent donc survenir durant ce processus, contrairement aux d'azotures de glycoside qui, de leur côté, sont directement purifiés via HPLC.[169]

Des composés 1,2-*cis* peuvent être obtenus en utilisant, par exemple, des groupements protecteurs non-participants, privilégiant l'effet anomère (Schéma 46).[110]

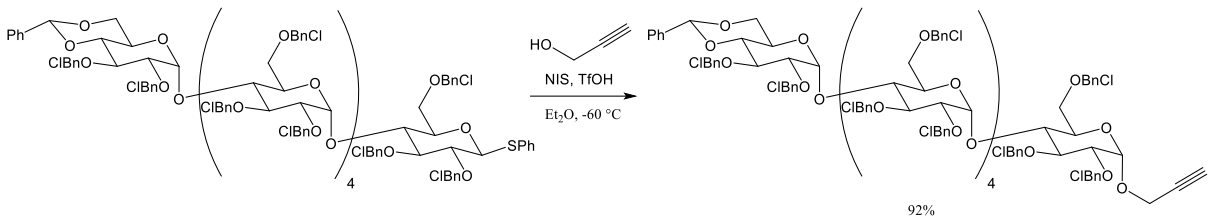


Schéma 46. Obtention d'une liaison glycosidique 1,2-*cis* avec un groupement O-propargyle[110]

II.2.c Introduction d'un propargyle sur le C-4 de l'extrémité non-réductrice

Les méthodes d'introduction d'un *O*-propargyle sur une autre position sont beaucoup moins nombreuses. La principale, et la plus ancienne, consiste à effectuer une substitution nucléophile sur du bromure de propargyle, après activation d'un hydroxyle libre à l'aide d'une base forte.
La plus courante, l'hydrure de sodium, permet la formation d'un alcoolate de sodium nucléophile (Schéma 47).[110]

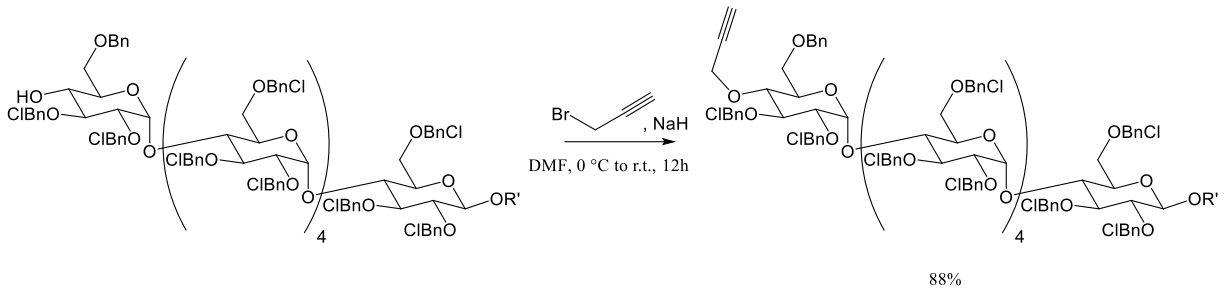


Schéma 47. Insertion d'un groupement *O*-propargyl à l'aide de bromure de propargyle et de NaH[110]

Cette méthode a pour avantage de conserver la configuration du sucre où le groupement *O*-propargyl est fixé, le groupement partant se trouvant sur le propargyle et non sur le sucre. Elle nécessite cependant que l'hydroxyle en position 4 soit libre.

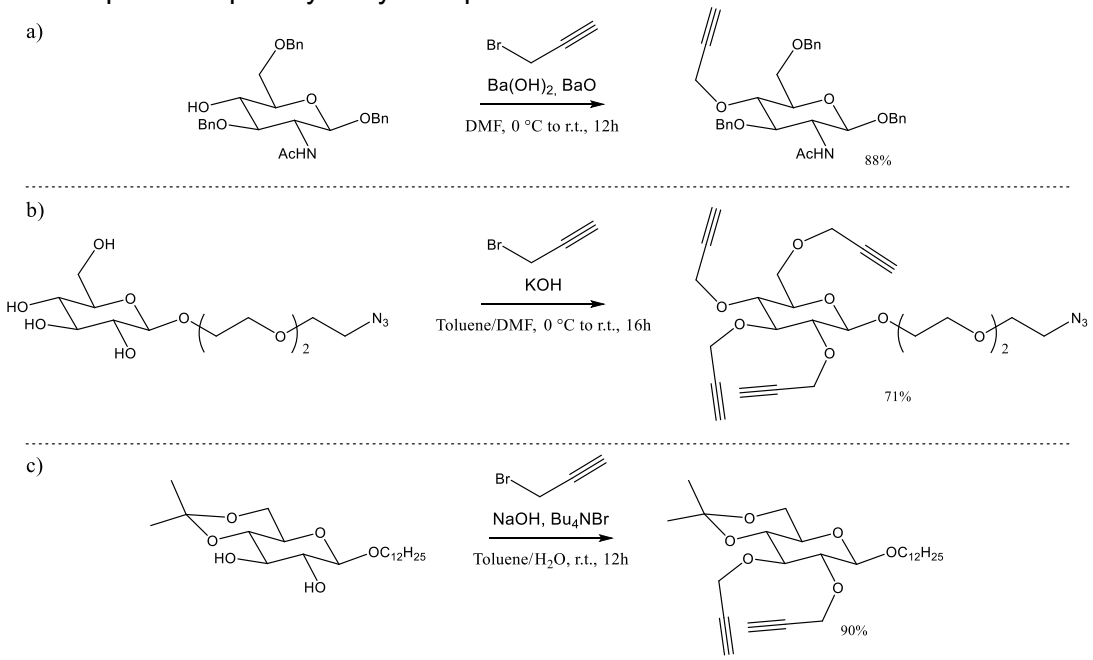


Schéma 48. *O*-propargylation à l'aide d'hydroxyde de baryum (II)[240], de potasse[241] ou de soude[242]

D'autres bases peuvent être utilisées pour activer l'hydroxyle libre, comme le carbonate de potassium (Schéma 36b)[231], l'hydroxyde de baryum (Schéma 48a)[240], la potasse (Schéma 48b)[241] ou encore la soude (Schéma 48c)[242].
L'utilisation de bases fortes, même si elles sont peu nucléophiles comme NaH, peut cependant ne pas être compatible avec les groupements protecteurs utilisés. D'autres groupements partants différents du bromure ont donc été étudiés, mais ces réactions présentent des rendements plus faibles.[240]

Un glucide *O*-propargylé en C-4 a pu, par exemple, être synthétisé avec 45% de rendement en conditions acides à l'aide de trichloroacétimidate de propargyle en présence d'acide triflique (Schéma 49a). Notons qu'il est préalablement nécessaire de synthétiser *in situ* le trichloroacétimidate (Schéma 49b).[240]

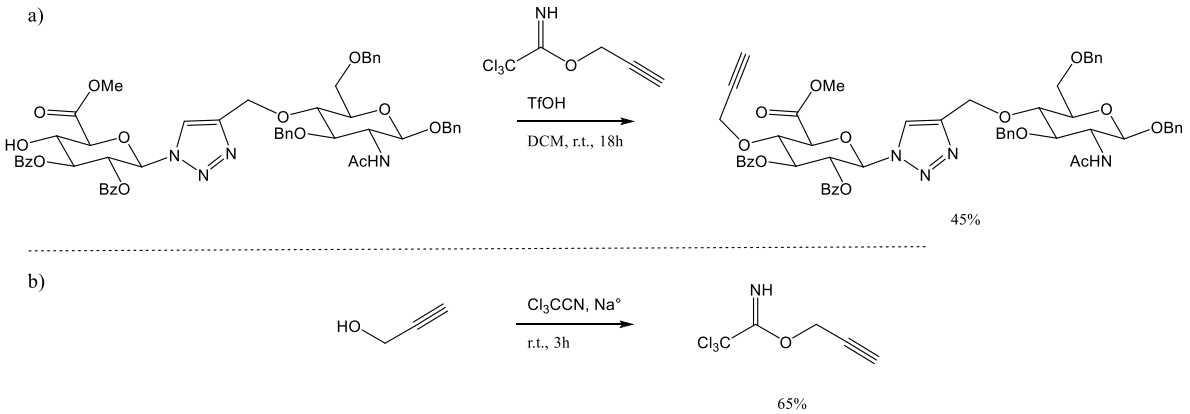


Schéma 49. Synthèse b) d'un trichloroacétimidate de propargyle pour a) effectuer une *O*-propargylation[240]

Les *O*-propargylations de ce type restent toutefois anecdotiques et peu développées vis-à-vis de la substitution nucléophile par un alcoolate, sur du bromure de propargyle.

II.3. Modifications des C-6

Une fois les fonctions polymérisables, azotures comme alcynes, greffés aux deux extrémités de nos monomères, les positions primaires de ces oligosaccharides seront à leur tour fonctionnalisées par différents groupements. Plusieurs combinaisons de monomères fonctionnalisés pourront alors être utilisées dans la constitution de nouveaux matériaux, leur donnant des propriétés diverses en fonction des monomères utilisés.
Les deux fonctionnalisations que nous développerons ici seront l'oxydation des alcools primaires en carboxylates, puis l'acylation à l'aide d'ester gras. Ces deux fonctionnalisations ont, en effet, pour avantage de pouvoir être réalisées dans des conditions permettant la réaction sélective des alcools primaires. Nous ne serons donc pas obligés de réaliser des étapes supplémentaires de protections et déprotections sélectives pour permettre uniquement l'accès aux positions primaires des sucres.

II.3.a Oxydation au TEMPO

L'utilisation du TEMPO, un radical nitroxyde stable, permet d'effectuer des oxydations sélectives des alcools primaires. Celles-ci peuvent être limitées à la formation d'aldéhydes ou continuer jusqu'à l'acide correspondant.[243,244]
L'oxydation au TEMPO a également pour avantage de pouvoir être conduite dans des conditions douces, ce qui la rend donc compatible avec des composés sensibles à l'hydrolyse ou à l'oxydation, comme les polysaccharides[245–249], oligosaccharides[250–252] et monosaccharides[252–255].

Elle ne nécessite donc pas l'utilisation de groupements protecteurs supplémentaires sur les hydroxyles secondaires.
Il est également possible d'utiliser des radicaux nitroxydes greffés sur support solide, pour simplifier la purification du produit obtenu par filtration.[256]

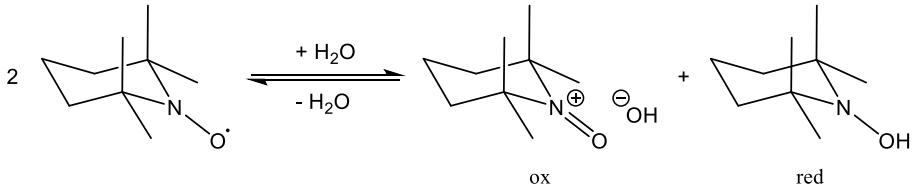


Schéma 50. Équilibre du TEMPO entre ses formes oxydantes et réductrice[244]

Lorsqu'il est hydraté, le TEMPO est en équilibre entre sa forme oxydante et sa forme réductrice (Schéma 50). Il est généralement introduit en quantité catalytique et est régénéré grâce à d'autres couples oxydoréducteurs, présents dans le milieu en fonction du protocole utilisé.[244]
La vitesse de la réaction dépend de la quantité de TEMPO présente dans le milieu, elle n'est cependant pas proportionnelle à la quantité de TEMPO introduite.[245]

Pour les produits hydrosolubles, l'oxydation au TEMPO est réalisée, en majorité, en milieu basique et nécessite un pH entre 8 et 10. En effet, dans ces conditions, un équivalent de base est consommé à chaque oxydation (Schéma 51).[246]

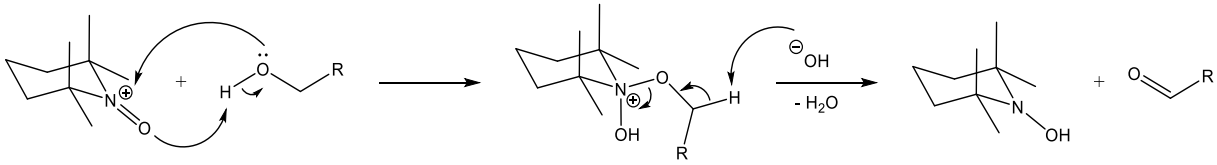


Schéma 51. Mécanisme d'oxydation au TEMPO d'un alcool primaire en milieu basique[244,253]

Cependant, si le pH devient trop élevé (> 10) le TEMPO peut être dégradé (Schéma 52), il convient donc d'ajuster le pH au cours de la réaction.[244]

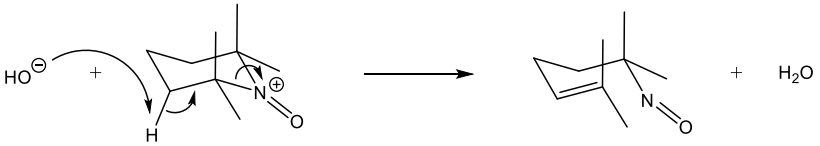


Schéma 52. Dégradation du TEMPO à pH > 10[246]

Les espèces oxydoréductrices utilisées dans ce protocole sont NaOCl et NaBr, en présence de soude en tant que base.
Dans un premier temps, comme il est possible de le voir sur le Schéma 53, l'ion hypochlorite (ClO^-) oxyde l'ion bromure (Br^-) en ion hypobromite (BrO^-), ce dernier réagira plus rapidement avec la forme réductrice du TEMPO ($E^0_{TEMPO_{ox}/TEMPO_{red}}$ = 0.68 $V_{/ENH}$), son potentiel standard ($E^0_{BrO^-/Br^-}$ = 0.76 $V_{/ESH}$)) étant intermédiaire à celui de l'ion hypochlorite, un oxydant plus puissant ($E^0_{ClO^-/Cl^-}$ = 0.81 $V_{/ESH}$).[257] En effet, en l'absence de NaBr dans le milieu, de Nooy et coll. ont montré une diminution significative de la cinétique de réaction.[246]
La forme oxydante du TEMPO ainsi formée oxydera ensuite l'alcool primaire selon le mécanisme proposé au Schéma 51.
L'aldéhyde résultant de cette réaction est ensuite hydraté et l'hydrate est à son tour oxydé par le TEMPO en acide carboxylique en suivant le même mécanisme que sur le Schéma 51.[244]

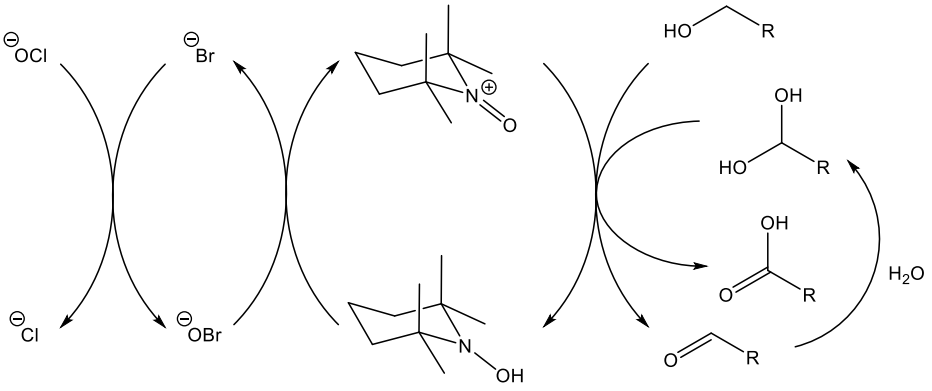


Schéma 53. Cycles d'oxydations à l'aide de TEMPO en milieu basique[244]

Il est possible de remplacer les cooxydants, permettant de régénérer le TEMPO, par un générateur électrique.[252,255]
Dans ce cas, deux électrons devront être captés par l'anode pour pouvoir régénérer la forme oxydée du TEMPO (Schéma 54). Il est ainsi possible de connaître l'avancement de la réaction en mesurant la quantité de courant consommé lors de la réaction.[250]

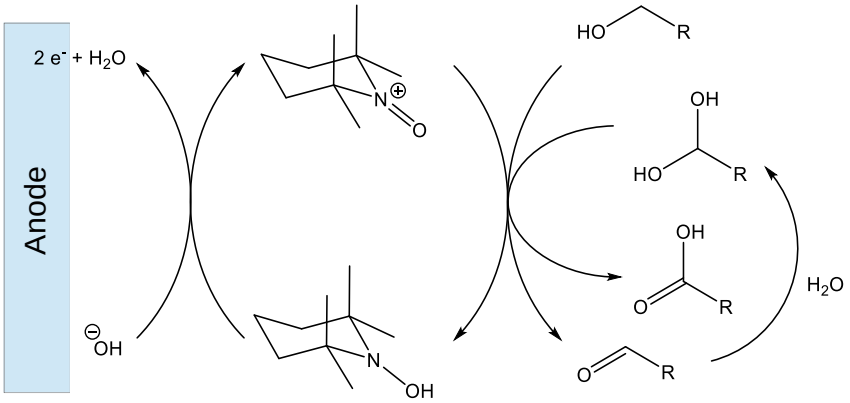


Schéma 54. Cycles d'oxydation électrochimique à l'aide de TEMPO[250]

L'oxydation au TEMPO en milieu basique présente cependant un inconvénient majeur lors de son utilisation avec des oligo- ou polysaccharides. En effet, en fonction des conditions utilisées, peuvent survenir des dépolymérisations par un mécanisme de β-élimination des liaisons glycosidiques en milieu alcalin (Figure 38).[245,249,258]

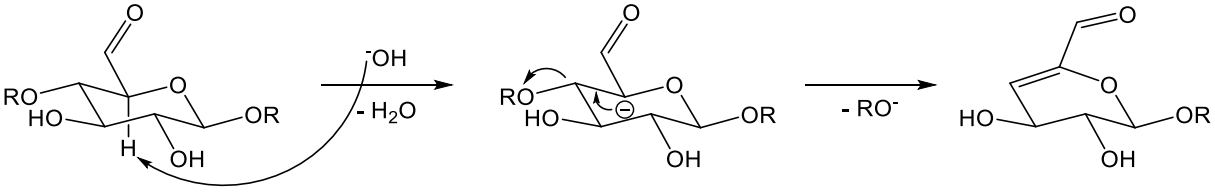


Figure 38. Mécanisme de β-élimination en milieu alcalin proposé par de Nooy et coll.[258]

Il faut donc choisir, dans ces conditions, entre un bon rendement d'oxydation, mais de nombreuses dépolymérisations[247,249,258], ou des conditions plus douces pour conserver le DP des chaînes, mais un rendement d'oxydation moindre[248,251].
Par exemple, oxyder les positions primaires d'une cyclodextrine, sans l'ouvrir par hydrolyse, nécessite des conditions ne permettant pas d'oxyder toutes les positions via ce protocole (Schéma 55).[251]

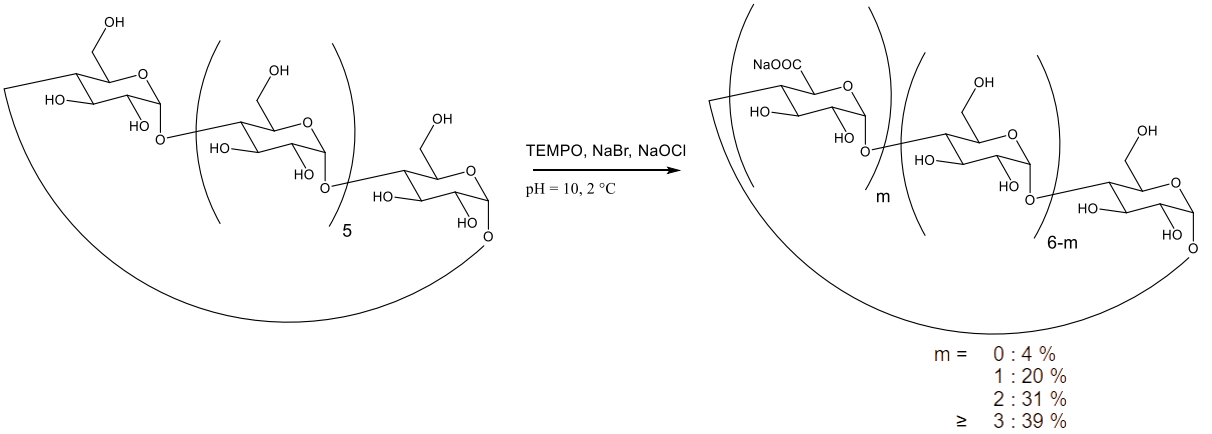


Schéma 55. Oxydation partielle d'une β-CD en conditions douces[251]

Dans le cas des composés insolubles en milieu aqueux, il est possible de réaliser l'oxydation au TEMPO en milieu biphasique, le TEMPO étant soluble à la fois en milieu aqueux et en phase organique.[244] Le milieu est alors constitué d'une phase aqueuse contenant les cooxydants ainsi qu'une partie du TEMPO et une phase organique composée de TEMPO, de l'alcool organique et parfois d'un co-solvant, si l'alcool organique est un solide, comme le dichlorométhane[244] ou l'acétonitrile[259].
Dans ces réactions, le couple de cooxydants le plus souvent utilisé est le couple oxydoréducteur NaOCl/$NaClO_2$.[259] Le pH ne doit donc pas être basique, pour éviter la formation d'ions chlorates (ClO_3^-) et perchlorates (ClO_4^-) à partir de l'ion chlorite (ClO_2^-), ni trop acide, pour prévenir la dégradation des ions chlorites et hypochlorites en dichlore.
Cette oxydation doit donc être conduite entre 6,5 ≤ pH ≤ 8,5. Le milieu est alors souvent tamponné à pH = 6,7 à l'aide d'un tampon phosphate.[259] De plus, à un pH inférieur à 8.6, l'acide hypochloreux étant distribué entre les phases organiques et aqueuses, l'utilisation d'un agent de transfert de phase n'est pas nécessaire.[260]

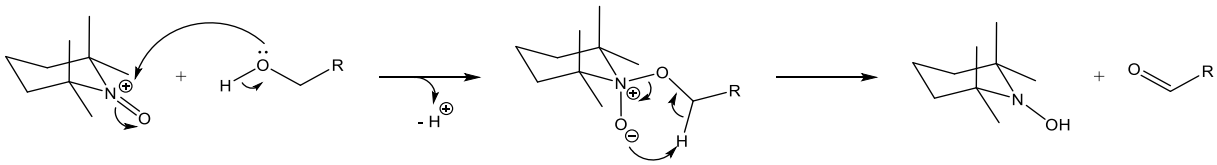


Schéma 56. Mécanisme d'oxydation au TEMPO d'un alcool primaire en milieu neutre[259]

Le mécanisme d'oxydation de l'alcool en aldéhyde est donc légèrement différent de celui en milieu basique (Schéma 56).[259]

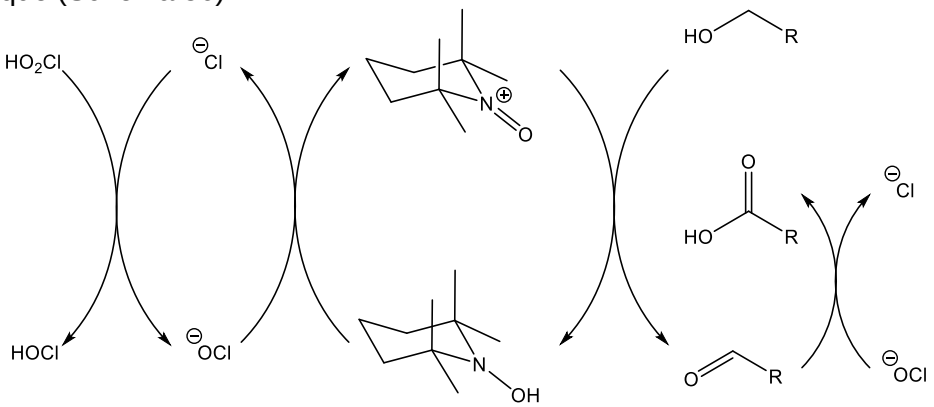


Schéma 57. Cycles d'oxydations à l'aide de TEMPO en milieu neutre[259]

En milieu biphasique, l'aldéhyde n'est cependant pas forcément hydraté comme précédemment. Ce sont les ions hypochlorites qui oxyderont donc directement l'aldéhyde en

acide carboxylique (Schéma 57). Dans ces conditions, il devient donc difficile de stopper la réaction à la formation de l'aldéhyde.[259]
De plus, ce sont également les ions hypochlorites qui permettront la réactivation du TEMPO. Les ions chlorures formés seront alors eux-mêmes de nouveau oxydés par les ions chlorites (Schéma 57).[259]

Cette méthode peut également être appliquée à des oligosaccharides pour maximiser l'oxydation des positions primaires tout en évitant la dépolymérisation des chaînes.[252]
Kovensky et coll.[252] ont ainsi obtenu un dérivé de maltotriose, oxydé sur ses trois positions primaires, au bout de huit jours et avec 74% de rendement (Schéma 58).

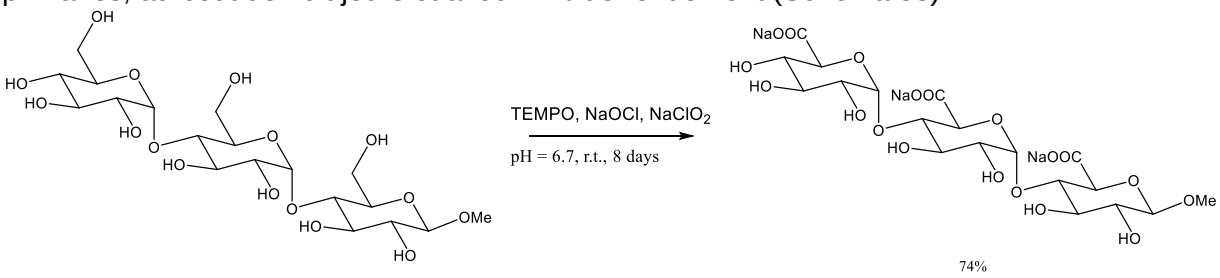


Schéma 58. Oxydation complète au TEMPO du maltotrioside de méthyle en milieu neutre[252]

Cette dernière réaction devrait également nous permettre de réaliser une oxydation de la totalité des positions primaires de nos maltoheptaoses. Nous allons maintenant étudier une autre fonctionnalisation possible des positions primaires, par acylation à l'aide d'esters gras.

II.3.b Acylation

L'acylation des glucides, notamment sur les positions primaires, permet, par exemple, la synthèse d'analogues de molécules bioactives[261], ou encore de surfactants présentant des propriétés d'autoassemblage[262]. La stratégie la plus ancienne et la plus répandue, pour l'introduction d'un groupement acyle en position primaire, nécessite l'utilisation de protections orthogonales amenant à déprotéger sélectivement des groupements des positions primaires. Deux voies peuvent alors être empruntées. La première consiste à protéger sélectivement les positions primaires à l'aide d'un groupement protecteur encombré, comme le trityle utilisé dans le Schéma 59.

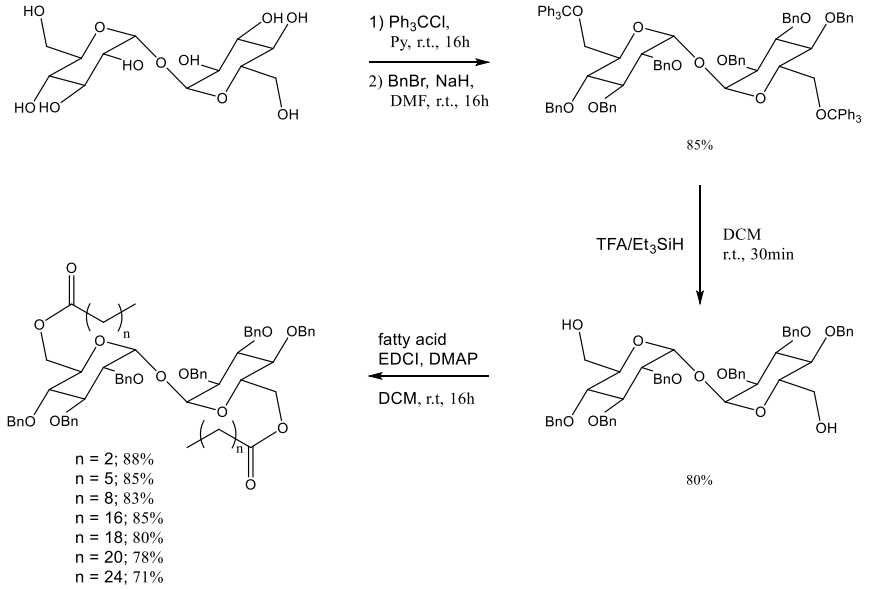


Schéma 59. Synthèse de glycolipides par la stratégie des groupements protecteurs, voie A[263]

Il est également possible de protéger toutes les positions avec un même groupement protecteur, qui présente la particularité de pouvoir être déprotégé sélectivement sur les positions primaires, comme les triméthylsilyles sur le Schéma 60.[261]

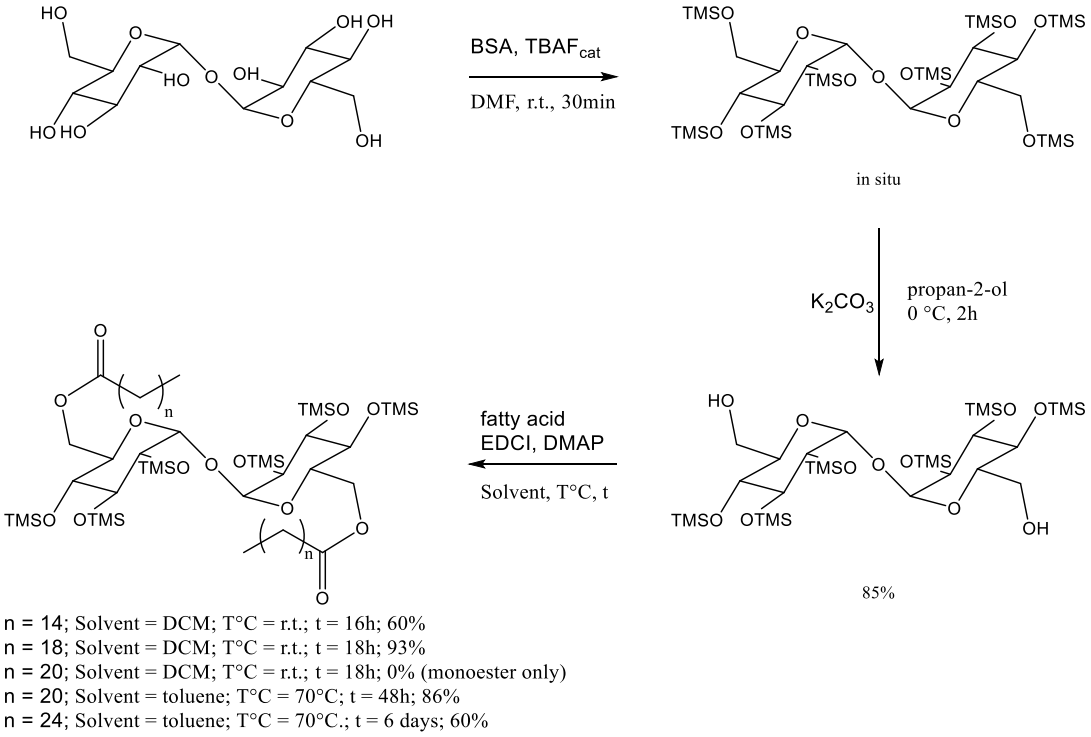


Schéma 60. Synthèse de glycolipides par la stratégie des groupements protecteurs, voie B[261,263]

Cette dernière méthode a pour avantage d'éliminer une étape de protection supplémentaire ainsi qu'une étape de purification, entraînant une légère augmentation de rendement global comparée à la première.
Cependant, l'utilisation de telles stratégies nécessite tout de même un nombre conséquent d'étapes de synthèse qui pourraient être évitées par la mise en place de protocoles d'acylation sélective des positions primaires de sucres déprotégés.

La catalyse enzymatique est une des stratégies permettant ainsi la formation sélective d'acyles sur les positions primaires par transestérification. Il est par exemple possible d'obtenir, à l'aide d'une lipase, un tréhalose diester, à partir de tréhalose non-protégé, en une seule étape et avec 74% de rendement (Schéma 61).[264]

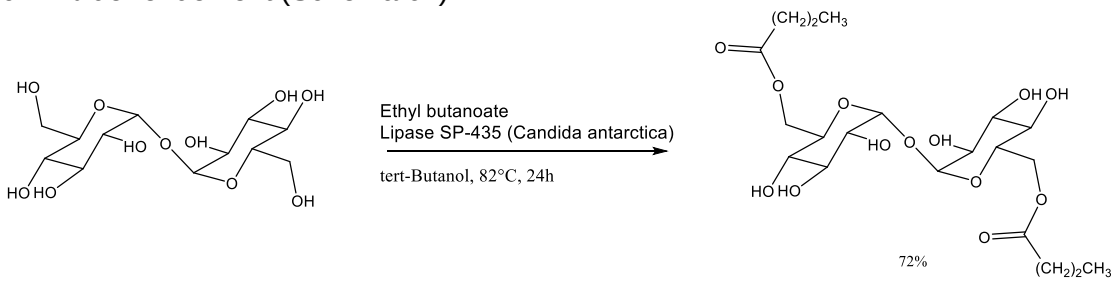


Schéma 61. Synthèse de tréhalose diester par acylation enzymatique[264]

La sélectivité de l'acylation enzymatique peut cependant se transformer en faiblesse. En effet, s'il est possible de synthétiser du tréhalose diester dans les conditions présentées dans le Schéma 61, l'acylation du maltose dans les mêmes conditions ne mènera qu'au maltose monoacylé en C-6 de l'extrémité non-réductrice (Schéma 62).[264]

Schéma 62. Synthèse de maltose monoester par acylation enzymatique[264]

Pour permettre l'acylation du C-6 de l'extrémité réductrice du maltose, une autre enzyme devrait sans doute être utilisée. Les conditions de réaction doivent également être optimisées spécifiquement en fonction du substrat et de l'ester gras utilisé.
De plus, la catalyse enzymatique étant soumise à un équilibre, avec une compétition entre la transestérification et l'hydrolyse dans le cas des lipases, l'acylation de toutes les positions primaires d'oligosaccharides de DP supérieurs à 3 est difficile, voire impossible.[265]

Pour pouvoir créer des protocoles d'acylation applicable à un plus grand nombre de substrats déprotégés, des acylations chimiques, sélectives des positions primaires, ont également été développées.
L'utilisation de dérivés stanniques permet, par exemple, d'activer les positions primaires des sucres par formation d'un complexe stannique pentacyclique entre les oxygènes portés par le C-6 et le C-5 (Figure 39).[266]

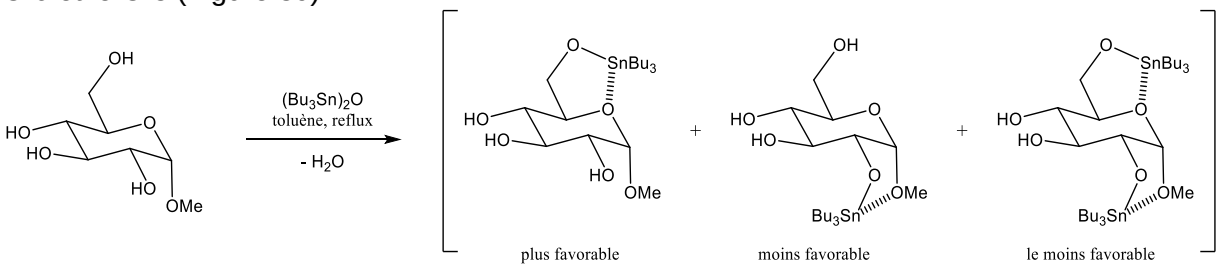


Figure 39. Formation des complexes de tributylétain[266]

Les complexes ainsi formés rendant les oxygènes des positions primaires beaucoup plus nucléophiles, ceux-ci réagiront plus rapidement que les autres positions, sur des dérivés d'acides pour former les esters désirés (Schéma 63).[266]

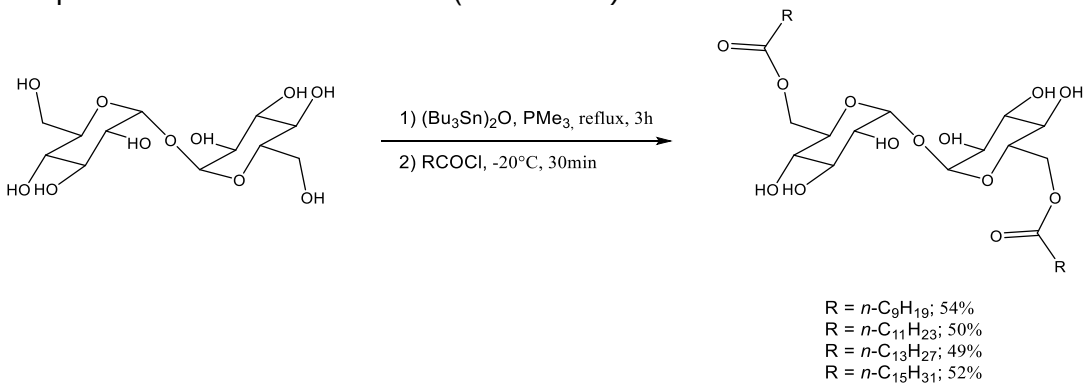


Schéma 63. Diestérification du tréhalose par tributylstannylation[266]

Cette technique est cependant controversée, du fait de la toxicité des dérivés stanniques utilisés, mais également pour les faibles rendements obtenus, malgré l'optimisation des conditions de réaction.[267]
La réaction de Mitsunobu peut également être utilisée pour des acylations sélectives (Schéma 64), mais les rendements obtenus n'excèdent pas les 60%.[268]

Schéma 64. Diacylation de saccharose par réaction de Mitsunobu[268]

Le développement des agents de couplages à base d'uronium, comme le 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborate (TBTU), ont cependant permis le développement de méthodes d'acylation sélective des positions primaires. Ces méthodes ont été étendues à divers substrats avec des rendements de 80 à plus de 90% (Schéma 65).[269]

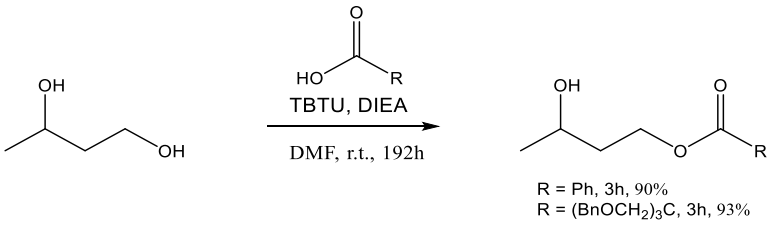


Schéma 65. Acylation sélective d'un alcool primaire à l'aide de TBTU[269]

Ce protocole a été appliqué à la synthèse d'oligosaccharides acylés exclusivement sur leurs positions primaires. Ainsi Grindley et coll. ont réussi à synthétiser un diester oléique de tréhalose à l'aide de TBTU avec un rendement de 70% (Schéma 66).[267]

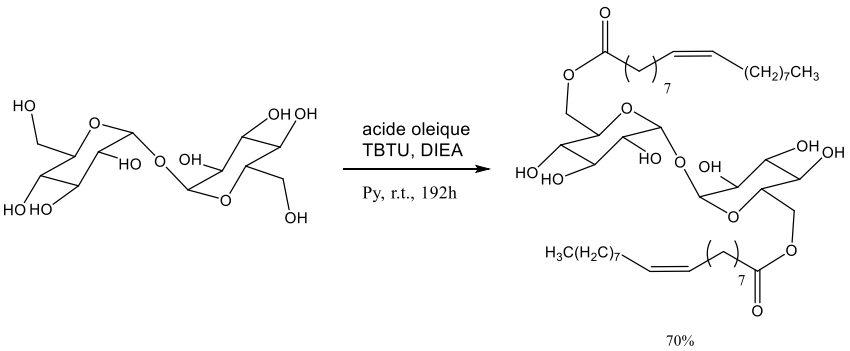


Schéma 66. Synthèse d'un diester de tréhalose à l'aide de TBTU[267]

La cinétique de cette acylation est cependant très lente. En effet, 192 heures de réaction, à température ambiante, sont nécessaires pour une double acylation sur les positions primaires du tréhalose. Essayer d'accélérer la réaction en chauffant le milieu réactionnel a diminué également la sélectivité de la réaction.[267]

II.4. Bilan sur la fonctionnalisation des oligosaccharides

Suite à l'obtention d'oligosaccharides linéaires, des fonctions polymérisables azoture ou alcyne doivent être introduites à leurs deux extrémités.

La méthode la plus couramment utilisée pour l'introduction d'un azoture sur un sucre consiste à substituer un groupe partant par un azoture. Un azoture de glycosyle peut donc être synthétisé par action de l'azoture de sodium sur un bromure de glycosyle. Ces derniers étant, toutefois, peu stables, des réactions sur des acétates de glycosyles, en présence d'un donneur d'azoture, comme $TMSN_3$, et d'un acide de Lewis, ont par la suite été développées. L'orientation de l'azoture, ainsi greffé en C-1, peut être contrôlée de différentes manières, comme l'assistance anchimérique, l'effet anomère, l'orientation initiale du groupe partant, ou l'utilisation de catalyseurs inducteurs de chiralité.
Pour permettre l'introduction d'un azoture sur une autre position que le carbone anomérique, des protections orthogonales sont généralement utilisées pour permettre l'accessibilité uniquement à la position devant être azidée. Un groupement partant est alors introduit sur cette position avant traitement à l'aide d'azoture de sodium. Il existe toutefois d'autres méthodes pour l'introduction d'azotures, mais celles-ci sont généralement limitées. Ainsi les additions radicalaires sur des composés insaturés, comme l'azidonitration, sont utilisées pour l'obtention de sucres 2-azido. Ces réactions, bien que régiosélectives, ne sont, par contre, que peu stéréosélectives, aboutissant ainsi à des mélanges de diastéréoisomères. Les transferts diazos permettent également l'obtention d'azotures, mais uniquement sur des sucres préalablement aminés.

Pour l'introduction d'un alcyne sur un sucre, parmi les 5 méthodes communes que nous avons pu voir dans ce chapitre, la substitution nucléophile pour l'obtention d'un groupement *O*-propargyle semble être la méthode la plus efficace. En effet, cette méthode ne nécessite pas la synthèse préalable de réactifs spécifiques comme le couplage de Sonogashira ou l'ouverture d'époxyde, et ne nécessite pas nécessairement l'introduction de groupements fonctionnels préalables comme les amines ou les acides carboxyliques dans le cas des couplages peptidiques. Elle n'est pas non plus limitée à une seule position comme le C-6 dans le cas de l'homologation de Seyferth-Gilbert.
Un groupement propargyle peut donc être introduit en position anomérique d'un bromure ou d'un acétate de glycosyle à l'aide d'alcool propargylique et d'un acide de Lewis, tout comme nous avons pu le voir pour la formation d'azotures de glycosyles. D'autres groupements anomériques que le bromure ou l'acétate peuvent également être utilisés comme le trichloroacétimidate ou le thiophénol. Comme dans le cas de l'azoture, l'orientation du *O*-propargyle peut être contrôlée par assistance anchimérique, par effet anomère ou par orientation du groupe partant.
L'introduction d'un *O*-propargyle sur une autre position que le carbone anomérique, quant à elle, est plus couramment réalisée par attaque nucléophile d'un alcoolate sur du bromure de propargyle. Elle n'est toutefois pas compatible avec des composés trop sensibles en milieu basique. La réaction entre un hydroxyle libre et du trichloroacétimidate de propargyle en présence d'acide triflique peut être envisagée pour contourner ce problème, mais les rendements obtenus par cette technique sont moindres.

Une fois les monomères diazoture et dialcyne synthétisés, les positions primaires de ces oligosaccharides seront ensuite fonctionnalisées.
L'oxydation des C-6 au TEMPO permettra, par exemple, d'obtenir sélectivement des carboxylates sur ces positions. Ce type d'oxydation est généralement effectuée en milieu basique, en présence de cooxydants ou d'une électrode pour régénérer le TEMPO. L'utilisation de conditions basiques, lors de l'oxydation d'oligo ou de polysaccharides, permet cependant la dégradation des chaînes par β-élimination. L'utilisation de conditions neutres, en

milieu tamponné à pH = 6-7, devrait toutefois permettre l'oxydation d'oligosaccharides sans rupture des chaînes linéaires.
La seconde fonctionnalisation que nous envisageons, l'acylation des positions primaires des oligosaccharides à l'aide d'acides ou d'esters gras, nécessitait généralement l'utilisation de protections orthogonales. Plus récemment, des réactions régiosélectives ont été développées pour éviter l'utilisation de trop nombreuses étapes de protection et déprotection. Ainsi, l'utilisation d'enzymes comme les lipases, de dérivés stanniques, de la réaction de Mitsunobu ou de certains agents de couplages a permis l'obtention spécifique d'oligosaccharides acylés sur leurs positions primaires. Chacune de ces techniques nécessite cependant des conditions précises et qui doivent être optimisées. Nous éviterons toutefois l'utilisation de la réaction de Mitsunobu et des dérivés stanniques dont les rendements sont généralement médiocres.

III. Conclusion de l'étude bibliographique

Comme nous avons pu le voir dans cette étude bibliographique, il existe différentes méthodes pour permettre l'obtention d'oligosaccharides. Chacune d'entre elles présente ses avantages et ses inconvénients. L'ouverture des cyclodextrines permet l'obtention de plusieurs dizaines de grammes d'oligosaccharides linéaires purs et de DP fixe et semble donc être la méthode la plus intéressante pour nos travaux.
Parmi toutes les ouvertures des cyclodextrines possibles, l'acétolyse semble être la plus intéressante dans notre cas. Elle permet en effet l'obtention de deux acétates à chaque extrémité de l'oligomaltose ainsi obtenu, qui pourraient ensuite être substitués par deux fonctions polymérisables (Figure 40).

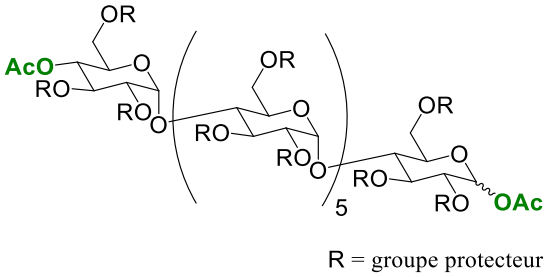


Figure 40. Produit pouvant être obtenu suite à l'acétolyse d'une β-CD protégée

L'acétate porté par l'anomère de l'extrémité réductrice peut alors être substitué directement par l'une des fonctions polymérisables azoture ou alcyne, par l'action de $TMSN_3$ ou d'alcool propargylique respectivement, en présence d'un acide de Lewis (Figure 41).

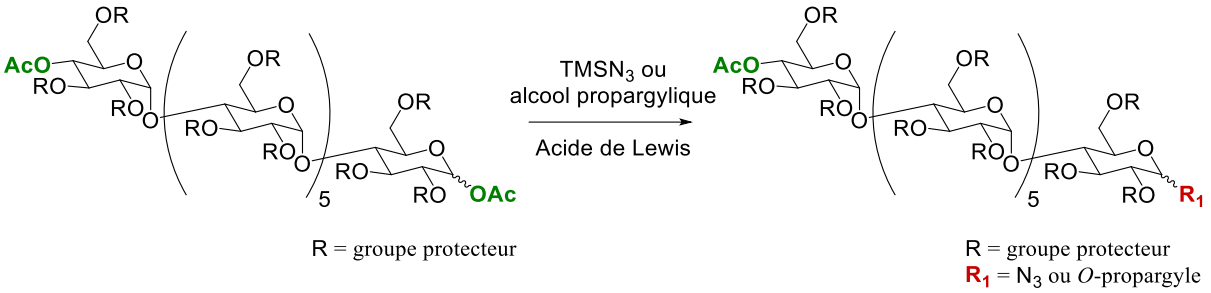


Figure 41. Introduction de la première fonction polymérisable

L'acétate restant serait alors clivé sélectivement pour permettre l'introduction de la seconde fonction polymérisable en C-4 de l'autre extrémité. Les autres groupements protecteurs utilisés doivent donc être, quant à eux, résistants aux conditions de réaction utilisées pour permettre ce clivage.
Le second azoture serait donc greffé par addition d'un groupe partant sur la position ainsi libérée, suivi d'une substitution nucléophile sur cette position à l'aide d'azoture de sodium. Le second propargyle, de son côté, serait introduit par attaque nucléophile, sur du bromure de propargyle, par l'alcoolate, formé par activation de l'hydroxyle libre à l'aide d'une base forte.
Une fois les deux fonctions polymérisables greffées sur les oligosaccharides, ceux-ci seront alors entièrement déprotégés pour permettre la fonctionnalisation des C-6.

L'oxydation des positions primaires au TEMPO, en milieu neutre, devrait permettre l'obtention de carboxylates sur ces positions (Figure 42).

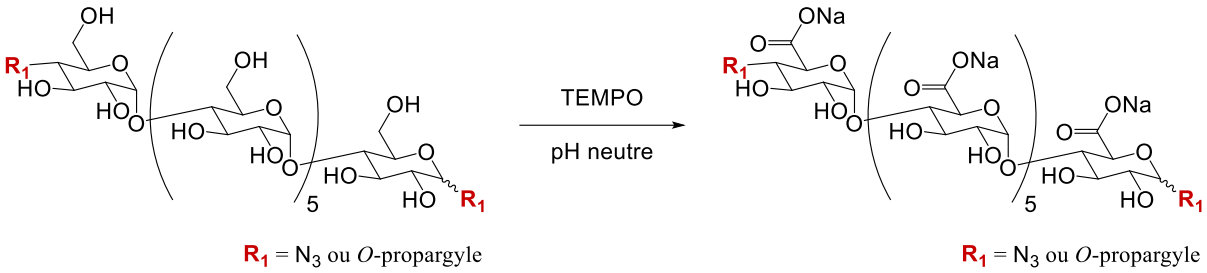


Figure 42. Oxydation des positions primaires

D'un autre côté, l'utilisation d'enzyme ou d'agents de couplage devrait permettre l'acylation sélective des positions primaires à l'aide d'acides ou d'esters gras (Figure 43).

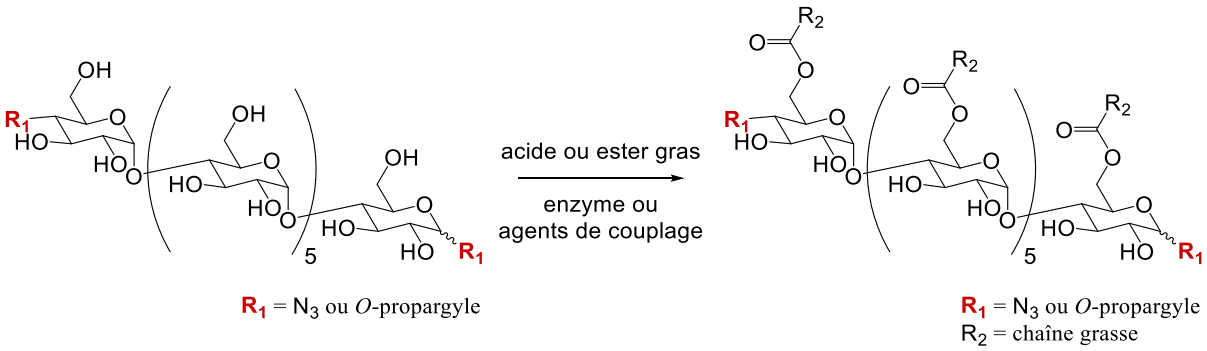


Figure 43. Acylation des positions primaires

Résultats et discussion

I. Introduction

Comme nous avons pu le voir lors de l'Étude bibliographique, l'ouverture des cyclodextrines (CDs) semble être la méthode la plus simple pour permettre l'obtention rapide de plusieurs grammes d'oligosaccharides de DP fixes. Pratiquer cette ouverture sur des CDs préalablement protégées permet également de fonctionnaliser sélectivement les deux extrémités C-1 et C-4 de l'oligosaccharide. Nous utiliserons la β-CD, car il s'agit de la moins onéreuse des 3 CDs natives. L'ouverture de la β-CD permettra d'obtenir des oligosaccharides de DP 7, composés d'unités de glucose liées en α-(1→4), ou maltoheptaoses.
En modifiant les extrémités de ces oligosaccharides avec deux azotures d'une part et deux propargyles d'autre part, il nous sera donc possible d'obtenir, après déprotection, les deux monomères **6** et **10**, fonctionnalisés sur le carbone anomérique du sucre I (C-1^{I}) et sur le carbone 4 de l'extrémité non réductrice VII (C-4^{VII}) (Figure 44).

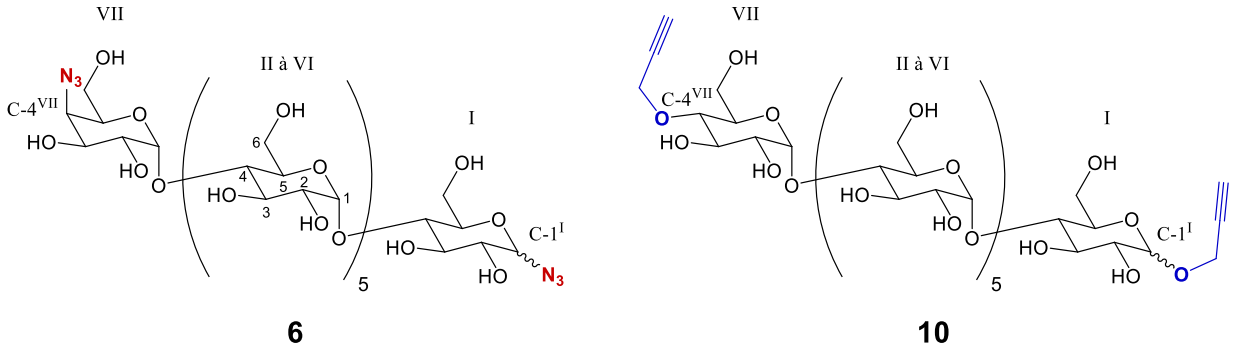


Figure 44. Monomères oligosaccharidiques 6 et 10

Il sera ensuite possible de modifier sélectivement les positions primaires de ces monomères. Une oxydation sélective au TEMPO permettra d'obtenir le monomère **12** de même que le monomère **13** via une acylation à l'aide d'acide laurique (Figure 45).

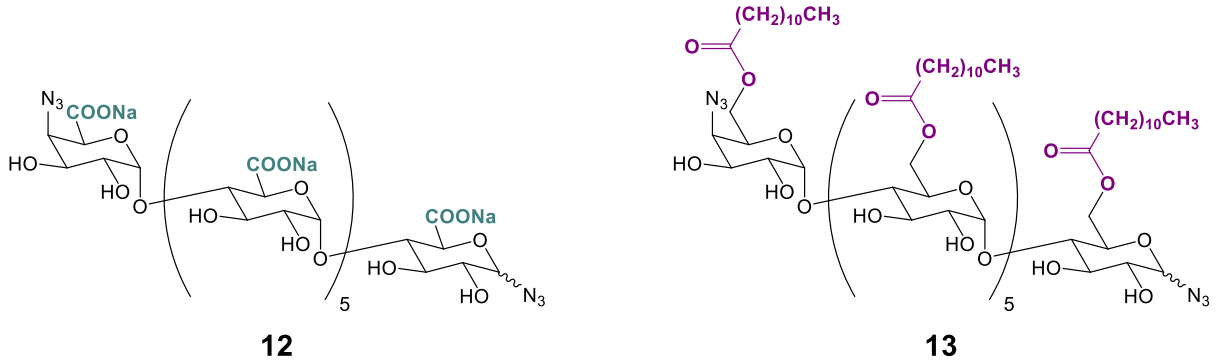


Figure 45. Monomères oligosaccharides fonctionnalisés 12 et 13

Lors de sa thèse réalisée au laboratoire[270], et soutenue en 2017, Gilbert Duhirwe synthétisa 110 mg de monomère **6**, à partir de β-CD, à l'aide d'une ouverture par acétolyse dans les conditions rapportées par Djedaïni-Pilard et coll.[138] en 2005 (Tableau 5).
La polymérisation nécessitant des quantités de monomères plus importantes, nous essayerons, dans un premier temps, d'augmenter l'échelle de cette synthèse avant de la transposer à la synthèse du monomère **10**. Le principal enjeu de cette étude sera de pouvoir synthétiser les deux monomères **6** et **10** avec de bons rendements et en un minimum d'étapes pour permettre la réalisation des premiers essais de polymérisation et la synthèse de dérivés comme **12** et **13**.

II. Voie de synthèse par acétolyse

La voie de synthèse proposée par Duhirwe pour, l'obtention du monomère **6**, comporte 6 étapes pour un rendement global de 8% (Schéma 67).
Dans un premier temps, la β-CD est perbenzoylée selon la méthode rapportée par Cramer et coll.[271] pour l'obtention du produit **1b** avec 95% de rendement. Cette protection devrait permettre, après ouverture de **1b** par acétolyse, de déprotéger sélectivement l'acétate en position C-4^{VII} lors des étapes suivantes, comme précédemment testé par Sakairi et coll.[137]
Le composé **1b** est ouvert par acétolyse dans les conditions rapportées par Djedaïni-Pilard et coll.[138] en 2005 pour la synthèse du composé **2** (Tableau 5 de l'Étude bibliographique, p. 42). Une glycosylation est alors effectuée sur le C-1^{I} à l'aide d'azoture de triméthylsilyle ($TMSN_3$) et de triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) en tant qu'acide de Lewis, pour obtenir **3** avec 92% de rendement.

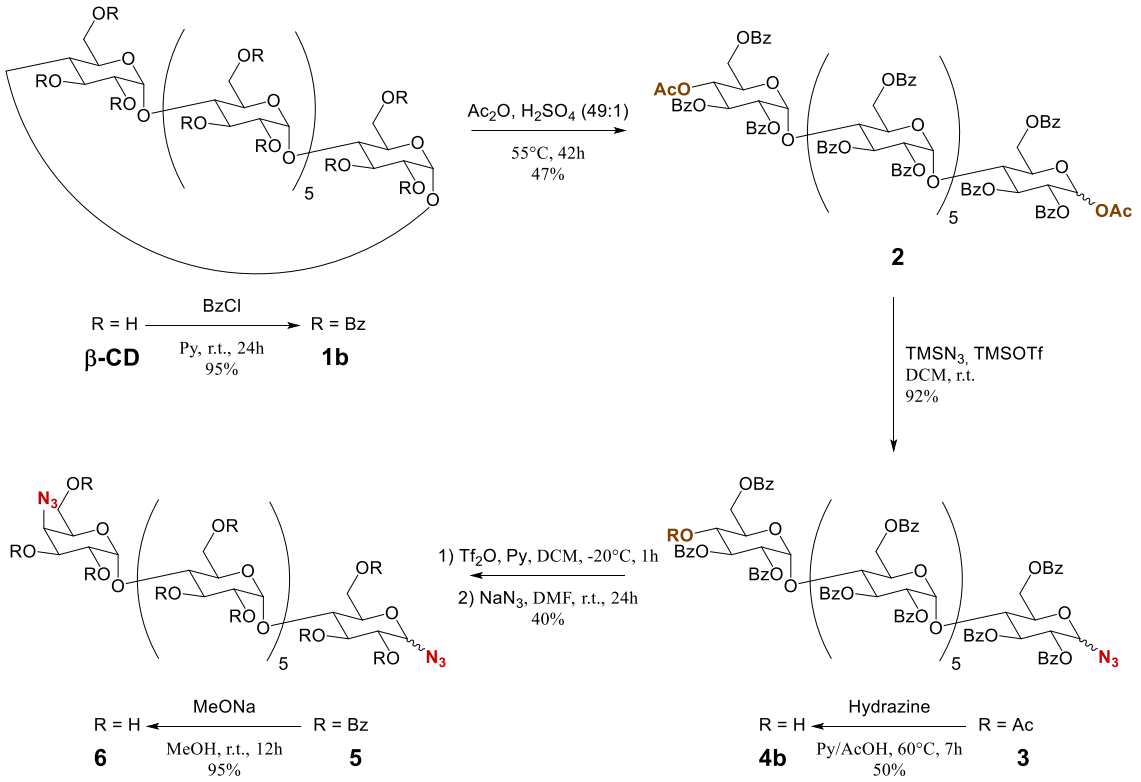


Schéma 67. Voie proposée par Duhirwe pour la synthèse de 6[270]

L'acétate en C-4^{VII} du produit **3** est ensuite déprotégé sélectivement, à l'aide d'hydrazine monohydrate en milieu pyridine/acide acétique (4:1), pour donner **4b** avec un rendement de 50%, au bout de 7h de réaction à 60°C. Cette méthode de déprotection sélective semble donc plus efficace que celle précédemment proposée par Sakairi et al[137] (n-butylamine dans le THF à 60 °C : rendement 34%).
Pour introduire l'azoture en C-4^{VII}, un LG triflate est tout d'abord introduit sur l'hydroxyle libre de **4b**. Ce LG est ensuite substitué par une S_N2, d'où l'inversion de configuration du C-4^{VII}, à l'aide d'azoture de sodium (NaN_3). L'oligosaccharide **5** est alors obtenu avec 40% de rendement. Ce rendement est cependant bien inférieur à ceux que nous avons pu voir dans la littérature. Cette différence serait due, comme il est possible de le supposer suite à la lecture de la partie expérimentale de la thèse de Duhirwe[270], à la formation, en plus de **5**, d'un oligosaccharide comportant 3 fonctions azotures au lieu de 2.
Une fois **5** isolé, celui-ci est entièrement déprotégé à l'aide de méthanoate de sodium (MeONa) pour permettre l'obtention de 110 mg de **6** avec 95% de rendement.

Les étapes qu'il nous faudrait donc potentiellement améliorer, pour permettre la synthèse de **6** en plus grandes quantités, seraient donc l'ouverture, la déprotection sélective de l'acétate en C-4^{VII}, ainsi que la seconde azidation.

Notre stratégie pour adapter cette voie pour la synthèse du monomère dipropargylé **10** consisterait, quant à elle, à modifier les étapes de glycosylation ainsi que de fonctionnalisation du C-4^{VII} (Schéma 68). Ainsi, les deux premières étapes de protection et d'ouverture par acétolyse seraient communes aux deux voies de synthèse.

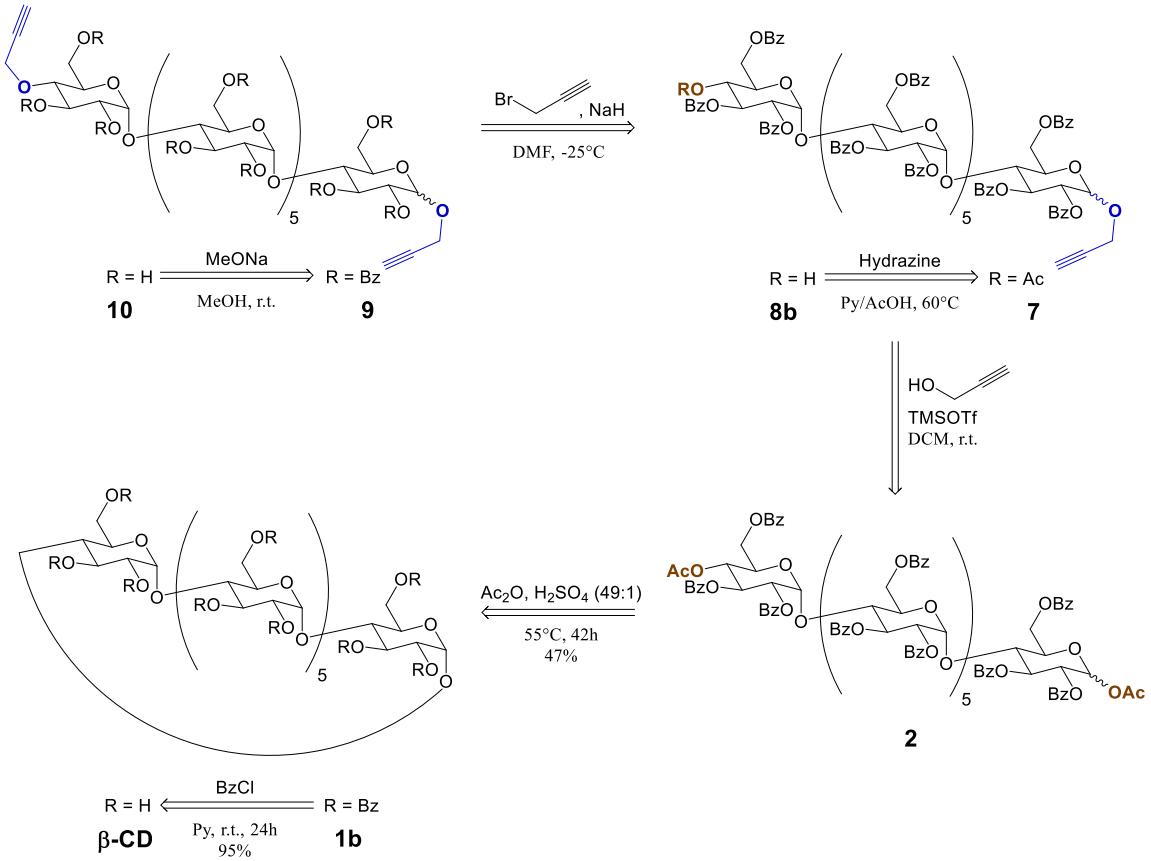


Schéma 68. Voie rétrosynthétique envisagée pour la synthèse de 10

Un propargyle serait alors greffé en C-1^{I} de **2** par glycosylation, à l'aide d'alcool propargylique et d'un acide de Lewis, pour obtenir l'oligosaccharide **7**.
L'acétate en C-4^{VII} de **7** serait ensuite clivé pour obtenir **8b** par action de l'hydrazine monohydrate, comme dans la voie de synthèse du monomère diazidé **6**.
Le deuxième propargyle serait alors greffé en C-4^{VII}, par activation de l'hydroxyle de cette position à l'aide d'une base. La substitution par une S_N2 de l'alcoolate ainsi formé sur du bromure de propargyle devrait alors conduire à l'obtention d'un propargyle en C-4^{VII}. Il y aurait donc rétention de la configuration du C-4^{VII} lors de la formation de **9**. Travaillant avec des groupements benzoate, nous devrons cependant prendre des précautions lors du choix de la base utilisée. En effet, pour éviter un clivage de ces groupements protecteurs, l'utilisation d'une base non nucléophile ou encombrée est recommandée.
L'oligosaccharide **9** serait finalement entièrement déprotégé à l'aide de MeONa pour obtenir **10**.

Nous allons, dans un premier temps, étudier la protection de la cyclodextrine puis son ouverture par acétolyse pour obtenir **2**, ces deux étapes étant communes aux deux voies de synthèse.
Nous étudierons ensuite la voie de synthèse proposée par Duhirwe pour la synthèse de **6**. Cela nous permettra de mettre en lumière les potentiels points faibles de cette stratégie et de trouver comment les contourner.

Enfin, nous essayerons d'adapter cette voie de synthèse pour la production du monomère **10**.

II.1. Étapes de synthèse communes – protection et ouverture

II.1.a Étape 1 : Protection par perbenzoylation

Les groupements hydroxyles libres de la β-CD sont tout d'abord protégés par estérification, selon la méthode de Cramer et coll.[271] La β-CD, dissoute dans la pyridine, est alors traitée à l'aide de chlorure de benzoyle, pour permettre la formation des liaisons ester désirées. L'acide chlorhydrique, produit lors de la réaction, est capté par la pyridine par formation de chlorure de pyridinium, visible dans le milieu réactionnel sous forme d'un précipité blanc. Est alors récupéré, après 24h de réaction à température ambiante (r.t.), élimination des sels par extraction liquide-liquide, et recristallisation dans le méthanol, un composé dont les caractéristiques sont similaires à celles rapportées dans la littérature[271]. **1b** est ainsi obtenu avec un rendement de 98% (Schéma 69).

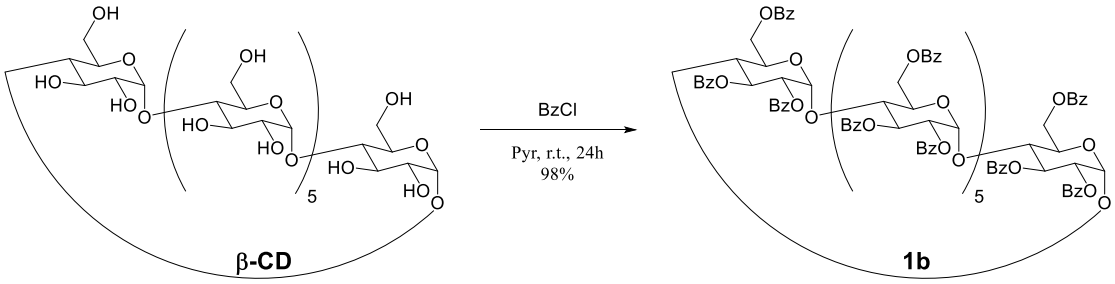


Schéma 69. Protection de la β-CD par perbenzoylation

Aucune purification par colonne chromatographique n'est nécessaire à la fin de cette réaction. Une simple recristallisation dans le méthanol permettant d'éliminer les résidus de pyridine, benzoate de pyridinium et de benzoate de méthyle, seules impuretés présentes dans le brut réactionnel. Des traces de pyridine restent, cependant, encore présentes sur les spectres RMN dans la zone des protons aromatiques, la pyridine pouvant rester incluse dans la cavité hydrophobe de la cyclodextrine. La présence de ces traces de pyridine ne nuira toutefois pas à l'étape suivante de la synthèse.
Cette protection permet, tout d'abord, d'éviter la formation de produits secondaires lors des étapes suivantes, mais également de créer une différence de réactivité entre les benzoates ainsi formés et les acétates qui seront introduits lors de l'étape d'ouverture. Cela devrait permettre de cliver sélectivement l'acétate C-4^{VII} lors des étapes suivantes.

Il aurait, bien sûr, été possible d'augmenter cette différence de réactivité en introduisant un autre groupement protecteur qu'un benzoate. Nous n'avons toutefois pas trouvé, dans la littérature[272], un groupement protecteur aussi simple d'utilisation et dont les conditions de clivage ne dégraderaient ni la chaîne oligosaccharidique, ni les fonctions terminales azotures et alcynes.
Des groupements benzyles, par exemple, auraient nécessité l'utilisation d'une hydrogénation pallado-catalytique, incompatible avec les groupements azotures comme les propargyles. L'utilisation de groupements 4-chlorobenzyles, présentée par Vasella et coll.[109,110] pour l'obtention de composés similaires, aurait également pu être envisagée. En effet, ces groupements, plus résistants à l'hydrolyse, auraient sans doute permis un clivage sélectif plus aisé de l'acétate en C-4^{VII}, tout en restant potentiellement compatibles avec les conditions des autres étapes de la synthèse. Toutefois, Vasella et coll.[109,110] n'obtenant qu'un rendement de 52% lors du clivage de ces groupements 4-chlorobenzyles par le chlorure de fer (III), leur utilisation dans notre étude a été mise de côté.

II.1.b Étape 2 : Ouverture par acétolyse

La β-CD protégée **1b** est ensuite ouverte par acétolyse selon les conditions rapportées par Djedaïni-Pilard et coll.[138]. **1b** est dissoute dans un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique (49:1) puis chauffé à 55°C pendant 42h.

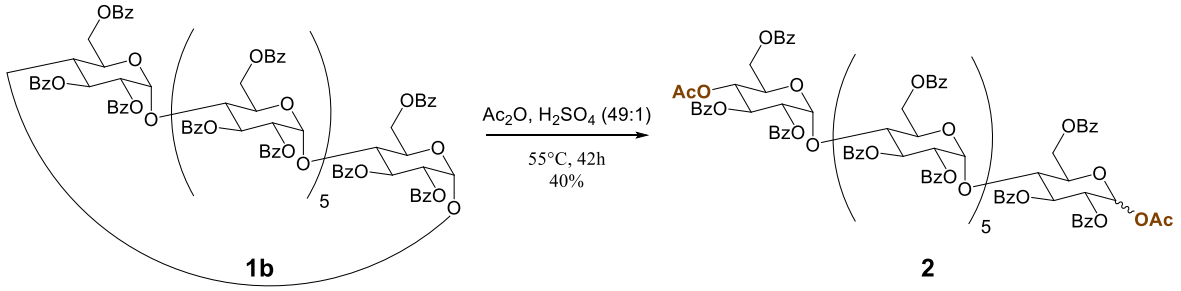


Schéma 70. Ouverture par acétolyse dans les conditions de Djedaïni-Pilard et coll.[138]

Cependant, **2** n'a pu être obtenu qu'avec des rendements inférieurs à 40% lors de cette étape (Schéma 70). En effet, la formation de nombreux sous-produits, de DPs inférieur à 7, résultants de l'acétolyse de l'oligosaccharide **2** survenait quelques heures après le début de la réaction. La présence de ces sous-produits complexifiait alors la purification chromatographique, leurs temps de rétentions étant très proches de celui de **2**. Ainsi, avec un rapport frontal R_f = 0.31 pour **2** dans cyclohexane/AcOEt (6:4, le sous-produit de DP 6 correspondant avait, quant à lui, un R_f = 0.30 dans le même solvant (Figure 46).

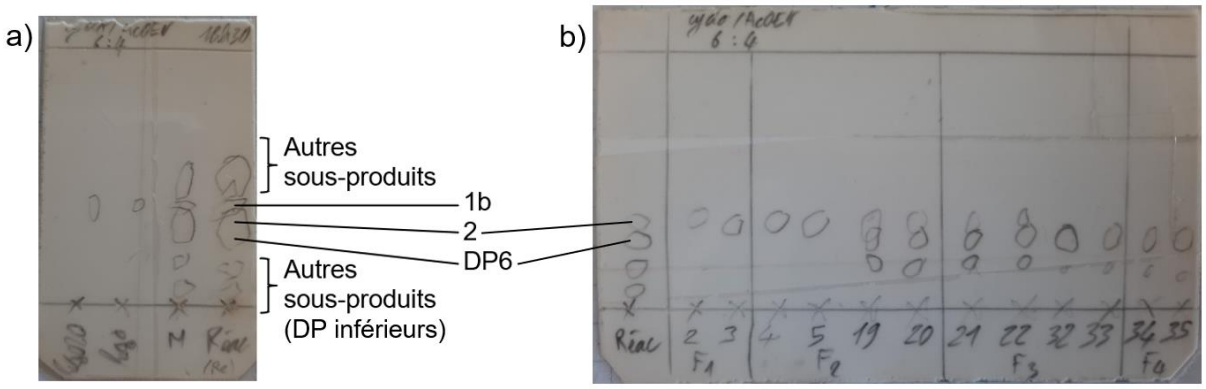


Figure 46. CCM (cyclo-AcOEt 6:4) a) du brut après 18h30 de réaction b) pendant la purification

Plusieurs purifications successives étaient alors nécessaires pour l'obtention de **2** avec un niveau de pureté supérieur à 95%. Cette pureté, à savoir ici l'absence de sous-produit, était contrôlée en spectrométrie de masse, la RMN ne permettant pas de différencier **2** d'un sous-produit de DP inférieur. Cette méthode a donc été rapidement abandonnée pour être remplacée par une ouverture à l'aide d'acide perchlorique ($HClO_4$) inspirée par celles de Vasella et coll.[109,110]

Tableau 9. Résumé des différentes conditions d'ouverture par acétolyse à l'aide d'acide perchlorique

Entrée	CD	Groupes protecteurs		T°C	Temps	Ratio α/β	Rendement	Références
		C-2 et C-3	C-6					
1	α	Ac		0 puis 23 °C	20 puis 2h	>9:1	95%	Vasella et coll. 2001[109]
2	γ	Ac		0 puis 23 °C	20 puis 2h	10:1	80%	Vasella et coll. 2002[110]
3	β	Bz		0 puis 23 °C	42 puis 3h	9:1	70%	Pélingre

Nous avons pris le parti d'augmenter le temps de réaction à 0 °C plutôt qu'à température ambiante ou supérieure. En effet, une température plus élevée peut augmenter la vitesse d'ouverture des cyclodextrines, mais également la coupure des chaînes linéaires. La cinétique de l'ouverture à 0 °C de **1b** dans ces conditions étant très lente, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à cette température pendant 42h. L'avancement de la réaction, ainsi que la formation d'éventuels sous-produits de dégradation, sont suivis par spectrométrie de masse, la CCM ne permettant pas de discriminer efficacement les différents composés présents dans le milieu (Figure 46). Au-delà de 42h à 0°C, ne présentant plus d'avancement significatif, la réaction est portée à 23 °C pendant 3h, ce dernier temps étant le meilleur compromis entre la conversion de **1b** et la formation des sous-produits de DP inférieurs (Tableau 9 entrée 3).
Est alors obtenu, après purification sur colonne chromatographique, un oligosaccharide dont les caractéristiques sont en accord avec celles trouvées dans la littérature[137]. Parmi les signaux remarquables en RMN ^{13}C (Figure 47), peuvent être observés les signaux des C-1α^{I} et C-1β^{I} à respectivement 89,2 et 91,8 ppm, corrélés en HSQC (Figure 48) avec les signaux H-1α^{I}, sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de 3,5 Hz (équatorial-axial) à 6,51 ppm sur le spectre ^{1}H, et H-1β^{I}, inclus dans un multiplet entre 5,86 et 6,03 ppm comprenant les H-3^{I-VII}.

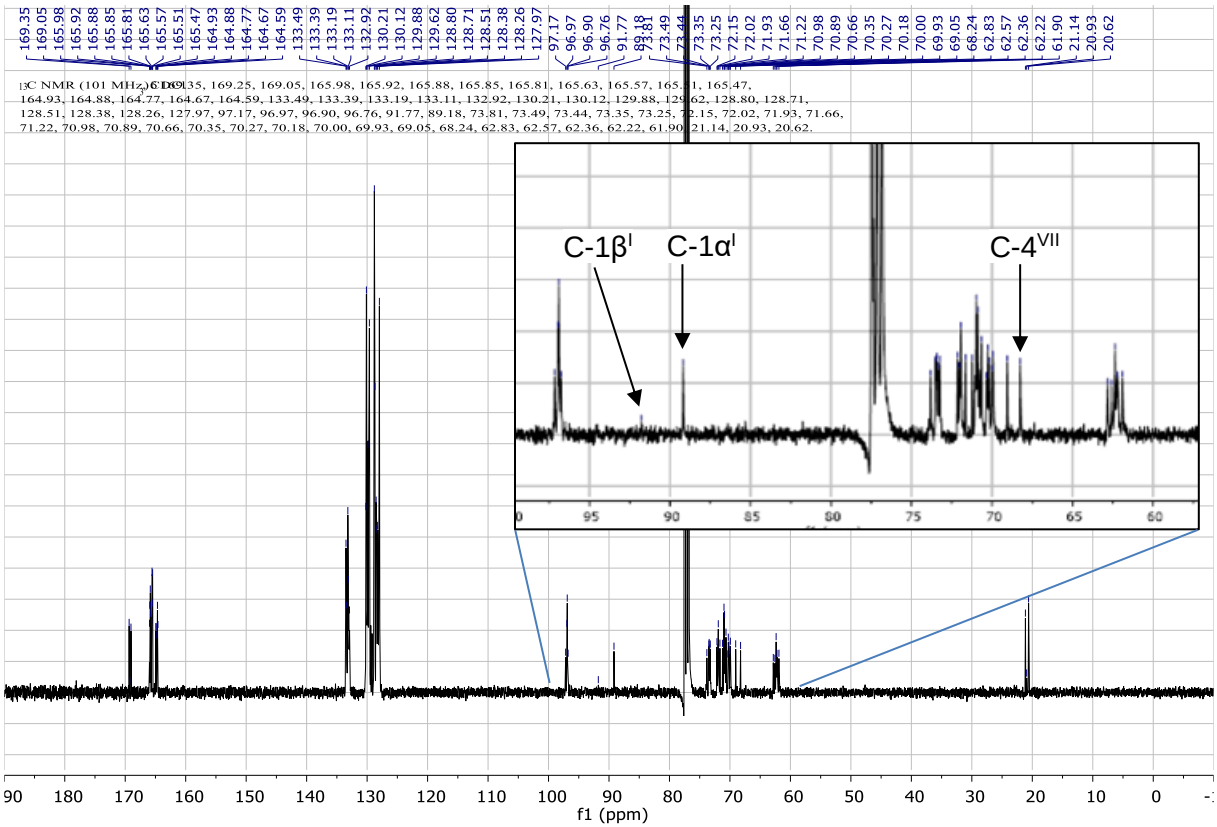


Figure 47. Spectre RMN ^{13}C de 2 dans $CDCl_3$ à 298K

L'intégration de ces signaux nous indique que la substance analysée est un mélange comprenant deux anomères α et β avec un ratio α/β = 9:1. Le signal correspondant au C-4^{VII} est également clairement identifiable à 68,2 ppm en RMN ^{13}C (Figure 47). Ce signal est corrélé, en HSQC, avec un triplet à 5,39 ppm, dont la constante de couplage de J_{3-4} = J_{4-5} = 9,8 Hz (axial-axial) nous permet de confirmer la rétention de configuration, lors de l'ouverture, de l'unité de glucose à l'extrémité réductrice (Figure 48).

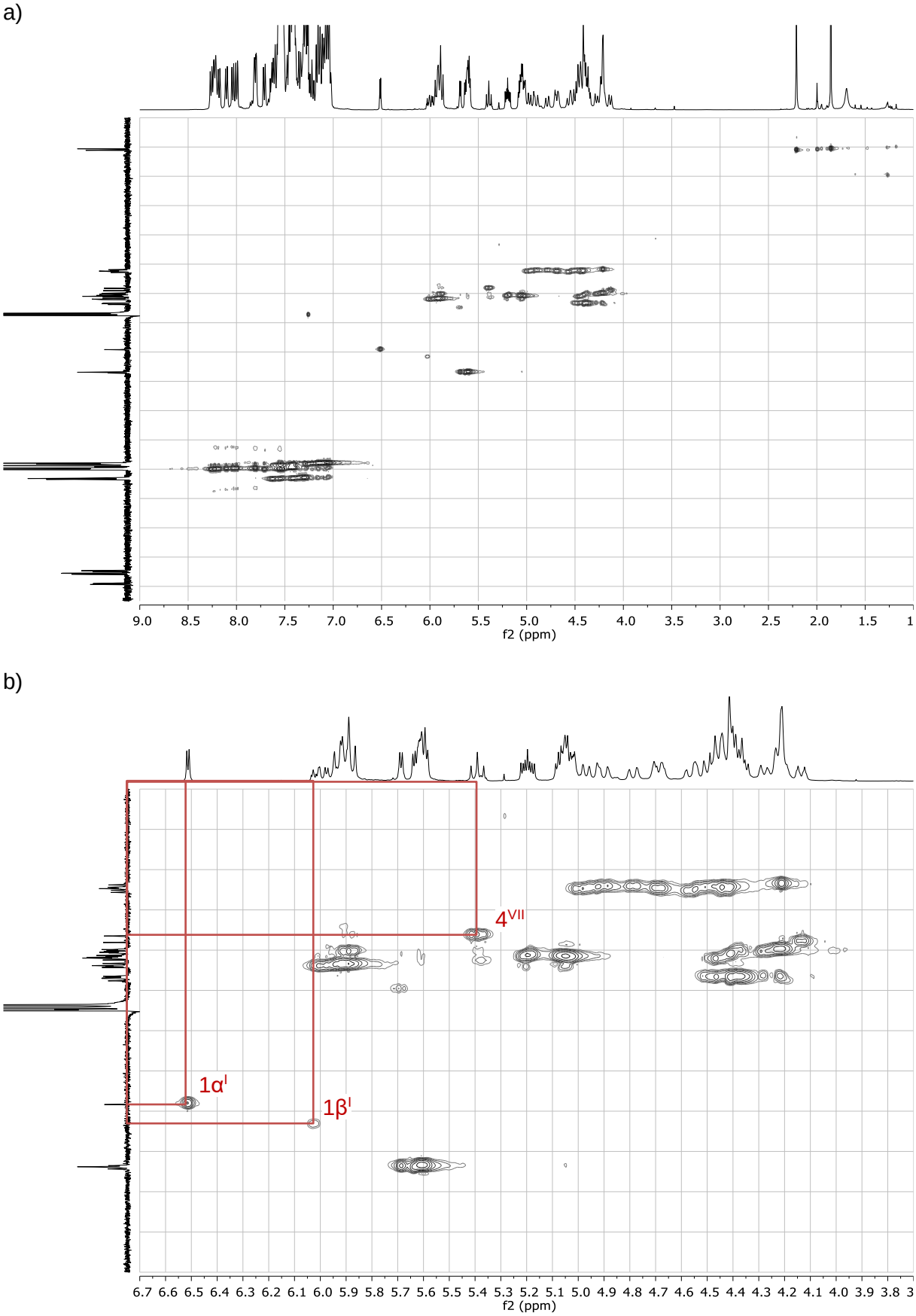


Figure 48. Spectre HSQC de 2 a) total b) zoom dans $CDCl_3$ à 298K

L'addition des acétates aux deux extrémités de l'oligosaccharide **2** peut également être confirmée par la présence des signaux correspondants en RMN, reportés dans le Tableau 10.

Tableau 10. Déplacements chimiques des signaux RMN correspondant aux acétates de 2

Extrémité	C=O	$-CH_3$	
RMN	^{13}C (ppm)	^{13}C (ppm)	^{1}H (ppm)
C-1α^{I}	169,35	21,14	2,21
C-1β^{I}	169,25	20,93	2
C-4^{VII}	169,05	20,62	1,86

10 g d'oligosaccharide **2**, avec un ratio α/β = 9:1, peut ainsi être obtenu avec 70% de rendement, à partir de 15 g de **1b** (Schéma 71).

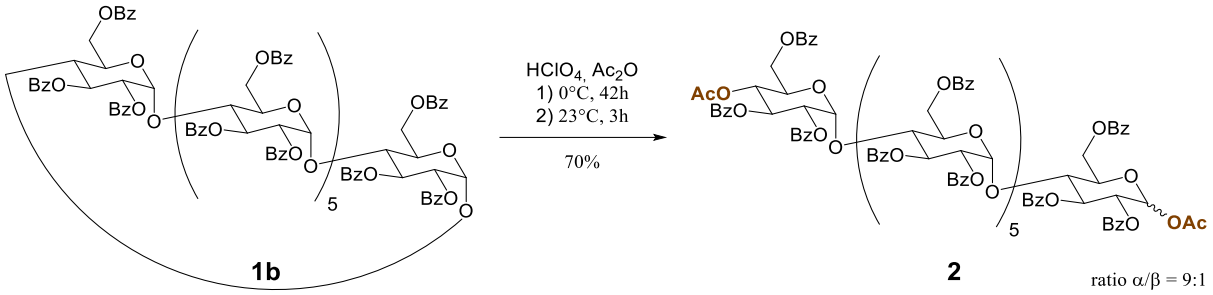


Schéma 71. Ouverture par acétolyse dans des conditions inspirées de Vasella et coll.[109,110]

La purification de **2** reste cependant contraignante et limite le rendement, car une partie non négligeable du produit final ne peut être séparé des sous-produits de DPs inférieurs par chromatographie sur silice.
En effet, les rapports frontaux des divers composés que nous étudions, et des sous-produits correspondants, sont souvent très proches. Les modifications que nous effectuons à chaque réaction n'induisent effectivement pas une grande différence de polarité globale, ou d'affinité avec l'éluant ou la silice, les molécules étudiées ayant des poids moléculaires de l'ordre de 3 000 g.mol^{-1}.
Divers éluants et méthodes séparatives (colonne manuelle, flash, avec dépôt solide, gradient de solvant ...) sur silice ont été testés et les meilleurs profils d'élution (au niveau de la séparation, de la rapidité et de la quantité d'éluants utilisée) que nous avons trouvés sont référencés dans le Tableau 23 de la Partie expérimentale.
Nous préférerons généralement arrêter préventivement une réaction, afin d'éviter la formation de sous-produits, au détriment de la conversion du produit de départ. Cela permet de simplifier la purification et de minimiser les pertes dues à un trop grand nombre de chromatographies. Le rendement en produit pur isolé s'en trouve donc, la plupart du temps, grandement amélioré.

L'oligosaccharide 2 obtenu est ensuite séparé en deux lots pour synthétiser **6** ou **10**.

II.2. Synthèse du monomère **6**

II.2.a Azidation du C-1[I] par glycosylation

Pour permettre la synthèse du monomère **6**, l'acétate en C-1[I] de **2** est tout d'abord substitué en présence d'un donneur d'azoture et d'un acide de Lewis.
Le donneur d'azoture utilisé est $TMSN_3$, soluble dans les solvants organiques, avec TMSOTf en tant qu'acide de Lewis. Cette réaction doit être réalisée à température ambiante, dans le dichlorométhane (DCM) sec, et sous atmosphère inerte pour éviter la présence d'eau dans le milieu.

En réalisant la réaction à 25°C, avec 2 équivalents de $TMSN_3$ et 0,15 équivalent de TMSOTf[270], nous nous sommes cependant aperçus que la conversion de **2** devenait extrêmement lente après quelques jours. En arrêtant la réaction au bout de 2 semaines, il n'était alors possible d'obtenir que 47% de rendement, contre 45% au bout de 5 jours.
Le protocole a donc été modifié. À partir de 5 g de **2**, en portant le milieu à reflux (40°C), avec 8 équivalents de et 0,5 équivalent de TMSOTf, 3,03 g de **3** (60% de rendement) ont pu être obtenus après 4 jours de réaction (Schéma 72).

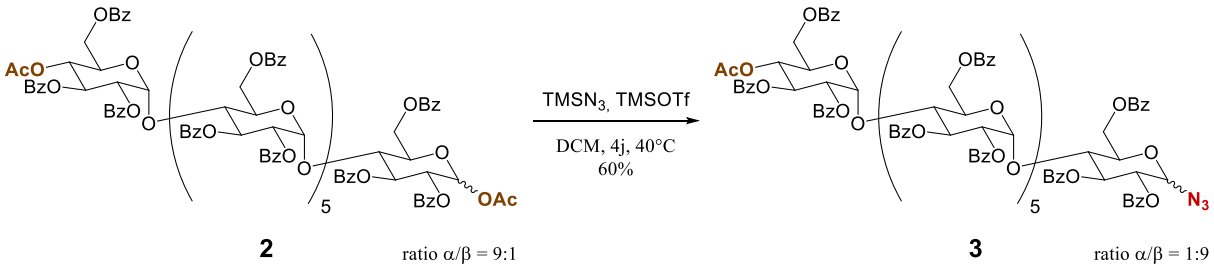
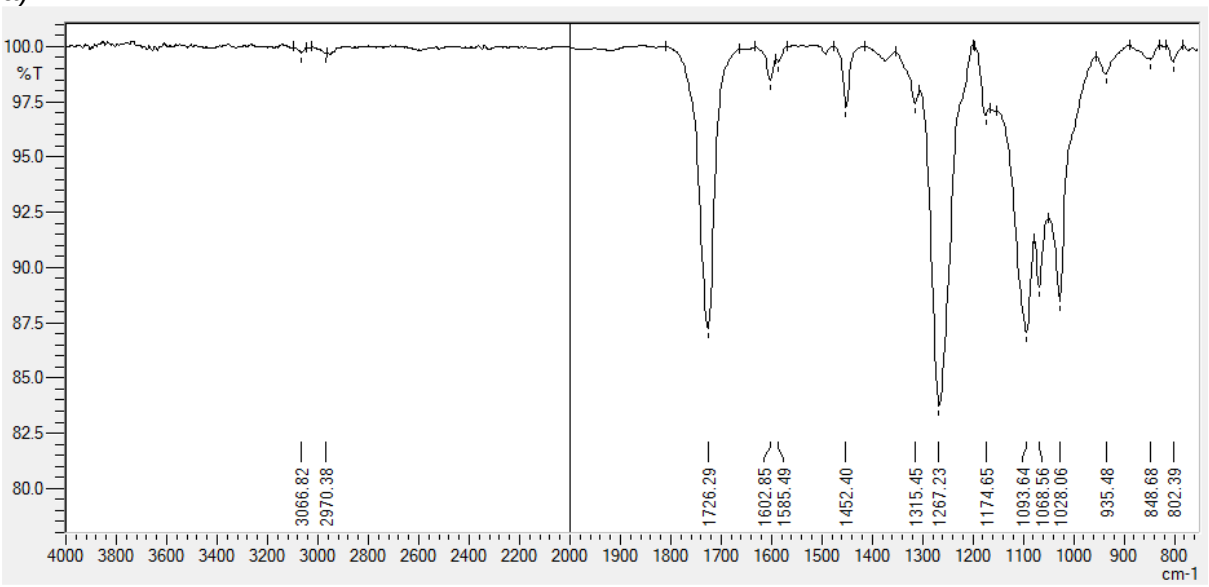


Schéma 72. Azidation par glycosylation, synthèse de 3

L'obtention de l'oligosaccharide **3** peut être corroborée par l'apparition, sur le spectre FT-IR de **3** (Figure 49b) d'un signal à 2118 cm^{-1}, correspondant à l'élongation de la fonction azoture ($\nu_{N=N=N\ stretching}$), par rapport au spectre FT-IR du composé **2** (Figure 49a).

a)



b)

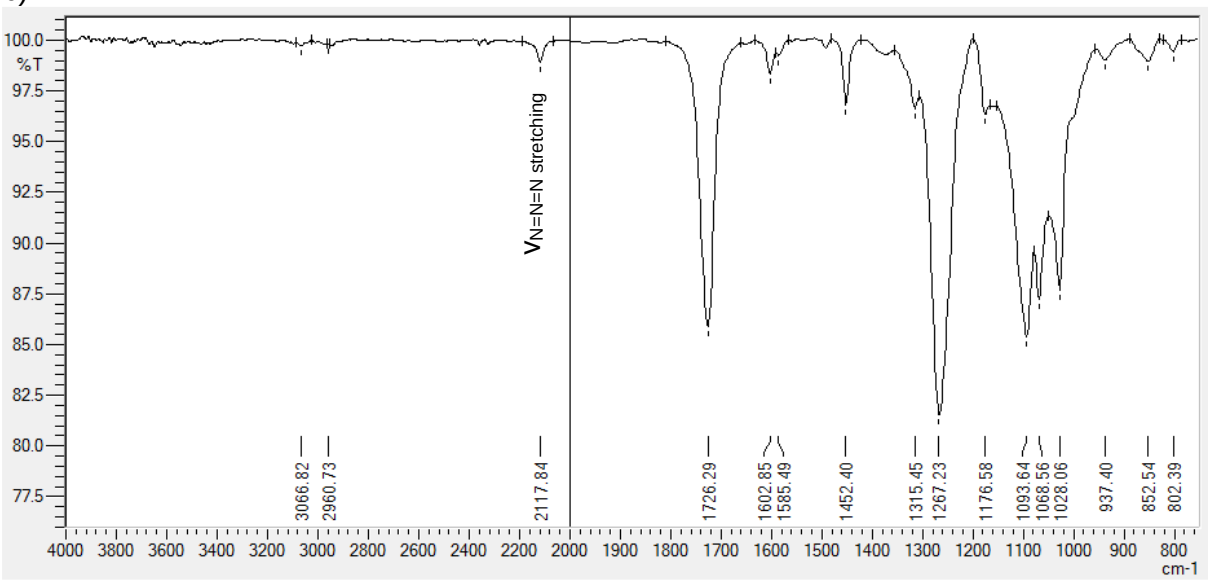
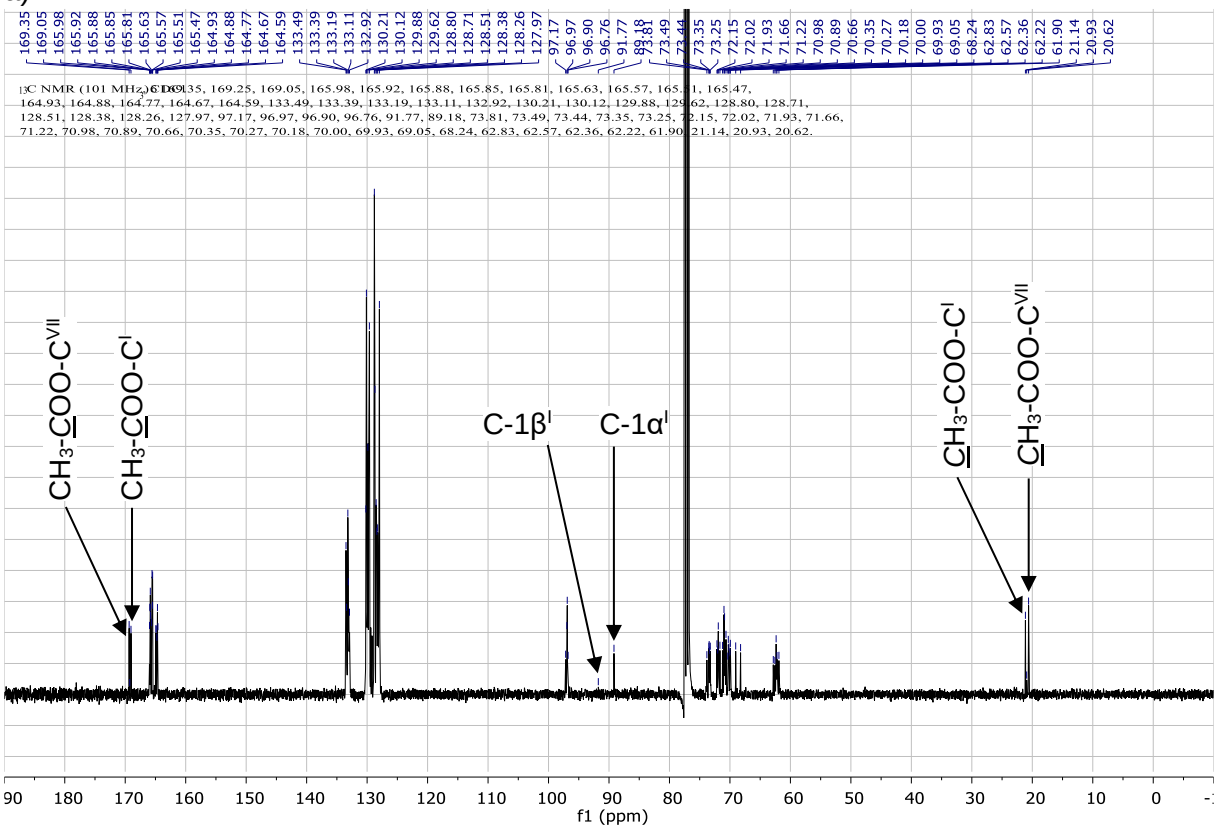


Figure 49. Comparaison des Spectres FT-IR de a) 2 et b) 3

Nous pouvons également observer, en RMN (Figure 50), la disparition des signaux correspondants aux acétates portés par les C-1α^{I} et C-1β^{I} sur le composé **2** dont les déplacements chimiques sont rapportés dans le Tableau 10. De plus, nous pouvons également observer un déplacement des signaux des C-1α^{I} et C-1β^{I} de 89,2 et 91,8 ppm pour le composé **2** à 85,0 et 87,8 ppm respectivement, pour le composé **3**.

a)



b)

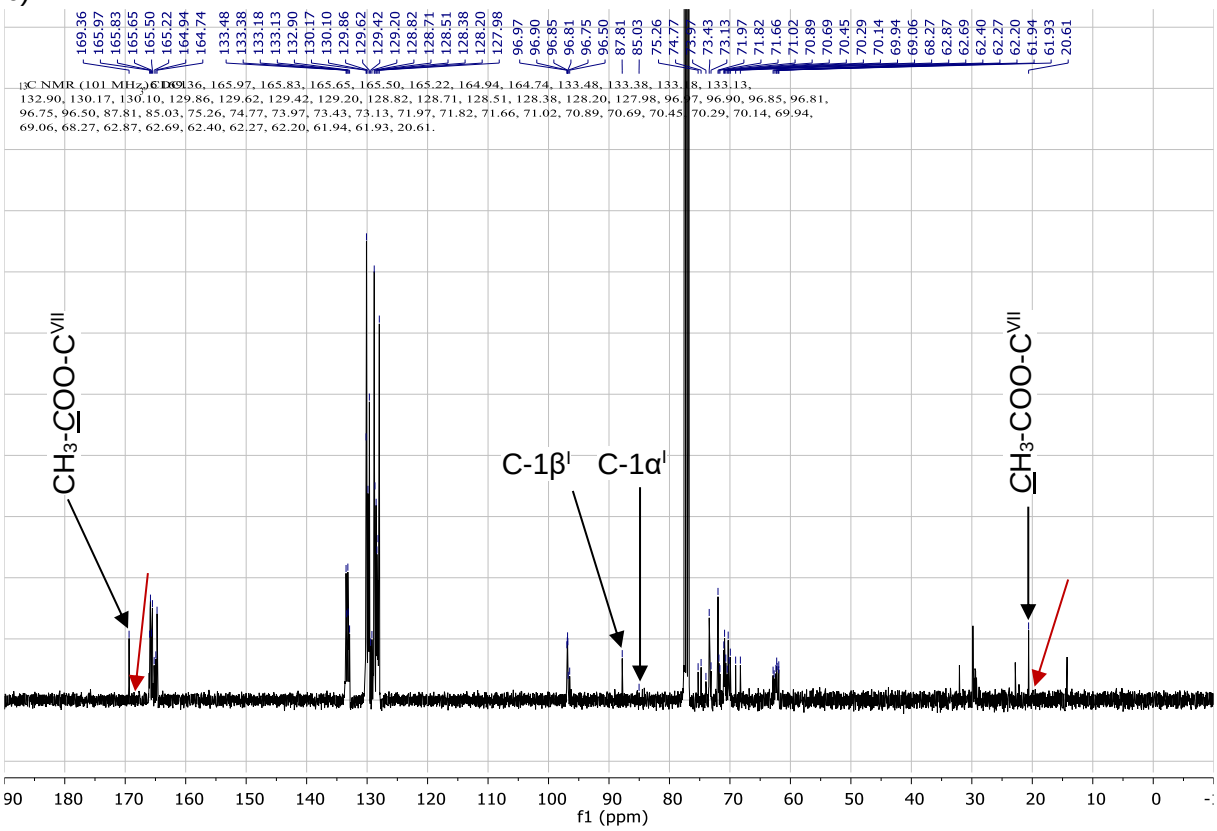


Figure 50. Comparaison des spectres RMN ^{13}C de a) 2 et b) 3 dans $CDCl_3$ à 298K

L'intégration de ces signaux ainsi que de ceux correspondants, en RMN ^{1}H (Annexes p. X), à H-1α^{I} (doublet, $J_{1\alpha\text{-}2}$ = 4,1 Hz) et H-1β^{I} (superposé avec un H-6) à 5,76 et 4,90 – 4,86 ppm, nous permet également d'observer une modification du ratio α/β de 9:1 pour **2** à 1:9 pour **3**. Cette stéréosélectivité peut être expliquée par une substitution directe de l'acétate en C-1^{I} de **2**, avec un mécanisme type S_N2. Elle serait également favorisée par l'assistance anchimérique du benzoate en C-2^{I} dans le cas d'un mécanisme type S_N1.

*II.2.b Déprotection sélective de l'acétate en C-4^{VII} de **3***

Pour permettre l'introduction de l'azoture en C-4^{VII}, l'acétate présent sur cette position du composé **3** doit être préalablement clivé pour obtenir l'oligosaccharide **4b**. Cette réaction de déprotection doit être sélective et ne pas cliver les autres fonctions esters, c'est-à-dire les benzoates, présents sur l'oligosaccharide **3**.

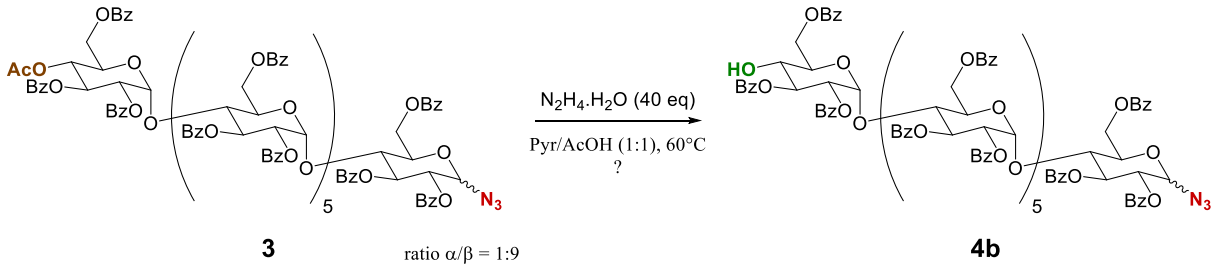


Schéma 73. Tentative de déprotection de l'acétate en C-4^{VII} de 3 selon la méthode proposée par Duhirwe

Dans son manuscrit de thèse, Duhirwe rapporte l'obtention de l'oligosaccharide désacétylé **4b** avec 51%.[270] Pour ce faire, l'oligosaccharide **3** devait être chauffé à 60°C, pendant 7h, dans

un mélange pyridine/acide acétique, en présence de 40 équivalents d'hydrazine monohydrate (Schéma 73).

En reproduisant cette expérience, nous avons tout d'abord pu constater l'impossibilité de suivre cette réaction autrement que par spectrométrie de masse. La CCM ou la RMN ne nous permettaient pas de différencier les divers composés présents dans le brut réactionnel.
En suivant la réaction par spectrométrie de masse, nous avons ainsi pu observer la formation de l'oligosaccharide **4b** attendu, mais également des sous-produits correspondants à **3** et **4b** mono et polydébenzoylés, les sous-produits résultant du clivage de benzoates de **3** restant minoritaires (Figure 51).

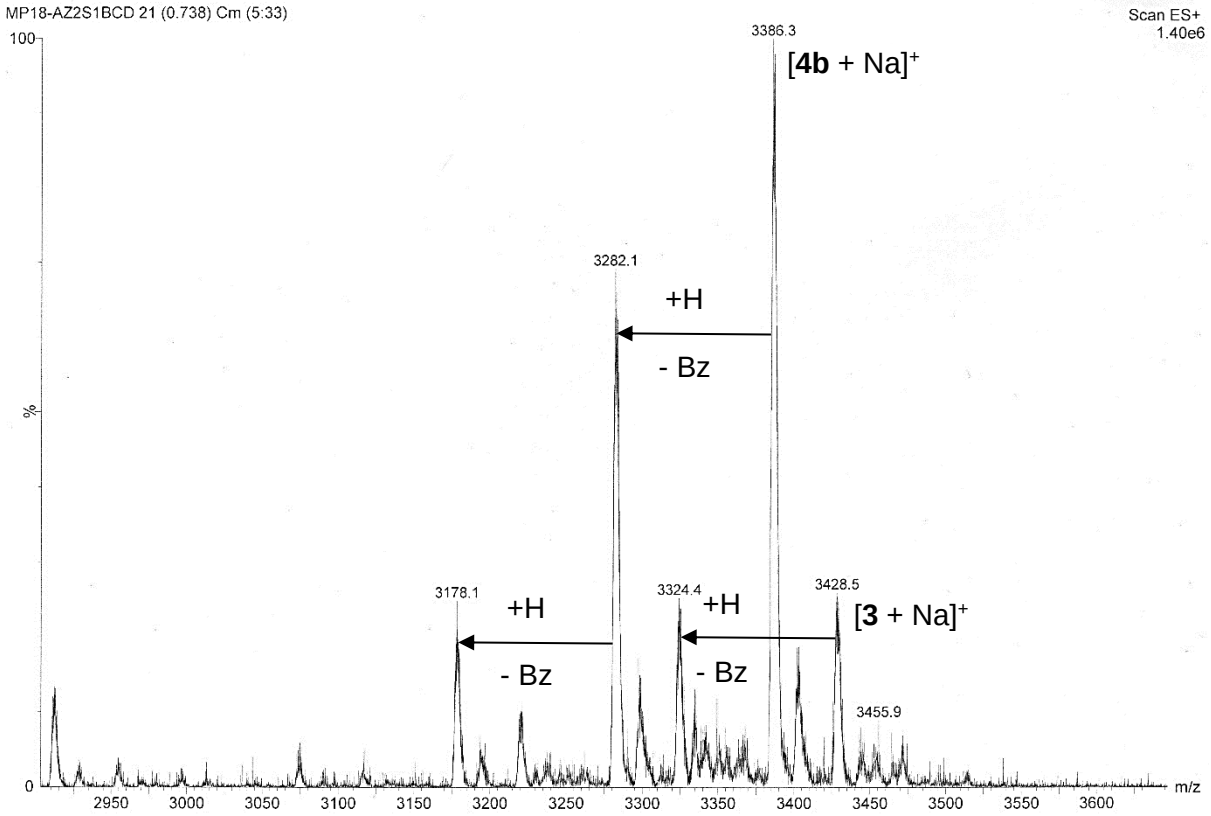


Figure 51. MS basse résolution zQ du mélange obtenu après purification

Les R_f de ces composés étant très similaires, il nous était donc impossible de différencier tous ces composés par CCM, quel que soit le système d'éluant utilisé. Du fait du peu de différences structurelles entre eux comparées à leurs tailles, il était également impossible de les différencier par RMN, les signaux de ces composés se retrouvant superposés.

Au bout de 7h de réaction, l'oligosaccharide **3** et ses versions débenzoylés avaient disparu, au profit de **4b** et ses versions débenzoylées. La désacétylation des positions C-4^{VII} des oligosaccharides présents dans le milieu était alors totale.
Il nous a, toutefois, été impossible d'isoler exclusivement l'oligosaccharide **4b** par colonne chromatographique. La version monodébenzoylée de ce composé possédant un temps de rétention trop proche, **4b** ne peut être obtenu qu'en mélange.
Il reste tout de même possible de confirmer le clivage de l'acétate C-4^{VII}, par disparition des signaux correspondants, sur les RMN du mélange obtenu (Figure 52).

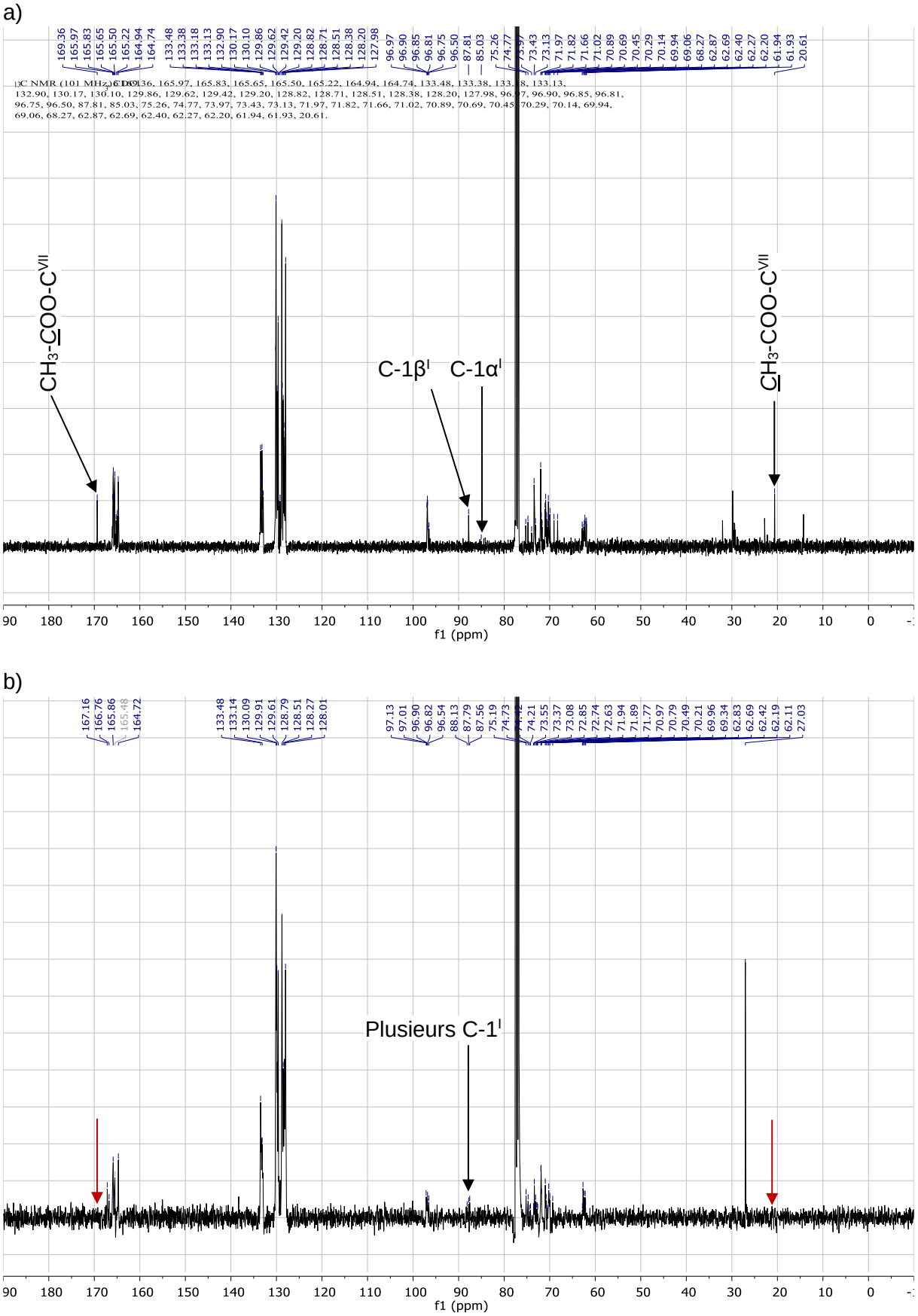


Figure 52. Comparaison des spectres RMN ^{13}C de a) 3 et b) du mélange contenant 4b dans $CDCl_3$ à 298K

Nous avons donc pu observer, lors de cette réaction, outre la formation de **4b** et des sous-produits correspondants, le clivage d'un ou plusieurs benzoates de **3** avant un clivage rapide de l'acétate en C-4^{VII}.
Roush et coll.[273], dans leurs travaux, obtiennent une désacétylation sélective à l'aide d'un équivalent d'hydrazine monohydrate, à 23°C, en présence d'un benzoate sur la même molécule. Suite à un essai que nous avons réalisé dans les mêmes conditions, nous avons pu constater qu'il nous était impossible de cliver l'acétate dans ces conditions, et que ce clivage nécessitait donc, dans notre cas, des conditions beaucoup plus extrêmes.
Cela nous amène à penser que l'acétate en C-4^{VII} est difficilement accessible, à cause des groupements benzoyles portés par le même sucre, de l'encombrement stérique et de des interactions CO–π aromatiques pouvant en résulter[274]. Une fois le clivage d'un ou plusieurs benzoates vicinaux effectué, l'acétate, devenant alors accessible, peut donc être plus aisément clivé. Cela permettrait d'expliquer la présence, tout au long de la réaction de faibles quantités de **3** mono ou poly débenzoylés, disparaissant entièrement en fin de réaction. Le clivage des benzoates serait toutefois plus lent que le clivage de l'acétate, même si celui-ci est peu accessible, permettant ainsi l'accumulation de **4b** (Figure 53).

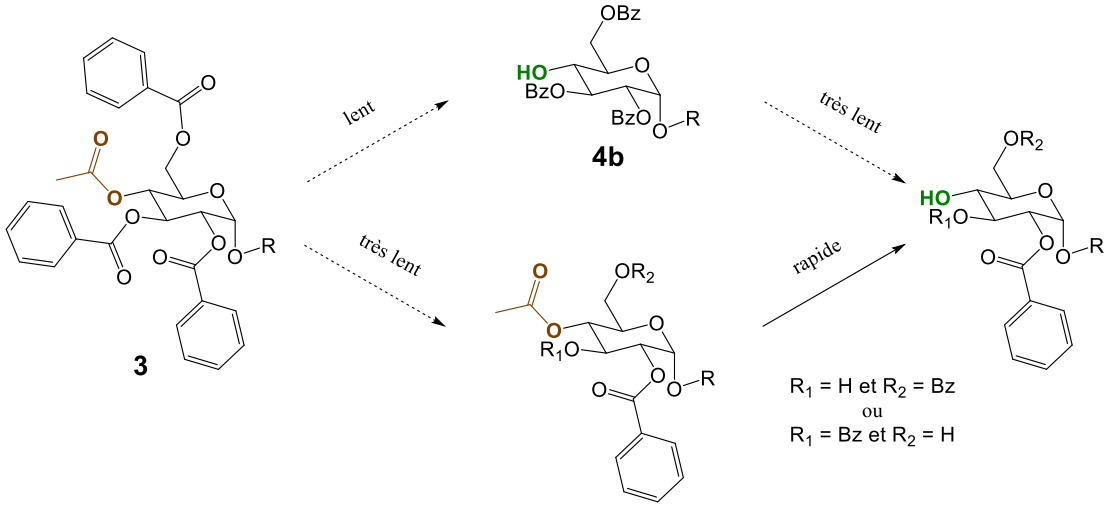


Figure 53. Réflexion sur la cinétique des différents clivages possibles à partir de 3

II.2.c Azidation de la position C-4^{VII}

L'introduction du second azoture sur la position C-4^{VII} de l'oligosaccharide **4b** se déroule en 2 étapes. La première consiste à introduire un groupe partant triflate sur cette position, qui sera substitué, dans un second temps, par un azoture (Schéma 74).

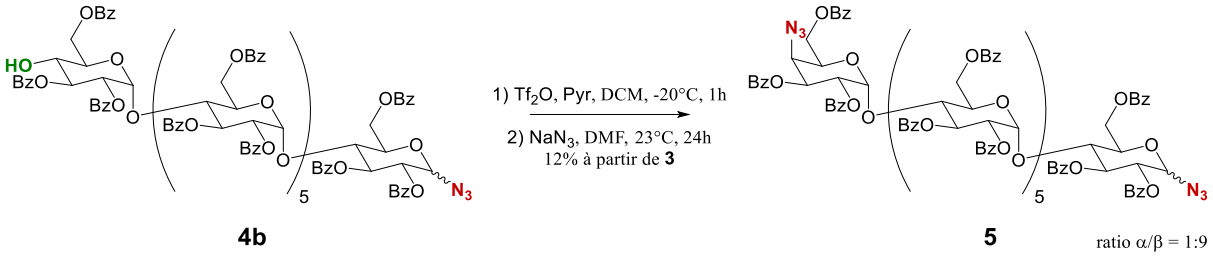


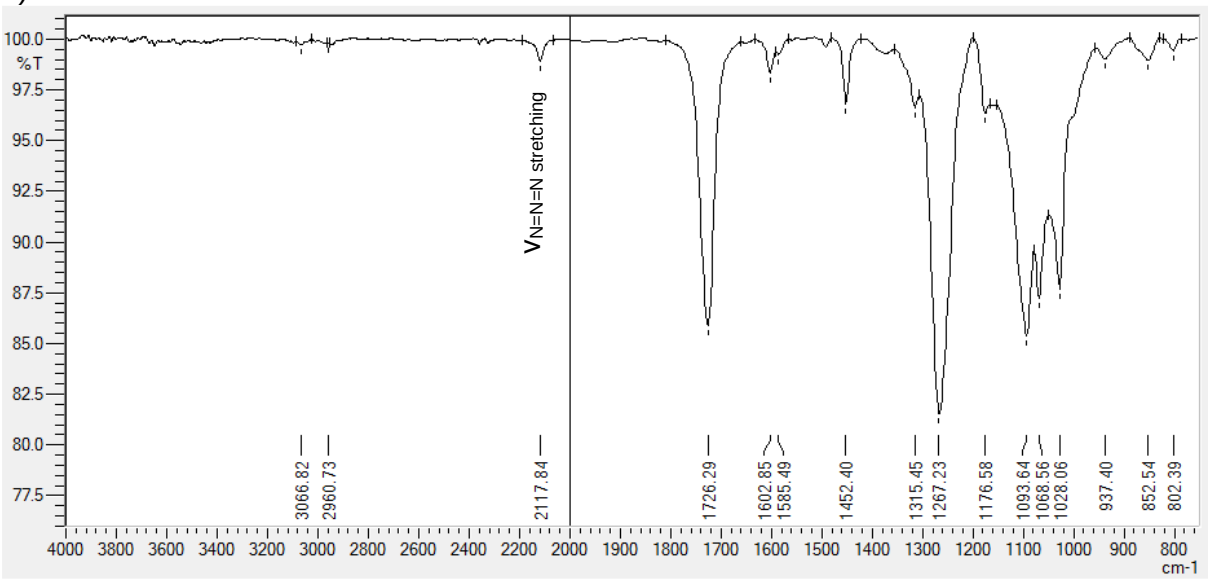
Schéma 74. Azidation de la position C-4^{VII}, synthèse de l'oligosaccharide 5

Le mélange contenant **4b**, dissous dans le DCM, est alors traité par de l'anhydride triflique à -20 °C, en présence de pyridine permettant de capter l'acide triflique formé au cours de la réaction. Après une heure de réaction à -20 °C, la présence du groupement triflate sur les positions déprotégées a été constatée par MS. La phase organique obtenue est lavée à l'eau

distillée pour éliminer toute trace de sels avant d'être évaporée. La substitution du triflate est ensuite effectuée par action d'azoture de sodium, dans le DMF à 23 °C pendant 24h (Schéma 74).

Une fois le composé **5** isolé par colonne chromatographique, il est possible d'observer, en FT-IR, une augmentation de l'intensité du signal correspondant à l'élongation de la fonction azoture (Figure 54).

a)



b)

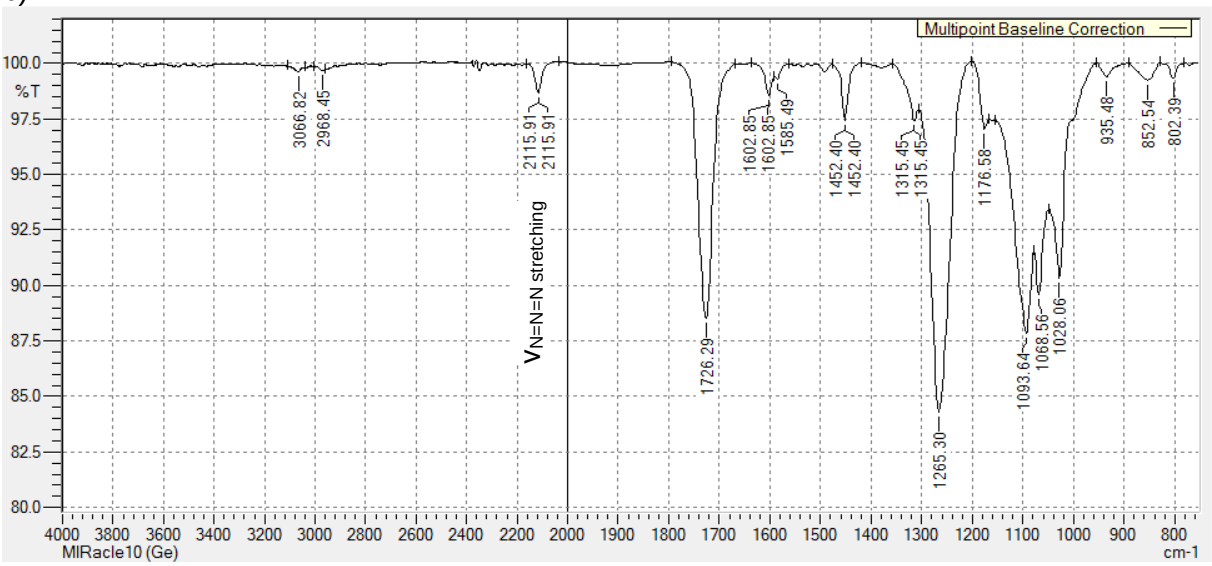


Figure 54. Comparaison des Spectres FT-IR de a) 3 et b) 5

Sur le spectre RMN de l'oligosaccharide **5**, nous pouvons remarquer la présence d'un signal correspondant au H-3^{VII} à 5,81 ppm, sous forme d'un doublet de doublets de constantes $J_{2\text{-}3}$ = 10,8 et $J_{3\text{-}4}$ = 3,5 Hz (axial-équatorial), nous indiquant donc une inversion de configuration du C-4^{VII}, par rapport à l'oligosaccharide **3** (Figure 55a). Nous basons cette observation sur le signal du H-3^{VII}, le signal correspondant au H-4^{VII} étant inclus dans un massif de pics superposés, comprenant les signaux des autres H-4, des H-5$^{II\text{-}VII}$ et de 7 H-6, dans la zone de 4,20 à 4,56 ppm (Figure 55b).

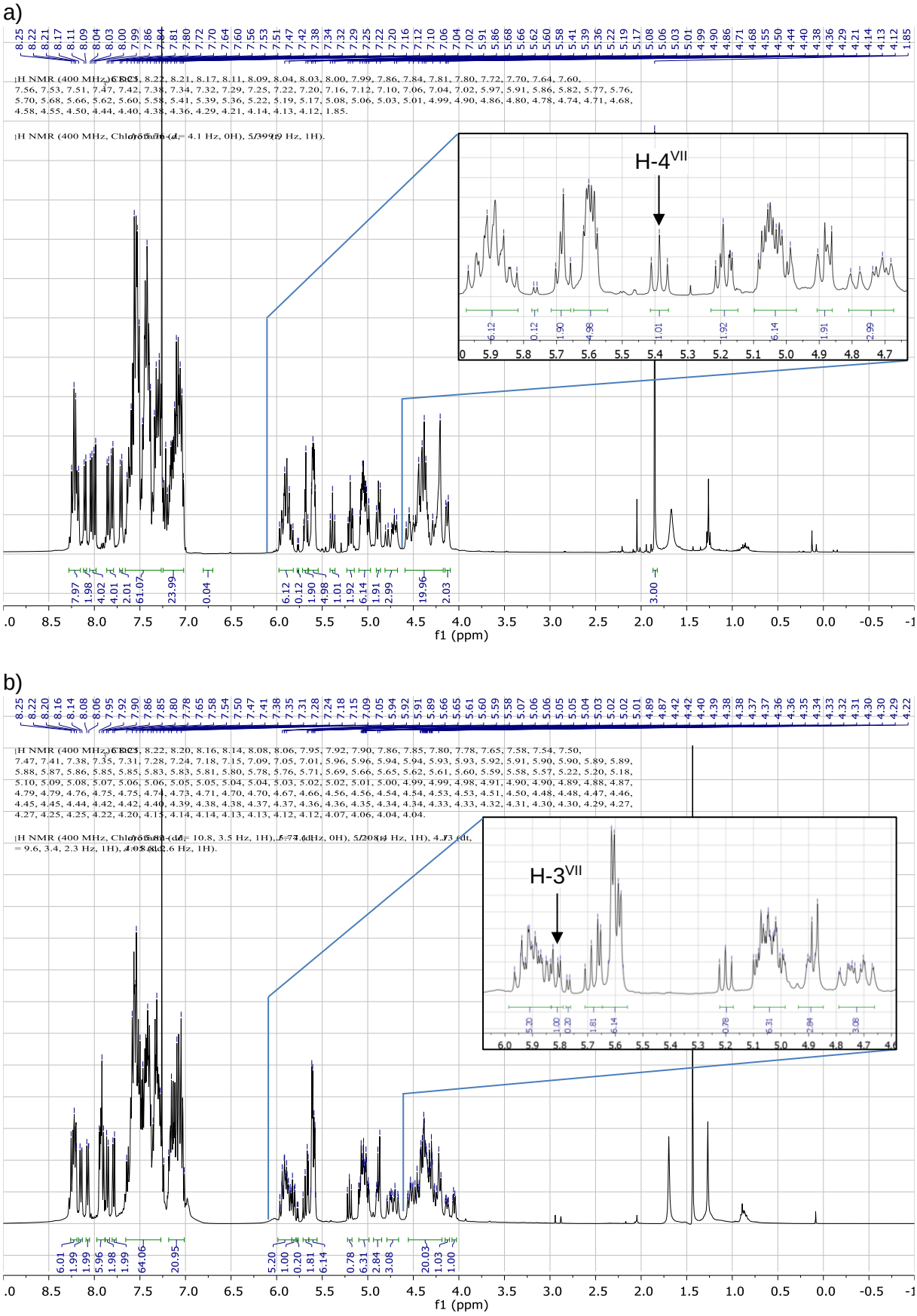


Figure 55. Comparaison des spectres RMN ^{1}H de a) 3 et b) 5 dans $CDCl_3$ à 298K

360 mg de **5** ont ainsi pu être obtenus à partir de 3 g de **3** avec un rendement de 12% à partir de **3**, sur deux étapes. Améliorer l'étape précédente, et réussir à isoler correctement l'oligosaccharide **4b** permettrait sans doute l'obtention d'un meilleur rendement pour cette étape.

II.2.d Déprotection totale, obtention du monomère 6

Pour permettre l'obtention du monomère diazoture **6**, l'oligosaccharide **5** est entièrement déprotégé à l'aide de méthanolate de sodium dans le méthanol. Les oligosaccharides **5** et **6**, étant très peu solubles dans le méthanol, la réaction est assez lente. De plus, 20 mL d'eau doivent également être ajoutés au milieu, en fin de réaction, pour permettre de cliver les benzoates restants sur certaines chaînes d'oligosaccharides. Cet ajout d'eau entraîne toutefois la formation de sels de benzoates, à la place de benzoates de méthyle, qui peuvent être difficiles à éliminer par la suite.
Après 72h d'agitation à 23 °C, la solution est neutralisée à l'aide d'Amberlite® IR-120 (H^+). Le monomère **6** est ensuite purifié sur Sephadex LH-20, en utilisant de l'eau milli-Q comme éluant, afin d'éliminer d'éventuelles traces de sels, comme du benzoate de sodium résiduel.
100 mg de **6** ont ainsi pu être obtenus à partir de 300 mg de **5** (95% de rendement).

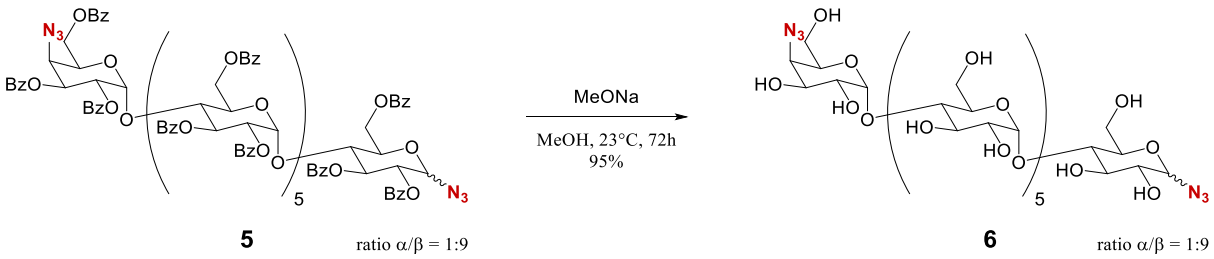


Schéma 75. Débenzoylation au méthanoate de sodium dans MeOH, obtention du monomère 6

L'analyse du composé obtenu en FT-IR montre une disparition des signaux caractéristiques des benzoates à 1726 ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603 et 1585 cm^{-1} ($\nu_{C=C\ aromatiques}$) ainsi qu'une conservation du signal correspondant à l'élongation des fonctions azotures à 2118 cm^{-1} (Figure 56).

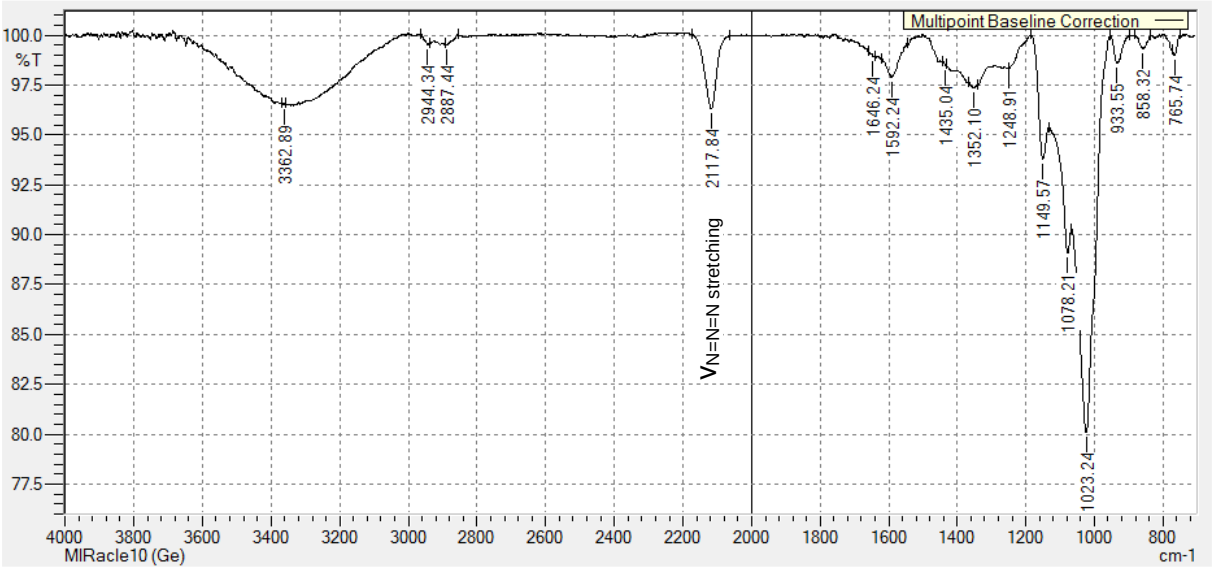


Figure 56. Spectre FT-IR du composé 6

Il est également possible d'observer, en RMN ^{1}H, les signaux du H-1α^{I} à 5,54 ppm et H-1β^{I} nous indiquant un ratio α/β = 1:9 (Figure 57). Le signal correspondant au H-4^{VII} est également visible sur ce spectre, sous forme d'un triplet de constantes de couplage $J_{4\text{-}3}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 3,7 Hz (équatorial-axial), confirmant l'inversion de configuration observée lors de la synthèse du composé **5**.

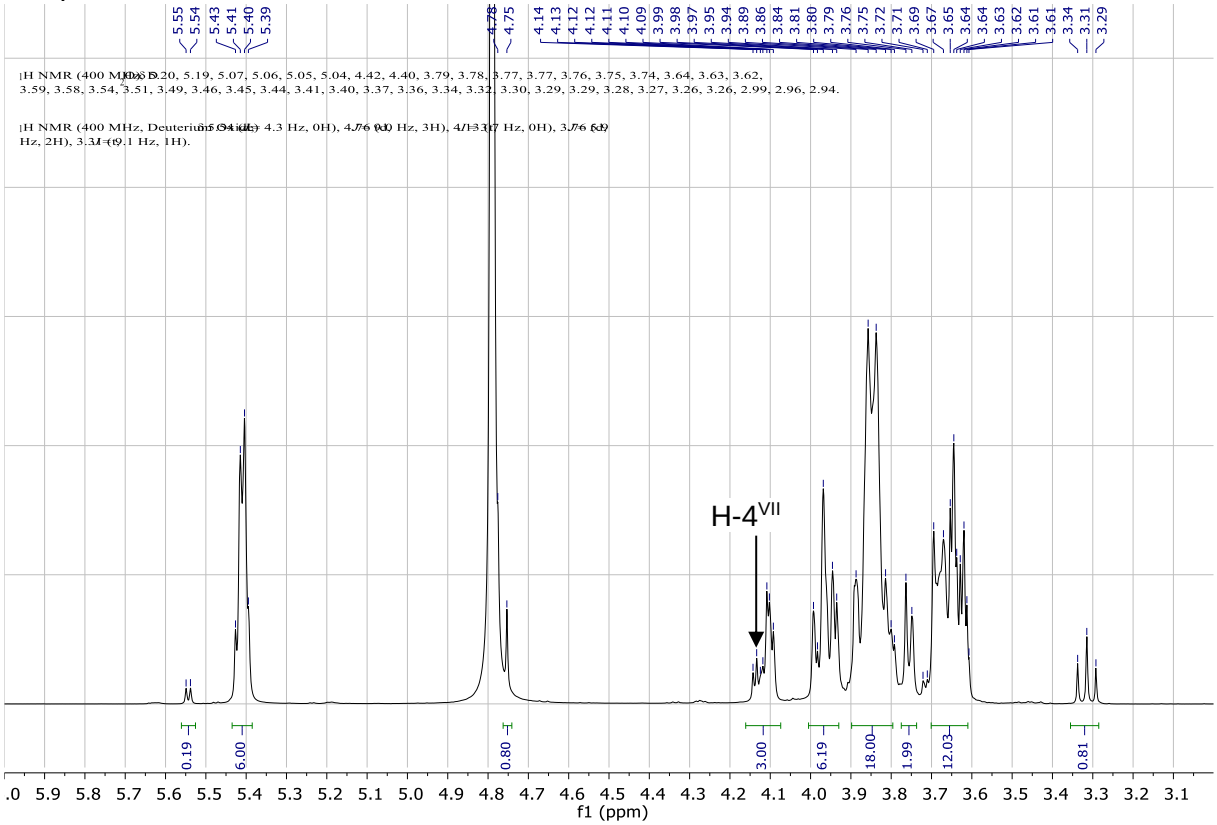


Figure 57. Spectre RMN 1H de 6 dans CDCl$_3$ à 298K

En partant de 5 g de composé **2**, 100 mg de **6** peuvent donc être obtenus par cette séquence réactionnelle, avec un rendement global de 5% sur 6 étapes à partir de la β-CD. La quantité de **6** obtenue est bien trop faible pour permettre une production aisée de l'ordre du gramme.
Deux étapes limitantes peuvent être améliorées : l'introduction de l'azoture en C-1^{I} pour la synthèse de **3**, ainsi que la déprotection sélective de l'acétate en C-4^{VII} pour la synthèse de **4b**, sans doute la plus problématique. Nous discuterons des possibilités qui s'offrent à nous concernant ces potentielles améliorations plus tard dans ce manuscrit, à la suite des résultats obtenus pour la synthèse du monomère dipropargylé **10**.

II.3. Synthèse du monomère **10**

II.3.a Propargylation du C-1^{I} par glycosylation

Pour permettre la synthèse du monomère **10**, la séquence réactionnelle précédente a été adaptée (Schéma 76). La première étape consiste à effectuer une glycosylation sur le C-1^{I} de l'oligosaccharide **2**, afin de substituer l'acétate de cette position par un groupement propargyle. Cette réaction est effectuée à l'aide d'un acide de Lewis en présence d'alcool propargylique. L'acide de Lewis que nous utiliserons dans un premier temps sera TMSOTf.
Après 48h de réaction à température ambiante dans le DCM anhydre, contrairement à la synthèse de **3**, une conversion totale de **2** peut être observée en spectrométrie de masse.
Après purification sur colonne chromatographique, l'oligosaccharide **7** peut être isolé. Nous pouvons observer sur les spectres RMN de ce composé (Figure 58b), la disparition des signaux correspondants aux acétates portés par les C-1α^{I} et C-1β^{I} sur le composé **2** (Figure 58a).

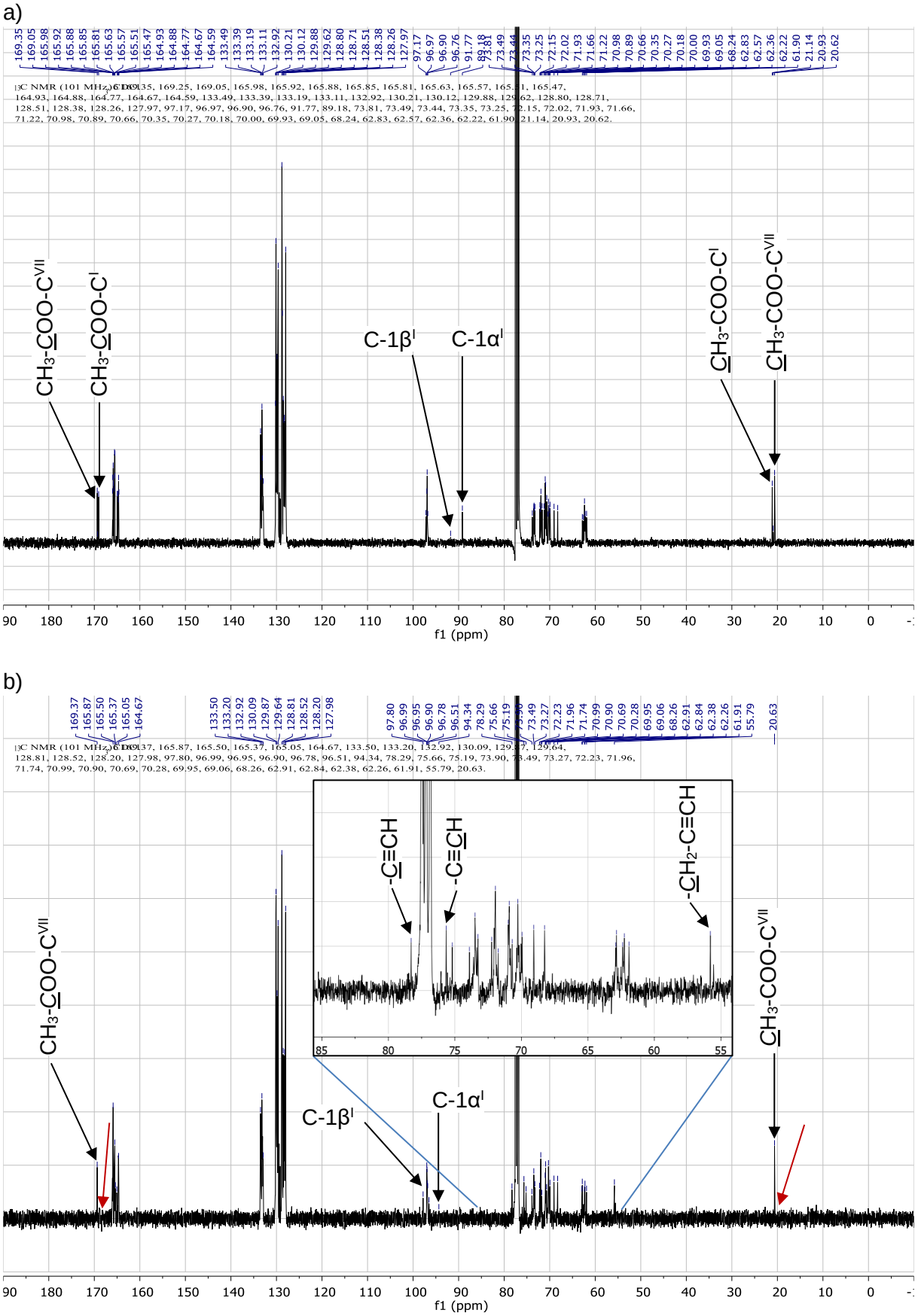


Figure 58. Comparaison des spectres RMN ^{13}C de a) 2 et b) 7 dans $CDCl_3$ à 298K

De plus, nous pouvons également observer un déplacement des signaux des C-1α^{I} et C-1β^{I} de 89,2 et 91,8 ppm pour le composé **2**, à 94,3 et 97,8 ppm respectivement et avec une modification du ratio α/β de 9:1 à 1:9.
Enfin, la présence des signaux correspondant au propargyle (Tableau 11) corrobore la réussite du greffage de celui-ci en C-1^{I}.

Tableau 11. Déplacements chimiques des signaux RMN correspondant au propargyle en C-1β^{I} [a] de 7

Anomère		-C≡CH		-C≡CH	-CH$_2$-C≡CH	
H-1β^{I} (ppm)	C-1β^{I} (ppm)	^{1}H (ppm)	^{13}C (ppm)	^{13}C (ppm)	^{1}H (ppm)	^{13}C (ppm)
4.99 – 4.95[b]	97.8	2.39	75.7	78.3	4.57 – 4.20[c]	55.8

[a] les signaux correspondant au propargyle en C-1α^{I} sont souvent trop faibles pour être observés
[b] superposés avec le signal d'un H-6
[c] superposés avec les signaux des H-4^{I-VI}, H5^{II-VI} ainsi que 8 H-6

2,46 g de **7** ont ainsi pu être synthétisés à partir de 5 g de **2** avec 49% de rendement (Schéma 76).

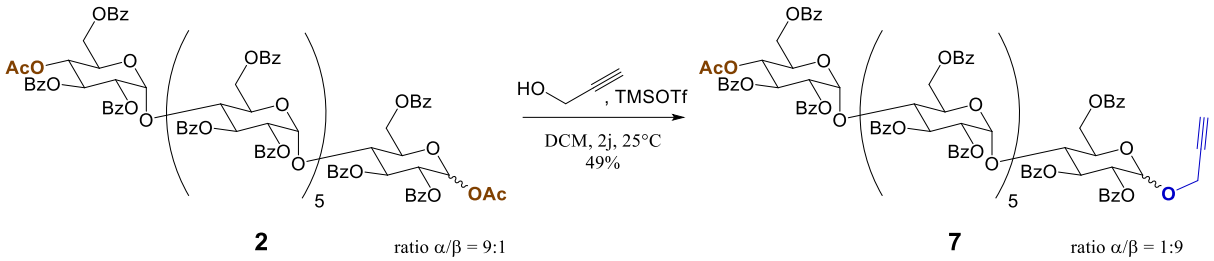


Schéma 76. Propargylation par glycosylation, synthèse de 7

Si seulement 49% de rendement ont pu être obtenu par cette glycosylation, alors qu'une conversion totale de **2** avait pu être observée, cela est dû à la transestérification de groupements benzoyles avec l'alcool propargylique, au cours de la réaction.
Trouver un compromis entre la conversion de **2** et l'apparition de ces produits secondaires débenzoylés aurait pu permettre d'accroître ce rendement. Cependant, les composés **2** et **7** possédant des temps de rétentions similaires en chromatographie, il est impossible de les séparer par ce biais. Il est possible que la différence de polarité, ou d'affinité avec la silice, sur des oligosaccharides de cette taille, induite par la substitution d'un groupement acétate par un propargyle, ne permette pas d'induire un changement significatif des temps de rétention sur silice entre les composés **2** et **7**. C'est également pour cette raison que la réaction ne peut être suivie qu'en spectrométrie de masse.

Il semble alors pertinent d'accélérer la cinétique de réaction en modifiant l'acide de Lewis, et ainsi obtenir une conversion totale de **2**, avant l'occurrence d'un trop grand nombre de transestérifications des benzoates de **7**.
L'utilisation de $BF_3.Et_2O$ semble donc indiquée. En effet, celui-ci a pu être utilisé sur des sucres peracétylés, à 0 °C dans le DCM, pour obtenir un rendement de 92% au bout de 2h de réaction. Il est d'ailleurs fort probable que l'utilisation d'une température de 0 °C diminue encore le nombre de transestérifications pouvant survenir sur des sucres perestérifiés dans ces conditions.
L'utilisation de $BF_3.Et_2O$ pourrait également être transposée à l'azidation pour essayer d'améliorer la synthèse de **3** que nous avons pu voir précédemment.
Les résultats des tentatives de déprotection sélective de l'acétate en C-4^{VII} de l'oligosaccharide **7** nous ont cependant fait reconsidérer cette éventualité.

II.3.b Déprotection sélective de l'acétate en C-4^{VII} de 7

Plusieurs tentatives de déprotection sélective de l'acétate en C-4^{VII} de l'oligosaccharide **7** ont été opérées dans les conditions précédemment utilisées pour le composé **3**.
Nous nous sommes cependant aperçus que le groupement propargyle porté par **7** était également clivé par l'hydrazine lors de la réaction. En effet, la formation du composé **8b** désacétylé (Schéma 77) n'a jamais pu être observée en spectrométrie de masse au cours de la manipulation. Le spectre RMN du produit obtenu montre l'absence des signaux caractéristiques de l'acétate en C-4^{VII}, mais également la disparition des signaux caractéristiques du propargyle en C-1^{I}. Le mélange obtenu étant impossible à purifier, nous ne pouvons fournir, avec certitude, une explication concernant ce clivage. Une explication possible pourrait être un clivage induit par la formation d'un cycle pyrazole. Des synthèses de composés comportant des hétérocycles pyrazoles, et impliquant des dérivés propargyliques et d'hydrazides, ont en effet été reporté dans la littérature[275]. Nous n'avons toutefois aucune preuve qu'il s'agit bel et bien d'un mécanisme de ce type dans notre cas.
Ne pouvant obtenir l'oligosaccharide **8b** par déprotection de l'acétate en C-4^{VII} à l'aide d'hydrazine (Schéma 77), il nous fallait trouver une solution pour effectuer cette déprotection sélective.

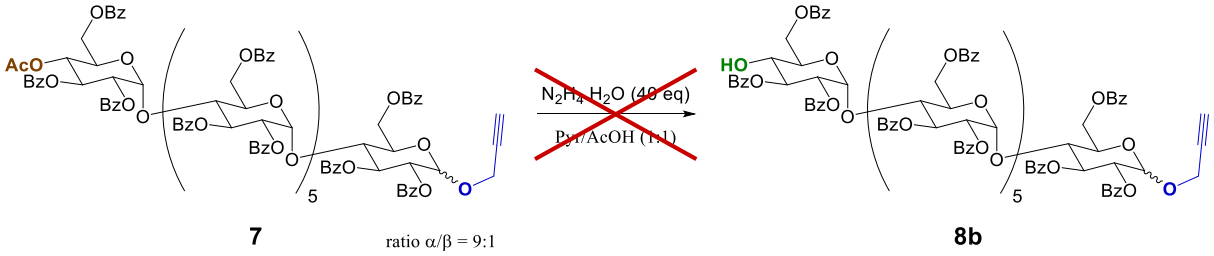


Schéma 77. Tentative de déprotection de l'acétate en C-4^{VII} de 7 selon la méthode proposée par Duhirwe

Nous avons donc tenté diverses déprotections sélectives rapportées dans la littérature.[272] Nous avons tout d'abord essayé d'utiliser la guanidine dans un mélange dichlorométhane/éthanol et à température ambiante. Aucun changement n'a été observé dans ces conditions, quel que soit le temps de réaction (Tableau 12 entrées 1 et 2).

Tableau 12. Résumé des principaux essais de désacétylations sélectives

Entrée	Réactif	Équiv	Solvant	T°C	Temps	Produit 8b	Observations
1	Guanidine	1	DCM/ EtOH	r.t.	48h	non	RAS
2	Guanidine	2	DCM/ EtOH	r.t.	48h	non	RAS
3	Guanidine	1	DCM/ EtOH	60 °C	12h	non	DP inférieurs
4	DBU	7	Toluène	60 °C	96h	non	DP inférieurs
5	DBU	7	DCM/ MeOH	r.t.	6h	minoritaire	Débenzoylations majoritaires
6	DBU	1	DCM/ MeOH	r.t.	24h	minoritaire	Débenzoylations majoritaires
7	DTT/ $NaHCO_3$	10	DMA	40 °C	7 jours	non	RAS
8	DTT/ $NaHCO_3$	10	DMA	80 °C	4 jours	minoritaire	Débenzoylations majoritaires

Pour permettre d'accéder plus facilement au C-4^{VII}, nous avons également essayé d'apporter suffisamment d'énergie au système pour permettre la déformation de l'empilement π – π, en

chauffant le mélange réactionnel à 60 °C. La formation de **8b** n'a toutefois pas été observée dans ces conditions, les seules modifications de **7** pouvant être obtenues dans ces conditions étant la dégradation en oligosaccharides de DP inférieurs (Tableau 12 entrée 3).

Notre choix s'est ensuite porté sur l'utilisation du 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), selon les travaux de Marsaioli et coll.[276]. Ceux-ci proposaient deux voies d'utilisation du DBU : en milieu protique ou aprotique. Nous avons tout d'abord étudié la réaction en milieu aprotique. Nous étions ainsi sûrs qu'il ne pouvait y avoir de clivage de benzoates, la réaction de clivage de l'acétate dans ces conditions passant par la formation d'un cétène (Schéma 78).

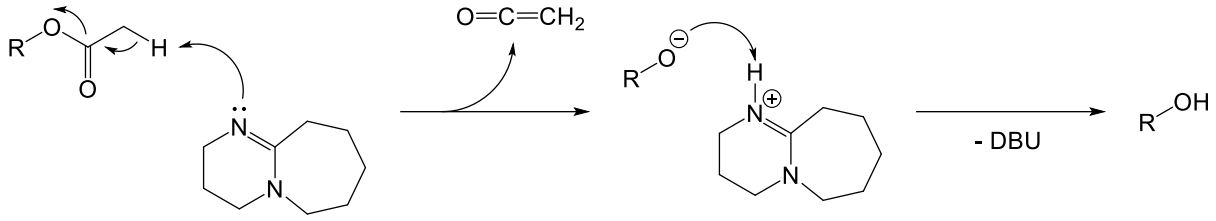


Schéma 78. Mécanisme de désacétylation au DBU en milieu aprotique selon Marsaioli et coll. [276]

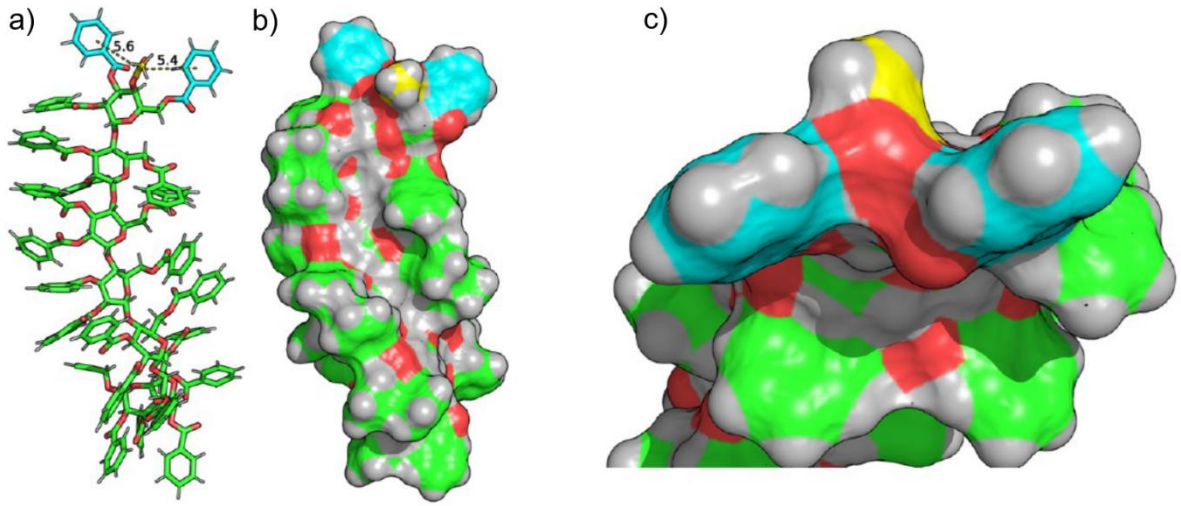
Aucun clivage de l'acétate n'a cependant été observé dans ces conditions. La réaction se déroulant à 60 °C, seule l'apparition des DP inférieurs a été constatée (Tableau 12 entrée 4).

Nous sommes donc revenus sur des réactions de transestérification en utilisant le DBU en milieu protique, dans un mélange dichlorométhane/méthanol.
Les premiers essais sur ce modus operandi aboutissaient, certes, à la formation de produits désacétylés (Tableau 12 entrées 5 et 6), mais également à un grand nombre de débenzoylations, alors que les travaux de Marsaioli et coll.[276] dans les mêmes conditions aboutissaient à des rendements allant jusqu'à 84%. Mais là où ces travaux étudiaient le clivage d'acétates sur des molécules comportant au maximum un benzoate pour un acétate, nous avions, dans notre cas, un acétate à cliver pour un total de 21 benzoates à conserver. La probabilité de cliver un benzoate augmentait donc considérablement en comparaison avec les réactions sélectives présentées dans la littérature.[272]
Nous avons tout de même tenté de trouver les meilleures conditions possibles, dans le but d'augmenter le rendement de cette réaction. Malheureusement, quelle que soit la combinaison de facteurs, les rendements en **8b** restaient trop faibles pour nous permettre une exploitation des résultats dans un plan d'expérience. Les débenzoylations restant, quoi qu'il arrive, majoritaires, l'utilisation du DBU a été abandonnée.

Enfin, une dernière méthode de déprotection sélective a été explorée, utilisant du Dithiothréitol (DTT) ainsi que du bicarbonate de soude anhydre dans le dichlorométhane. Cette réaction, décrite par Wan et coll.[277], était initialement utilisée pour des *S*-désacétylations sélectives. Au laboratoire en travaillant sur des maltotrioses peracétylés et S-acétylés en C-$6^{I\text{-}III}$, il a été montré qu'après plusieurs ajouts successifs de DTT et de bicarbonate de soude, commençaient à se former, de manière sélective, des produits *O*-désacétylés en C-4^{III}.[278]
Comme pour la réaction précédente, le produit **8b** était minoritaire en fin de réaction, les débenzoylations étant largement majoritaires (Tableau 12 entrées 7 et 8).

Le produit **7** a alors été étudié en modélisation moléculaire, au laboratoire, par Zakaria Bouchouireb. Dans le but de mieux comprendre les problèmes rencontrés lors de cette réaction, Zakaria a effectué une étude conformationnelle, en utilisant la dynamique moléculaire conventionnelle et la dynamique moléculaire accélérée. Pour reproduire avec précision les conditions expérimentales, les deux dynamiques moléculaires ont été réalisés de manière explicite, dans une solution mixte de pyridine et d'acide acétique avec un rapport stœchiométrique de 4:1, à 333 K.[279]
Bien que le CH_3 de l'acétate en C-4^{VII} soit apparent, son carbonyle, quant à lui, semble bel et bien difficilement accessible à cause des benzoates mitoyens, de l'encombrement stérique et

des interactions CO-π aromatiques en résultant. La Figure 59 est un instantané du produit **7** (en cachant la boîte de solvatation), pris à 50 ns de la dynamique moléculaire conventionnelle.



Rouge = Oxygène ; Vert = Carbone ; Gris = Hydrogène ; Jaune = acétate ; Bleu = benzoates mitoyens

Figure 59. Représentations a) licorice et b) en isosurface de 7 c) zoom sur la région de l'acétate

Cette inaccessibilité est encore plus flagrante lors du calcul de l'aire de la surface accessible au solvant (SASA) pour les carbonyles de l'acétate en C-4^{VII}, et des benzoates en C-3^{VII} et C-6^{VII} (Tableau 13). En comparant ces valeurs aux diamètres d'une molécule d'eau ($Ø_{H_2O}$ = 3.43 Å) ou d'une molécule de méthanol ($Ø_{MeOH}$ = 4.08 Å), les deux molécules susceptibles de cliver l'acétate lors de nos réactions, nous pouvons mieux appréhender l'inaccessibilité du carbonyle de l'acétate en comparaison avec les benzoates voisins.
Dans l'absolu, pour rendre l'acétate accessible sans fournir plus d'énergie au système, au moins un benzoate, beaucoup plus accessible, comme celui en C-6^{VII}, devrait être clivé. Cela corrobore les résultats obtenus empiriquement.

Tableau 13. Valeurs de SASA pour les fragments carbonyles en C-3^{VII}, C-4^{VII} et C-6^{VII} du produit 7

Carbonyle	SASA en Å²
C-4^{VII}-OAc	2.915
C-3^{VII}-OBz	7.614
C-6^{VII}-OBz	5.641

En extrapolant à partir de ces résultats de modélisation, il est également possible que la réaction de clivage à l'hydrazine, utilisée pour la synthèse du produit **4b**, passe par la formation d'un cétène comme pour la réaction de désacétylation sélective au DBU étudiée par Marsaioli et coll.[276]. Cette réaction étant incompatible avec le groupement propargyle introduit en C-1^{I}, elle ne peut cependant pas être utilisée ici.
Il est donc quasiment impossible de cliver sélectivement l'acétate de l'oligosaccharide **7** dans les conditions de déprotections décrites dans la littérature[272]. Il nous fallait trouver une alternative nous permettant d'éliminer cette étape de déprotection.

II.4. Bilan sur la voie de synthèse par acétolyse

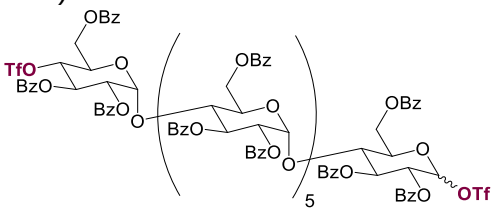
Dans ce chapitre, nous avons vu qu'il était possible d'obtenir une centaine de milligrammes de **6** à partir de 5 g de composé **2**, et avec un rendement global de 5% sur 6 étapes à partir de la β-CD.
Deux étapes de cette séquence sont limitantes et elles sont identiques que cela soit pour la synthèse de **6** ou de **10**. La première est l'étape d'introduction de l'azoture ou du propargyle

en C-1^{I} de **2** pour la synthèse de **3** ou **7** respectivement. La seconde, et sans doute la plus problématique, est la déprotection sélective, à l'aide d'hydrazine, de l'acétate en C-4^{VII} pour la synthèse de **4b** ou **8b**. Si cette déprotection entraîne la formation de nombreux sous-produits, dont certains sont impossibles à séparer de **4b**, dans le cas des composés azidés, elle entraîne, dans le cas des composés propargylés, un clivage du groupement propargyle. Il est donc impossible d'obtenir le composé **8b** de cette manière. D'autres méthodes de déprotection, décrites dans la littérature[272], ont également été testées, mais aucune n'a permis l'obtention sélective de **8b**. La synthèse de **10** n'a donc pas pu être réalisée par cette séquence réactionnelle.
Nous avons donc cherché une nouvelle méthode d'ouverture des cyclodextrines, variante de la classique acétolyse.

III. Développement d'une ouverture alternative des cyclodextrines.

III.1. Tentative d'ouverture à l'aide d'anhydride triflique et d'un acide de Brønsted

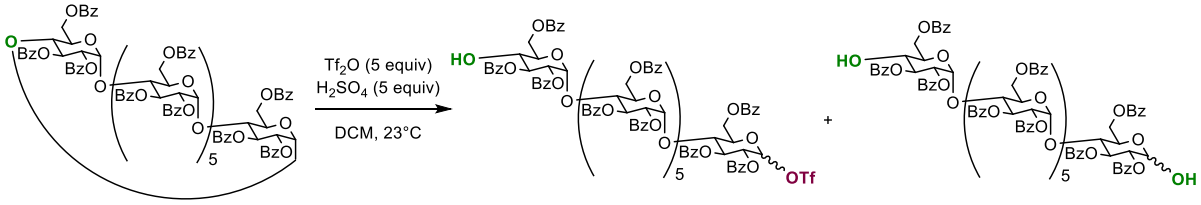
Lors de nos premières tentatives d'ouverture des CD, nous avons tout d'abord essayé de substituer l'anhydride acétique (Ac_2O) par l'anhydride triflique (Tf_2O) associé à un acide de Bronsted. Nous espérions ainsi obtenir le composé **14** portant des groupements triflates en C-1^{I} et C-4^{VII}, pour permettre des fonctionnalisations plus aisées grâce à la labilité des groupements triflates (Figure 60).



14

Figure 60. 1^{I},4^{VII}-di-*O*-triflyl-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 14

L'anhydride triflique étant assez onéreux, il ne pouvait pas être utilisé en tant que solvant, comme peut l'être l'anhydride acétique dans les réactions d'acétolyse. Différents solvants, THF, DMF, MeCN ou DCM, ont donc été testés sur la β-CD perbenzoylée **1b**. De plus, notre hypothèse a été que l'acide perchlorique aqueux aurait dégradé trop rapidement l'anhydride triflique. Le choix de l'acide de Brønsted s'est donc porté sur l'acide sulfurique.
Le mélange de **1b** (0,3 M) dans le solvant testé avec 5 équivalents d'anhydride triflique et d'acide sulfurique est réalisé à 0 °C, avant d'être réchauffé à 23°C et agité 3h.
Dans le THF et le DMF, le clivage de liaisons glycosidiques sur les chaînes linéaires a pu être observé rapidement, suite aux premières ouvertures de cyclodextrines. La conversion de **1b** était également très faible et sans formation de **14** visible par spectrométrie de masse. Les oligosaccharides **15** et **16** (Schéma 79) ont pu être observés par ce biais, en même temps que les oligosaccharides de DP inférieurs correspondants. Ils n'ont toutefois pas pu être isolés en raison d'une similarité entre les temps de rétention de ces deux composés en chromatographie, indépendamment du système d'éluant utilisé.
Contrairement au THF et au DMF, les résultats obtenus dans le DCM et le MeCN ont été plus prometteurs.



1b **15** **16**

Conditions : **1b** (*C* 0.3 M) est dilué dans le DCM, addition de Tf_2O (5 équiv) puis H_2SO_4 (5 équiv) à 0°C, réchauffé à 23°C pendant 3h.

Schéma 79. Tentative d'ouverture de 1b à l'aide de Tf_2O et H_2SO_4 dans le DCM, obtention de 15 et 16

Dans le DCM (Schéma 79), un mélange du produit substitué avec un triflate sur la position anomérique **15** et du composé dihydroxylé **16** a pu être mis en évidence. Bien qu'il n'ait pas

été possible de les isoler, le clivage d'autres liaisons glycosidiques n'a pas été observé avant plusieurs heures de réaction. Il devenait donc possible de contrôler le temps de réaction pour minimiser cette réaction secondaire, et l'obtention de sous-produits de DP inférieurs. Même si **14** ne pouvait être obtenu de cette manière, sans doute à cause d'une trop faible quantité de Tf_2O utilisée lors de la réaction, le composé **15** présentait un certain intérêt. En effet, il pouvait être facilement fonctionnalisé à son extrémité réductrice. De plus, son extrémité non réductrice, sous forme d'un 4-hydroxyle non protégé, permettrait une fonctionnalisation aisée en C-4^{VII}, avec un groupement similaire, ou non, à celui en C-1^{I}, augmentant ainsi la versatilité de cette approche.

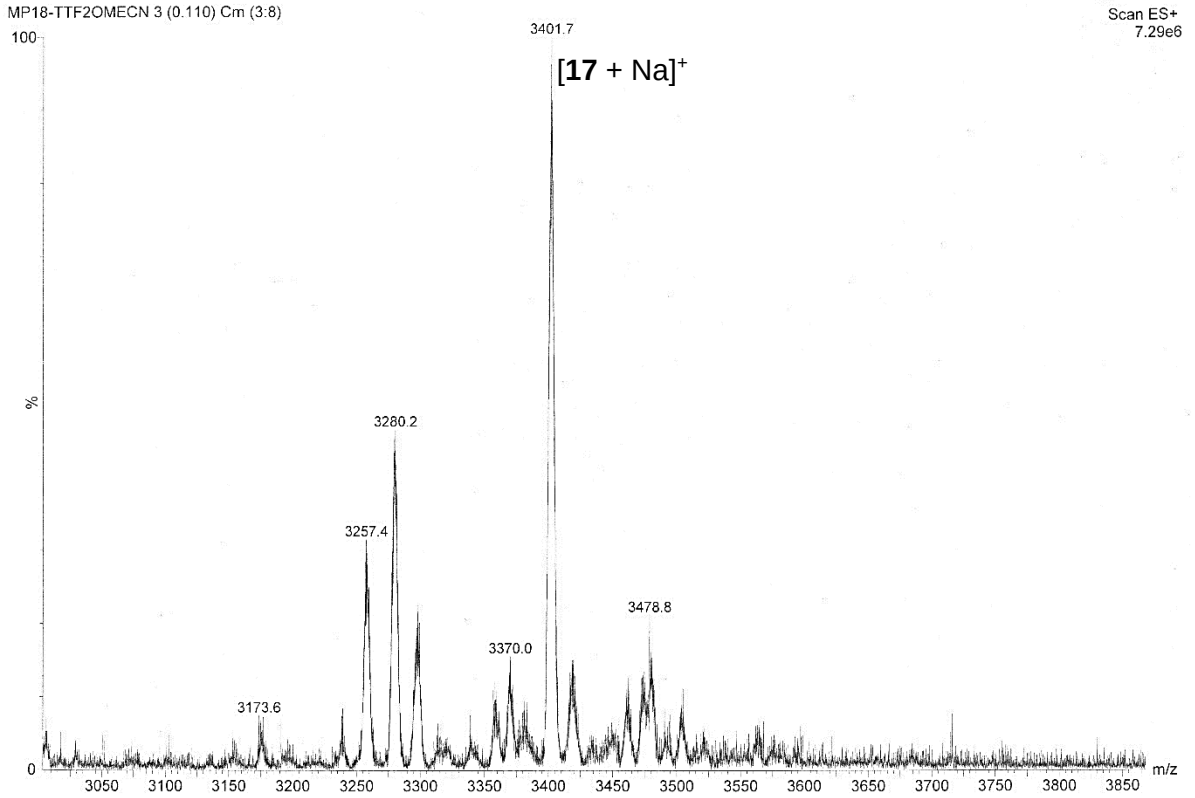


Figure 61. MS basse résolution zQ du brut contenant 17

Dans l'acétonitrile, la formation de **15** n'a pas été observée au contraire d'un nouveau produit qui pourrait être issu de la participation du solvant. Le spectre de masse du mélange (Figure 61) suggère la formation d'une N-acétylglucopyranosylamine **17** (*m/z* $[M + Na]^+$ calculée pour $C_{191}H_{159}NO_{57}$: 3400,95), provenant de la réaction entre l'intermédiaire glycosyle oxocarbénium et MeCN, pour donner un ion acétonitrilium (Figure 62), comme rapporté par Pougny et Sinaÿ[45], puis confirmé par Ratcliffe et Fraser-Reid[280].

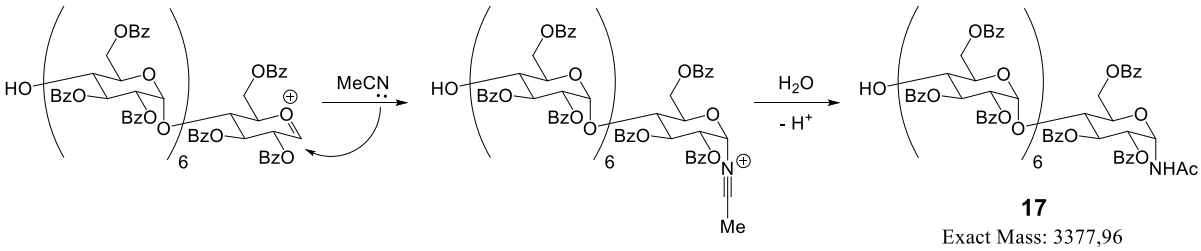


Figure 62. Hypothèse expliquant la formation de 17 dans l'acétonitrile

Nous n'avons pas pu purifier **17** en raison de la présence de nombreux sous-produits. Néanmoins, ce résultat suggère que la substitution du triflate anomérique pourrait être réalisée

in situ. Nous avons donc essayé d'influencer cette substitution en introduisant un autre nucléophile dans le mélange réactionnel, pour conduire à un oligosaccharide fonctionnalisé en une seule étape. Pour éviter les interactions avec le solvant, nous avons choisi d'utiliser le DCM dans les expériences ultérieures.

III.2. Développement des ouvertures-fonctionnalisations one-pot

III.2.a Ouverture-azidation one-pot

Nous avons tout d'abord introduit un donneur d'azoture dans le milieu pour essayer d'obtenir directement **4b** en une étape à partir de **1b** (Figure 63). Nous avons réalisé deux réactions dans des conditions similaires à celle décrite précédemment dans le DCM, avec l'ajout soit d'azoture de triméthylsilyle, soit d'azoture de sodium en tant que nucléophile (6 équiv). Ces réactifs ont été introduits dans le mélange réactionnel avant de refroidir à 0°C et d'ajouter Tf_2O, puis H_2SO_4. Alors que l'essai avec l'azoture de triméthylsilyle a montré une dégradation rapide des chaînes oligosaccharidiques produites, dès le début de la réaction et conduisant à un mélange de différents oligomères non isolables, la réaction avec l'azoture de sodium, bien qu'insoluble dans le DCM, a donné les meilleurs résultats. En effet, les sous-produits issus de la dégradation des chaînes n'ont commencé à apparaître qu'après quelques heures de réaction. Ainsi, en arrêtant la réaction avant la consommation totale de **1b**, mais au détriment d'une formation trop importante des sous-produits, nous avons réussi à purifier un oligosaccharide monoazidé avec un rendement de 24% (Tableau 14 entrée 1).

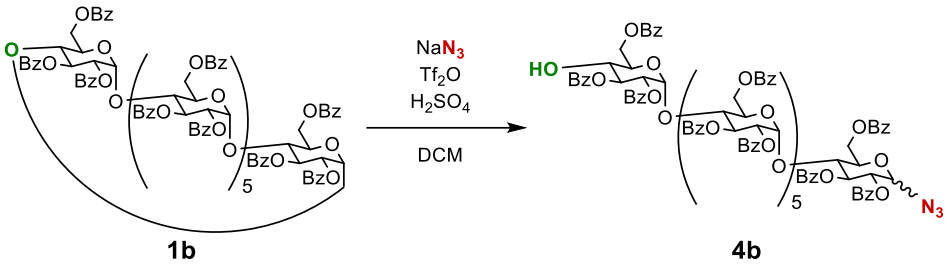


Figure 63. Ouverture envisagée pour l'obtention de 4b

Tableau 14. Optimisation des conditions de réaction avec NaN_3[a]

Entrée	Tf_2O (eq)	H_2SO_4 (eq)	T°C	Temps (h)	4b isolé (%)
1	5	5	23	3	24
2	5	2.5	23	24	Traces
3	2.5	5	23	3.5	37
4	0	5	23	5	0[b]
5	2.5	10	23	2	0[c]
6	2.5	5	0 to 23[d]	2.5	48

[a] Conditions de réaction : **1b** (0.3 M in DCM), NaN_3 (6 equiv) addition de Tf_2O puis H_2SO_4 à 0°C, agitation à 23°C.
[b] Sous produits de DP inférieurs uniquement.
[c] Impossible d'isoler **4b** des sous-produits de dégradation.
[d] Réaction agitée 1h at 0°C après addition des réactifs puis réchauffé à 23°C.

La présence du groupement azoture a été corroborée par le signal, dans le spectre FT-IR (Figure 64) d'une bande d'absorption à 2120 cm^{-1} correspondant à l'élongation de l'azoture, et confirmée par MS (*m/z* $[M + NH_4]^+$ calculée pour $C_{189}H_{155}O_{56}N_3$: 3379.9717, trouvé : 3379.9822).

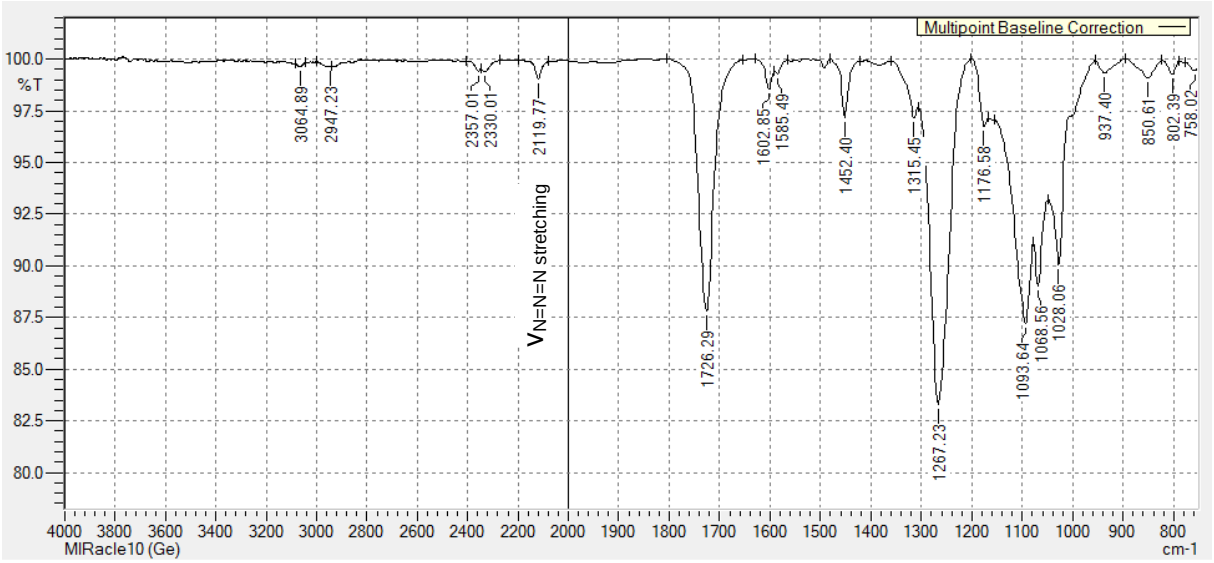
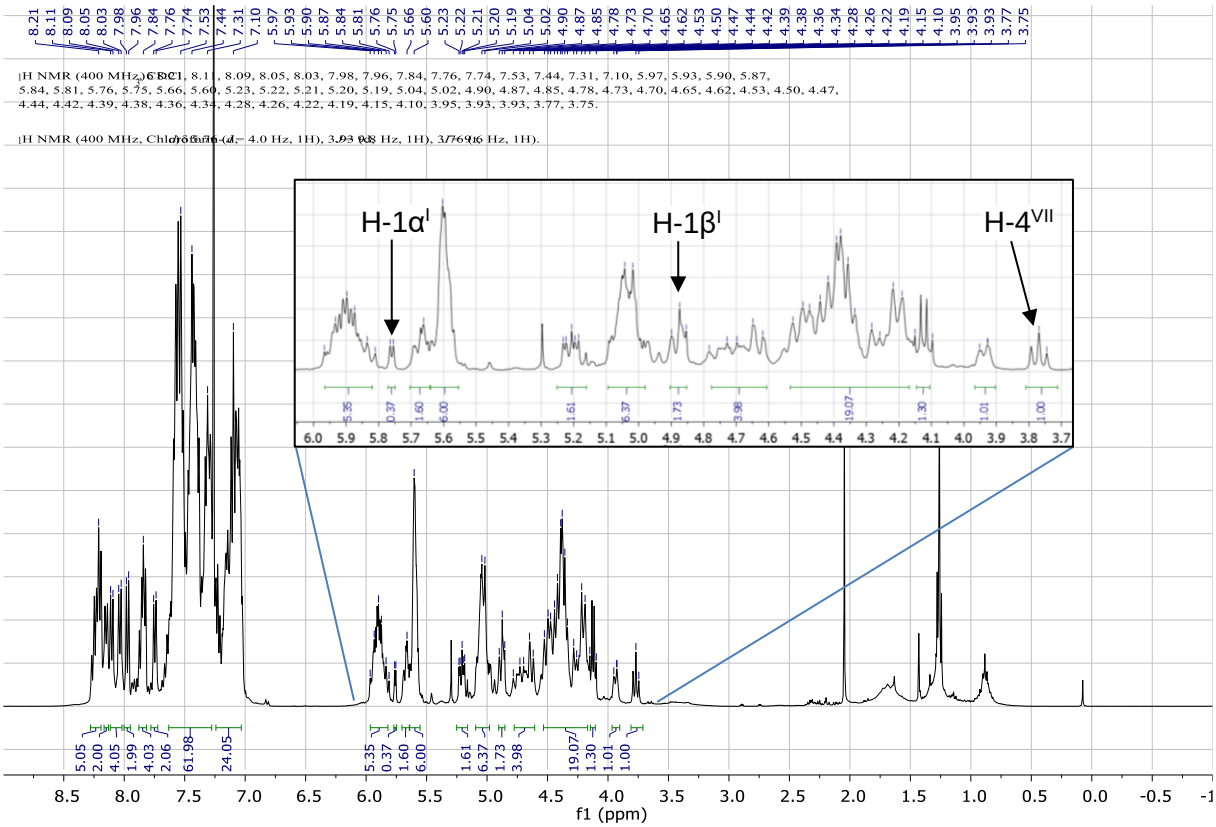


Figure 64. Spectre FT-IR de 4b

De plus, les déplacements chimiques en RMN ^{13}C à 84,9 et 87,8 ppm ont été attribués aux C-1α^{I} et C-1β^{I} respectivement, fonctionnalisés par le groupement azoture, avec un ratio α/β = 3:7. En RMN ^{1}H, le triplet à 3,76 ppm correspondant au H-4^{VII} avec deux constantes de couplage identiques $J_{4\text{-}3} = J_{4\text{-}5}$ = 9,6 Hz est en accord avec la présence d'un groupe hydroxyle non protégé, avec rétention de la configuration *gluco* (Figure 65a). Ce résultat suggère un mécanisme d'ouverture similaire à celui proposé par Vaitkus et coll.[153]. L'ouverture de la liaison glycosidique aurait lieu entre le carbone anomérique et l'oxygène de l'aglycone donnant exclusivement **4b**, avec une rétention de la configuration du C-4^{VII} (Figure 65b).

a)



b)

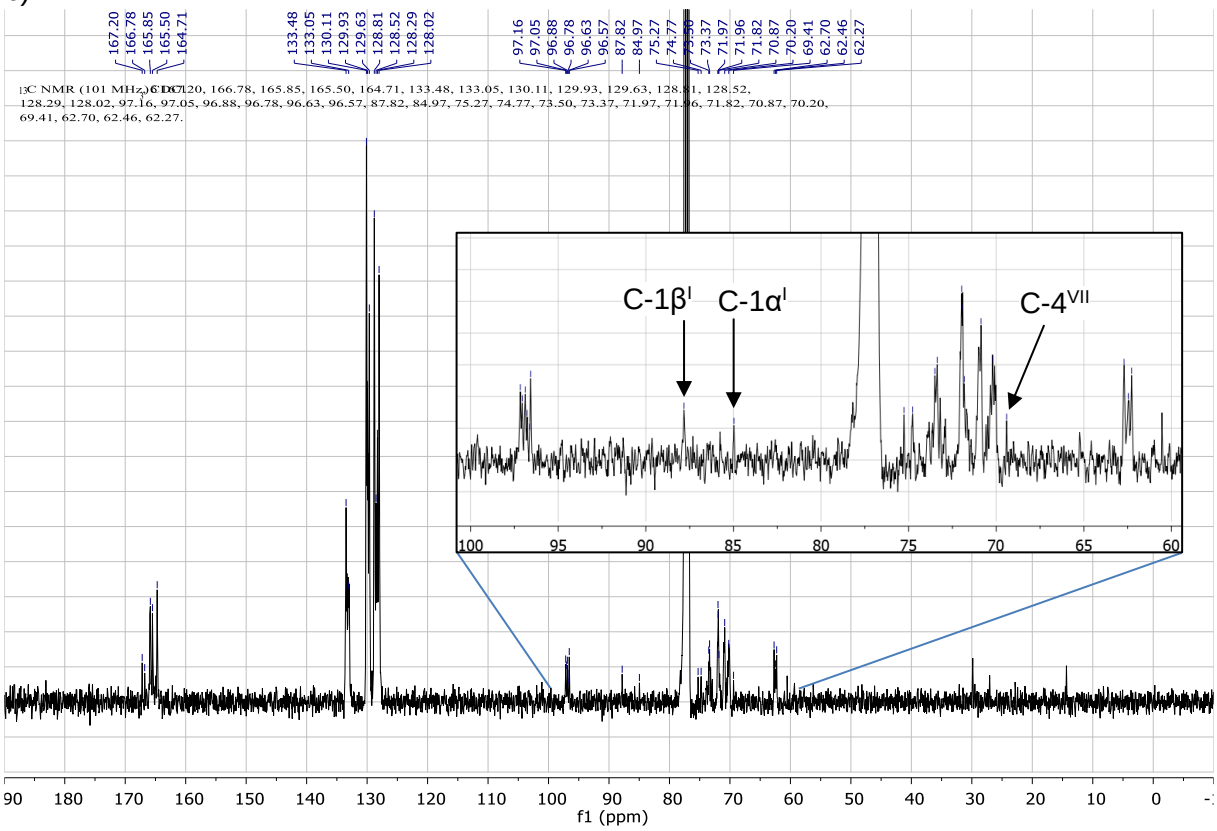


Figure 65. Spectre RMN a) ^{1}H et b) ^{13}C de 4b dans $CDCl_3$ à 298K

D'autres essais ont été réalisés en modifiant les proportions de H_2SO_4 ou de Tf_2O (Tableau 14). Nous avons, tout d'abord, observé qu'une réduction de la proportion d'acide diminuait la vitesse de réaction et la conversion de **1b** (entrée 2). **4b** ne commençait alors à apparaître qu'au bout de 24h de réaction, ainsi que divers sous-produits. Le rendement a été augmenté en diminuant le Tf_2O à 2,5 équivalents (entrée 3). Toutefois, une absence totale de Tf_2O entraîne une diminution de la cinétique de la réaction, avec une dégradation rapide des chaînes formées, sans accumulation de **4b**, confirmant que l'azoture ne peut pas être introduit sans formation préalable du triflate anomérique. L'augmentation de la proportion d'acide à 10 équivalents a également augmenté la vitesse de dégradation (entrée 5), sans permettre l'accumulation de **4b**. Enfin, le maintien du mélange à 0°C pendant une heure, au lieu de 10 minutes, a retardé la formation de sous-produits. La réaction a été arrêtée après 2h30 à 23°C, dès l'apparition des sous-produits pour faciliter la purification. Ainsi, 2,45 g de **4b** ont été obtenus à partir de 5 g de **1b** (48% de rendement, Tableau 14 entrée 6). 1,92 g de **1b** ont également été récupérés et peuvent être réutilisés.

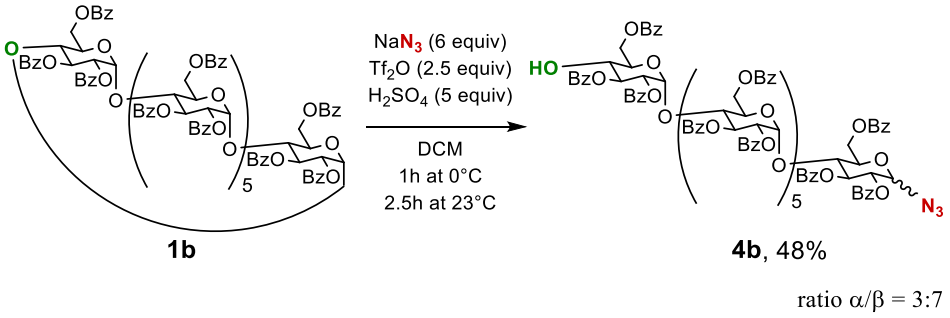


Schéma 80. Ouverture-fonctionnalisation one-pot pour l'obtention de 4b

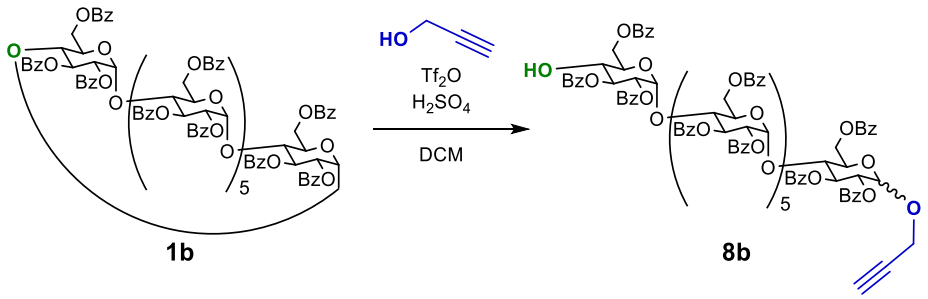
Contrairement à la voie de synthèse de **6** par acétolyse, nous avons donc réussi à obtenir, via cette ouverture, l'oligosaccharide **4b** pur, avec 48% de rendement, en une seule étape à partir de **1b** (Schéma 80).

Nous pourrons observer l'impact de cette nouvelle ouverture, sur la synthèse du monomère diazidé **6**, dans le Chapitre suivant. Nous devrons, tout d'abord, adapter cette ouverture à la synthèse de l'oligosaccharide monopropargylé **8b**.

III.2.b Ouverture-propargylation one-pot

Pour permettre la synthèse de **8b**, l'azoture de sodium a été substitué par l'alcool propargylique. Cette fois, afin d'éviter ou de réduire les réactions secondaires de transestérification avec les groupements benzoates, l'alcool a été ajouté à 0°C, une heure après Tf_2O et H_2SO_4 (Tableau 15). Bien que la formation de **8b** ait pu être observée en utilisant 2,5 ou 5 équivalents de Tf_2O ou H_2SO_4 et 6 équivalents d'alcool propargylique (Tableau 15 entrées 1 à 4), la formation de sous-produits a été remarquée juste après avoir réchauffé le mélange réactionnel à 23°C, conduisant à de faibles rendements.

Tableau 15. Optimisation des conditions de réaction avec l'alcool propargylique[a]



Entrée	Tf_2O (eq)	H_2SO_4 (eq)	T°C	Temps (h)	8b[b] (%)
1	5	5	23	3	0[c]
2	5	2.5	23	4	16
3	2.5	5	23	4	16
4	2.5	2.5	23	3	17
5	5	5	0	16	20
6	2.5	2.5	0	18	38

[a] Conditions de réaction : **1b** (*C* 0.3 M) est dissout dans le DCM, addition de Tf_2O puis H_2SO_4 à 0°C, agitation 1h à 0°C, addition d'alcool propargylique (6 équiv) avant agitation à la température indiquée.
[b] Rendement isolé.
[c] Trop grande quantité de sous-produits, **8b** non isolé.

Réduire la température de réaction à 0°C, dans ces conditions, a permis de ralentir significativement la formation des sous-produits, mais a également diminué la cinétique de réaction et la conversion de **1b**. Nous avons donc essayé de compenser cela en utilisant deux fois plus de Tf_2O et H_2SO_4, mais les dégradations étaient trop abondantes pour que cette réaction soit une alternative convenable (Tableau 15 entrée 5). Finalement, en partant de 5 g de **1b**, avec 2,5 équivalents de Tf_2O et H_2SO_4 et 6 équivalents d'alcool propargylique à 0°C, la réaction a pu être arrêtée au bout de 18 heures (Schéma 84), alors que les sous-produits commençaient à apparaître (Tableau 15 entrée 6).
Après purification sur colonne chromatographique, l'oligosaccharide **8b** a pu être isolé. Nous pouvons observer, sur les spectres RMN de ce composé (Figure 66), les signaux des deux anomères C-1α[I] et C-1β[I] à 94,6 et 97,8 ppm respectivement, avec un ratio α/β de 1:9. Le signal du H-4[VII] à 3,78 ppm sous forme d'un triplet de constantes $J_{4\text{-}3} = J_{4\text{-}5} = 9{,}6$ Hz, quant à lui, nous indique la rétention de configuration du C-4[VII] lors de l'ouverture, comme précédemment, et donc la présence d'un glucose à l'extrémité réductrice.

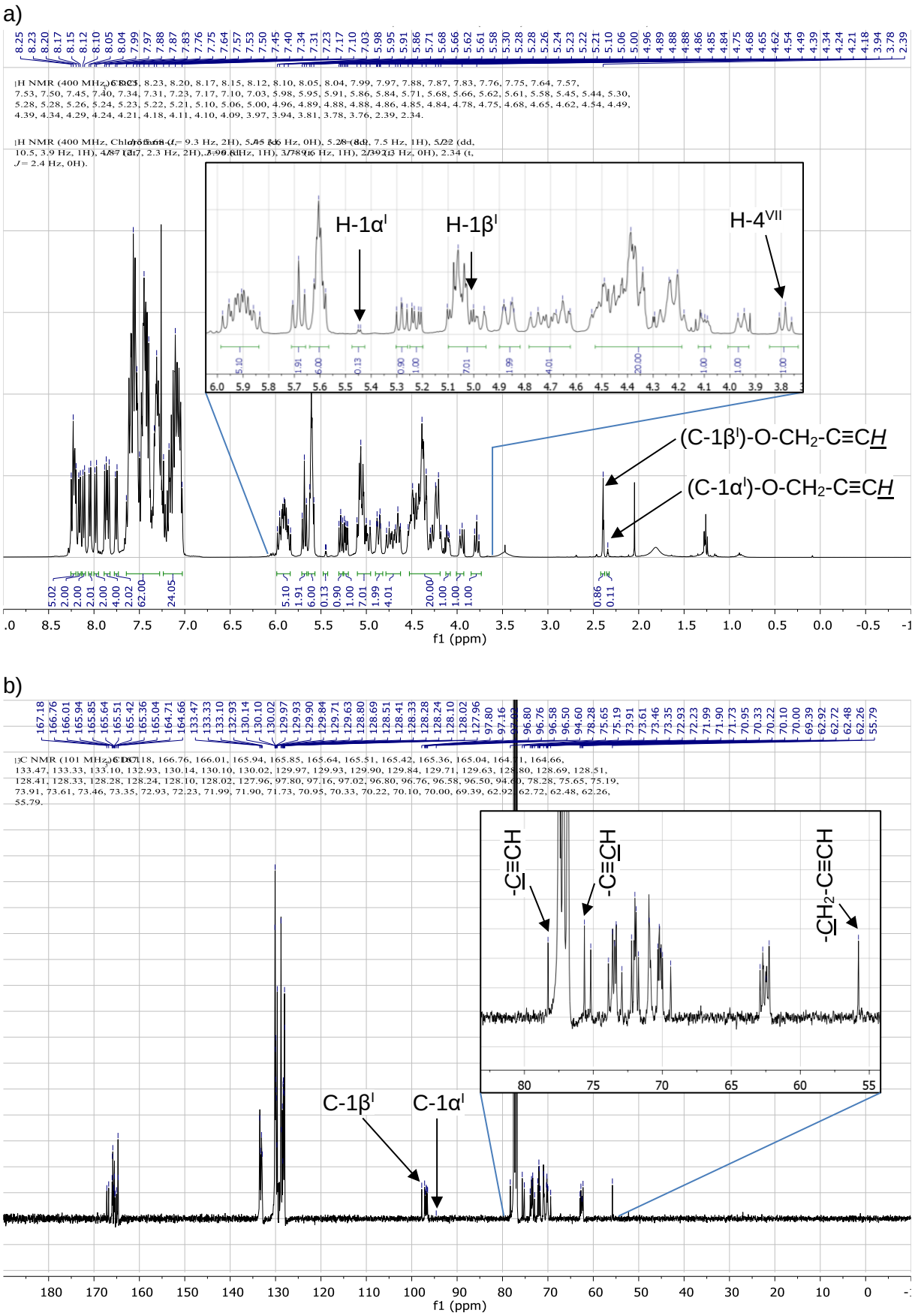


Figure 66. Spectres RMN a) ^{1}H et b) ^{13}C de 8b dans $CDCl_3$ à 298K

Enfin, la présence des signaux correspondant au propargyle (Tableau 16) corrobore la réussite du greffage de celui-ci en C-1^{I} lors de l'ouverture.

Tableau 16. Déplacements chimiques des signaux RMN correspondant au propargyle en C-1β^{I} [a] de 8b

Anomère		-C≡CH		-C≡CH	-CH$_2$-C≡CH	
H-1β^{I} (ppm)	C-1β^{I} (ppm)	^{1}H (ppm)	^{13}C (ppm)	^{13}C (ppm)	^{1}H (ppm)	^{13}C (ppm)
5.10 – 4.96[b]	97.8	2.39	75.6	78.3	4.54 – 4.18[c]	55.8

[a] les signaux correspondant au propargyle en C-1α^{I} sont souvent trop faibles pour être observés
[b] superposés avec le signal de H-2α^{I}, H-2^{II-VI} et un H-6
[c] superposés avec les signaux des H-4^{I-VI}, H5^{II-VI} ainsi que 7 H-6

1,92 g de **8b** (rendement 38%) ont ainsi pu être obtenus. 2,46 g de **1b** ont également été récupérés et pouvaient peuvent être réutilisés.

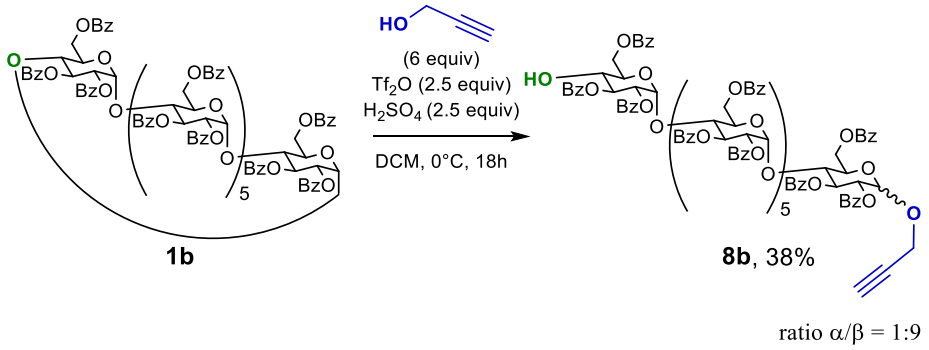


Schéma 81. Ouverture-fonctionnalisation one-pot pour l'obtention de 8b

Par la suite, notre méthode d'ouverture a été étendue aux autres cyclodextrines, α et γ, perbenzoylée, ainsi qu'à un autre nucléophile.[281]

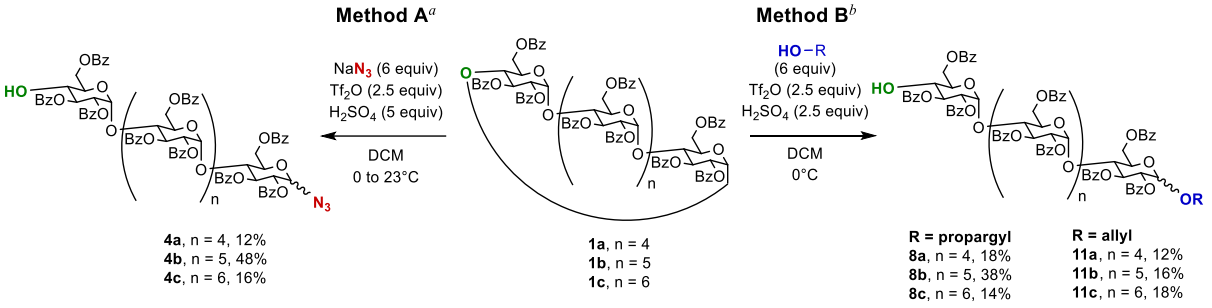
III.3. Extension des ouvertures-fonctionnalisations

Nous avons donc essayé d'étendre ces nouvelles méthodes d'ouverture aux α- et γ-cyclodextrines perbenzoylées, **1a** et **1c** (Tableau 17). Ainsi, nous avons obtenu **4a** et **4c** avec des rendements de 27 et 16 % (Tableau 17 entrées 1 et 7) en utilisant la même méthode que **4b** (méthode A). Nous avons également obtenu **8a** et **8c** avec des rendements de 18 et 14 % (Tableau 17 entrées 2 et 8) en utilisant la méthode de synthèse de **8b** (méthode B).

L'alcool allylique a également été testé, en tant que nucléophile, pour compléter cette étude. En effet, celui-ci permet de donner accès à un intermédiaire clé, portant un alcène, pour des réactions telles que les additions, les cycloadditions, les métathèses, les oxydations et surtout, dans le cas des oligosaccharides, les polymérisations graft[126,127,282]. Avec l'alcool allylique, les mêmes conditions de réaction que celles utilisées pour l'alcool propargylique ont été appliquées. Cependant, des sous-produits de dégradation sont apparus, même si les réactions étaient refroidies à 0 °C, diminuant les rendements. Ainsi, **11a**, **11b** et **11c** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 12, 16 et 18 % à partir de **1a**, **1b** et **1c** (Tableau 17 entrées 3, 6 et 9).

Il est également possible de remarquer, dans le Tableau 17, que les ratios α/β sont généralement en faveur de l'anomère β, sauf pour les réactions d'ouvertures utilisant l'alcool allylique. Il est cependant difficile de pouvoir apporter une explication concrète à ce changement, ce ratio ayant pu être grandement modifié lors de la purification des oligosaccharides **11a**, **11b** et **11c**.

Tableau 17. Résumé des ouvertures one-pot effectuées sur les α, β et γ-CD perbenzoylées



Entrée	Substrat	Quantité (mmol)	Méthode	Réactif (6eq)	Temps (h)	Produit	Ratio α/β[c]	Rdmt[d] (%)
1	**1a**	0.63	A	NaN_3	2	**4a**	1:9	27
2	**1a**	0.18	B	propargyl alcohol	18	**8a**	1:9	18
3	**1a**	1.8	B	allyl alcohol	18	**11a**	7:3	12
4	**1b**	1.5	A	NaN_3	2.5	**4b**	3:7	48
5	**1b**	1.5	B	propargyl alcohol	18	**8b**	1:9	38
6	**1b**	1.5	B	allyl alcohol	18	**11b**	7:3	16
7	**1c**	0.13	A	NaN_3	1.5	**4c**	3:7	16
8	**1c**	0.13	B	propargyl alcohol	18	**8c**	2:8	14
9	**1c**	1.3	B	allyl alcohol	18	**11c**	9:1	18

[a] **Méthode A**: substrat (0.3 M in DCM), NaN_3 (6 equiv), addition de Tf_2O puis H_2SO_4 à 0 °C, agitation 1h à 0 °C puis à 23 °C pendant le temps indiqué.
[b] **Méthode B**: substrat (0.3 M in DCM), addition de Tf_2O puis H_2SO_4 à 0 °C, agitation 1h à 0 °C, addition de l'alcool (6 equiv) et agitation à 0 °C pendant le temps indiqué.
[c] Selon les spectres RMN
[d] Rendement isolé

Des ouvertures-fonctionnalisations avec les cyclodextrines peracétylées ont également été testées, ce qui aurait permis une déprotection plus aisée en fin de séquence, mais les sous-produits de dégradation ainsi que ceux issus des déprotections étaient bien souvent trop nombreux pour que ces ouvertures soient viables.

III.4. Bilan sur le développement des ouvertures-fonctionnalisations

Nous avons donc développé une nouvelle stratégie pour obtenir des oligomaltoses substitués en C-1[I] et libres en C-4 terminal, directement à partir de CD perbenzoylés. La méthodologie a été appliquée avec succès aux α-, β-, et γ-CD permettant la préparation sélective d'oligosaccharides de DP fixes avec un azoture, un propargyle ou un allyle en C-1[I], par l'ouverture régiosélective de la CD perbenzoylée correspondante, suivie d'une réaction de glycosylation *in situ*. Nous pouvons également imaginer que l'utilisation d'autres nucléophiles, lors de la réaction d'ouverture, pourrait conduire à des oligomaltosides substitués plus diversifiés.
Les conditions de ces ouvertures ne sont toutefois pas optimales pour toutes les CDs et les nucléophiles utilisés, notamment dans le cas de l'alcool allylique. Néanmoins, les conditions utilisées pour les ouvertures, permettant la production de **4b** et **8b** avec 48 et 38% de rendement respectivement, sont suffisantes pour permettre la poursuite de la synthèse des monomères **6** et **10**, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

IV. Synthèse des monomères

IV.1. Synthèse du monomère **6**

À l'aide de la réaction d'ouverture-fonctionnalisation développée, et l'obtention directe de **4b**, la même séquence réactionnelle que celle utilisée en *II.2* peut être appliquée pour la synthèse de **6**. Seulement deux étapes de cette séquence restent encore à réaliser : l'azidation de l'extrémité non-réductrice et la déprotection totale de l'oligosaccharide obtenu.

IV.1.a Azidation de la position C-4^{VII}

Pour permettre l'azidation de la position C-4^{VII}, le même protocole que celui utilisé précédemment est utilisé. 1,64 g de **5** sont obtenus avec 81% de rendement à partir de 2 g de **4b**, avec un ratio α/β = 2:8 pour le C_1^I, déterminé par RMN ^{13}C (Schéma 82).
Cette différence de ratio entre **4b** et **5** pourrait aussi bien être due à une anomérisation qu'à des pertes lors de la purification en chromatographie flash.

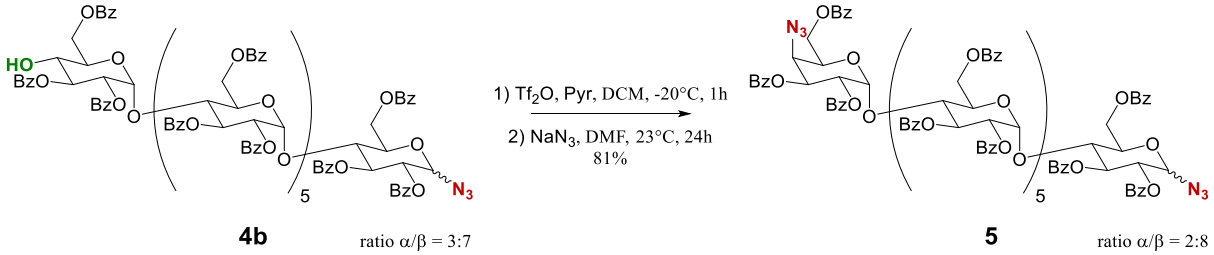


Schéma 82. Synthèse de 5 suite à l'ouverture-azidation

Hormis un ratio α/β différent, entre cette réaction et celle que nous avons décrite en *II.2.c*, les caractéristiques des composés obtenus par les deux voies sont identiques.
Le rendement de 81% obtenu sur cette étape est sans commune mesure à celui de 12% obtenu en *II.2.c*.

*IV.1.b Déprotection totale, obtention du monomère **6***

L'oligosaccharide **5** ainsi synthétisé est alors déprotégé pour obtenir **6**. Cette déprotection est réalisée dans un mélange de MeOH/DMF, pour éviter la formation de sels de benzoates comme précédemment.

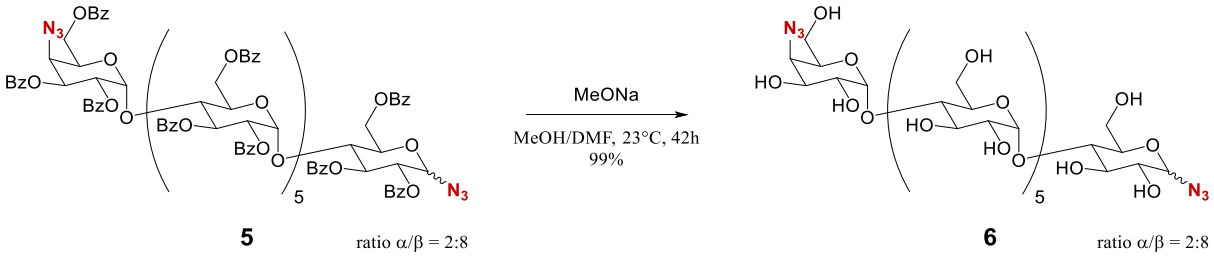


Schéma 83. Déprotection de 5 pour l'obtention de 6

Cette modification permet de solubiliser **5**, **6**, ainsi que les oligosaccharides intermédiaires, d'éviter l'ajout d'eau en fin de réaction, et diminuer également le temps de réaction de 72 à 42h. 592 mg de **6** peuvent ainsi être obtenus à partir de 1,677 g de **5** avec 99% de rendement et un ratio α/β = 2:8 (Schéma 83).

Hormis un ratio α/β différent, les caractéristiques du monomère **6** ainsi synthétisé sont identiques à celles de celui décrit en *II.2.d*.

IV.1.c Comparaison des deux voies de synthèse

Ainsi, en une itération de cette nouvelle séquence, il est possible de synthétiser le monomère **6** avec un rendement global de 38% sur 4 étapes à partir de la β-CD native (Schéma 84), contre 5% sur 6 étapes par la voie de synthèse précédente (sous-chapitre *II.2*).

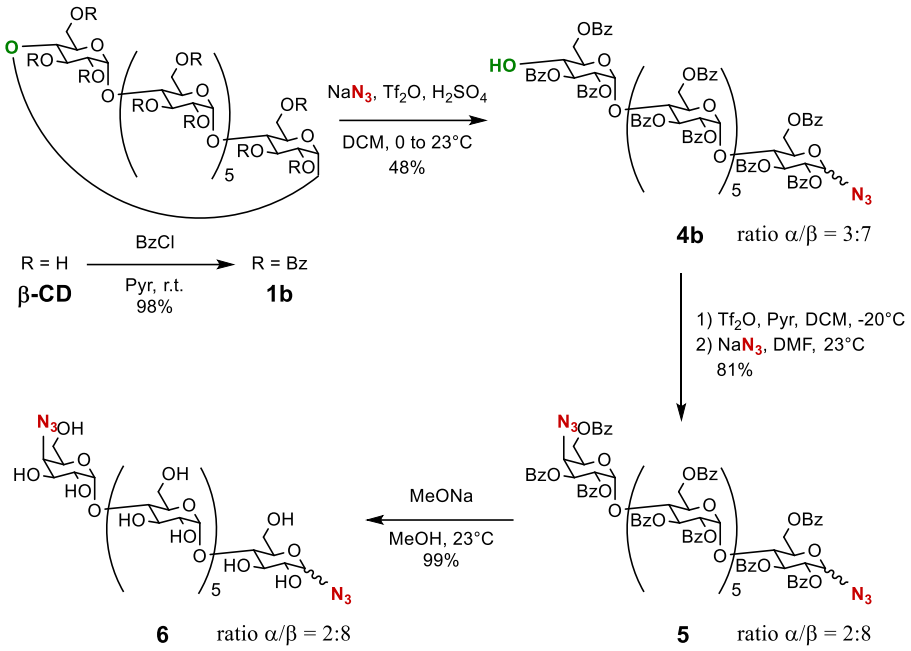


Schéma 84. Nouvelle séquence pour la synthèse de 6

Nous avons donc réussi à multiplier par 4 le rendement global de la synthèse à l'aide de la nouvelle méthode d'ouverture-fonctionnalisation des CDs que nous avons développée. De plus, là où l'ancienne séquence nécessitait environ 2 mois pour réaliser une itération pour la production d'une centaine de milligrammes de **6**, notamment à cause de purifications chronophages devant être réalisées en plusieurs étapes, la nouvelle ne nécessite qu'un peu moins de deux semaines pour une itération, soit 4 fois moins de temps.
Il nous est donc possible obtenir le monomère **6** plus aisément et plus rapidement via cette nouvelle séquence. Celle-ci doit cependant être adaptée pour la synthèse de **10**.

IV.2. Synthèse du monomère **10**

Si les étapes d'addition de la seconde fonction polymérisable, et de déprotection de l'oligosaccharide ainsi obtenu, étaient connues pour la synthèse de **6**, elles n'avaient toutefois pas été testées auparavant pour la synthèse de **10**. En effet, n'ayant pas pu obtenir **8b** à l'aide de l'ancienne séquence de synthèse, ces étapes de synthèse n'ont pu être explorées qu'après la mise en place de l'ouverture-propargylation one-pot.

IV.2.a Propargylation de la position C-4^{VII}

Pour introduire le groupement propargyle en C_4^{VII} du produit **8b** (Schéma 85), nous nous sommes inspirés des réactions de Williamson, réactions les plus utilisées pour l'addition d'un propargyle sur un hydroxyle libre. Cette réaction nécessite l'action d'une base forte pour activer l'alcool en C_4^{VII} par la formation d'un alcoolate. Ce dernier pourra, par la suite, substituer l'halogène du bromure de propargyle via un mécanisme type S_N2.
La base que nous devons utiliser, dans notre cas, doit toutefois être peu nucléophile, pour éviter la saponification des groupements benzoates, et donc, le greffage possible de groupements propargyles sur d'autres positions.
Nous avons donc, tout d'abord, choisi d'utiliser l'hydrure de sodium (NaH), en reprenant les conditions décrites par Vasella et coll.[110]

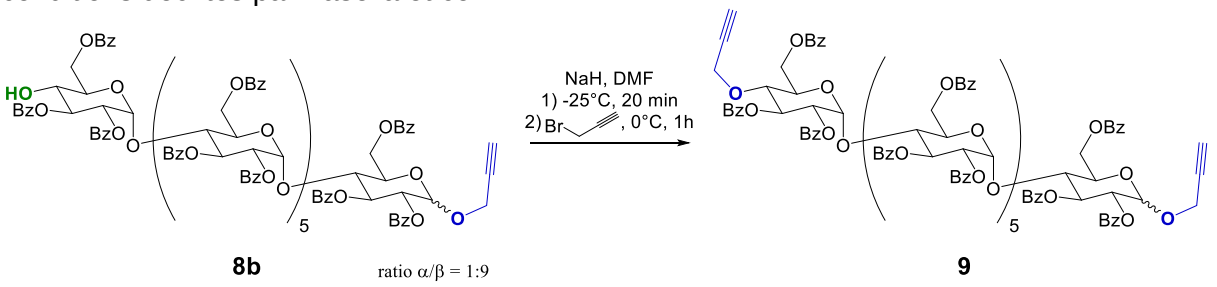


Schéma 85. Réaction de Williamson pour la synthèse de 9

8b, dilué dans le DMF anhydre, est additionné au goutte-à-goutte à une suspension de NaH dans le DMF anhydre. Après 20 minutes d'agitation à -25 °C, pour permettre la formation de l'alcoolate en C_4^{VII}, le bromure de propargyle est ajouté au milieu.
Dans un premier temps, nous nous sommes aperçus que **8b** et **9** possédaient un R_f similaire dans tous les systèmes d'éluants que nous avons testés. Il nous fallait donc suivre la réaction par spectrométrie de masse et nous assurer d'une conversion totale de **8b** pour pouvoir isoler **9**, tout en faisant varier les quantités de réactifs utilisées.
Ce faisant, nous avons toutefois pu constater, par spectrométrie de masse, la formation d'un composé tripropargylé **18** (Figure 67). Ce dernier pourrait sans doute résulter du clivage d'un des benzoates de **9**, suivi d'une nouvelle propargylation sur la position ainsi déprotégée. Ce nouveau composé **18** possédant, lui aussi, un R_f similaire à celui de **9** dans tous les systèmes d'éluants que nous avons testés, nous n'avons pas réussi à isoler **9** en sa présence.

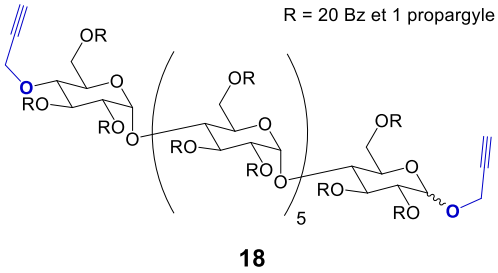


Figure 67. Composé tripropargylé 18

La formation de **18** ne pouvant s'expliquer que par une présence d'eau dans le milieu, divers essais ont été réalisés en utilisant des réactifs, notamment NaH, plus récents que ceux utilisés précédemment. Nous avons également essayé de diminuer la température de réaction de -25 à -40°C. Ces modifications, bien que semblant diminuer légèrement la formation de **18**, ne nous ont pas permis de l'éliminer entièrement, et donc, d'isoler **9**. Cette présence d'eau pouvait aussi être due à la qualité du solvant utilisé.
Des essais en substituant NaH par le carbonate de potassium (K_2CO_3) anhydre ont été réalisés. Cependant, quelle que soit la température à laquelle pouvait être porté le milieu, la formation de **9** n'a jamais pu être observée dans ces conditions. N'obtenant, au mieux, que des dégradations des chaînes linéaires ou des débenzoylations pour des températures supérieures à 40 °C, l'utilisation de K_2CO_3 a été abandonnée.
Nous sommes donc revenus à l'utilisation du NaH. L'ordre d'introduction des réactifs a été modifié. Le bromure de propargyle est alors introduit en excès dans la solution de **8b** dans le DMF, avant addition de cette solution dans la suspension de NaH. Les traces d'eau présentes dans le milieu devraient alors être captées par formation de dipropargyle éther (Schéma 86).

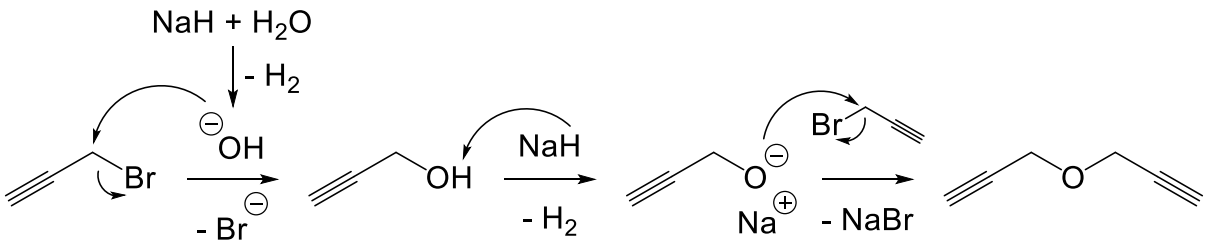


Schéma 86. Dessiccation du milieu à l'aide du bromure de propargyle

Bien que les spectres RMN du produit ainsi obtenu soient assez complexes, l'obtention de **9** semblait être confirmée en spectrométrie de masse haute résolution (Figure 68 : *m/z* [M + 2 NH_4]$^{2+}$ calculé pour $C_{195}H_{160}O_{57}$: 1724.5155, trouvé : 1724.5164), avec 79% de rendement après purification (Schéma 87).

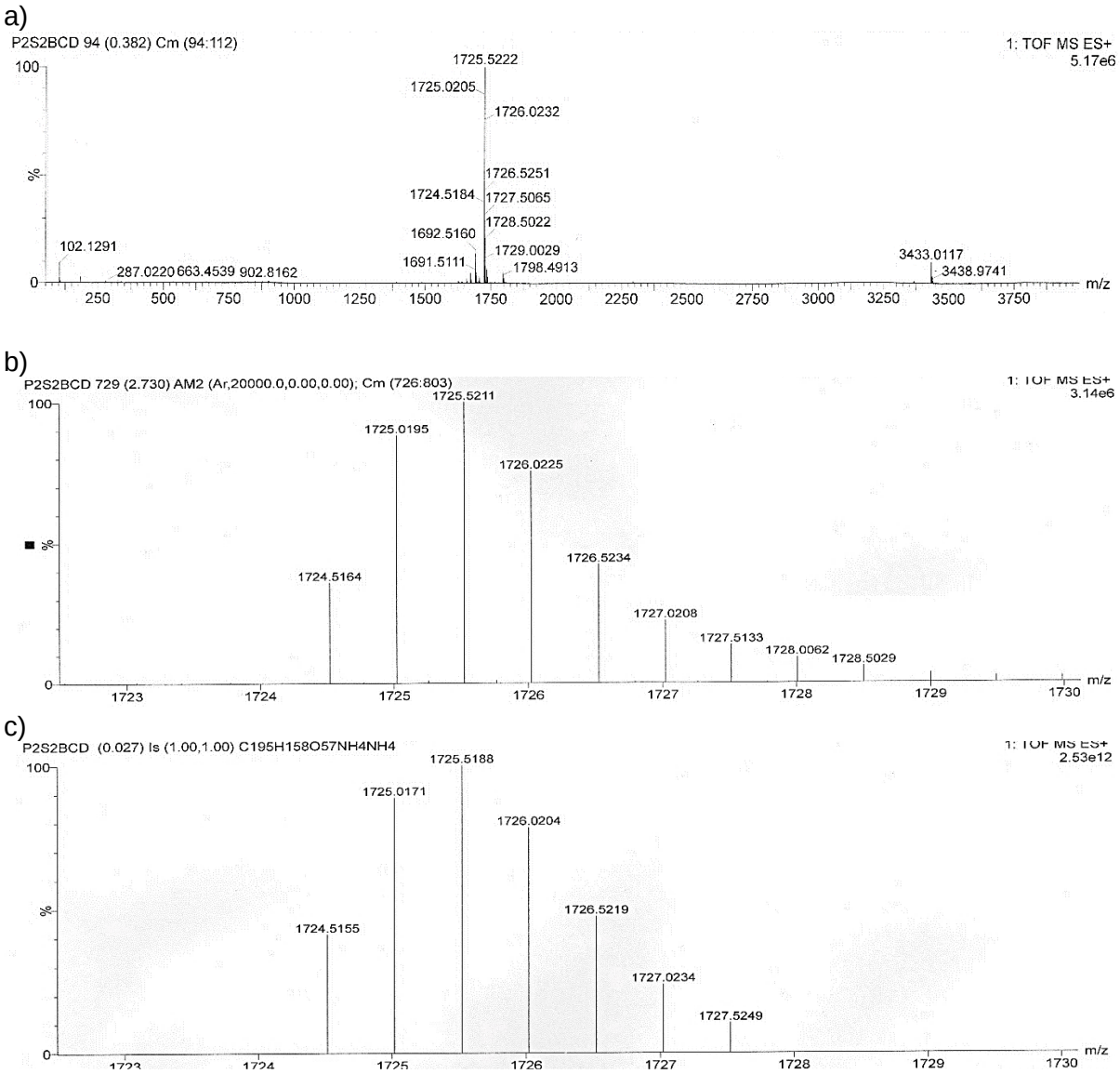


Figure 68. HRMS (ESI-ToF) du supposé composé 9 a) total b) zoom c) spectre simulé

L'obtention du monomère dipropargylé déprotégé **10** devrait permettre de confirmer ces résultats.

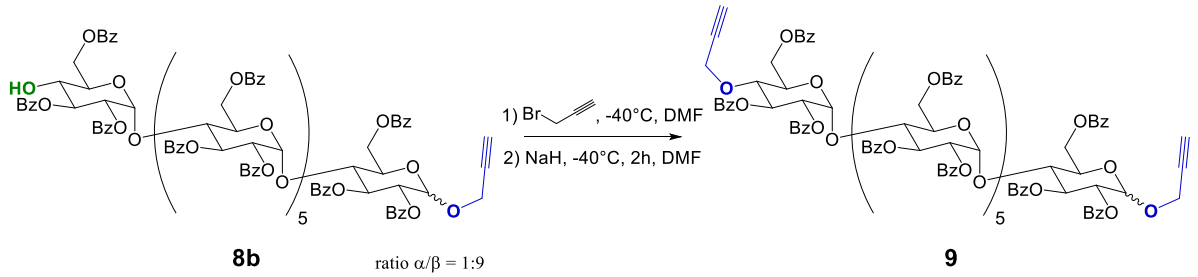


Schéma 87. Synthèse de l'oligosaccharide 9

*IV.2.b Déprotection totale, obtention du monomère **10***

Le composé précédemment obtenu est donc déprotégé par action de MeONa dans un mélange DMF/MeOH, à 23 °C.699 mg de composé déprotégé sont alors obtenus avec 87% de rendement. Le composé déprotégé est analysé par HRMS après purification sur colonne chromatographique (Figure 69 : *m/z* [M + Na]$^+$ calculé pour $C_{48}H_{76}O_{36}$: 1251.4014, trouvé : 1251.3994).

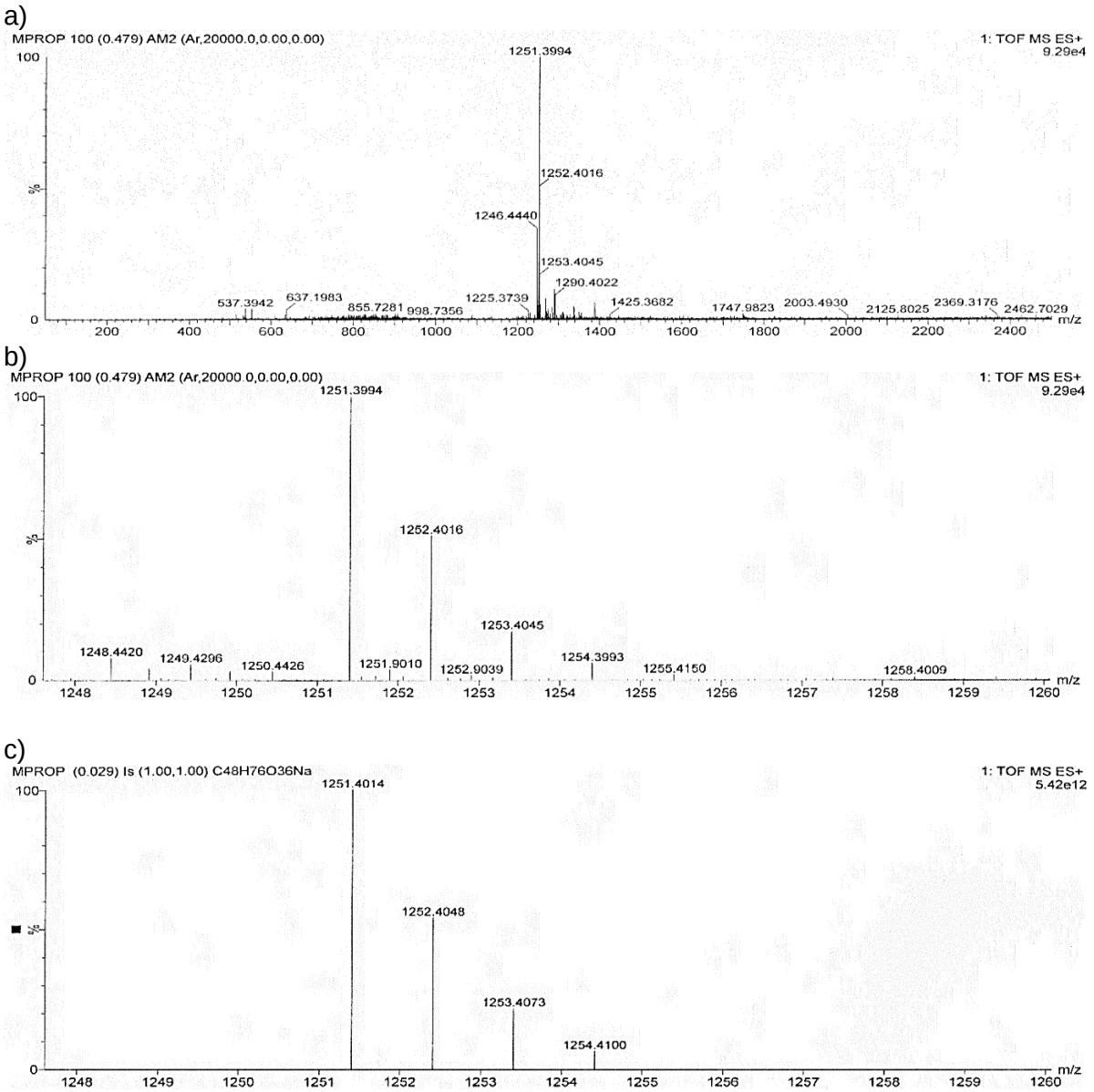


Figure 69. HRMS (ESI-ToF) du supposé composé 10 a) total b) zoom c) spectre réel)

Toutefois, en étudiant les spectres RMN attribués à 9 (Figure 70) et à son pendant déprotégé 10 (Figure 71), nous nous sommes aperçus que ces produits pouvaient être en mélange avec d'autres oligosaccharides dipropargylés. Ainsi, 9 serait en mélange avec 19 et 10 avec 20 (Schéma 88). Les différents pics caractéristiques de **9** et **19** sont reportés dans le Tableau 18 pour plus de lisibilité. Selon les signaux observés, **19** et **20** seraient propargylés non pas en C-4^{VII}, mais en C-6^{VII}.

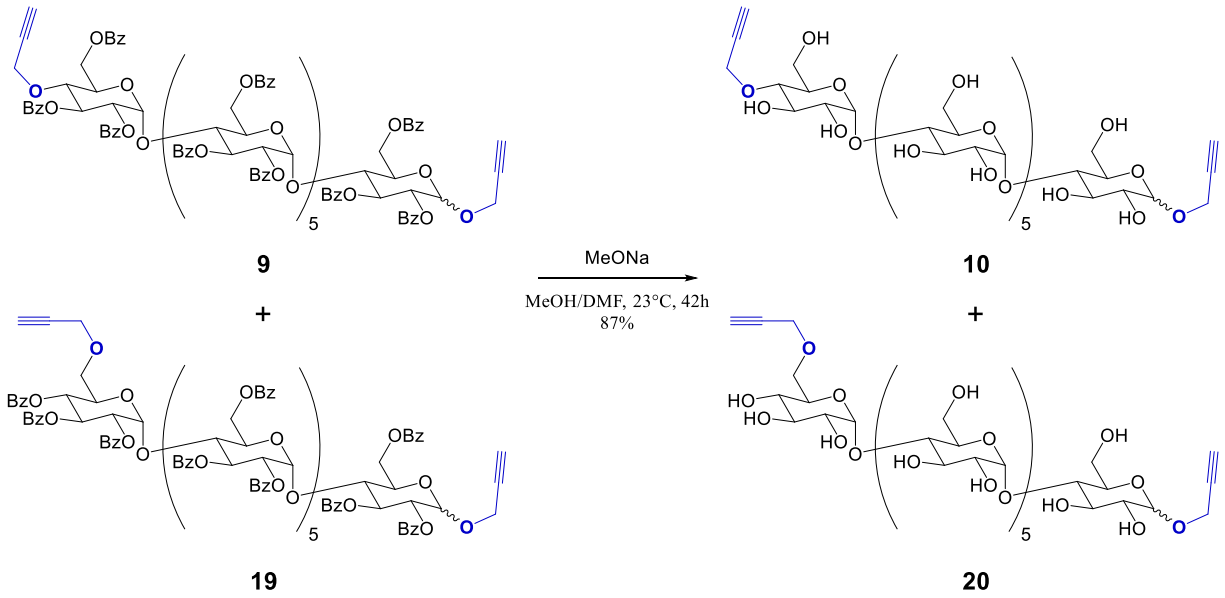
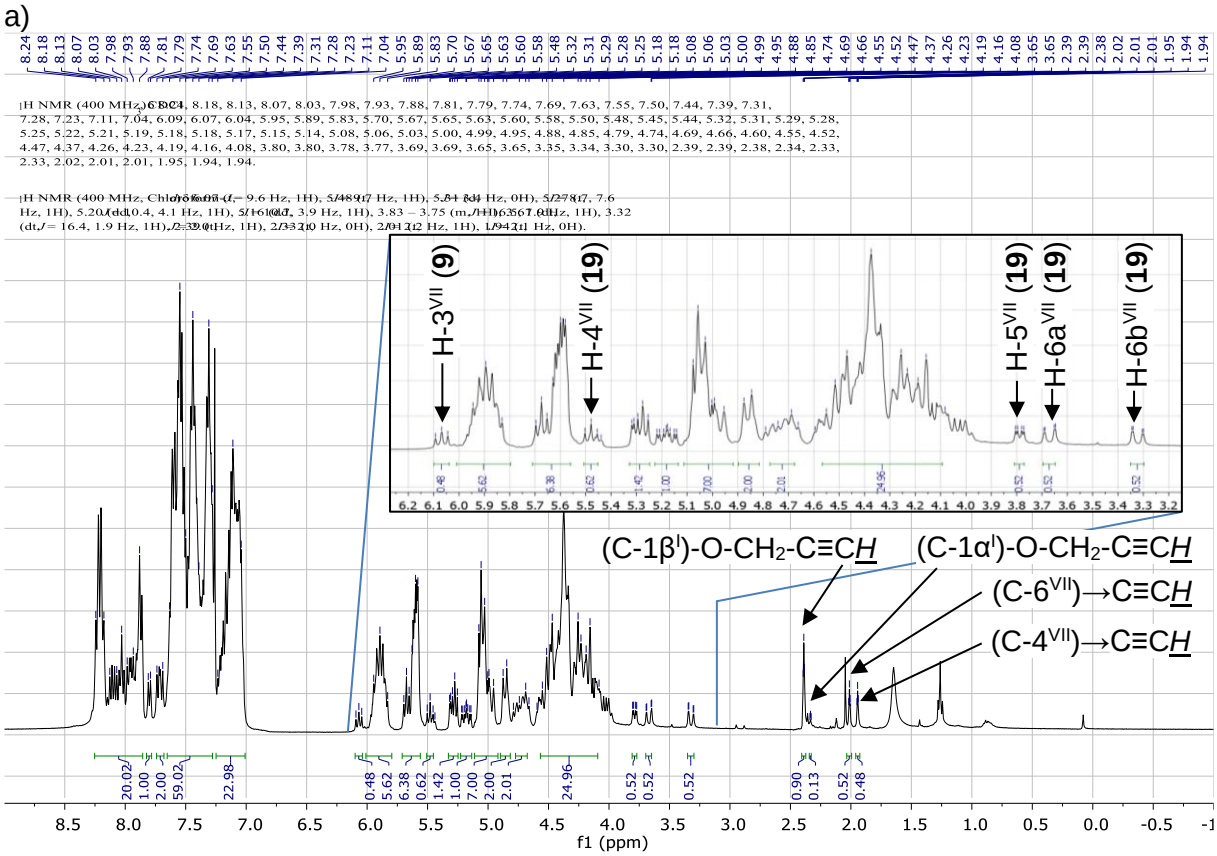


Schéma 88. Déprotection de 9 et 19, obtention de 10 et 20



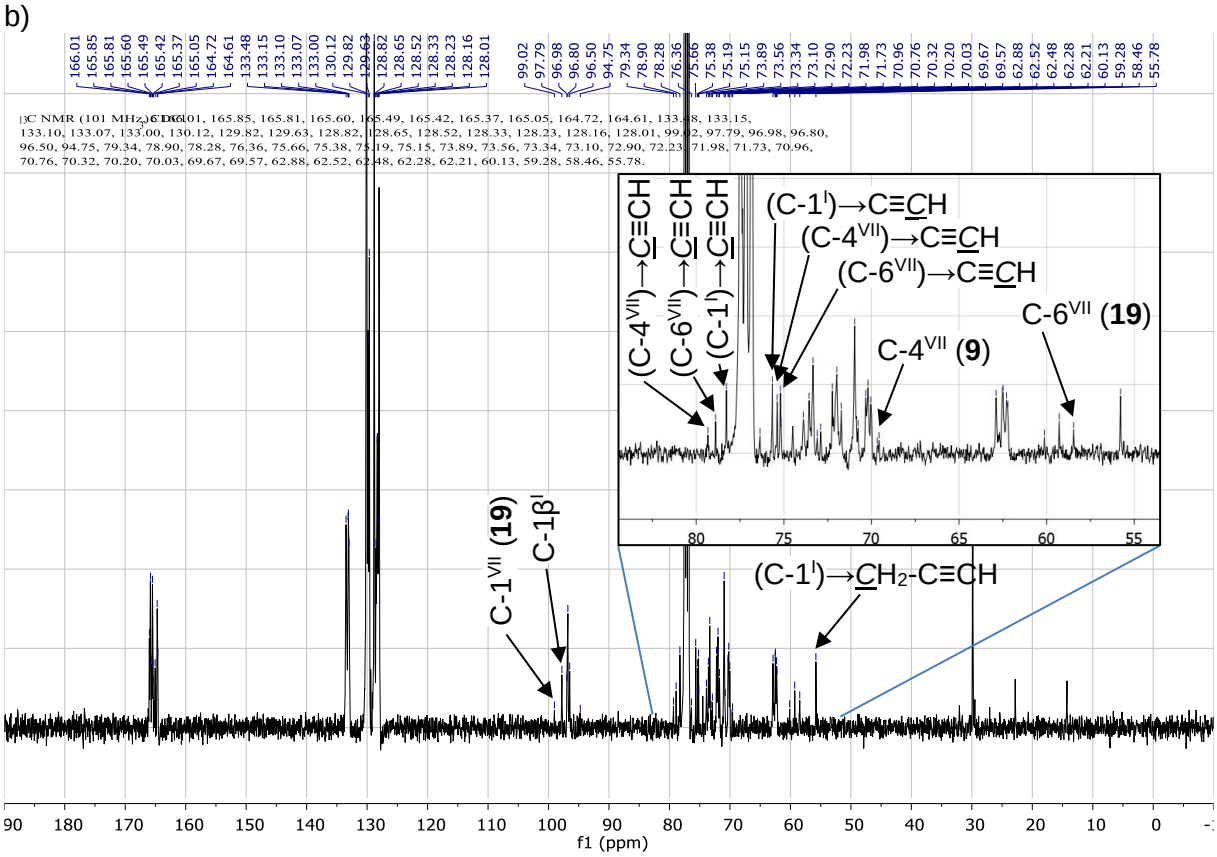


Figure 70. Spectres RMN a) ^{1}H et b) ^{13}C du mélange de 9 et 19 dans $CDCl_3$ à 298K

Tableau 18. Différence entre les signaux de 9 et 19 (Figure 70)

RMN	Signal	9 (ppm)	19 (ppm)
^{1}H	H-3^{VII}	6,07 (t, J = 9,6 Hz)	5,95 - 5,83 (m)^{a}
	H-4^{VII}	4,60 - 4,08 (m)^{a}	5,48 (t, J = 9,7 Hz)
	H-1^{VII}	5,67 (m)^{a}	5,31 (d, J = 3,4 Hz)
	H-2^{VII}	5,20 (dd, J = 10,4 et 4,1 Hz)	5,16 (dd, J = 10,7 et 3,9 Hz)
	H-5^{VII}	4,60 - 4,08 (m)^{a}	3,83 - 3,75 (m)
	H-6$_{a}$^{VII}	-	3,67 (dt, J = 16,5 et 1,9 Hz)
	H-6$_{b}$^{VII}	-	3,32 (dt, J = 16,4 et 1,9 Hz)
	C≡C*H*	1,94 (t, J = 2,1 Hz)	2,01 (t, J = 2,2 Hz)
^{13}C	C-1^{VII}	96,98 - 96,50^{a}	99,02
	C≡CH	78,9	79,34
	C-5^{VII}	70,32 - 69,57^{a}	76,36
	C≡*C*H	75,38	75,19 - 75,15^{a}
	*C*H$_2$-C≡CH	60,13 et 59,28^{b}	
	C-6^{VII}	62,88 - 62,21^{a}	58,46

- : Impossible d'attribuer spécifiquement à cause de l'agrégation des signaux
^{a} Superposé avec d'autres signaux
^{b} Impossible d'attribuer spécifiquement les signaux à l'un ou à l'autre

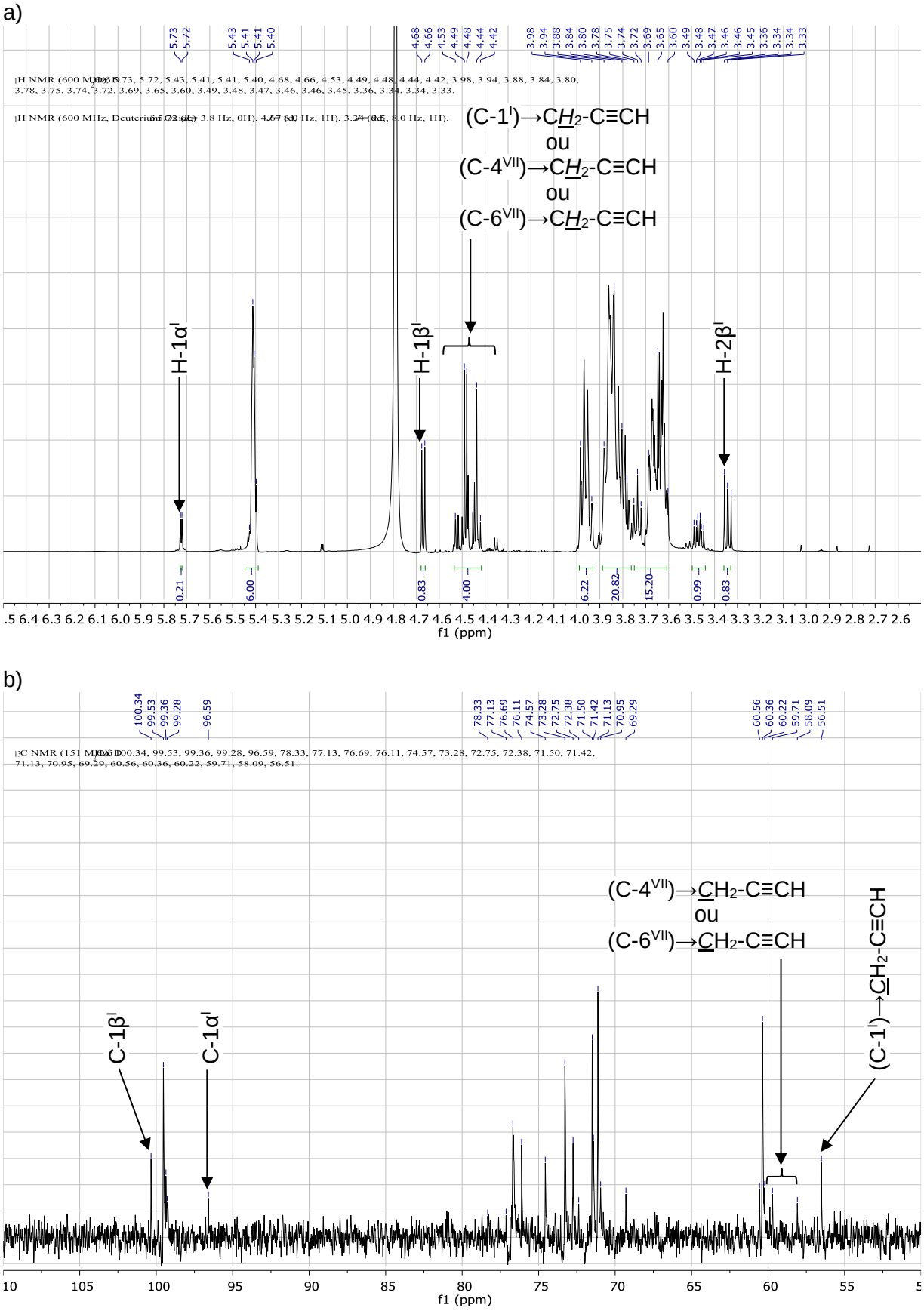


Figure 71. Spectres RMN a) ^{1}H et b) ^{13}C du mélange de 10 et 20 dans D_2O à 298K

L'obtention d'un mélange de **9** et **19** à l'étape précédente pourrait être due à la migration d'un benzoate suite à la formation de l'alcoolate en C-4^{VII} (Figure 72).

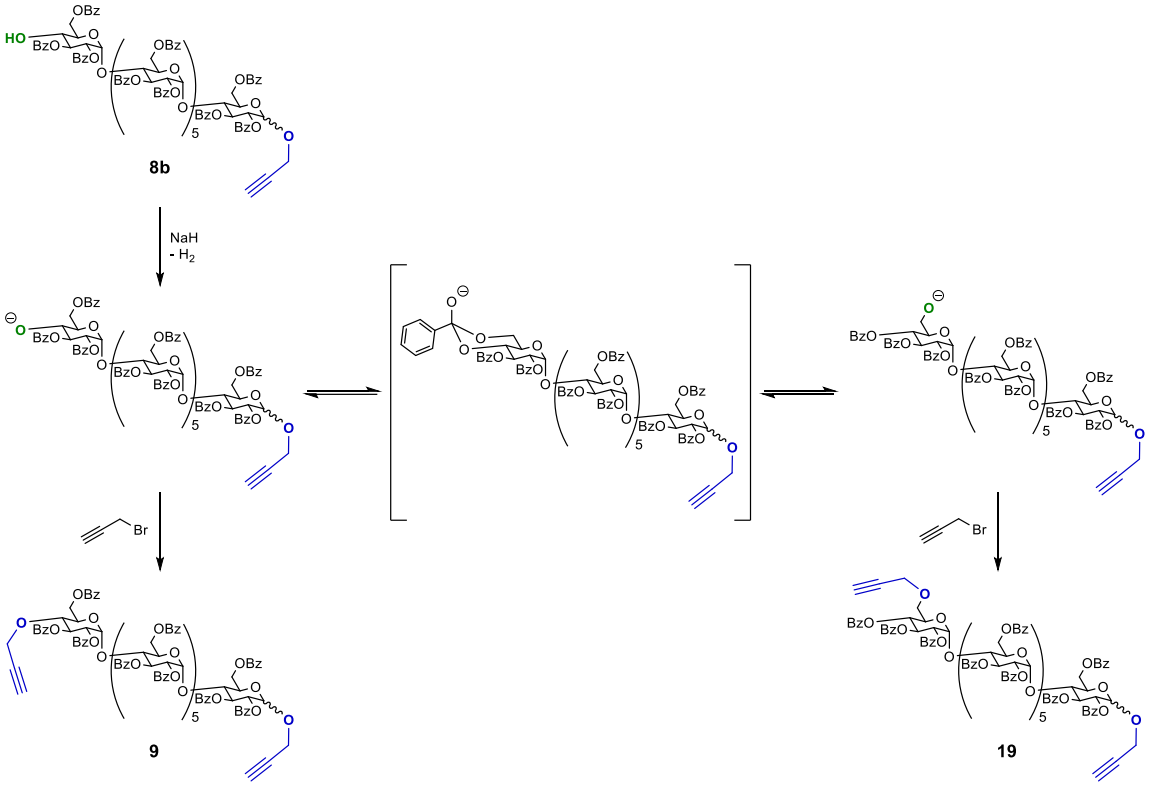


Figure 72. Mécanisme de migration de benzoate, formation de 9 et 19

Bien que nous n'ayons pas trouvé, à ce jour, comment séparer **9** et **19** ou **10** et **20**, le mélange ainsi obtenu était constitué de deux oligosaccharides linéaires, possédant uniquement deux fonctions polymérisables à chaque extrémité. Les premiers essais de polymérisation, pour l'obtention de chaînes polymères purement linéaire, pouvaient donc commencer.
600 mg du mélange de **10** et **20**, ainsi que 1,5 g de **6** et 500mg de **5** ont donc pu être envoyés à nos partenaires de l'IMP de Lyon pour initier les tests de polymérisation.

La présence de **20** pourrait toutefois être problématique lors la fonctionnalisation des positions primaires de ces oligosaccharides, l'une des positions primaires de **20** étant occupée par un propargyle. Nous obtiendrions donc, après fonctionnalisation, un mélange constitué d'un oligosaccharide heptafonctionnalisé, issu de **10**, et d'un autre hexafonctionnalisé, issu de **20**. Si les deux oligosaccharides ainsi fonctionnalisés peuvent être isolés, ce qui constitue le cas le plus favorable, nous pourrions alors récupérer l'oligosaccharide issu de la fonctionnalisation de **10**, comme attendu pour la suite du projet. Dans ce cas, seul le rendement global de la synthèse serait impacté par la présence de **20**.
La synthèse d'un monomère dialcyne à partir du monomère diazidé **5** peut également être envisagée, bien que la mise en œuvre de ce type de synthèse soit soumise à d'autres limitations que nous allons développer.

IV.2.c Autres essais de synthèse d'un monomère dialcyne

En effet, un monomère dialcyne pouvait théoriquement être obtenu à partir de **5**, en réduisant, dans un premier temps, l'azoture en amine, puis en greffant, sur cette dernière, un acide portant une liaison alcyne à l'aide d'agents de couplage peptidiques.

Nous avons tout d'abord tenté de réduire les deux azotures de **5** en amines, via la réaction de Staudinger (Schéma 89).

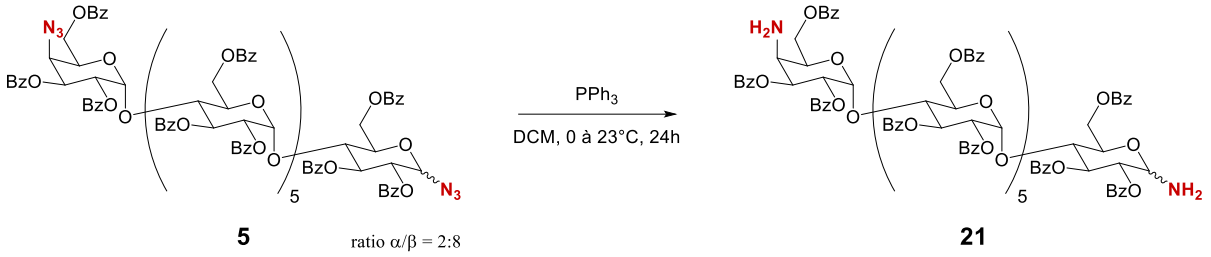


Schéma 89. Réduction de Staudinger - synthèse de 21

Le composé **5** et de la triphénylphosphine (PPh_3) sont donc dissous à 0 °C dans du dichlorométhane sec, puis la solution est agitée à 23 °C. Au bout de 24h de réaction, seule la présence de **21**, ainsi que d'oxyde de triphénylphosphine ($OPPh_3$), pouvaient être constatées par spectrométrie de masse (Figure 73 : *m/z* $[M + 2\ Na]^{2+}$ calculé pour $C_{189}H_{158}N_2O_{55}$: 1691.47, trouvé : 1692.0).

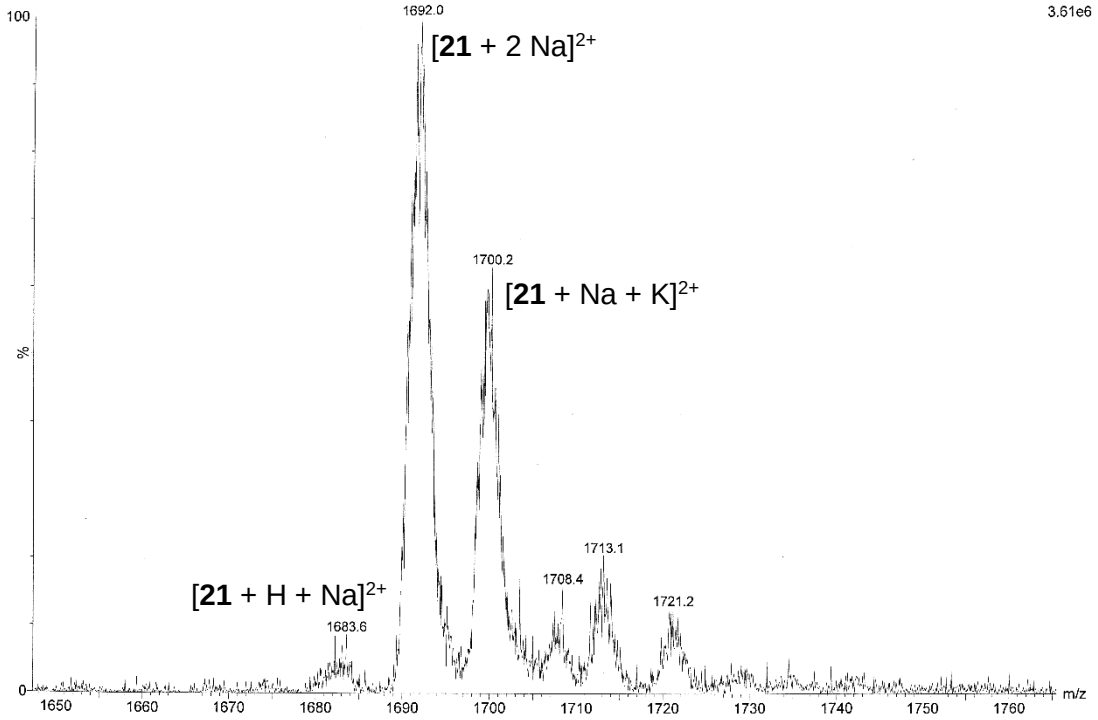


Figure 73. MS basse résolution du brut contenant 21 en fin de réduction à l'aide de PPh_3

Nous n'avons toutefois pas réussi à obtenir **21** avec un niveau de pureté satisfaisant. En effet, peu importe l'éluant utilisé en chromatographie, ou le mélange de solvant pour la recristallisation, nous n'avons jamais pu éliminer entièrement l'oxyde de triphénylphosphine. Cela pourrait être dû à une trop grande affinité entre les systèmes π de **21** et de celui-ci.

Nous avons changé d'approche, en substituant PPh_3 par PMe_3, et en nous inspirant des couplages de Staudinger-Vilarrasa[283].
Notre choix s'est porté sur ce type de couplage, car il a pour avantage de pouvoir être réalisé en une étape, sans purification de **21**, et dans des conditions plutôt douces. Notre protocole a toutefois été modifié en « one-pot 2 steps », pour éviter toute interaction entre un azoture, n'ayant pas été réduit en amine, et l'acide propiolique, que nous souhaitions ensuite greffer.
Les deux azotures du composé **5** ont donc tout d'abord été réduits en amines à l'aide de triméthylphosphine (PMe_3) dans le toluène à 0°C. Après réduction des 2 azotures de **5**, l'acide propiolique a été introduit en présence de divers agents de couplages pour former le composé dialcyne **22** (Schéma 90).

Différents agents de couplages ont été testés comme la 2,2'-dithiopyridine (PySSPy), le couple dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide (DCC/NHS) ou le couple diisopropyl-carbodiimide/N-hydroxysuccinimide (DIC/NHS). Les deux premières ne permettaient la formation majoritaire que de composés monoamides. De faibles quantités de **22** ne pouvaient être obtenues qu'au bout de plusieurs jours de réaction. Le meilleur résultat a été obtenu par réaction, à 23°C pendant une semaine, de 2,2 équivalents de PMe_3, 4 équivalents de DCC, de NHS et d'acide propiolique, sur 100 mg de **5** (Figure 74).

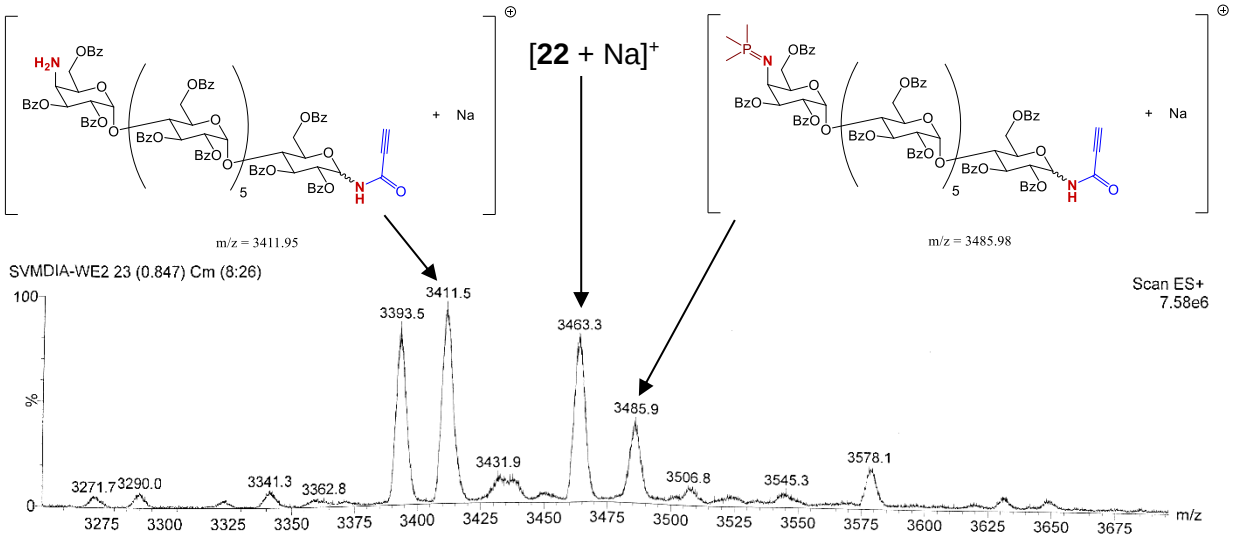


Figure 74. MS basse résolution du brut, en fin de réaction à l'aide de DCC/NHS

L'utilisation de DIC/NHS, avec des ajouts successifs de DIC au cours de la réaction, avait permis d'observer, en spectrométrie de masse (Figure 75 : *m/z* [M + Na]$^+$ calculé pour $C_{195}H_{158}N_2O_{57}$: 3463.95, trouvé : 3464.1), l'obtention majoritaire de **22** (Schéma 90).

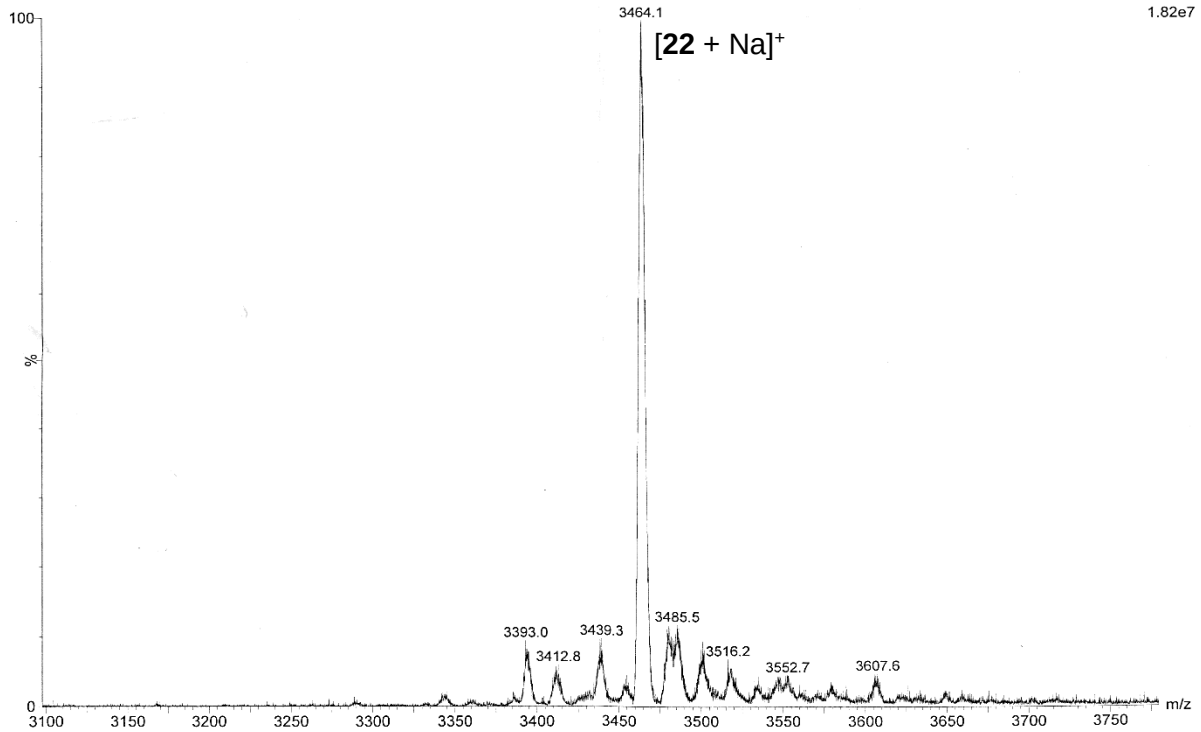


Figure 75. MS basse résolution du brut contenant 22 en fin de réaction, en présence de DIC

La réaction restait, cependant, lente (3 à 5 jours) et souvent partielle. Ceci peut être dû à la gêne stérique autour de l'amine en C-4[VII].

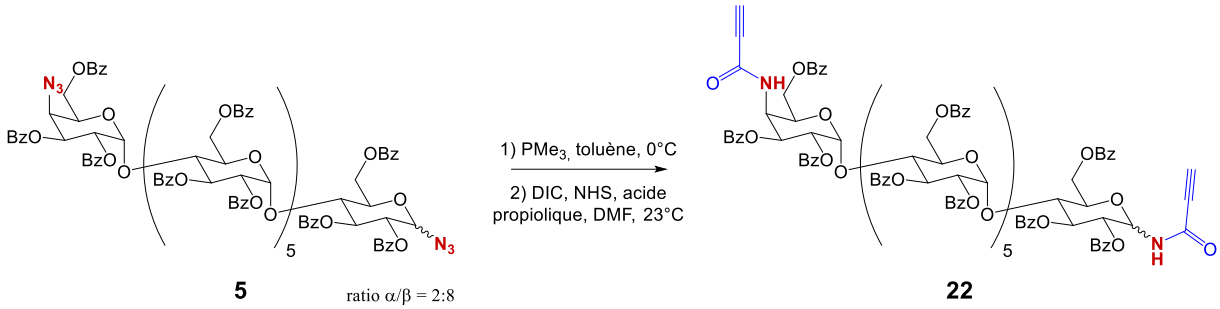


Schéma 90. Réaction de couplage de Staudinger-Vilarrasa – synthèse de 22 en one-pot

Comme précédemment avec **21**, nous n'avons pas réussi à séparer **22** des divers sous-produits de la réaction comme l'oxyde de triméthylphosphine ($OPMe_3$) ou la 1,3-diisopropylurée. Ces composés semblaient, de plus, modifier la rétention de **22** sur colonne de silice. En effet, **22** sortait de colonne à plusieurs temps différents et en mélange avec $OPMe_3$ ou la 1,3-diisopropylurée.
La présence de ces impuretés semblait modifier également la solubilité du mélange obtenu. Ne connaissant pas la solubilité de **22** seul, nos tentatives de recristallisation, pour essayer d'éliminer tout ou partie de ces impuretés, se sont également soldées par des échecs, quel que soit le solvant ou le mélange utilisé.
Notre hypothèse, pour tenter d'expliquer ce phénomène, serait la formation d'un complexe, entre le produit et les impuretés.

Afin d'éviter ces problèmes, nous avons décidé de réduire l'azoture en amine à l'aide d'une hydrogénation pallado-catalytique.

L'hydrogénation catalytique de **5**, à l'aide de palladium sur charbon (Pd/C), permettait, en effet, de nous débarrasser des problèmes de purification liés à la phosphine et l'oxyde associé.
Cette réduction était toutefois très limitée : nous n'avons obtenu, au mieux, que 511 mg de diamine **21** (52 % de rendement) à partir d'1g de **5**, au bout de 8 jours de réaction dans l'acétate d'éthyle (AcOEt), et de nombreux ajouts supplémentaires de Pd/C (Schéma 91).

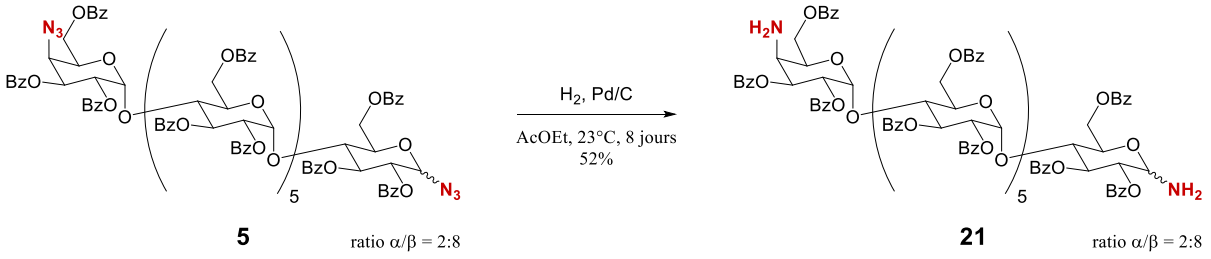


Schéma 91. Hydrogénation catalytique de 5 dans l'AcOEt - synthèse de 21

Ce manque de réactivité peut, en grande partie, être imputé au solvant utilisé. En effet, les solvants les plus efficaces pour cette réaction sont des solvants polaires bons accepteurs de liaisons hydrogène (alcools, acides, THF …).[284] Le produit **5** n'étant pas soluble dans ces solvants, nous avons été contraints d'utiliser l'acétate d'éthyle, un des moins bons solvants pour ce type de réaction. De plus, l'oligosaccharide **5**, bien que soluble dans l'acétate d'éthyle, nécessitait pour sa dissolution une quantité de solvant 10 fois plus importante que celles reportées dans la littérature.[285]
Afin d'accélérer la réaction, des essais avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'acide acétique en tant que solvant de réaction ont été réalisés. Cette fois, la réduction était certes plus rapide

(3 à 4 jours), mais nous avons pu observer l'apparition de sous-produits de DP inférieurs ainsi que d'acétamides, nous empêchant de purifier efficacement le brut.
La meilleure manière d'obtenir **21** restait alors l'hydrogénation catalytique de **5** dans l'AcOEt seul (Schéma 91), malgré une cinétique de réaction très lente et un rendement plutôt moyen.

Les fonctions alcynes devaient ensuite être greffées sur les amines de **21** (Schéma 92). Les agents de couplages que nous avons testés, dans un premier temps, étaient DIC/NHS et DIC/HOBt (Hydroxybenzotriazole). HOBt présentait un avantage par rapport à NHS, car il pouvait être éliminé facilement par précipitation dans le toluène suivie d'une filtration.

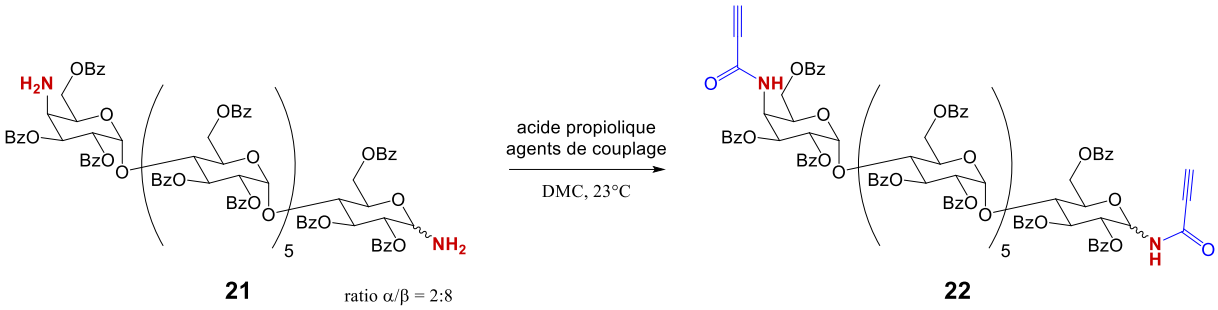


Schéma 92. Couplage peptidique - synthèse de 22 à partir de 21

Cependant, comme auparavant avec la ligature de Staudinger-Vilarrasa, la réaction était plutôt lente et souvent partielle, quels que soient les agents de couplage utilisés. De plus, nous rencontrions alors les mêmes difficultés pour isoler **22** de la 1,3-diisopropylurée.
D'autres agents de couplages ont donc été testés comme la N,N-Diisopropyléthylamine/(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminooxy)dimethylamino-morpholino-carbénium-hexafluorophosphate (DIEA/COMU) ou le tetrafluoroborate de 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium (TBTU). La cinétique de la seconde amidation était toutefois aussi lente qu'avec les autres agents de couplages. L'apparition de sous-produits oligosaccharidiques de DP inférieurs pouvait de plus être observée dans le cas de ces agents de couplage, rendant ainsi la purification de **22** encore plus difficile.

Tableau 19. Essais réalisés pour la synthèse de 22 à partir de 21

Réactif 1	Eq de 1	Réactif 2	Eq de 2	Eq acide	Qté de 21	Solvant	T°C	Temps	Remarque
DIC	2,2 x 2	/	/	2,2	0,015 mmol	DCM (1 mL)	23°C	3 jours	Impossible d'éliminer l'urée
DIC	2,2 x 2	HOBt	2	2	0,15 mmol	DCM (5 mL)	23°C	9 jours	Impossible d'éliminer l'urée
DIEA	4	COMU	3	2	0,03 mmol	DCM (1 mL)	23°C	2 jours	Peu d'évolution, début de dégradation des chaînes
TBTU	8	/	/	10	0,03 mmol	DCM (1 mL)	23°C	2 jours	Dégradation des chaînes

Eu égard aux difficultés liées à la production d'un monomère dialcyne, que nous avons pu voir au cours de ce chapitre, les fonctionnalisations des positions primaires ont été développées sur le monomère diazoture **6**.

V. Fonctionnalisation des positions primaires

V.1. Oxydation, synthèse de **12**

Les premières fonctionnalisations des positions primaires du monomère **6**, que nous allons voir dans ce chapitre, portent sur l'oxydation des hydroxyles des C-6 en acides carboxyliques. Pour permettre l'oxydation sélective de ces positions primaires, l'utilisation du (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy (TEMPO) semble alors appropriée (Schéma 93). Toutefois, pour éviter le clivage des liaisons glycosidiques de la chaîne linéaire, nous avons choisi d'utiliser les conditions d'oxydation à pH neutre.
L'oxydation est réalisée dans une solution aqueuse, tamponnée à pH = 6,7 à l'aide d'un tampon phosphate. 0,1 équivalent de TEMPO par hydroxyle primaire est introduit dans le milieu ainsi que 2 équivalents de chlorite de sodium ($NaClO_2$)par hydroxyle et 0.02 équivalent d'hypochlorite de sodium (NaClO) en tant que cooxydants.
La cinétique de la réaction étant très lente, et semblant ralentir au fur et à mesure que le nombre de positions oxydées sur l'oligosaccharide augmentait, le milieu est donc chauffé à 35 °C pour accélérer légèrement la réaction.
L'avancement de la réaction est suivi en spectrométrie de masse, la CCM ne permettant pas d'obtenir des résultats probants. En effet, si **6** et ses dérivés oxydés ne laissent que des traînées indistinctes en CCM phase inverse quel que soit l'éluant utilisé, les dérivés ayant plus de 5 positions oxydées possèdent le même R_f dans les solvants permettant de les éluer en phase normale (tBuOH/EtOH/H_2O), et ne peuvent donc pas être différentiés.

Après une semaine de réaction, le milieu réactionnel a viré de l'orange-brun au jaune pâle, et indique donc une dégradation du TEMPO. Les mêmes quantités de TEMPO, $NaClO_2$, puis NaClO que celles utilisées initialement, sont réintroduites dans le milieu pour permettre à l'oxydation de se poursuivre. À ce stade nous pouvons alors observer, en spectrométrie de masse, que les chaînes d'oligosaccharides du milieu présentent entre 3 et 5 positions oxydées (Figure 76). Les interprétations des pics sont rapportées dans le Tableau 20.

Tableau 20. Interprétation des principaux pics visibles en MS basse résolution sur la Figure 76

Zoom	Pics	Nombre d'oxydations	Adduits		Charges
			Nombre de Na^+	Nombre de H^+	
390-450	413,4	3	0	0	-3
	418,2	4	0	1	-3
	423,1	5	0	2	-3
	425,5	4	1	0	-3
	430,8	5	1	1	-3
	434,9	6	1	2	-3
	437,2	5	2	0	-3
610-680	621,2	3	0	1	-2
	628,3	4	0	2	-2
	635,4	5	0	3	-2
	639,5	4	1	1	-2
	645,9	5	1	2	-2
	650,0	4	2	0	-2
	653,7	6	1	3	-2
	657,1	5	2	1	-2
	668,0	5	3	0	-2

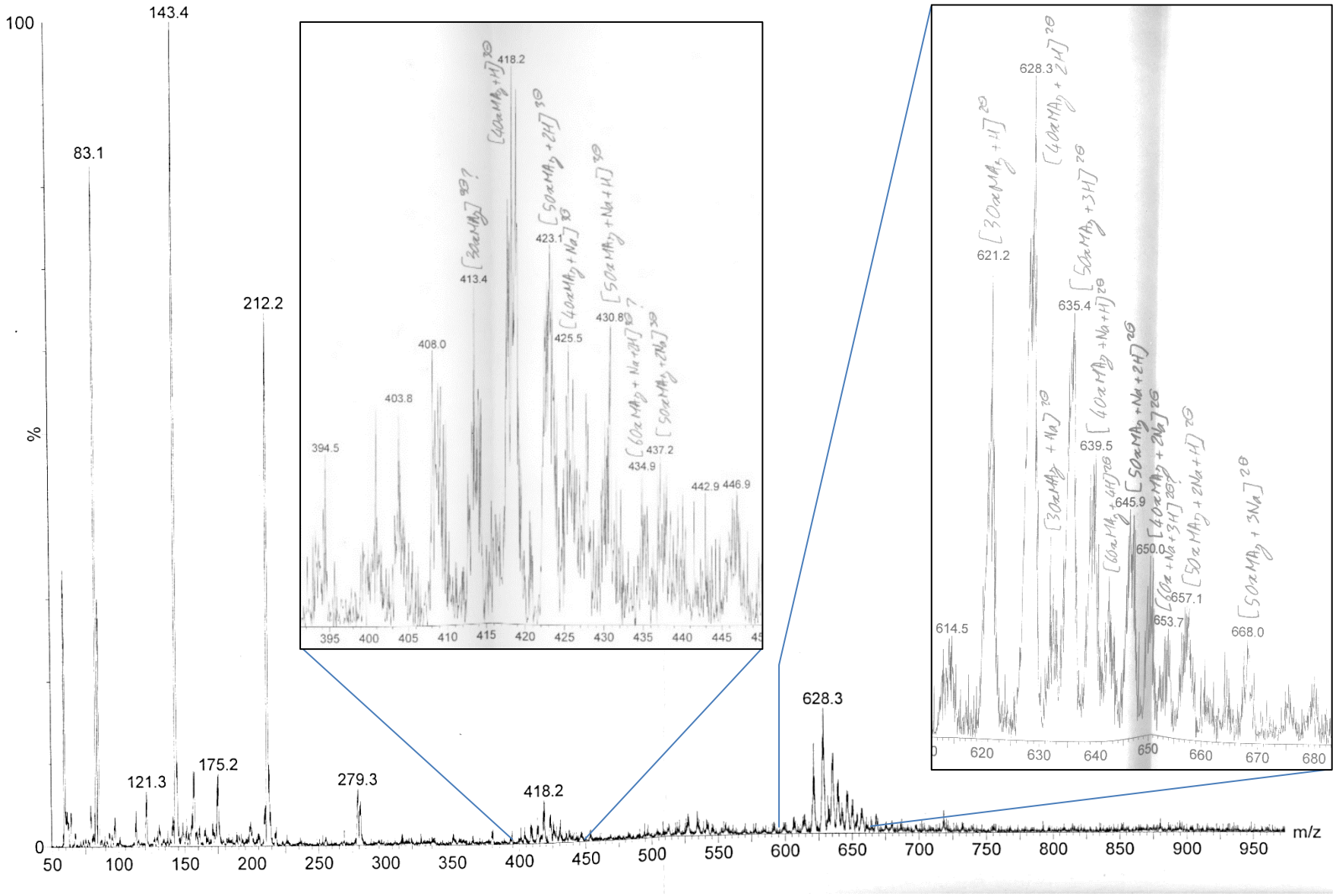


Figure 76. MS basse résolution du brut au bout d'une semaine, contenant des oligosaccharides 3 à 5 fois oxydés

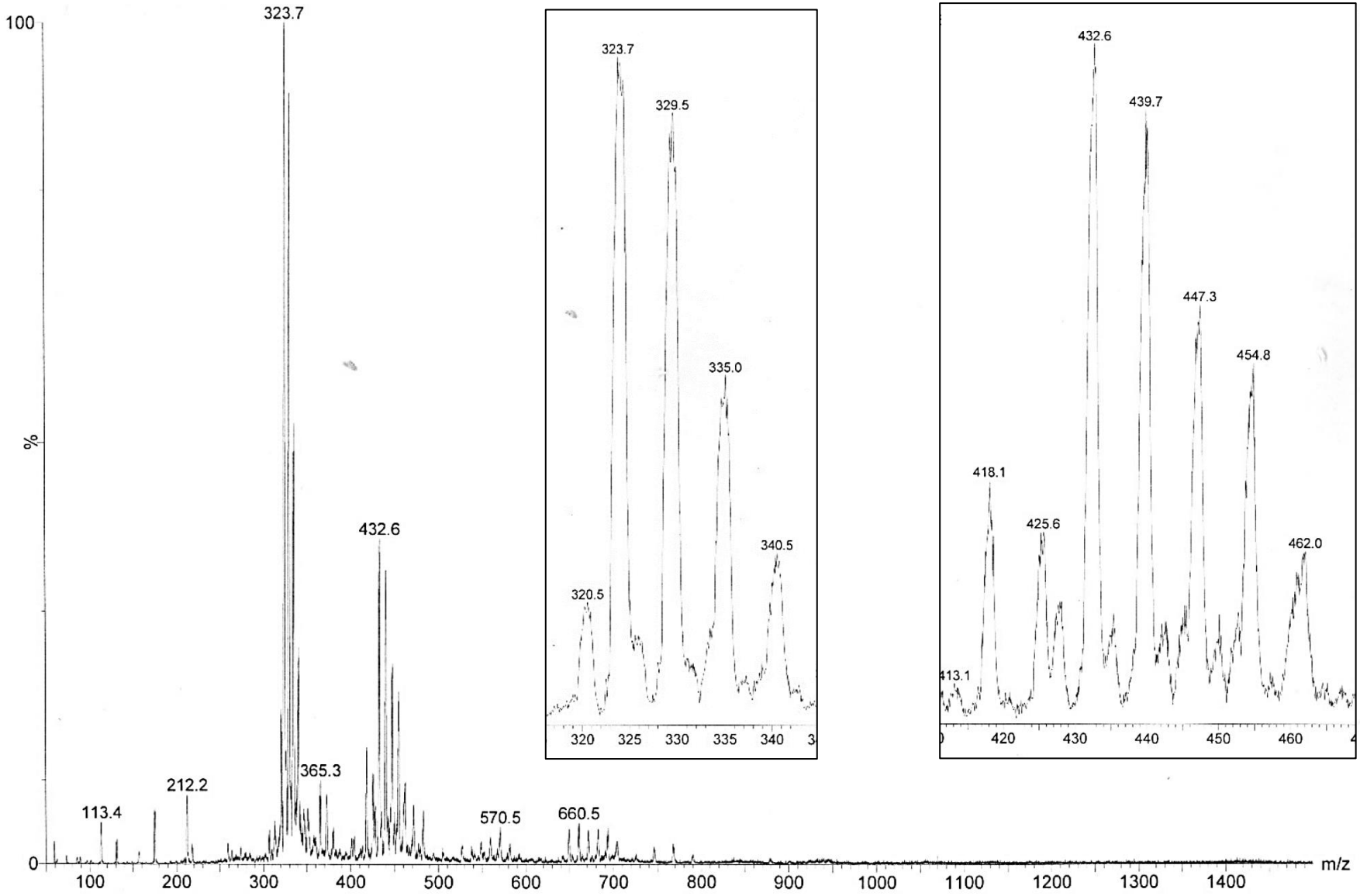


Figure 77. MS basse résolution du brut au bout d'une semaine, ne contenant plus que 12

Une semaine après cette addition, toutes les positions primaires des oligosaccharides semblent oxydées en spectrométrie de masse (Figure 77). Les interprétations des pics sont rapportées dans le Tableau 21. Interprétation des principaux pics visibles en MS basse résolution sur la Figure 77. Le milieu est alors transféré dans une poche de dialyse en cellulose, avec un seuil de coupure de poids moléculaire (MWCO) 1 000 g.mol^{-1}. L'oligosaccharide heptaoxydé **12** possédant une masse moléculaire de 1 454,78 g.mol^{-1}, le passage par les pores de la membrane de dialyse devrait être limité, bien qu'il s'agisse d'une molécule linéaire.

Tableau 21. Interprétation des principaux pics visibles en MS basse résolution sur la Figure 77

Zoom	Pics	Nombre d'oxydations	Contre-ions		Charges
			Nombre de Na^+	Nombre de H^+	
310-350	320,5	6	0	2	-4
	323,7	7	0	3	-4
	329,5	7	1	2	-4
	335,0	7	2	1	-4
	340,5	7	3	0	-4
410-470	432,6	7	0	4	-3
	439,7	7	1	3	-3
	447,3	7	2	2	-3
	454,8	7	3	1	-3
	462,0	7	4	0	-3

La membrane contenant le milieu réactionnel est laissée sous agitation, dans 500 mL d'eau milli-Q, à 23 °C, pendant 2h avant renouvellement de l'eau. Après 5 renouvellements, le contenu de la poche est évaporé pour obtenir 499 mg de **12** avec 82% de rendement à partir de 500 mg de **6** (Schéma 93).

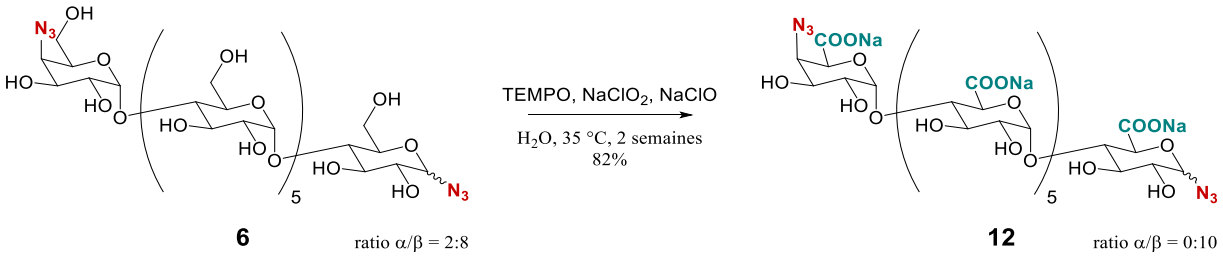


Schéma 93. Oxydation au TEMPO des positions primaires de 6 - synthèse de 12

La formation des acides carboxyliques sur toutes les positions primaires est corroborée en comparant les spectres RMN de **6** (Figure 78a et Figure 79a) et **12** (Figure 78b et Figure 79b). Il est donc possible d'observer la disparition des signaux des protons H-6 sur les spectres de **12**, ainsi que le déplacement de tous les signaux des C-6 de la zone entre 60 et 61 ppm pour **6**, à celle entre 176 et 178 ppm pour **12**.

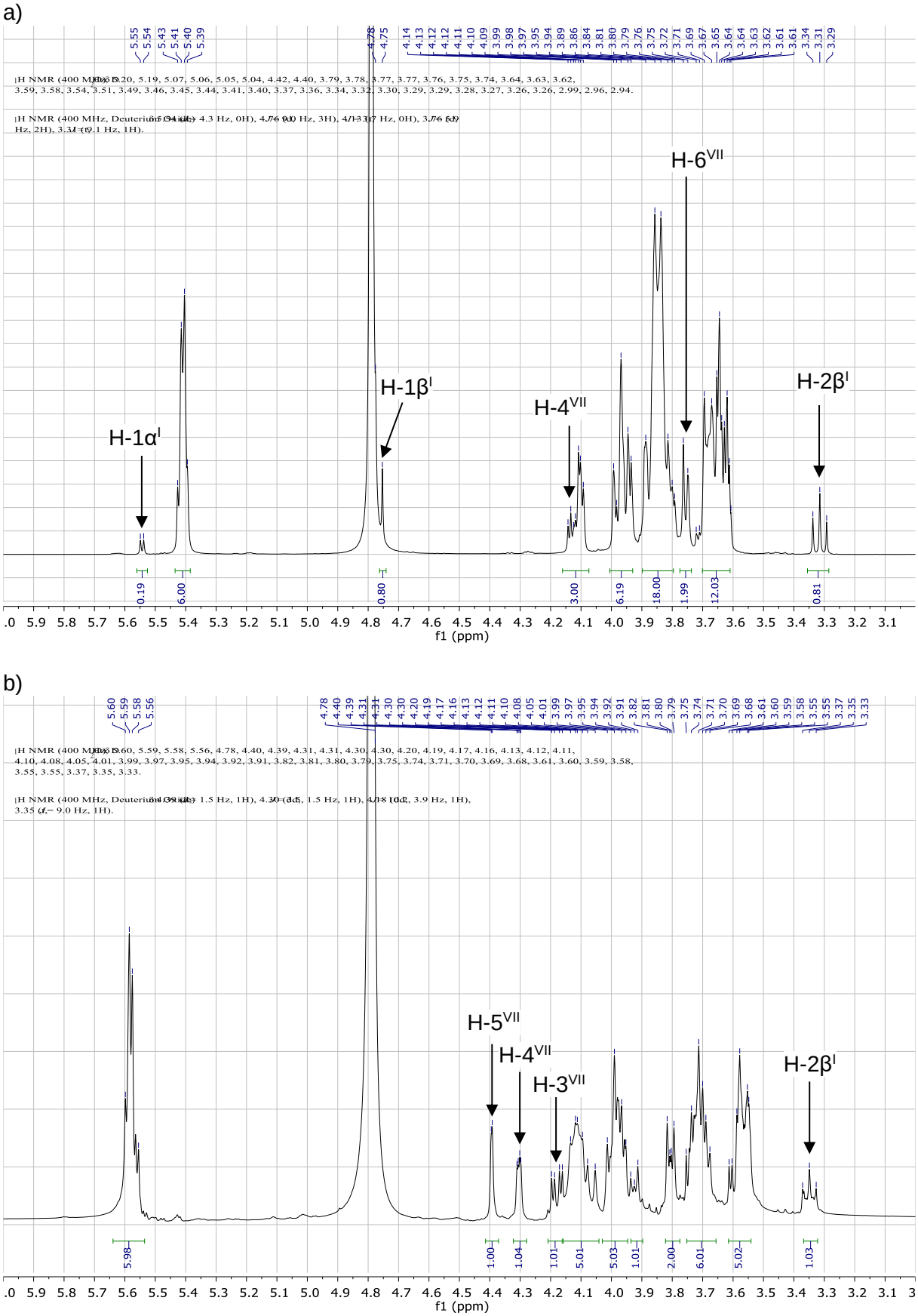


Figure 78. Comparaison entres les spectres RMN ^{1}H de a) 6 et b) 12 dans D_2O à 298K

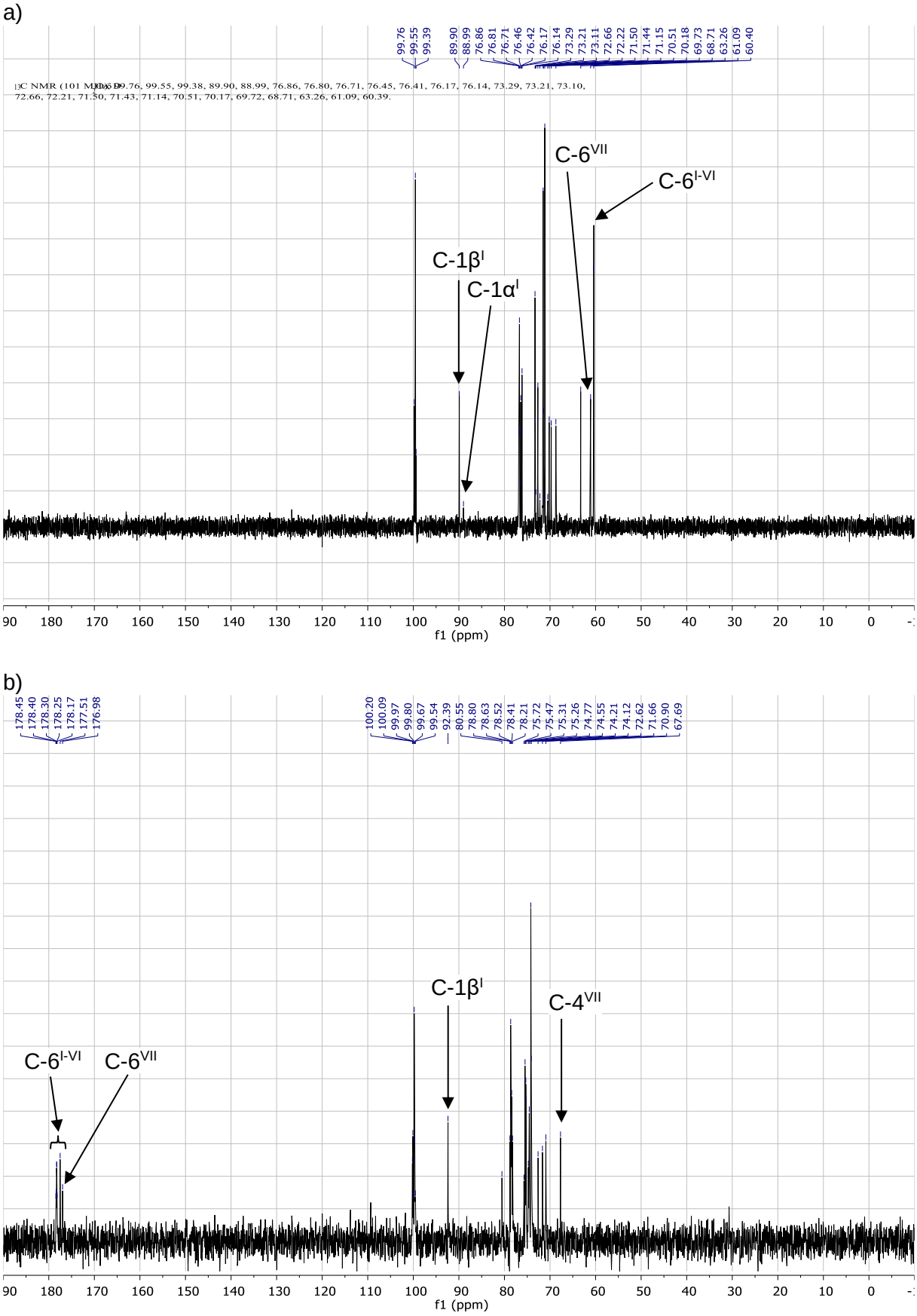
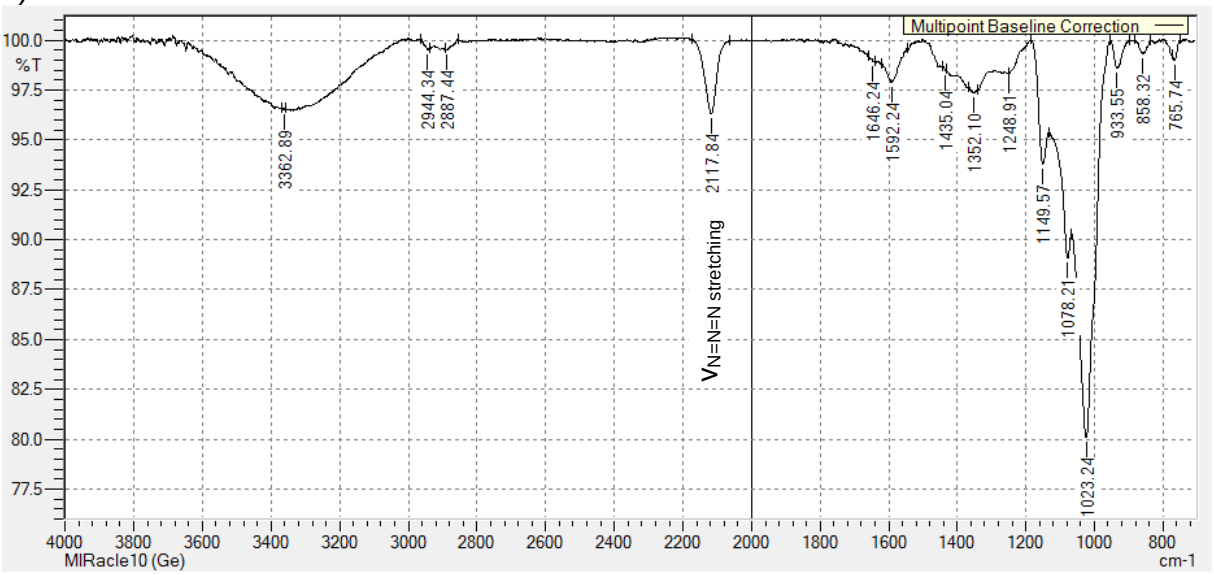


Figure 79. Comparaison entre les spectres RMN ^{13}C de a) 6 et b) 12 dans D_2O à 298K

Il est également possible de noter l'apparition d'une bande d'absorption à 1 607 cm^{-1}, sur le spectre FT-IR de **12** (Figure 80b), pouvant correspondre à l'élongation du carbonyle des carboxylates ($\nu_{C=O\ carboxylate}$), ainsi que la conservation de la bande à 2 131 cm^{-1} de l'élongation des azotures ($\nu_{N=N=N}$).

a)



b)

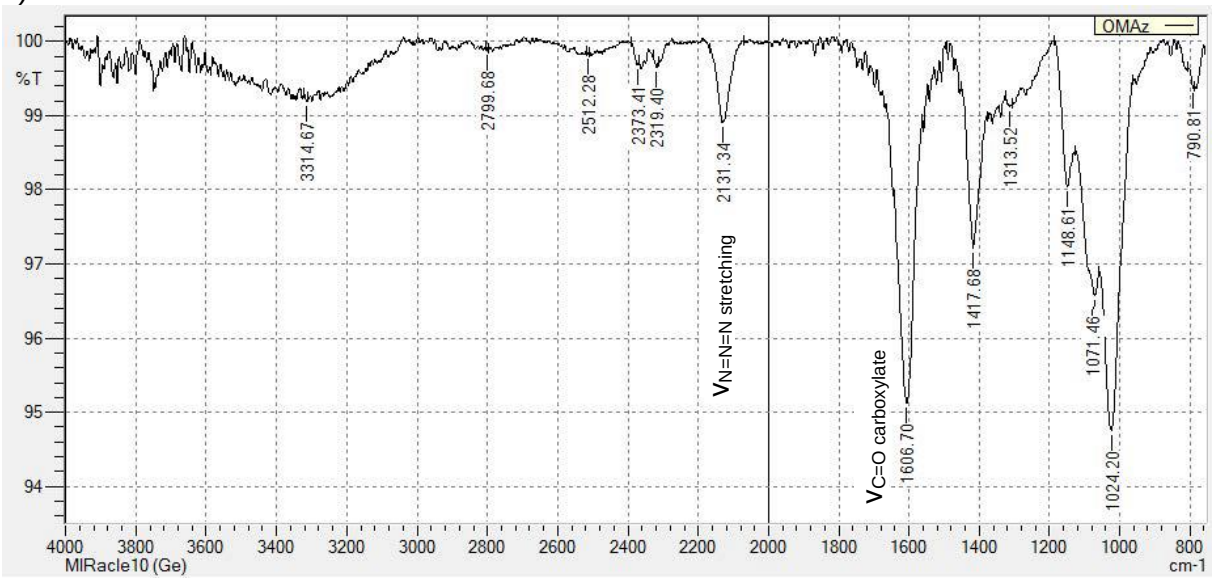


Figure 80. Comparaison des spectres FT-IR de a) 6 et b) 12

Une partie de **12** a toutefois été perdue lors de la dialyse, ce qui explique l'obtention de seulement 82% de rendement pour cette synthèse. Ces oligosaccharides étant linéaires, il est possible qu'ils aient tout de même pu passer les pores de la dialyse lors de la purification. Il semblerait, de plus, que l'anomère α soit l'oligosaccharide ayant le plus de facilités à traverser la membrane. En effet, sur le spectre RMN ^{13}C de **12**, seul le signal du C-1β^{I} peut être observé à 92,4 ppm. De plus, aucun signal correspondant au C-1α^{I}, qui devrait donc avoir un déplacement chimique légèrement inférieur à 92 ppm n'a pu être observé. Seul l'anomère β de **12** a donc été récupéré suite à la dialyse, alors que le ratio α/β de **6** était de 2:8.

V.2. Acylation, synthèse de **13**

Pour permettre l'acylation des positions primaires de **6**, nous avons tout d'abord essayé d'effectuer des transestérifications par voie enzymatique, à l'aide de lipases sélectives des positions primaires. Des esters gras de laurate et d'oléate sous forme méthyle, éthyle ou vinyle ont été utilisés, ainsi que différentes enzymes, comme le Lipozyme® ou la lipase B de *Candida antarctica* (CalB) immobilisée sur différents supports.
Pour ce faire **6** est suspendu dans l'ester gras avec l'enzyme, un co-solvant peu volatil comme le DMF peut également être ajouté pour solubiliser une partie de **6**, naturellement peu soluble dans l'ester gras. Le tout est ensuite chauffé sous vide (90 mbar) entre 40 à 80°C pour permettre au solvant dégagé par la transestérification d'être extrait du milieu, et ainsi tenter de déplacer l'équilibre vers la formation de nouvelles liaisons ester sur les positions primaires de **6**. Les réactions étaient suivies en CCM phase normale (1-BuOH/EtOH/H_2O 4:3:3), ainsi qu'en spectrométrie de masse.
Mais, peu importe la lipase, l'ester gras, la température, ou le temps de réaction, nous n'avons jamais réussi à acyler plus de 3 positions primaires de **6**. La conversion de **6** vers un oligosaccharide monoacylé semblait, de plus, inférieure à 50%, peu importe les conditions utilisées. Les meilleurs résultats ont été obtenus après réaction sous vide à 50°C de 30 mg de **6**, en présence de CalB ou de Lipozyme®, dans 0,56 mL d'un mélange de pyridine et de laurate de vinyle (1:1). Au bout de 4 jours, la réaction n'évoluait plus, même après ajout de 0,1 mL de laurate de vinyle supplémentaire (Figure 81).

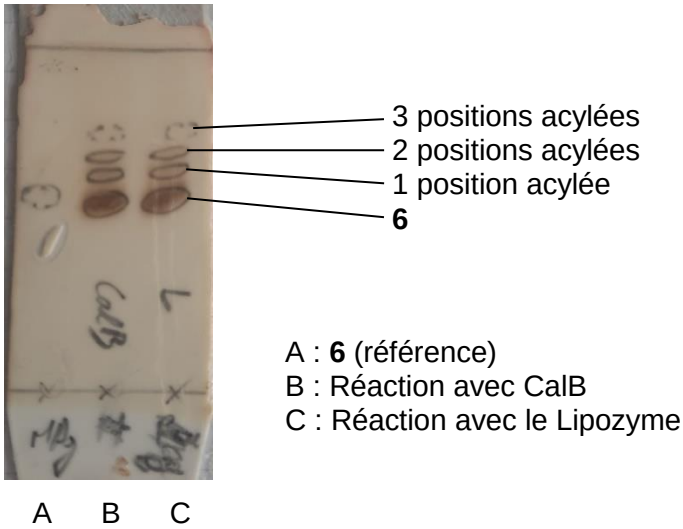


Figure 81. CCM (1-BuOH/EtOH/H_2O 4:3:3) du brut en fin de réaction avec du laurate de vinyle

L'acylation de multiples positions par catalyse enzymatique semble effectivement peu développée dans la littérature[265]. Une lipase étant, à l'origine, une enzyme dont le principal rôle est l'hydrolyse de liaisons ester, l'acylation à l'aide de lipases nécessite l'optimisation minutieuse des conditions de réaction, pour permettre un déplacement de l'équilibre de la réaction enzymatique vers la formation de ces liaisons. Dans notre cas, il est possible qu'une fois plusieurs acylations effectuées, celles-ci empêchent l'ancrage de l'oligosaccharide à l'intérieur du site actif, à cause de la gêne stérique occasionnée. Cette approche a donc été abandonnée.

Nous avons ensuite tenté de greffer des acides gras sur les positions primaires de **6** à l'aide d'agents de couplages permettant l'acylation sélective des positions primaires. Notre choix s'est porté sur l'utilisation de TBTU (Schéma 94).
L'acide laurique et le TBTU (2,2 équivalents chacun par position primaire à acyler) sont tout d'abord dissous dans la pyridine et agités à 35 °C pendant une heure pour permettre l'activation de l'acide. Une solution de **6** dissous dans la pyridine est ensuite ajoutée et la

solution est agitée à 25 °C pendant 10 jours. La réaction est principalement suivie en CCM phase normale (DCM/EtOH 95:5), les oligosaccharides acylés sur plus de 5 positions étant insolubles dans les solvants utilisés en MS (H_2O, MeOH, MeCN). Le mélange est ensuite filtré pour éliminer le tetrafluoroborate de pyridinium ainsi que le HOBt formé.

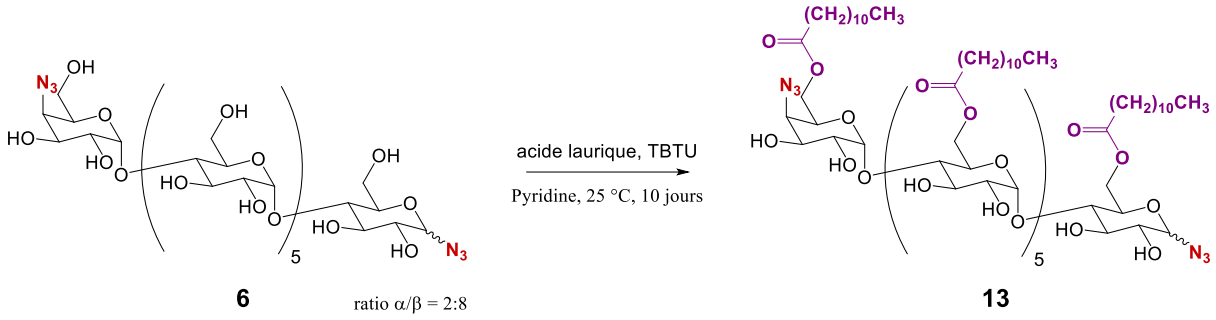


Schéma 94. Acylation sélective de 6 à l'aide de TBTU et d'acide laurique

Diverses tentatives de recristallisation, ainsi que de purifications par colonnes chromatographiques, ont ensuite été réalisées pour tenter d'obtenir **13** pur. Nous n'avons toutefois pas réussi à éliminer entièrement certaines impuretés telles que l'acide laurique ou l'urée formée au cours de la réaction, dont les présences sont visibles en RMN (Figure 82), même après une purification sur colonne chromatographique (DCM/MeOH 95:5).

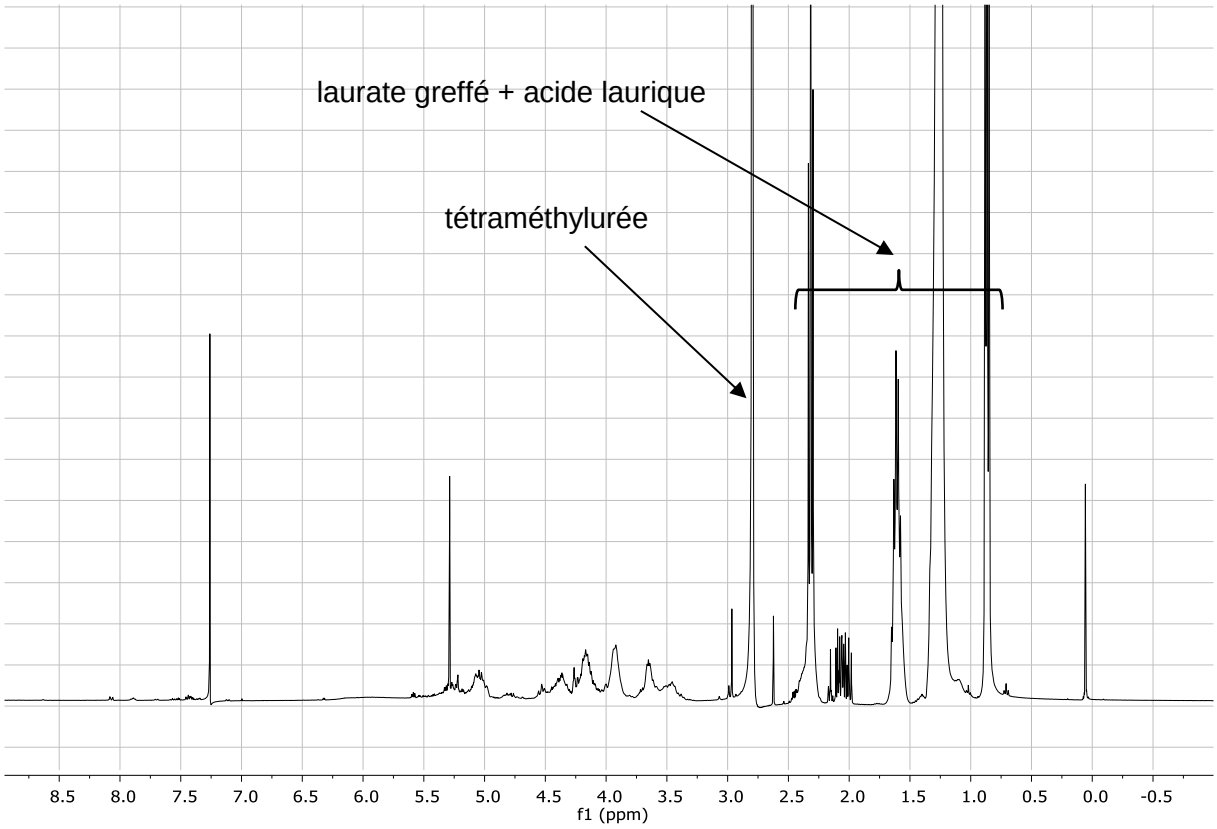


Figure 82. Spectre RMN dans $CDCl_3$ à 298K du mélange le plus pur obtenu après purification

Nous ne sommes, de plus, pas sûrs que les acylations ont bel et bien été sélectives des positions primaires, la présence de ces impuretés ne permettant pas l'obtention de spectres RMN exploitables.

VI. Essais préliminaires de polymérisation

En juillet 2020, 1,1 g de **6**, 500 mg de **5** et 500 mg du mélange de **10** et **20** ont été envoyés à l'IMP de Lyon pour permettre les premiers tests de polymérisation par cycloaddition 1,3-dipolaire. Les travaux du postdoctorant, Dr Hajeeth THANKAPPAN, ont conduit à des co-polysaccharides à blocs. Pour simplifier la représentation des copolymères, ne seront représentés ici que des copolymères issus des monomères **5** ou **6** avec le monomère **10**.

La combinaison des monomères perhydroxylés **6** et **10**, ayant tous deux des solubilités similaires, a permis la synthèse du copolymère **23**. Une partie de ce dernier a également été transformé en copolymère triazolium **24** par action d'iodure de méthyle (Figure 83).

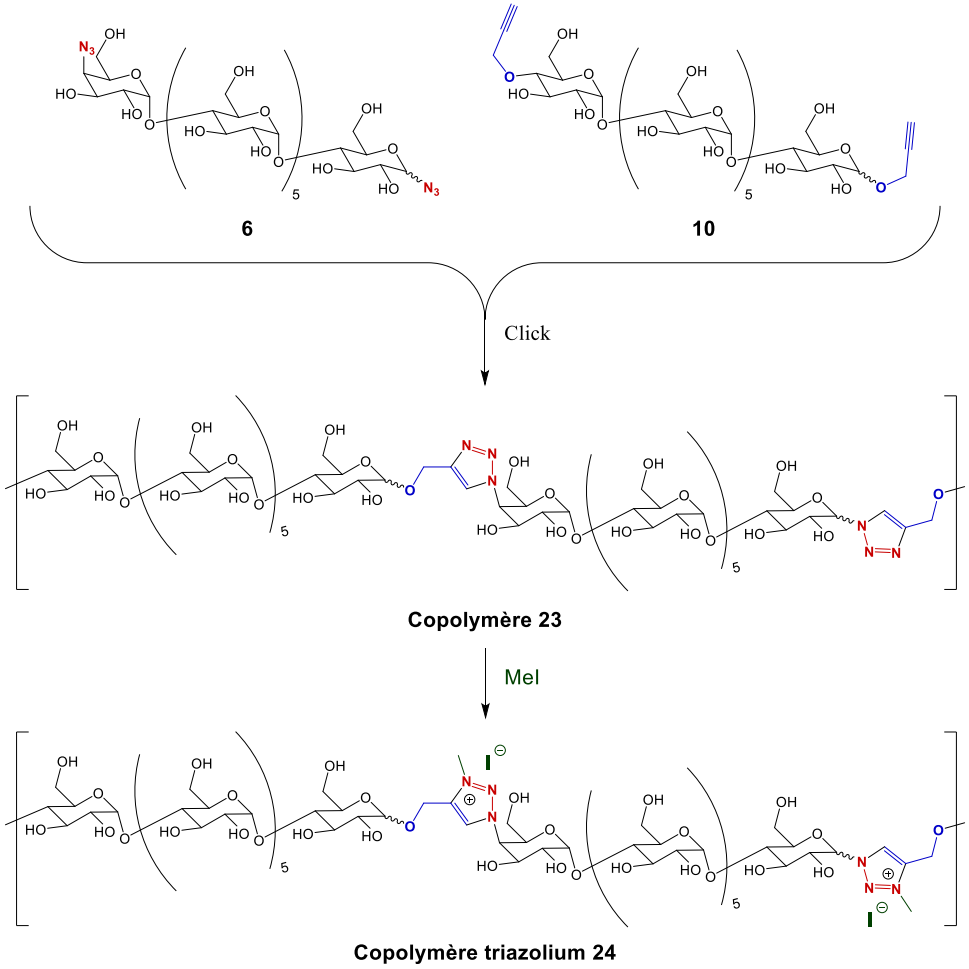


Figure 83. Synthèse du copolymère perhydroxylé 23 et de son homologue triazolium 24

La formation des triazoles de **23** est confirmée, en RMN ^{1}H, par la présence du signal correspondant aux protons portés par ces cycles aromatiques aux alentours de 8,3 ppm. Suite à la synthèse de **24**, ceux-ci sont déplacés de 8,3 à 9 ppm, confirmant la formation des méthyltriazoliums (Figure 84).

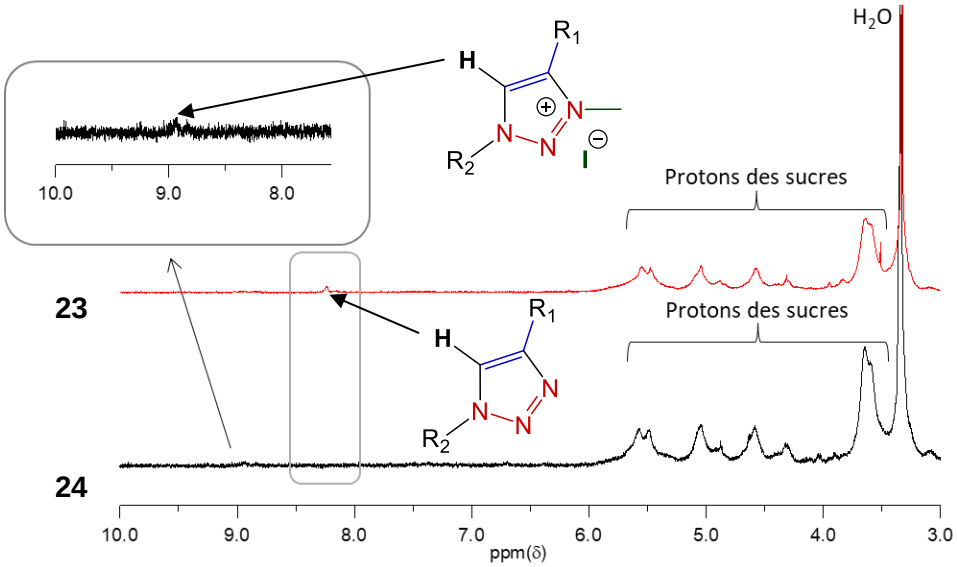


Figure 84. Spectres RMN ^{1}H et interprétations de 23 et 24

La combinaison des monomères **5** perbenzoylé et **10** perhydroxylé, ayant cette fois des solubilités différentes, ont permis la synthèse du copolymère **25**. Une partie de ce dernier a également été transformé en copolymère triazolium **26** par action d'iodure de méthyle (Figure 85).

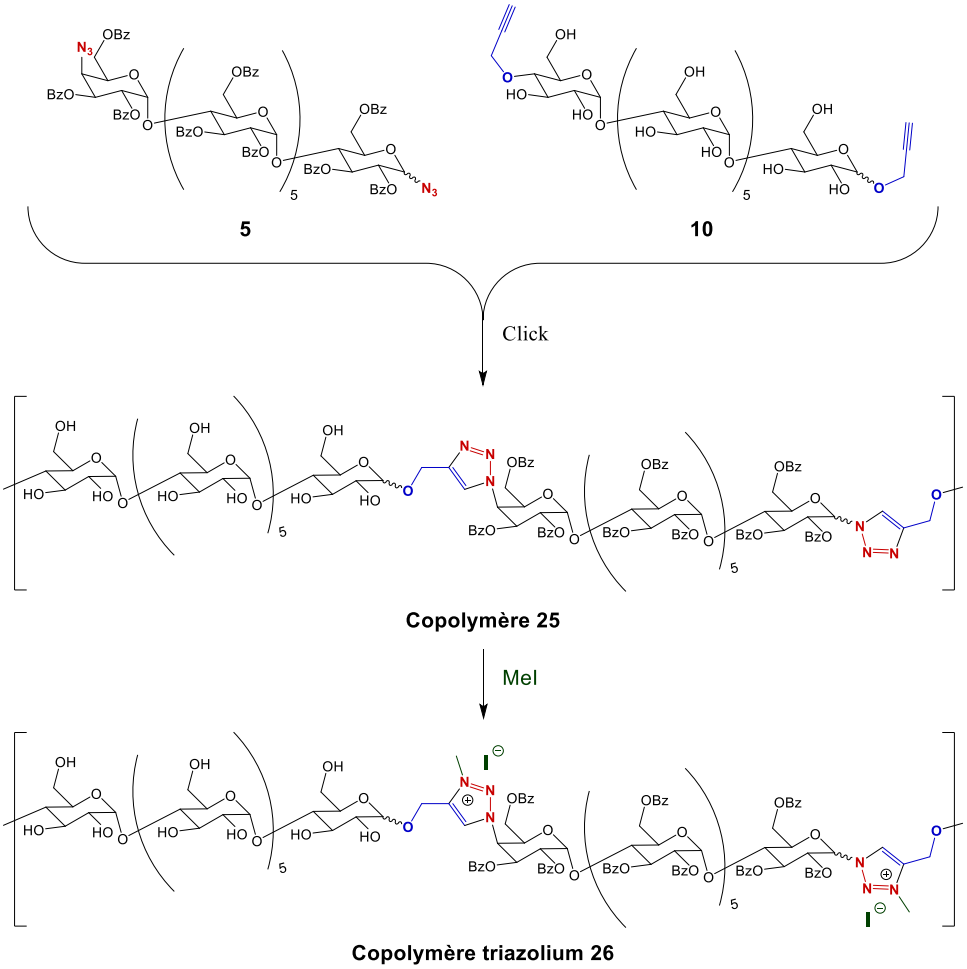


Figure 85. Synthèse du copolymère perhydroxylé 25 et de son homologue triazolium 26

La formation des triazoles de **25** est confirmée, en RMN ^{1}H, par la présence du signal correspondant aux protons portés par ces cycles aromatiques aux alentours de 8,5 ppm. Suite

à la synthèse de **26**, ceux-ci sont déplacés de 8,5 à 9,1 ppm, confirmant la formation des méthyltriazoliums (Figure 86).

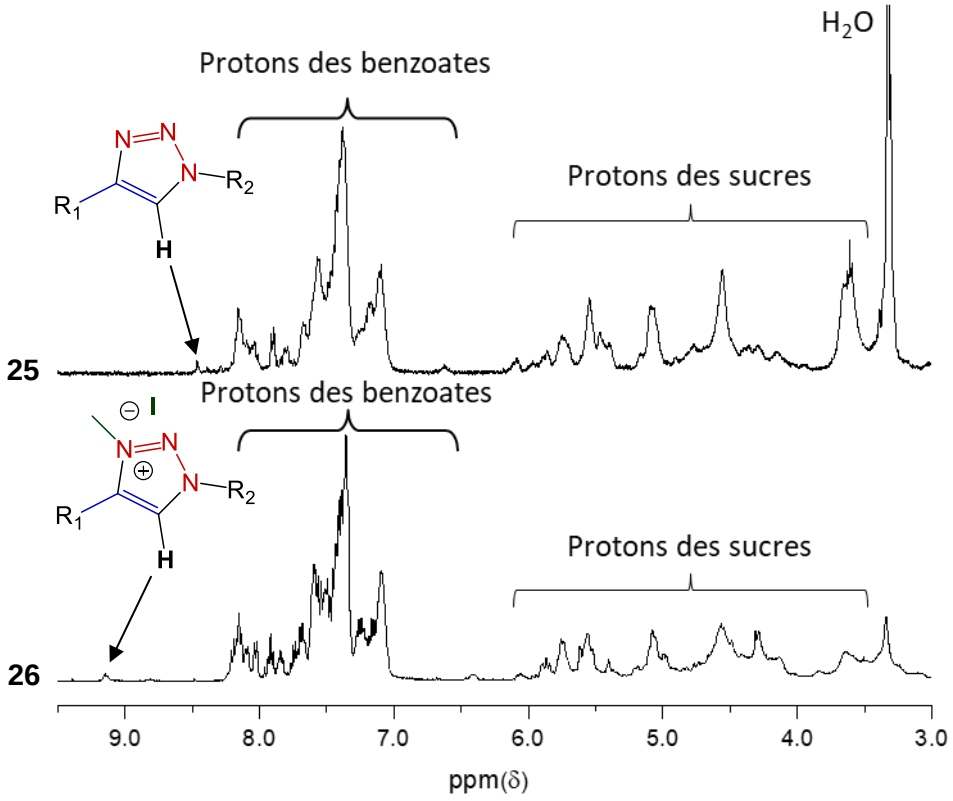


Figure 86. Spectres RMN ^{1}H et interprétations de 25 et 26

La caractérisation des composés **23**, **24**, **25** et **26** est en cours. À ce jour, la calorimétrie à balayage différentiel (DSG) a permis de déterminer les températures de transition vitreuses (Tg) de **25** à 89°C et de **26** à 112°C. Les composés perhydroxylés **23** et **24** ne présentent pas, de leur côté, de Tg supérieure à 0°C. En analyse thermogravimétrique (TGA), la température de décomposition entraînant une perte de masse de 10% (Td_{10}) est de 289°C pour le copolymère **23**, soit la même que pour le polyméthacrylate de méthyle[286] (PMMA). La Td_{10} de la version benzoylée **25** est, quant à elle, de 276°C, soit du même ordre que le polystyrène (PS, 270°C)[287] ou le polyéthylène (PE, 274°C)[288]. Les Td_{10} des versions méthyltriazoliums des deux composés sont toutefois moins élevées avec 240°C pour **24** et 253°C pour **26** (Tableau 22).

Tableau 22. Résultats de la DSC et de la TGA pour les différents copolymères

Copolymère	DSC	TGA
23	No Tg	Td_{10} = 289°C
24	No Tg	Td_{10} = 240°C
25	Tg = 89°C	Td_{10} = 276°C
26	Tg = 112°C	Td_{10} = 253°C

Une analyse par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) devrait permettre de déterminer la masse molaire moyenne des différents copolymères, leurs distributions de masses, ainsi que leurs degrés de polymérisation moyens.

VII. Conclusion et perspectives

Au cours de cette thèse, nous avons tout d'abord essayé d'améliorer la synthèse du monomère diazidé **6** qui avait été proposé dans une précédente thèse au laboratoire. Cette synthèse permettait d'obtenir, en passant par l'ouverture par acétolyse d'une β-CD perbenzoylée, une centaine de milligrammes de **6**, au bout de deux mois de travail, et un rendement global de 5% sur toute la synthèse. Deux étapes de cette séquence étaient limitantes, que cela soit pour la synthèse de **6** ou de **10**, monomère dipropargylé. La première est l'étape de glycosylation permettant d'introduire l'azoture ou le propargyle en C-1^{I}. Celle-ci pourrait être améliorée par l'utilisation d'un autre acide de Lewis que le TMSOTf utilisé, comme $BF_3.EtO_2$. La seconde, et sans doute la plus problématique, est la déprotection sélective, à l'aide d'hydrazine, de l'acétate en C-4^{VII}. En effet, cette déprotection entraîne la formation de nombreux sous-produits, dont certains sont impossibles à séparer de l'oligosaccharide **4b** voulu, dans le cas des composés azidés.
De plus, elle entraîne, dans le cas des composés propargylés, un clivage du groupement propargyle. Il est donc impossible d'obtenir le composé **8b** de cette manière. D'autres méthodes de déprotection ont également été testées, mais aucune n'a permis l'obtention sélective de **8b**. La synthèse de **10** n'a donc pas pu être réalisée par cette séquence réactionnelle.

Nous avons donc développé une nouvelle réaction one-pot pour obtenir des oligomaltoses fonctionnalisés en C-1^{I} et libres en C-4 terminal, directement à partir de CDs perbenzoylées. Cette méthodologie a pu être appliquée avec succès aux α-, β-, et γ-CD permettant la préparation sélective d'oligosaccharides de DP fixes avec un azoture, un propargyle ou un allyle en C-1^{I}, à partir de n'importe quelle CD perbenzoylée, suivie d'une réaction de glycosylation *in situ*. Les résultats de cette étude ont d'ailleurs pu être publiés.
Les conditions de ces ouvertures ne sont toutefois pas optimales et pourraient sûrement être améliorées, notamment dans le cas de l'alcool allylique. En effet, l'influence de paramètres comme la température ou la concentration des différents réactifs pourrait être étudiée par la réalisation de différents plans d'expériences pour chaque CD et chaque nucléophile. Cependant, le temps nous manquait pour réaliser ces études. De plus, les conditions utilisées pour les ouvertures permettant la production de **4b** et **8b** étaient bien adaptées pour permettre de poursuivre la synthèse des monomères **6** et **10**.

À l'aide des ouvertures ainsi développées, le monomère **6** a pu être obtenu avec succès. Si l'ouverture peut encore être améliorée, l'introduction de la seconde fonction azoture ainsi que la déprotection permet l'obtention rapide de 2 à 3 g de **6** en moins d'un mois de manipulation, avec 38% de rendement global à partir de la β-CD. 38% de β-CD perbenzoylées sont également récupérés lors de cette synthèse et peuvent être réutilisés, ce qui permet de relativiser la diminution de rendement global due à l'ouverture.
L'obtention de **10** a été beaucoup plus problématique, de son côté. Nous nous sommes aperçus que ce que nous pensions être l'oligosaccharide **9**, propargylé en C-1^{I} et C-4^{VII}, était en réalité un mélange composé de **9** et d'un second oligosaccharide, **19**, lui aussi dipropargylé, mais en C-1^{I} et C-6^{VII}, à cause de la migration d'un benzoate. Ce mélange permettant tout de même d'obtenir des polymères linéaires lors d'une polymérisation click, il a été envoyé à Lyon, sous sa forme déprotégée composée de **10** et **20**, pour permettre de réaliser les premiers essais de polymérisation.

L'obtention d'un tel mélange peut tout de même poser problème lors de la fonctionnalisation.
D'autres méthodes d'obtention d'un oligosaccharide dialcyne, en partant cette fois de l'oligosaccharide diazidé **5**, ont été testées. Elles se sont cependant toutes heurtées à des difficultés lors de la purification des composés synthétisés.
La fonctionnalisation des positions primaires des monomères a donc été étudiée sur le monomère **6**.

Les positions primaires de **6** ont été, en premier lieu, fonctionnalisées par oxydation à l'aide de TEMPO. Cette oxydation a permis l'obtention de l'oligosaccharide **12** avec un rendement de 82%. Les pertes, subies lors de la purification, diminuant ainsi le rendement, pourraient être amoindries par l'utilisation d'une membrane de dialyse aux pores plus fins et un MWCO inférieur à 1 000 Da. La cinétique de la réaction étant également assez lente, il pourrait également être intéressant d'étudier comment l'accélérer, si cela est possible.
L'acylation des positions primaires de **6**, d'un autre côté, a été beaucoup plus problématique. L'acylation par catalyse enzymatique de toutes les positions primaires de **6** s'est révélée impossible. Seules trois positions sont acylées. L'acylation sélective à l'aide de TBTU, quant à elle, a engendré des difficultés lors de la purification de **13**. À ce jour, nous n'avons pas trouvé comment éliminer l'urée produite lors de la réaction ainsi que des traces résiduelles d'acide gras. La seule solution envisageable consiste à recherche une méthode de purification efficace de **13**. Les acides gras pourraient, par exemple, être éliminés par sublimation.[289] Si cette purification est impossible ou, si suite à l'élimination des impuretés, les spectres RMN ne montrent pas une sélectivité satisfaisante de l'acylation, le greffage d'amines grasses sur le composé **12** pourrait être envisagé pour obtenir un résultat similaire.

Ce travail a donc permis de poser les bases de la synthèse de monomères oligosaccharidiques fonctionnalisés, pour la synthèse de polymères à blocs, par cycloadditions 1,3-dipolaires.
Des essais de polymérisation ont déjà été réalisés à l'IMP de Lyon et ont permis d'obtenir des polymères à partir de **5** ou de **6** et du mélange contenant **10** et **20**. Les triazoles formés lors de la synthèse de ces polymères ont également été modifiés en iodure de méthyltriazoliums, par l'action d'iodure de méthyle. L'étude des propriétés de ces polymères est en cours.
La synthèse du monomère dialcyne doit cependant être améliorée si l'on souhaite fonctionnaliser les positions primaires de celui-ci.
Une autre méthode pour permettre la production du monomère dialcyne, à partir de **8b,** pourrait être envisagée. Celle-ci consisterait à greffer un groupe partant en C-4^{VII} de **8b**, puis d'additionner l'alcool propargylique, activé à l'aide d'une base forte et en large excès, pour substituer ce groupement partant. Serait alors obtenu, sans migration de benzoate possible, un propargyle en C-4^{VII}. Il y aurait alors inversion de configuration du C-4^{VII}, comme pour la synthèse de **5**. Cette méthode serait cependant soumise à diverses limitations. Tout d'abord, la base utilisée pour activer l'alcool propargylique doit être assez forte pour former le propargylate (pK_a ~ 13,6), sans pour autant permettre la formation de l'acétylide correspondant, en arrachant le proton de l'alcyne terminal (pK_a ~ 25). Cette base ne devra pas non plus être nucléophile, pour ne pas réagir avec le triflate en C-4^{VII} de l'oligosaccharide. Il est également évident que l'addition d'un propargylate permettra le clivage des benzoates de l'oligosaccharide par transestérification, c'est pourquoi il devrait être introduit en large excès, avec, potentiellement, plus de 22 équivalents (Schéma 95).

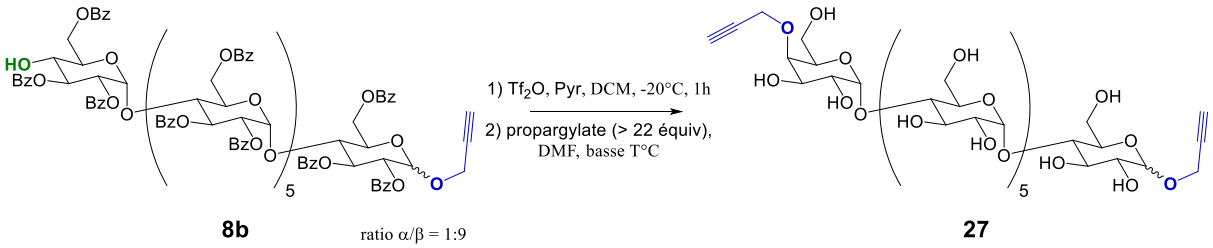


Schéma 95. Synthèse possible d'un monomère dipropargylé 27 à partir de 8b

Le monomère **27** serait donc directement synthétisé et son intermédiaire perbenzoylé ne pourrait donc pas être isolé. La réaction devrait donc être réalisée dans un solvant permettant la solubilité de tous les composés en présence, comme le DMF. Cette réaction devrait, de plus être réalisée à température assez basse pour limiter les coupures des chaînes d'oligosaccharides par β-élimination.

Il serait également possible de revoir la synthèse du composé dialcyne **22**, à partir de l'oligosaccharide diazoture **6**, en utilisant des phosphines supportées pour permettre une élimination plus aisée des oxydes de phosphines. Effectuer une cycloaddition 1,3-dipolaire entre **6** et un dialcyne monosylilé pourrait également permettre l'obtention d'un composé dialcyne, en espérant qu'isoler ce dernier des sous-produits de réaction (comme du catalyseur au cuivre) ne soit pas problématique.
Les purifications ont, en effet, été des étapes limitantes tout au long de la synthèse des monomères. La purification par colonne chromatographique de molécules de cette taille, et dont les modifications n'induisent pas de nombreux changement vis-à-vis de l'affinité avec la phase mobile ou la phase stationnaire, peut se révéler très ardue, voire impossible. L'utilisation de membranes de dialyse, notamment en fin de séquence, avec des recristallisations intermédiaires pourrait, peut-être, être envisagée pour contourner ce problème.
Pour permettre la fonctionnalisation des C-6, l'utilisation du composé **12** pourrait être envisagée. Ce dernier est, en effet, assez facile à obtenir bien que la cinétique de l'oxydation soit assez lente. Il pourrait donc être un pivot vers le greffage de nouvelles fonctions de manière sélective, via estérification ou amidation (Figure 87).

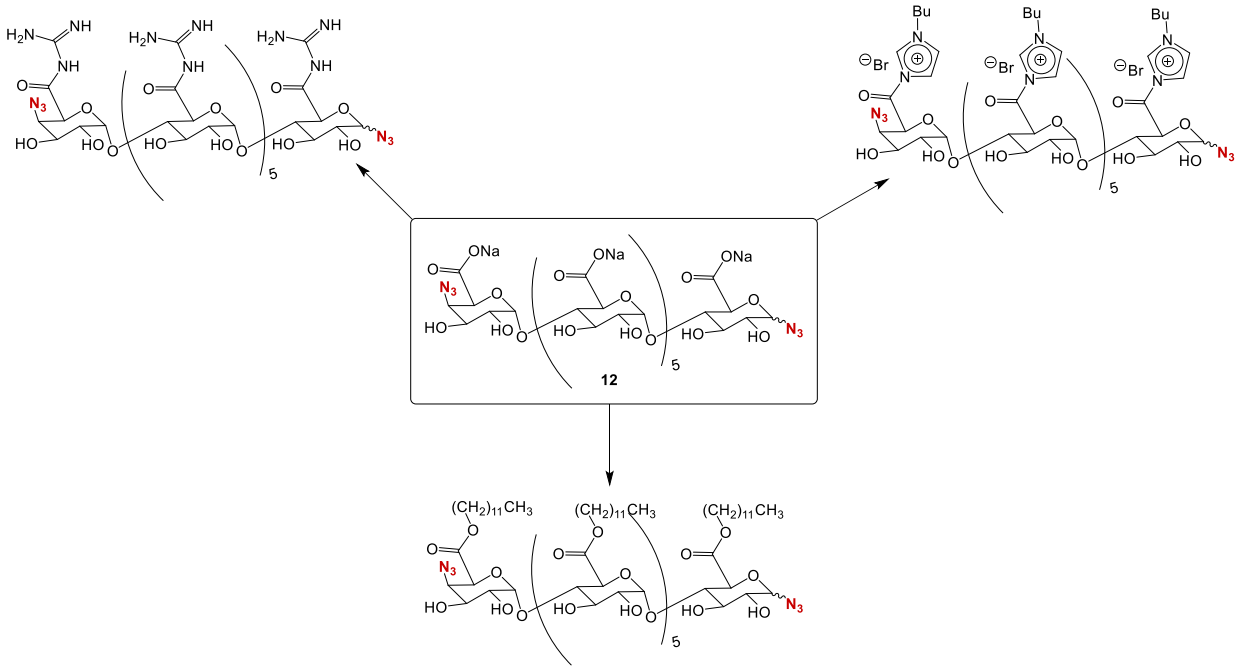


Figure 87. Composés potentiellement accessibles à partir de 12

D'une manière plus générale, l'ouverture des cyclodextrines que nous avons développée pourrait être encore améliorée et dérivée à de nombreux autres groupements. Elle pourrait ainsi permettre un accès aisé à de nombreux blocs de construction oligosaccharidiques de DP fixe, dont certains ont déjà prouvé leur utilité dans la littérature, pour la fabrication de matériaux innovants.

Partie expérimentale

I. Matériel et méthodes

Chemicals and solvents

The cyclodextrins were purchased from Wacker Chemie AG, Trifluoromethanesulfonic anhydride 98% from Alfa Aesar, Sulfuric Acid 95% from VWR Inc. and other chemicals from Sigma-Aldrich. Purchased chemicals were used without further purification. Powders are dried under reduced pressure before use and all reactions were carried out under argon atmosphere. Reaction solvents were dried and deoxygenated with an INERT PureSolv MD7.

Reaction Equipment

Reactions were magnetically stirred and temperature was monitored with a mercury thermometer. They were thermostatically controlled using a Huber TC50E immersion cooler.
12 is purified by dialysis using a Spectra/Por® 6 pre-wetted RC tubing membrane (MWCO: 1 kDa) from Spectrum Laboratories Inc.

Chromatography

Reactions were monitored using Merck TLC Silicagel 60 F_{254} with cyclohexane/ethyl acetate (6:4) as eluent. Ratios are specified in experimental part. Products were revealed by UV light (254 nm) followed by charring with a solution of H_2SO_4 in ethanol (v:v, 1:9).
Flash chromatography purifications were performed on Grace Reveleris iES with CHROMABOND Flash RS SiOH cartridges, 40–63 µm (330 and 80 g) and CHROMABOND Flash RS SiOH cartridges, 15–40 µm (120 and 40 g). Compounds were detected by an evaporative light scattering detector (ELSD) and UV detector with two wavelengths (254 nm and 280 nm). Purification profiles are described in Tableau 23 (page 152). **4b**, **5**, **8b**, **11a**, **11b** and **11c** were purified in two steps, using Profile 1 then Profile 2. **4c**, **8a** and **8c** were purified using Profile 1' then Profile 2'. **9** was purified using Profile 1 then Profile 3. **4a** was purified with Profile 3 only and .**2**, **3** and **7** with Profile 4.
6 and 10 were purified by chromatography on Sephadex LH-20 in water.

Mass spectrometry

Reactions progresses were also monitored by electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) using a Waters-Micromass ZQ 4000 Mass Spectrometer provided with a pneumatically assisted electrospray (ZSpray) ion source. Samples were dissolved in acetonitrile at a concentration of 0.01 $mg.mL^{-1}$, filtrated on CHROMAFIL PTFE 0.2 µm then introduced at 20 $µL.min^{-1}$ into the ESI source. Source and desolvation temperatures are respectively 80 and 150 °C. Azote was used as nebulization and desolvation gas with an output of 50 and 350 $L.h^{-1}$. Capillary voltage is set to 3.5 kV and cone voltage varies from 100 to 150 V. Spectra are accumulated at 2 $s.scan^{-1}$ rate.
High-resolution electrospray mass spectrometry (ESI-HRMS) was operated on a Synapt G2-Si Q-TOF high resolution hybrid Mass Spectrometer provided with an electrospray (ESI) ionization source (Waters, Manchester, UK).
Data acquisition and processing were performed with MassLynx software (V4.1, Waters).

NMR spectrometry

Deuterated solvents ($CDCl_3$ and D_2O) were purchased from Sigma-Aldrich.
^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were respectively recorded at 400 and 101 MHz using a Bruker Avance 400 (5 mm CryoProbe) or at 600 and 151 MHz using a Bruker Avance 600 (5 mm TXI inverse probe). Analyses were operated at 298 K. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to a residual solvent peak for $CDCl_3$ (δH = 7.26 ppm, δC = 77.16 ppm) or D_2O (δH = 4.79 ppm). Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz).
Following abbreviations were used to explain multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, dq = doublet of quartets, m = multiplet, b = broad.
Data acquisition was performed with TopSpin and processing with MestReNova.
Synthesized oligosaccharides tend to trap solvents and impurities during drying. Therefore, it may be possible to notice corresponding signals on NMR spectra.
Common impurities: cyclohexane (^1H NMR: s 1.43 ppm; ^{13}C NMR: 26.94 ppm), dichloromethane (^1H NMR: s 5.30 ppm; ^{13}C NMR: 53.52 ppm), ethyl acetate (^1H NMR: q 4.12, s 2.05, t 1.26 ppm; ^{13}C NMR: 171.36, 60.49, 21.04, 14.19 ppm), grease (^1H NMR: br 1.26, m 0.86 ppm; ^{13}C NMR: 29.76 ppm), water (^1H NMR: s 1.56 ppm).

IR Spectrometry, Polarimetry and Melting Point

InfraRed spectra were recorded using a Shimadzu IRAffinity-1S and MIRacle 10 spectrometer in attenuated total reflection (ATR). Values are reported in cm^{-1}. Following abbreviations were used to highlight signals intensities: w = weak, m = medium, s = strong, b = broad.
Optical rotations were measured by an Anton Paar MCP 100 polarimeter at 20 or 25 °C in a 10 cm cell with chloroform as solvent. $[\alpha]_D$ values are given in $°cm^{-1}g^{-1}$ (concentration *c* given as $g.dL^{-1}$).
Melting points of perbenzoylated CDs, recrystallized in DCM-MeOH, were determined using a Stuart SMP10.

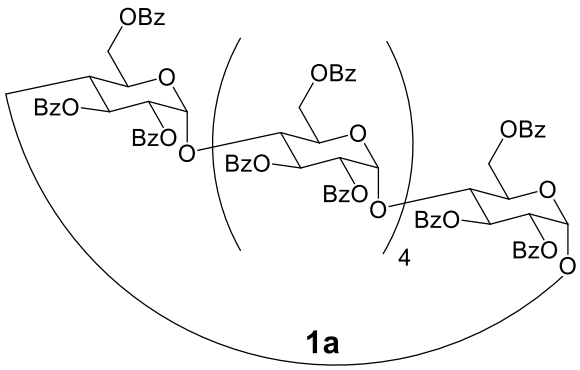
Molecular Dynamics (MD)

To assess the veracity of the hypothesis behind the lability of C-4^{VII} acetate in **7**, we proceed to a conformational study using conventional molecular dynamics (cMD) and accelerated molecular dynamics (aMD).
To accurately replicate the experimental condition used to explore this synthesis, both MDs were done, in an explicit fashion, in a mixed solution of pyridine and acetic acid with a stoechiometric ratio of 4:1 at 333 K. A fairly classical protocol was used for cMD, where the compound undergone a minimization of 0.5 ns followed by a minimization of 1 ns in NVT and a preproduction run of 2 ns in NPT. The final production run was running for 90 ns under periodic boundaries using NPT condition. For the aMD, the same parameters were used while applied an energy threshold of 490 $kcal.mol^{-1}$ and an energy boost of 30 $kcal.mol^{-1}$ to the dihedral term of the total energy.[290,291] The MDs were computed on Matrics clusters with NAMD 2.13 cuda build with CHARMM36 force field. The compound force field topology and parameters were generated using CGenFF.[292]

Tableau 23. Profils de purification utilisés en chromatographie flash

Parameters	Profile 1			Profile 1'		
Product	**4b, 5, 8b, 9, 11a, 11b or 11c**			**4c, 8a or 8c**		
crude weight	≈ 5 g			≈ 500 mg		
Column	RS SiOH 330 g			RS SiOH 80 g		
column volume	615 mL			145 mL		
Granulometry	40-63 µm			40-63 µm		
solvent A :	Toluene			Toluene		
solvent B :	Ethyl Acetate			Ethyl Acetate		
flow rate	130 mL.min^{-1}			50 mL.min^{-1}		
elution profile	elution step	ratio A/B	length (min)	elution step	ratio A/B	length (min)
	1- isocratic	91:9	12	1- isocratic	91:9	10
	2- gradient	91:9 to 85:15	5	2- gradient	91:9 to 85:15	4
	3- isocratic	85:15	24	3- isocratic	85:15	20
Parameters	Profile 2			Profile 2'		
Product	4b, 8b, 11a, 11b or 11c			4c, 8a or 8c		
crude weight	≈ 2 g			≈ 200 mg		
Column	RS SiOH 120 g			RS SiOH 40 g		
column volume	225 mL			71 mL		
Granulometry	15-40 µm			15-40 µm		
solvent A	Cyclohexane			Cyclohexane		
solvent B	Ethyl Acetate			Ethyl Acetate		
flow rate	75 mL.min^{-1}			35 mL.min^{-1}		
elution profile	elution step	ratio A/B	length (min)	elution step	ratio A/B	length (min)
	1- isocratic	80:20	6	1- isocratic	80:20	4
	2- gradient	80:20 to 65:35	15	2- gradient	80:20 to 65:35	10
	3- isocratic	65:35	30	3- isocratic	65:35	20
Parameters	Profile 3			Profile 4		
Product	4a, 9			2, 3 or 7		
crude weight	≈ 2 g			≈ 5-10 g		
Column	RS SiOH 120 g			RS SiOH 330 g		
column volume	225 mL			615 mL		
Granulometry	15-40 µm			40-63 µm		
solvent A :	DCM			Cyclohexane		
solvent B :	MeOH			Ethyl Acetate		
flow rate	80 mL.min^{-1}			130 mL.min^{-1}		
elution profile	elution step	ratio A/B	length (min)	elution step	ratio A/B	length (min)
	1- isocratic	100:0	2	1- isocratic	80:20	12
	2- step	100:0 to 99.7:0.3	0	2- gradient	80:20 to 65:35	30
	3- isocratic	99.7:0.3	30	3- isocratic	65:35	30
	4- gradient	99.7:0.3 to 99.5:0.5	10			
	5- isocratic	99.5:0.5	10			

II. Protection des cyclodextrines



Hexakis(2,3,6-tri-*O*-benzoyl)-α-cyclodextrin 1a.

Dried α-cyclodextrin (4.00 g, 4.11 mmol, 1 eq) was dissolved in pyridine (100 mL). Benzoyl chloride was added dropwise at 0 °C (19.08 mL, 164.40 mmol, 40 eq). The solution was stirred at 60 °C for 48h. The mixture was cooled in an ice bath, neutralized with methanol (10 mL) and evaporated under reduced pressure. The obtained syrup was diluted in dichloromethane (25 mL) then washed with water (25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Methanol (100 mL) was added to the resulting mixture, followed by 25 mL of water. The precipitate was filtered off and washed with methanol. It was resuspended in methanol (100 mL) and stirred for 1h before addition of 25 mL of water. A new filtration and drying over P_2O_5 afforded perbenzoylated α-cyclodextrin 1a (11.76 g, 92% yield) as a white powder.

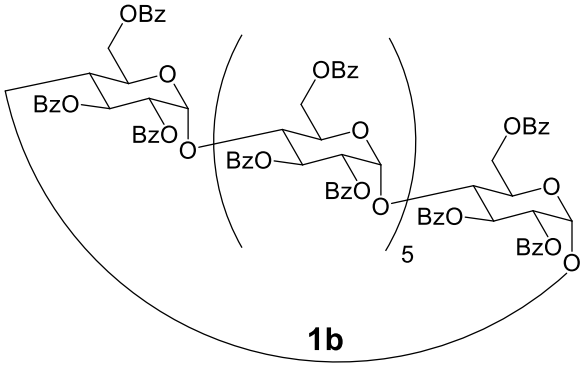
R_f = 0.4 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
mp 182 – 186 °C;
$[\alpha]_D^{25}$ = +53.1 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{22}$ = +54 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$) in lit[293];

^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 – 6.81 (m, 90 H_{Ph}), 6.29 (dd, *J* = 10.6, 9.2 Hz, 6H, H-3^{I-VI}), 5.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H, H-1^{I-VI}), 5.09 (dd, *J* = 12.6, 1.7 Hz, 6H, H-6a^{I-VI}), 5.01 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 6H, H-2^{I-VI}), 4.89 (dd, *J* = 12.5, 3.4 Hz, 6H, H-6b^{I-VI}), 4.84 (ddd, *J* = 9.7, 3.3, 1.7 Hz, 6H, H-5^{I-VI}), 4.29 (t, *J* = 9.2 Hz, 6H, H-4^{I-VI}) similar with lit[293];

^{13}C NMR (151MHz, $CDCl_3$) δ 166.34, 166.09, 164.62 (O$\underline{C}$OC$_6$H$_5$), 133.24, 132.54, 132.12, 130.11, 129.98, 129.86, 129.64, 129.55, 128.72, 128.17, 127.69, 127.60 (OCO$\underline{C}_6$H$_5$), 98.67 (C-1^{I-VI}), 79.02 (C-4^{I-VI}), 72.67 (C-2^{I-VI}), 71.78 (C-3^{I-VI}), 70.76 (C-5^{I-VI}), 63.51 (C-6^{I-VI});

FT-IR: 3065w, 2949w (ν_{C-H}), 1724s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1267s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1177m, 1094s, 1069s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{162}H_{132}O_{48}$: 1440.9304, found 1440.9280.



Heptakis(2,3,6-tri-*O*-benzoyl)-β-cyclodextrin 1b.

Dried β-cyclodextrin (20.00 g, 17.62 mmol, 1 eq) was dissolved in pyridine (250 mL). Benzoyl chloride was added dropwise at 0 °C (102.3 mL, 0.88 mol, 50 eq). The solution was stirred at 23 °C for 24h. The mixture was cooled in an ice bath, neutralized with methanol (100 mL) and evaporated under reduced pressure. The obtained syrup was diluted in dichloromethane (200 mL) then washed with water (200 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Methanol (1 L) was added to the resulting mixture, followed by 100 mL of water. The precipitate was filtered off and washed with methanol. It was resuspended in methanol (1 L) and stirred for 1h before addition of 100 mL of water. A new filtration and drying over P_2O_5 afforded perbenzoylated β-cyclodextrin 1b (56.19 g, 98% yield) as a white powder.

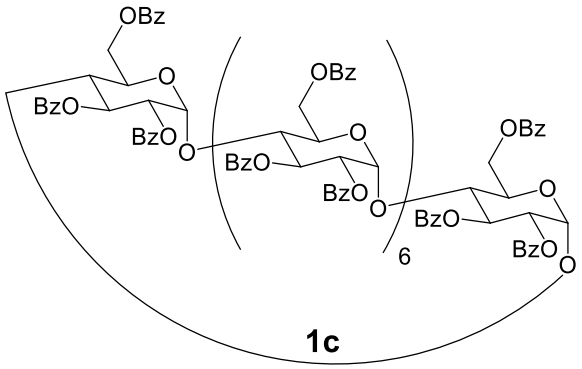
R_f = 0.41 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
mp 186 – 190 °C, 188 °C in lit[271];
$[\alpha]_D^{25}$ = +22.1 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{24}$ = +18 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$) in lit[271];

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 – 6.98 (b, 105 H_{Ph}), 6.02 (b, 7 H, H-3^{I-VII}), 5.62 (b, 7 H, H-1^{I-VII}), 5.04 (b, 21 H, H-6^{I-VII}, H-2^{I-VII}), 4.71 (b, 7 H, H-5^{I-VII}), 4.19 (b, 7 H, H-4^{I-VII});

^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 167.25, 166.07, 164.56 (O<u>C</u>OC_6H_5), 133.04, 132.70, 132.35, 130.18, 129.83, 129.70, 128.87, 128.49, 128.41, 127.92, 127.77 (OCO<u>C</u>$_6H_5$), 97.66 (C-1^{I-VII}), 77.36 (C-4^{I-VII}), 71.61 (C-2^{I-VII}, C-3^{I-VII}), 70.23 (C-5^{I-VII}), 63.66 (C-6^{I-VII});

FT-IR: 3065w, 2961w (ν_{C-H}), 1724s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1267s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1177m, 1094s, 1069s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{189}H_{154}O_{56}$: 1678.4978, found 1678.4971.



Octakis(2,3,6-tri-*O*-benzoyl)-γ-cyclodextrin 1c.

Dried γ-cyclodextrin (4.00 g, 3.08 mmol, 1 eq) was dissolved in pyridine (100 mL). Benzoyl chloride was added dropwise at 0 °C (21.45 mL, 184.8 mmol, 60 eq). The solution was stirred at 23 °C for 24h. The mixture was cooled in an ice bath, neutralized with methanol (10 mL) and evaporated under reduced pressure. The obtained syrup was diluted in dichloromethane (25 mL) then washed with water (25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Methanol (100 mL) was added to the resulting mixture, followed by 25 mL of water. The precipitate was filtered off and washed with methanol. It was resuspended in methanol (100 mL) and stirred for 1h before addition of 25 mL of water. A new filtration and drying over P_2O_5 afforded perbenzoylated γ-cyclodextrin 1c (11.11 g, 95% yield) as a white powder.

R_f = 0.33 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
mp 178 – 182 °C;
$[\alpha]_D^{25}$ = +29.9 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{17}$ = +29 (c = 0.87 g.dL^{-1}, $CHCl_3$) in lit[137];

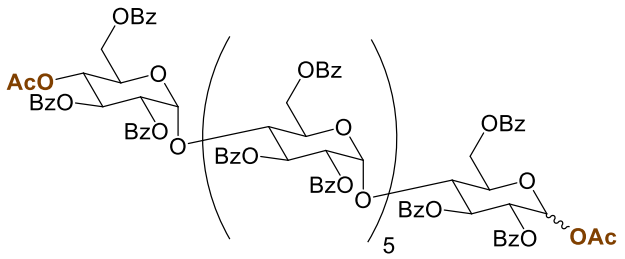
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 – 7.00 (m, 120 H_{Ph}), 5.97 (t, *J* = 9.1 Hz, 8H, H-3^{I-VIII}), 5.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 8H, H-1^{I-VIII}), 5.08 (dd, *J* = 10.0, 3.8 Hz, 8H, H-2^{I-VIII}), 4.95 (d, *J* = 12.6 Hz, 8H, H-6a^{I-VIII}), 4.76 (d, *J* = 12.5 Hz, 8H, H-6b^{I-VIII}), 4.67 (d, *J* = 9.7 Hz, 8H, H-5^{I-VIII}), 4.23 (t, *J* = 9.1 Hz, 8H, H-4^{I-VIII}), similar to lit[137];

^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 166.09, 165.86, 164.69 (O$\underline{C}$OC_6H_5), 133.29, 133.04, 132.87, 132.51, 130.71, 130.03, 129.95, 129.88, 129.70, 129.66, 129.01, 128.69, 128.64, 128.49, 128.12, 127.94 (OCO$\underline{C}_6H_5$), 97.27 (C-1^{I-VIII}), 77.36 (C-4^{I-VIII}), 71.79 (C-3^{I-VIII}, C-2^{I-VIII}), 70.35 (C-5^{I-VIII}), 63.32 (C-6^{I-VIII}), similar to lit[137];

FT-IR: 3067w, 2951w (ν_{C-H}), 1726s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1314m, 1265s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1175m, 1094s, 1069s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{216}H_{176}O_{64}$: 1915.5636, found 1915.5612.

III. Voie Acétolyse :



2 ratio α/β = 9:1

1^{I},4^{VII}-di-*O*-acetyl-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 2.

Dried 1b (15.38 g, 4.63 mmol, 1 eq) was dissolved in acetic anhydride (290 mL) under inert atmosphere. The mixture was cooled down to 0 °C before addition of $HClO_4$ 70% (4mL, 46.3 mmol, 10 eq). After stirring for 42h at 0 °C, the reaction mixture was warmed up at r.t. for 4h. The mixture is then cooled and neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (200 mL). The solvent was evaporated, the resulting residue was diluted in dichloromethane (200 mL) and washed twice with water (200 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 4 to afford 2 (10.47 g, 66% yield), as a white foam.

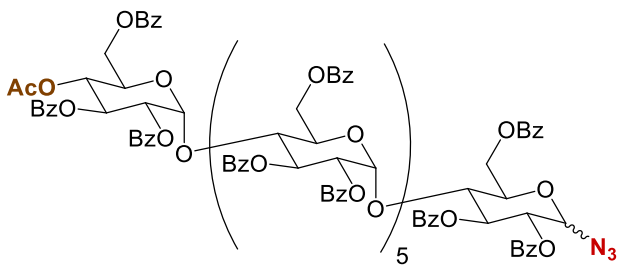
ratio α/β = 9:1;
R_f = 0.31 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +67.6 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{17}$ = +67 (c = 0.47 g.dL^{-1}, $CHCl_3$) in lit[137];

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 – 7.02 (m, 105 H_{Ph}), 6.51 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.9H, H-1α^{I}), 6.03 – 5.86 (m, 7.1 H, H-1β^{I}, H-3^{I-VII}), 5.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-1^{VII}), 5.60 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 5.39 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-4^{VII}), 5.22 – 5.17 (m, 1,9 H, H-2α^{I}, H-2^{VII}), 5.09 – 5.01 (m, 5.1 H, H-2β^{I}, H-2^{II-VI}), 4.98 – 4.89 (m, 2 H, 2 H-6), 4.80 – 4.68 (m, 3 H, 3 H-6), 4.58 – 4.21 (m, 21 H, H-4^{I-VI}, H-5^{I-VI}, 9 H-6), 4.15 – 4.12 (m, 1 H, H-5^{VII}), 2.21 (s, 2.7 H, C1α^{I}-OCOC*H*$_3$), 2.00 (s, 0.3 H, C1β^{I}-OCOC*H*$_3$), 1.86 (s, 3 H, C4^{VII}-OCOC*H*$_3$), similar with lit[137];

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.35 (C4^{VII}-O*C*OCH$_3$), 169.25 (C1β^{I}-O*C*OCH$_3$), 169.05 (C1α^{I}-O*C*OCH$_3$), 165.98, 165.92, 165.88, 165.85, 165.81, 165.63, 165.57, 165.51, 165.47, 164.93, 164.88, 164.77, 164.67, 164.59 (O*C*OC$_6$H$_5$), 133.49, 133.39, 133.19, 133.11, 132.92, 130.21, 130.12, 129.88, 129.62, 128.80, 128.71, 128.51, 128.38, 128.26, 127.97 (OCO*C*$_6$H$_5$), 97.17, 96.97, 96.90, 96.76 (C-1^{II-VII}), 91.77 (C-1β^{I}), 89.18 (C-1α^{I}), 73.81, 73.49, 73.44, 73.35, 73.25 (C-4^{I-VI}), 72.15, 72.02, 71.93, 71.66, 71.22, 70.98, 70.89, 70.66, 70.35, 70.27, 70.18, 70.00, 69.93 (C-3^{I-VII}, C-2^{I-VII}, C-5^{I-VI}), 69.05 (C-5^{VII}), 68.24 (C-4^{VII}), 62.83, 62.57, 62.36, 62.22, 61.90 (C-6^{I-VII}), 21.14 (C1α^{I}-OCO*C*H$_3$), 20.93 (C1β^{I}-OCO*C*H$_3$), 20.62 (C4^{VII}-OCO*C*H$_3$) , similar to lit[137];

FT-IR: 3067w, 2970w (ν_{C-H}), 1727s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1267s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1175m, 1094s, 1069s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{193}H_{160}O_{59}$: 1729.5137, found 1729.5134.



3 ratio α/β = 1:9

4^{VII}-*O*-acetyl-1^{I}-azido-1^{I}-deoxy-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 3.

To a solution of 2 (5 g, 1.46 mmol, 1 eq) in dry dichloromethane (10 mL) at room temperature were added trimethylsilyl azide (1.55 mL, 11.68 mmol, 8 eq) and trimethylsilyl triflate (0.13 mL, 0.73 mmol, 0.5 eq). The reaction mixture was stirred at 40 °C under argon for 96h. The solution was then neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 4 to afford **3** (3.03 g, 61% yield), as a white foam.

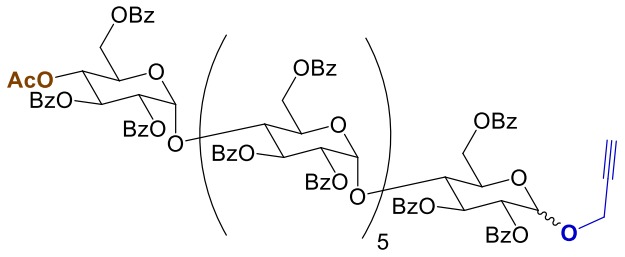
ratio α/β = 1:9;
R_f = 0.36 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +58.1 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 – 7.02 (m, 105 H_{Ph}), 5.97 – 5.82 (m, 6.1 H, H-3α^{I}, H-3^{II-VII}), 5.76 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.1 H, H-1α^{I}), 5.68 (m, 1.9 H, H-3β^{I}, H-1^{VII}), 5.60 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 5.39 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-4^{VII}), 5.22 – 5.17 (m, 1,9 H, H-2β^{I}, H-2^{VII}), 5.08 – 4.99 (m, 6.1 H, H-2α^{I}, H-2^{II-VI}, 1 H-6), 4.90 – 4.86 (m, 1.9 H, H-1β^{I}, 1 H-6), 4.80 – 4.68 (m, 3 H, 3 H-6), 4.58 – 4.21 (m, 20 H, H-4^{I-VI}, H-5^{II-VI}, 9 H-6), 4.14 – 4.12 (m, 2 H, H-5^{I}, H-5^{VII}), 1.85 (s, 3 H, C4^{VII}-OCOC*H*$_3$);

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.36 (C4^{VII}-O*C*OCH$_3$), 165.97, 165.83, 165.65, 165.50, 165.22, 164.94, 164.74 (O*C*OC$_6$H$_5$), 133.48, 133.38, 133.18, 133.13, 132.90, 130.17, 130.10, 129.86, 129.62, 129.42, 129.20, 128.82, 128.71, 128.51, 128.38, 128.20, 127.98 (OCO*C*$_6$H$_5$), 96.97, 96.90, 96.85, 96.81, 96.75, 96.50 (C-1^{II-VII}), 87.81 (C-1β^{I}), 85.03 (C-1α^{I}), 75.26 (C-5^{I}), 74.77 (C-3β^{I}), 73.97, 73.43, 73.13, 71.97, 71.82, 71.66, 71.02, 70.89, 70.69, 70.45, 70.29, 70.14, 69.94 (C-4^{I-VI}, C-3α^{I}, C-3^{II-VII}, C-2^{I-VII}, C-5^{II-VI}), 69.06 (C-5^{VII}), 68.27 (C-4^{VII}), 62.87, 62.69, 62.40, 62.27, 62.20, 61.94, 61.93 (C-6^{I-VII}), 20.61 (C4^{VII}-OCO*C*H$_3$);

FT-IR: 3067w, 2961w (ν_{C-H}), 2118m ($\nu_{N=N=N}$), 1726s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1268s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1177m, 1094s, 1069s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]$^+$ calcd for $C_{191}H_{157}O_{57}N_3$: 3426.9377, found 3426.9365.



7 ratio α/β = 1:9

4^{VII}-*O*-acetyl-1^{I}-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 7.

To a solution of **2** (5 g, 1.46 mmol, 1 eq) in dry dichloromethane (60 mL) at room temperature were added propargyl alcohol (0,10 mL, 1.75 mmol, 1,2 eq) and trimethylsilyl triflate (0.04 mL, 0.22 mmol, 0.15 eq). The reaction mixture was stirred at 25 °C under argon for 48h. The solution was then neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 4 to afford **7** (2.46 g, 49,2% yield), as a white foam.

ratio α/β = 1:9;
R_f = 0.31 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +59.0 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 – 7.02 (m, 105 H_{Ph}), 5.96 – 5.83 (m, 6.1 H, H-3α^{I}, H-3^{II-VII}), 5.67 (m, 2 H, H-1α^{I}, H-3β^{I}, H-1^{VII}), 5.59 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 5.38 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-4^{VII}), 5.27 (m, 0.9 H, H-2β^{I}), 5.18 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1 H, H-2^{VII}), 5.08 – 5.00 (m, 6.1 H, H-2α^{I}, H-2^{II-VI}, 1 H-6), 4.99 – 4.95 (m, 1.9 H, H-1β^{I}, 1 H-6), 4.88 – 4.68 (m, 4 H, 4 H-6), 4.57 – 4.20 (m, 21 H, H-4^{I-VI}, H-5^{II-VI}, 8 H-6, C*H*$_2$-C≡CH), 4.14 – 4.11 (m, 2 H, H-5^{I}, H-5^{VII}), 2.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.9 H, C1β^{I}-O-CH$_2$-C≡C*H*), 2.33 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.1 H, C1α^{I}-O-CH$_2$-C≡C*H*), 1.85 (s, 3 H, C4^{VII}-OCOC*H*$_3$);

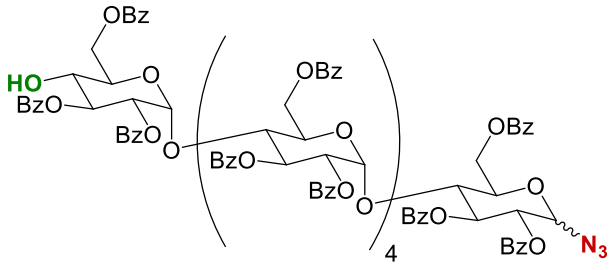
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.37 (C4^{VII}-O*C*OCH$_3$), 165.87, 165.50, 165.37, 165.05, 164.67 (O*C*OC$_6$H$_5$), 133.50, 133.20, 132.92, 130.09, 129.87, 129.64, 128.81, 128.52, 128.20, 127.98 (OCO*C*$_6$H$_5$), 97.80 (C-1β^{I}), 96.99, 96.95, 96.90, 96.78, 96.51 (C-1^{II-VII}), 94.34 (C-1α^{I}), 78.29 (*C*≡CH), 75.66 (C≡*C*H), 75.19 (C-5^{I}), 73.90 (C-3β^{I}), 73.49, 73.27, 72.23, 71.96, 71.74, 70.99, 70.90, 70.69, 70.28, 69.95 (C-4^{I-VI}, C-3α^{I}, C-3^{II-VII}, C-2^{I-VII}, C-5^{II-VI}), 69.06 (C-5^{VII}), 68.26 (C-4^{VII}), 62.91, 62.84, 62.38, 62.26, 61.91 (C-6^{I-VII}), 55.79 (*C*H$_2$-C≡CH), 20.63 (C4^{VII}-OCO*C*H$_3$);

FT-IR: 3061w, 2943w (ν_{C-H}), 1725s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1602m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1267s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1177m, 1093s, 1069s, 1026s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + NH_4]^+$ calcd for $C_{194}H_{160}O_{58}$: 3434.9909, found 3435.0006.

IV. Ouverture/fonctionnalisation one-pot

IV.1. Ouverture azide



4a ratio α/β = 1:9

1^{I}-azido-1^{I}-deoxy-2^{I-VI},3^{I-VI},6^{I-VI}-octadeca-*O*-benzoyl-maltohexaose 4a.

Dried **1a** (1.8 g, 0.63 mmol, 1 eq) and dried NaN_3 (247 mg, 3.79 mmol, 6 eq) were dissolved in dried dichloromethane (11 mL) under argon, then cooled in an ice bath. Tf_2O (0.26 mL, 1.58 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.17 mL, 3.16 mmol, 5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C then 2h at 23 °C. When byproducts started to appear, the mixture was cooled in an ice bath and neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (20 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (50 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 3, to afford **4a** (510 mg, 28% yield) as a white foam. Remaining **1a** (670 mg) can be used in another reaction.

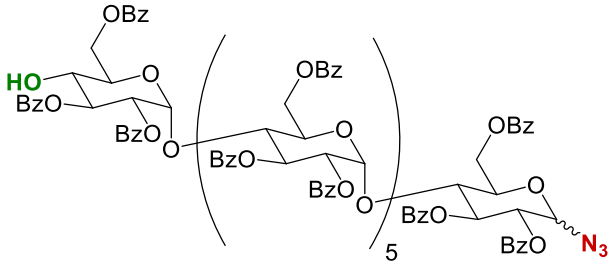
ratio α/β = 1:9;
R_f = 0.40 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{20}$ = +4.6 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 – 7.04 (m, 90 H_{Ph}), 5.97 – 5.82 (m, 4.1 H, H-3α^{I}, H-3^{II-V}), 5.76 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.1 H, H-1α^{I}), 5.68 (m, 1.9 H, H-3β^{I}, H-3^{VI}), 5.62 – 5.58 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 5.23 – 5.18 (m, 1,9 H, H-2β^{I}, H-2^{VI}), 5.09 – 4.98 (m, 5.1 H, H-2α^{I}, H-2^{II-V}, 1 H-6), 4.88 – 4.81 (m, 2 H, 2 H-6), 4.72 – 4.63 (m, 2.9 H, H-1β^{I}, 2 H-6), 4.54 – 4.19 (m, 16 H, H-4^{I-V}, H-5^{II-V}, 7 H-6), 4.12 (dq, *J* = 9.3, 2.4, 1.2 Hz, 1 H, H-5^{I}), 3.96 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-5^{VI}), 3.78 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-4^{VI});

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 167.20, 166.77, 165.85, 165.54, 165.41, 165.22, 164.93, 164.72 (O<u>C</u>OC_6H_5), 133.56, 133.32, 133.05, 132.96, 130.15, 130.10, 129.92, 129.62, 128.79, 128.51, 128.34, 128.02 (OCO<u>C_6</u>H_5), 97.20, 97.01, 96.79, 96.60, 96.53 (C-1^{II-VI}), 87.83 (C-1β^{I}), 86.54 (C-1α^{I}), 75.27 (C-5^{I}), 74.78 (C-3β^{I}), 73.90, 73.50, 73.11, 73.01 (C-3^{VI}, C-4^{I-V}), 71.93, 71.82 (C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-V}, C-5^{VI}), 70.99, 70.45 (C-2α^{I}, C-2^{II-V}), 70.25, 70.12 (C-2^{VI}, C-5^{II-V}), 69.43 (C-4^{VI}), 62.75, 62.71, 62.50 (C-6^{I-VI});

FT-IR: 2990w, 2943w (ν_{C-H}), 2122w ($\nu_{N=N=N}$), 1719s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1454m (ν_{C-H}), 1316m, 1281s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1178m, 1094s, 1074s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{162}H_{133}O_{48}N_3$: calc. 1461.9373, found 1461.9363.



4b ratio α/β = 3:7

1^{I}-azido-1^{I}-deoxy-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 4b.

Dried **1b** (5.00 g, 1.51 mmol, 1 eq) and dried NaN_3 (587 mg, 9.03 mmol, 6 eq) were dissolved in dried dichloromethane (30 mL) under argon, then cooled in an ice bath. Tf_2O (0.62 mL, 3.76 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.40 mL, 7.52 mmol, 5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C then 2h30 at 23 °C. When byproducts started to appear, the mixture was cooled in an ice bath and neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (100 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1 then Profile 2 to afford **4b** (2.45 g, 48% yield) as a white foam. Remaining **1b** (1.92 g) can be used in another reaction.

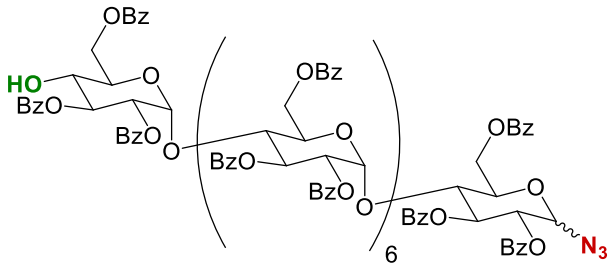
ratio α/β = 3:7;
R_f = 0.39 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +45.4 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 – 7.10 (m, 105 H_{Ph}), 5.97 – 5.81 (m, 5.4 H, H-3α^{I}, H-3^{II-VI}), 5.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.4 H, H-1α^{I}), 5.66 (m, 1.6 H, H-3β^{I}, H-3^{VII}), 5.60 (m, 6 H, H-1^{II-VII}), 5.23 – 5.19 (m, 1,6 H, H-2β^{I}, H-2^{VII}), 5.09 – 4.97 (m, 6.4 H, H-2α^{I}, H-2^{II-VI}, 1 H-6), 4.90 – 4.85 (m, 1.6 H, H-1β^{I}, 1 H-6), 4.78 – 4.62 (m, 4 H, 4 H-6), 4.53 – 4.19 (m, 19 H, H-4^{I-VI}, H-5^{II-VI}, 8 H-6), 4.15 – 4.10 (m, 1 H, H-5^{I}), 3.93 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-5^{VII}), 3.76 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-4^{VII});

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.20, 166.78, 165.85, 165.50, 164.71 (O$\underline{C}$OC_6H_5), 133.48, 133.05, 130.11, 129.93, 129.63, 128.81, 128.52, 128.29, 128.02 (OCO$\underline{C_6}H_5$), 97.17, 97.05, 96.88, 96.78, 96.63, 96.57 (C-1^{II-VII}), 87.82 (C-1β^{I}), 84.97 (C-1α^{I}), 75.27 (C-5^{I}), 74.77 (C-3β^{I}), 73.50, 73.37 (C-3^{VII}, C-4^{I-VI}), 71.97, 71.96, 71.82 (C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-VI}, C-5^{VII}), 70.87 (C-2α^{I}, C-2^{II-VI}), 70.20 (C-2^{VII}, C-5^{II-VI}), 69.41 (C-4^{VII}), 62.70 (C-6^{VII}), 62.46, 62.27 (C-6^{I-VI});

FT-IR: 3065w, 2947w (ν_{C-H}), 2120m ($\nu_{N=N=N}$), 1726s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1267s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1176m, 1094s, 1069s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + NH_4]^+$ calcd for $C_{189}H_{155}O_{56}N_3$: 3379.9717, found 3379.9822.



4c ratio α/β = 3:7

1^{I}-azido-1^{I}-deoxy-2^{I-VIII},3^{I-VIII},6^{I-VIII}-tetracosa-*O*-benzoyl-maltooctaose 4c.

Dried **1c** (500 mg, 0.13 mmol, 1 eq) and dried NaN_3 (51 mg, 0.79 mmol, 6 eq) were dissolved in dried dichloromethane (3 mL) under argon, then cooled in an ice bath. Tf_2O (0.05 mL, 0.33 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.04 mL, 0.66 mmol, 5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C then 1h30 at 23 °C. When byproducts started to appear, the mixture was cooled in an ice bath and neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (10 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1' then Profile 2' to afford **4c** (79 mg, 16% yield) as a white foam.

ratio α/β = 3:7;
R_f = 0.3 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{20}$ = +3.5 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

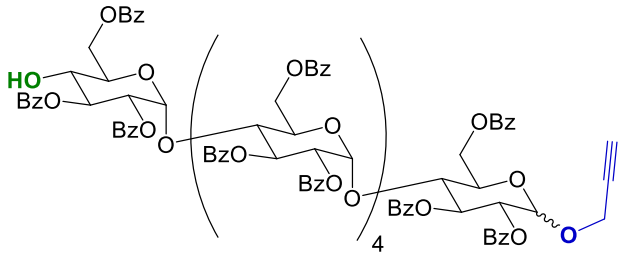
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 – 7.03 (m, 120 H_{Ph}), 5.96 – 5.83 (m, 6.3 H, H-3α^{I}, H-3^{II-VII}), 5.76 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.3 H, H-1α^{I}), 5.68 (m, 1.7 H, H-3β^{I}, H-3^{VIII}), 5.61 – 5.58 (m, 7 H, H-1$^{II-VIII}$), 5.23 – 5.18 (m, 1.7 H, H-2β^{I}, H-2^{VIII}), 5.08 – 4.99 (m, 7.3 H, H-2α^{I}, H-2^{II-VII}, 1 H-6), 4.90 – 4.86 (m, 2.7 H, H-1β^{I}, 2 H-6), 4.83 – 4.62 (m, 5 H, 5 H-6), 4.54 – 4.17 (m, 21 H, H-4^{I-VII}, H-5^{II-VII}, 8 H-6), 4.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, H-5^{I}), 3.94 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-5^{VIII}), 3.78 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-4^{VIII});

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 167.17, 166.75, 165.95, 165.85, 165.63, 165.50, 165.40, 165.22, 164.71, 164.60 (O<u>*C*</u>OC_6H_5), 133.47, 133.32, 133.02, 133.01, 130.10, 130.09, 130.02, 129.91, 129.81, 129.81, 129.62, 128.80, 128.69, 128.50, 128.27, 128.01, 128.00 (OCO<u>*C*$_6$</u>H_5), 97.14, 97.10, 96.99, 96.87, 96.79, 96.59, 96.53 (C-1$^{II-VIII}$), 87.80 (C-1β^{I}), 86.08 (C-1α^{I}), 75.25 (C-5^{I}), 74.74 (C-3β^{I}), 73.96, 73.56, 73.45, 73.34, 73.11, 72.87 (C-3^{VIII}, C-4^{I-VII}), 72.06, 71.96 (C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-VII}, C-5^{VIII}), 71.01, 70.83 (C-2α^{I}, C-2^{II-VII}), 70.46, 70.31, 70.11, 69.96 (C-2^{VIII}, C-5^{II-VII}), 69.39 (C-4^{VIII}), 62.85, 62.72, 62.67, 62.47, 62.24, 62.16 (C-6^{I-VIII});

FT-IR: 2988w, 2941w (ν_{C-H}), 2120m ($\nu_{N=N=N}$), 1721s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1605m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1454m (ν_{C-H}), 1315m, 1278s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1175m, 1094s, 1074s, 1029s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{216}H_{177}O_{64}N_3$: calc. 1936.0687, found 1936.0731.

IV.2. Ouverture propargyle



8a ratio α/β = 1:9

1^{I}-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-2^{I-VI},3^{I-VI},6^{I-VI}-octadeca-*O*-benzoyl-maltohexaose 8a.

Dried **1a** (500 mg, 0.18 mmol, 1 eq) was dissolved in dried dichloromethane (3 mL) under argon, then cooled to 0 °C. Tf_2O (0.07 mL, 0.44 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.02 mL, 0.44 mmol, 2.5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C before addition of propargyl alcohol (0.06 mL, 1.05 mmol, 6 eq) then stirred 18h at 0 °C. When reaction stopped without appearance of byproducts, the mixture was neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (10 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1' then Profile 2' to afford **8a** (98 mg, 18% yield) as a white foam.

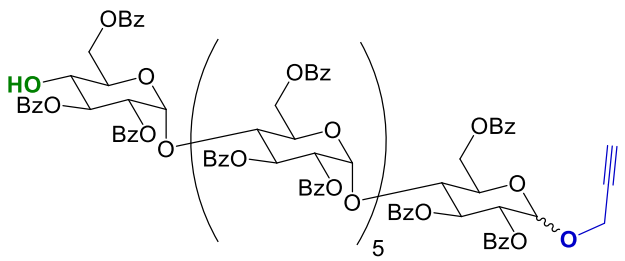
ratio α/β = 1:9;
R_f = 0.34 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{20}$ = +4.6 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 – 7.03 (m, 90 H_{Ph}), 5.97 – 5.83 (m, 4.1 H, H-3α^{I}, H-3^{II-V}), 5.67 (t, *J* = 8.8 Hz, 1.9 H, H-3β^{I}, H-3^{VI}), 5.66 – 5.57 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 5.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.1 H, H-1α^{I}), 5.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 0.9 H, H-2β^{I}), 5.21 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1 H, H-2^{VI}), 5.09 – 4.98 (m, 7 H, H-1β^{I}, H-2α^{I}, H-2^{II-V}, 2 H-6), 4.86 – 4.80 (m, 2 H, 2 H-6), 4.71 – 4.62 (m, 3 H, 3 H-6), 4.53 – 4.18 (m, 16 H, H-4^{I-V}, H-5^{II-V}, 5 H-6, C*H*$_2$-C≡CH), 4.09 (ddd, *J* = 9.4, 4.3, 2.6 Hz, 1 H, H-5^{I}), 3.95 (dt, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1 H, H-5^{VI}), 3.78 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-4^{VI}), 2.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.9 H, C1β^{I}-O-CH$_2$-C≡C*H*), 2.36 (s, 0.1 H, C1α^{I}-O-CH$_2$-C≡C*H*);

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 166.13, 165.94, 165.63, 165.53, 165.37, 165.06, 164.72 (O*C*OC$_6$H$_5$), 133.47, 133.33, 133.23, 133.11, 132.96, 130.14, 130.10, 129.91, 129.61, 128.80, 128.70, 128.51, 128.24, 128.10, 128.03 (OCO*C$_6$*H$_5$), 97.79 (C-1β^{I}), 97.20, 97.10, 97.02, 96.77, 96.60 (C-1^{II-VI}), 94.67 (C-1α^{I}), 78.27 (*C*≡CH), 75.67 (C≡*C*H), 75.19 (C-3β^{I}), 73.91, 73.86, 73.72, 73.50, 73.40, 72.94 (C-3^{VI}, C-4^{I-VI}, C-5^{I}), 72.21, 72.04, 71.98, 71.91, 71.73 (C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-V}, C-5^{VI}), 71.02, 70.93 (C-2α^{I}, C-2^{II-V}), 70.26, 70.11, 70.00 (C-2^{VI}, C-5^{II-V}), 69.39 (C-4^{VI}), 62.89, 62.73, 62.68, 62.51, 62.35 (C-6^{I-VI}),55.79 (*C*H$_2$-C≡CH);

FT-IR: 2988w, 2941w (ν_{C-H}), 1720s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1605m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1454m (ν_{C-H}), 1317m, 1278s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1178m, 1095s, 1074s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{165}H_{136}O_{49}$: 1468.4419, found 1468.4440.



8b ratio α/β = 1:9

1^{I}-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 8b.

Dried **1b** (5.00 g, 1.51 mmol, 1 eq) was dissolved in dried dichloromethane (30 mL) under argon, then cooled to 0 °C. Tf_2O (0.62 mL, 3.76 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.20 mL, 3.76 mmol, 2.5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C before addition of propargyl alcohol (0.53 mL, 9.03 mmol, 6 eq) then stirred 18h at 0 °C. When reaction stopped without appearance of byproducts, the mixture was neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (100 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1 then Profile 2 to afford **8b** (1.92 g, 38% yield) as a white foam. Remaining **1b** (2.46 g) can be used in another reaction.

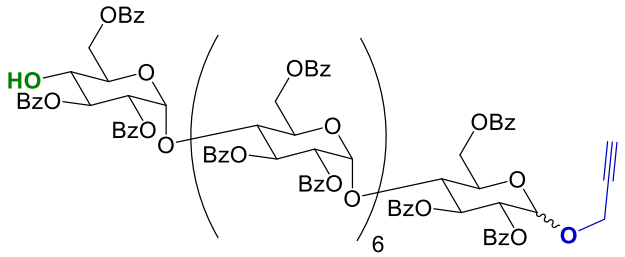
ratio α/β = 1:9;
R_f = 0.31 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +48.1 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 – 7.03 (m, 105 H_{Ph}), 5.98 – 5.84 (m, 5.1 H, H-3α^{I}, H-3^{II-VI}), 5.68 (t, *J* = 9.3 Hz, 1.9 H, H-3β^{I}, H-3^{VII}), 5.62 – 5.58 (m, 6 H, H-1^{II-VII}), 5.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 0.1 H, H-1α^{I}), 5.28 (dd, *J* = 8.9, 7.5 Hz, 0.9 H, H-2β^{I}), 5.22 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1 H, H-2^{VII}), 5.10 – 4.96 (m, 7 H, H-1β^{I}, H-2α^{I}, H-2^{II-VI}, 1 H-6), 4.87 (dt, *J* = 12.7, 2.3 Hz, 2 H, 2 H-6), 4.78 – 4.62 (m, 4 H, 4 H-6), 4.54 – 4.18 (m, 20 H, H-4^{I-VI}, H-5^{II-VI}, 7 H-6, C*H*$_2$-C≡CH), 4.11 – 4.09 (m, 1 H, H-5^{I}), 3.96 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-5^{VII}), 3.78 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-4^{VII}), 2.39 (t, *J* = 2.3 Hz, 0.9 H, C1β^{I}-O-CH$_2$-C≡C*H*), 2.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.1 H, C1α^{I}-O-CH$_2$-C≡C*H*);

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.18, 166.76, 166.01, 165.94, 165.85, 165.64, 165.51, 165.42, 165.36, 165.04, 164.71, 164.66 (O*C*OC$_6$H$_5$), 133.47, 133.33, 133.10, 132.93, 130.14, 130.10, 130.02, 129.97, 129.93, 129.90, 129.84, 129.71, 129.63, 128.80, 128.69, 128.51, 128.41, 128.33, 128.28, 128.24, 128.10, 128.02, 127.96 (OCO*C*$_6$H$_5$), 97.80 (C-1β^{I}), 97.16, 97.02, 96.80, 96.76, 96.58, 96.50 (C-1^{II-VII}), 94.60 (C-1α^{I}), 78.28 (*C*≡CH), 75.65 (C≡*C*H), 75.19 (C-3β^{I}), 73.91, 73.61, 73.46, 73.35, 72.93 (C-3^{VII}, C-4^{I-VI}, C-5^{I}), 72.23, 71.99, 71.90, 71.73 (C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-VI}, C-5^{VII}), 70.95 (C-2α^{I}, C-2^{II-VI}), 70.33, 70.22, 70.10, 70.00 (C-2^{VII}, C-5^{II-VI}), 69.39 (C-4^{VII}), 62.92, 62.72, 62.48, 62.26 (C-6^{I-VII}), 55.79 (*C*H$_2$-C≡CH);

FT-IR: 3061w, 2943w (ν_{C-H}), 1725s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1601m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1267s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1177m, 1093s, 1069s, 1026s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + NH_4]^+$ calcd for $C_{192}H_{158}O_{57}$: 3392.9810, found 3392.9875.



8c ratio α/β = 2:8

1^{I}-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-2^{I-VIII},3^{I-VIII},6^{I-VIII}-tetracosa-*O*-benzoyl-maltooctaose 8c.

Dried **1c** (500 mg, 0.13 mmol, 1 eq) was dissolved in dried dichloromethane (3 mL) under argon, then cooled to 0 °C. Tf_2O (0.05 mL, 0.33 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.02 mL, 0.33 mmol, 2.5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C before addition of propargyl alcohol (0.05 mL, 0.79 mmol, 6 eq) then stirred 18h at 0 °C. When reaction stopped without appearance of byproducts, the mixture was neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (10 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1' then Profile 2' to afford **8c** (75 mg, 14% yield) as a white foam.

ratio α/β = 2:8;
R_f = 0.24 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{20}$ = +4.6 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

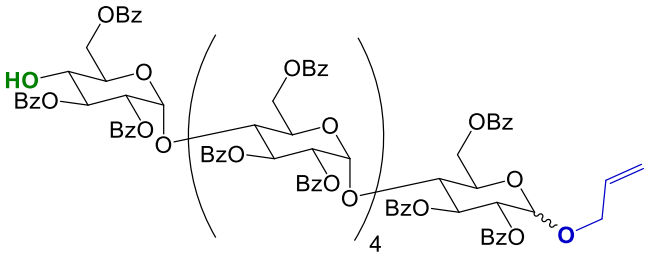
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 – 7.05 (m, 120 H_{Ph}), 6.00 – 5.87 (m, 6.1 H, H-3α^{I}, H-3^{II-VII}), 5.73 – 5.70 (m, 1.9 H, H-3β^{I}, H-3^{VIII}), 5.64 – 5.61 (m, 7 H, H-1$^{II-VIII}$), 5.47 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.1 H, H-1α^{I}), 5.31 (t, *J* = 8.3 Hz, 0.9 H, H-2β^{I}), 5.24 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1 H, H-2^{VIII}), 5.12 – 4.99 (m, 8 H, H-1β^{I}, H-2α^{I}, H-2^{II-VII}, 1 H-6), 4.91 – 4.65 (m, 7 H, 7 H-6), 4.55 – 4.20 (m, 23 H, H-4^{I-VII}, H-5^{II-VII}, 8 H-6, C*H*$_2$-C≡CH), 4.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-5^{I}), 3.98 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-5^{VIII}), 3.81 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4^{VIII}), 2.41 (t, *J* = 2.3 Hz, 0.8H, C1β^{I}-O-CH$_2$-C≡C*H*), 2.36 (t, *J* = 2.3 Hz, 0.2H, C1α^{I}-O-CH$_2$-C≡C*H*);

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 167.10, 166.69, 165.96, 165.91, 165.81, 165.44, 164.67, 164.54 (O*C*OC$_6$H$_5$), 133.43, 133.28, 133.06, 132.89, 130.08, 129.85, 129.56, 128.75, 128.45, 128.19, 127.97 (OCO*C*$_6$H$_5$), 97.74 (C-1β^{I}), 97.10, 96.95, 96.78, 96.73, 96.52, 96.41 (C-1$^{II-VIII}$), 94.46 (C-1α^{I}), 78.21 (*C*≡CH), 75.65 (C≡*C*H), 75.15 (C-3β^{I}), 73.89, 73.51, 73.38, 73.28, 72.83 (C-3^{VIII}, C-4^{I-VII}, C-5^{I}), 72.18, 71.93, 71.85, 71.67 (C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-VII}, C-5^{VIII}), 70.91 (C-2α^{I}, C-2^{II-VII}), 70.78, 70.21, 70.04, 69.92 (C-2^{VIII}, C-5^{II-VII}), 69.33 (C-4^{VIII}), 62.85, 62.68, 62.63, 62.40, 62.19, 62.12 (C-6^{I-VIII}), 55.74 (*C*H$_2$-C≡CH);

FT-IR: 3065w, 2936w (ν_{C-H}), 1726s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1278s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1176m, 1094s, 1069s, 1026s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{219}H_{180}O_{65}$: 1942.5734, found 1942.5802.

IV.3. Ouverture allyle



11a ratio α/β = 7:3

1^{I}-*O*-(prop-2-en-1-yl)-2^{I-VI},3^{I-VI},6^{I-VI}-octadeca-*O*-benzoyl-maltohexaaose 11a.

Dried **1a** (5.00 g, 1.76 mmol, 1 eq) was dissolved in dried dichloromethane (30 mL) under argon, then cooled to 0 °C. Tf_2O (0.73 mL, 4.39 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.23 mL, 4.39 mmol, 2.5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C before addition of allyl alcohol (0.72 mL, 10.54 mmol, 6 eq) then stirred 18h at 0 °C. The mixture was neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (100 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1 then Profile 2 to afford **11a** (615 mg, 12% yield) as a white foam.

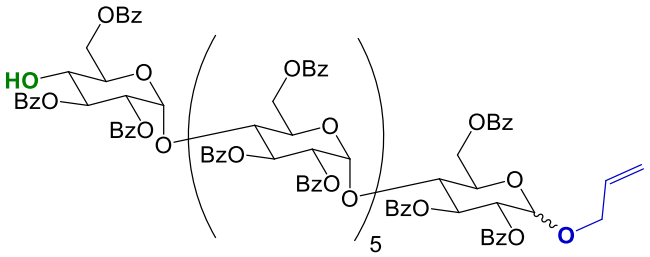
ratio α/β = 7:3;
R_f = 0.31 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +55.7 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 – 7.03 (m, 90 H_{Ph}), 6.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 0.7 H, H-3α^{I}), 5.97 – 5.82 (m, 5 H, H-3^{II-V}, C*H*=CH_2), 5.69 (t, *J* = 9.8 Hz, 1.3 H, H-3β^{I}, H-3^{VI}), 5.62 – 5.58 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 5.28 – 5.25 (m, 1.3 H, H-2β^{I}, 1 C*H*$_2$=CH), 5.25 (d, *J* = 3.3 Hz, 0.7 H, H-1α^{I}), 5.22 (dd, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1 H, H-2^{VI}), 5.14 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1 H, 1 C*H*$_2$=CH), 5.10 – 5.01 (m, 4.7 H, H-2α^{I}, H-2^{II-V}), 4.95 – 4.83 (m, 3 H, 3 H-6), 4.75 – 4.63 (m, 3.3 H, H-1β^{I}, 3 H-6), 4.53 – 4.18 (m, 17 H, H-4^{I-V}, H-5^{I-V}, 6 H-6, 1 C*H*$_2$-CH=CH_2), 4.06 (m, 1 H, 1 C*H*$_2$-CH=CH_2), 3.96 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-5^{VI}), 3.79 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4^{VI});

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 167.16, 166.74, 165.86, 165.49, 164.71 (O*C*OC_6H_5), 133.46 (OCO*C*$_6H_5$), 133.30 (*C*H=CH_2), 133.05, 132.93, 130.14, 130.09, 129.90, 129.62, 128.77, 128.50, 128.32, 127.96 (OCO*C*$_6H_5$), 118.10 (CH=*C*H$_2$), 99.27 (C-1β^{I}), 97.16, 96.98, 96.77, 96.68, 96.56 (C-1^{II-VI}), 94.96 (C-1α^{I}), 75.24 (C-3β^{I}), 73.98, 73.38 (C-3^{VI}, C-4^{I-V}), 72.91, 72.58, 72.00 (C-2α^{I}, C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-V}, C-5^{VI}), 70.97, 70.27, 70.10 (C-2^{II-VI}, C-5^{II-V}), 69.41 (C-4^{VI}), 68.94 (*C*H$_2$-CH=CH_2), 68.82 (C-5^{I}), 63.03, 62.74, 62.48, 62.29 (C-6^{I-VI});

FT-IR: 3069w, 2945w (ν_{C-H}), 1724s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1269s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1175m, 1094s, 1069s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{165}H_{138}O_{49}$: 1469.4497, found 1469.4528.



11b ratio α/β = 7:3

1^{I}-*O*-(prop-2-en-1-yl)-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 11b.

Dried **1b** (5.00 g, 1.51 mmol, 1 eq) was dissolved in dried dichloromethane (30 mL) under argon, then cooled to 0 °C. Tf_2O (0.62 mL, 3.76 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.20 mL, 3.76 mmol, 2.5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C before addition of allyl alcohol (0.61 mL, 9.03 mmol, 6 eq) then stirred 18h at 0 °C. The mixture was neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (100 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1 then Profile 2 to afford 11b (837 mg, 16% yield) as a white foam.

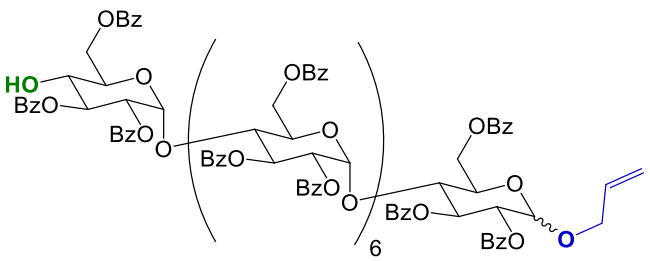
ratio α/β = 7:3;
R_f = 0.37 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +60.9 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 – 7.04 (m, 105 H_{Ph}), 6.05 (t, *J* = 9.1 Hz, 0.7 H, H-3α^{I}), 5.97 – 5.84 (m, 6 H, H-3^{II-VI}, C*H*=CH_2), 5.69 (t, *J* = 9.7 Hz, 1.3 H, H-3β^{I}, H-3^{VII}), 5.62 – 5.58 (m, 6 H, H-1^{II-VII}), 5.29 – 5.25 (m, 1.3 H, H-2β^{I}, 1 C*H*$_2$=CH), 5.25 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.7 H, H-1α^{I}), 5.22 (dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1 H, H-2^{VII}), 5.14 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1 H, 1 C*H*$_2$=CH), 5.10 – 5.02 (m, 5.7 H, H-2α^{I}, H-2^{II-VI}), 4.95 – 4.87 (m, 2 H, 2 H-6), 4.82 – 4.63 (m, 5.3 H, H-1β^{I}, 5 H-6), 4.54 – 4.19 (m, 20 H, H-4^{I-VI}, H-5^{I-VI}, 7 H-6, 1 C*H*$_2$-CH=CH_2), 4.07 (m, 1 H, 1 C*H*$_2$-CH=CH_2), 3.97 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-5^{VI}), 3.79 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4^{VI});

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 167.16, 166.08, 165.97, 165.84, 165.62, 165.52, 165.47, 164.87, 164.71 (O*C*OC_6H_5), 133.45 (OCO*C*$_6H_5$), 133.30 (*C*H=CH_2), 132.93, 130.13, 130.08, 129.90, 129.60, 128.77, 128.49, 128.32, 128.23, 128.02 (OCO*C*$_6H_5$), 118.10 (CH=*C*H$_2$), 99.26 (C-1β^{I}), 97.18, 97.05, 96.94, 96.73, 96.66, 96.57 (C-1^{II-VII}), 94.96 (C-1α^{I}), 75.23 (C-3β^{I}), 73.93, 73.45 (C-3^{VII}, C-4^{I-VI}), 72.97, 72.57, 72.53, 71.90 (C-2α^{I}, C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-VI}, C-5^{VII}), 70.97, 70.12, 69.88 (C-2^{II-VII}, C-5^{II-VI}), 69.41 (C-4^{VII}), 68.94 (*C*H$_2$-CH=CH_2), 68.81 (C-5^{I}), 63.02, 62.74, 62.50, 62.36 (C-6^{I-VII});

FT-IR: 2968w (ν_{C-H}), 1724s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1584m ($\nu_{C=C}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1269s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1175m, 1094s, 1070s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{192}H_{160}O_{57}$: 1706.5155, found 1706.5222.



11c ratio α/β = 9:1

1^{I}-*O*-(prop-2-en-1-yl)-2^{I-VIII},3^{I-VIII},6^{I-VIII}-tetracosa-*O*-benzoyl-maltooctaose 11c.

Dried **1c** (5.00 g, 1.32 mmol, 1 eq) was dissolved in dried dichloromethane (30 mL) under argon, then cooled to 0 °C. Tf_2O (0.55 mL, 3.29 mmol, 2.5 eq) then H_2SO_4 (0.17 mL, 3.29 mmol, 2.5 eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred for 1h at 0 °C before addition of allyl alcohol (0.54 mL, 7.90 mmol, 6 eq) then stirred 18h at 0 °C. The mixture was neutralized by a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate (100 mL), separated from aqueous layer, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1 then Profile 2 to afford **11c** (954 mg, 18% yield) as a white foam.

ratio α/β = 9:1;
R_f = 0.27 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +56.1 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

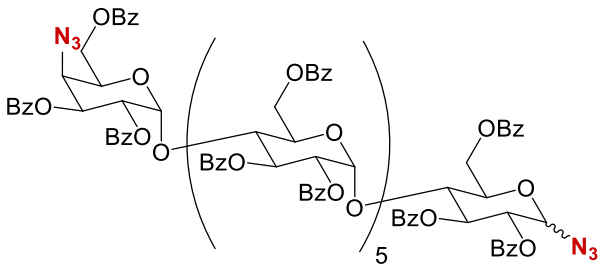
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 – 7.03 (m, 105 H_{Ph}), 6.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 0.9 H, H-3α^{I}), 5.97 – 5.82 (m, 6 H, H-3^{II-VII}, C*H*=CH_2), 5.68 (t, *J* = 9.9 Hz, 1.1 H, H-3β^{I}, H-3^{VIII}), 5.62 – 5.58 (m, 7 H, H-1$^{II-VIII}$), 5.28 – 5.25 (m, 1.3 H, H-2β^{I}, 1 C*H*$_2$=CH), 5.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 0.9 H, H-1α^{I}), 5.23 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1 H, H-2^{VIII}), 5.14 (dq, *J* = 10.4, 2.7, 1.3 Hz, 1 H, 1 C*H*$_2$=CH), 5.10 – 5.01 (m, 6.9 H, H-2α^{I}, H-2^{II-VII}), 4.95 – 4.84 (m, 3 H, 3 H-6), 4.81 – 4.63 (m, 5.1 H, H-1β^{I}, 5 H-6), 4.53 – 4.16 (m, 23 H, H-4^{I-VII}, H-5^{I-VII}, 8 H-6, 1 C*H*$_2$-CH=CH_2), 4.07 (m, 1 H, 1 C*H*$_2$-CH=CH_2), 3.95 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-5^{VII}), 3.78 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4^{VII});

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 166.07, 165.94, 165.84, 165.76, 165.64, 165.50, 164.87, 164.72, 164.65, 164.59 (O*C*OC_6H_5), 133.47, 133.40 (OCO*C*$_6H_5$), 133.32 (*C*H=CH_2), 133.23, 133.04, 132.91, 130.15, 129.89, 129.62, 129.16, 128.77, 128.33, 127.96 (OCO*C*$_6H_5$), 118.11 (CH=*C*H$_2$), 99.21 (C-1β^{I}), 97.14, 97.00, 96.98, 96.80, 96.74, 96.67, 96.55 (C-1$^{II-VIII}$), 94.96 (C-1α^{I}), 75.57 (C-3β^{I}), 73.97, 73.91, 73.57, 73.38, 73.31 (C-3^{VIII}, C-4^{I-VII}), 72.90, 72.59, 71.99, 71.79, 71.60 (C-2α^{I}, C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-VII}, C-5^{VIII}), 70.97, 70.82, 70.40, 70.23, 70.09, 69.98 (C-2$^{II-VIII}$, C-5^{II-VII}), 69.42 (C-4^{VIII}), 68.94 (*C*H$_2$-CH=CH_2), 68.83 (C-5^{I}), 63.02, 62.74, 62.69, 62.50, 62.45, 62.24, 62.18 (C-6^{I-VIII});

FT-IR: 3065w, 2945w (ν_{C-H}), 1726s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1586m ($\nu_{C=C}$), 1452m (ν_{C-H}), 1316m, 1270s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1177m, 1094s, 1069s, 1026s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{219}H_{182}O_{65}$: 1943.5812, found 1943.5887.

V. Synthèse des monomères



5 ratio α/β = 2:8

4^{VI}-*O*-(4-azido-4-deoxy-2,3,6-tris-*O*-benzoyl-α-D-galactopyranosyl)-1^{I}-azido-1^{I}-deoxy-2^{I-VI},3^{I-VI},6^{I-VI}-octadeca-*O*-benzoyl-maltohexaose 5.

Triflic anhydride (0.39 mL, 2.36 mmol, 4 eq) was added to a stirred solution of **4b** (2 g, 0.59 mmol, 1 eq) and pyridine (0.22 mL, 2.71 mmol, 4,6 eq) in dry dichloromethane (20 mL) in acetone/ice bath. The mixture was then allowed to stir at this temperature for 1h. The reaction was finally neutralized with a saturated solution of $NaHCO_3$ (100 mL).
The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness.
The residue was immediately dissolved with sodium azide (230 mg, 3.54 mmol, 6 eq) in dimethylformamide (20 mL). The reaction was stirred at room temperature for 24h. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in dichloromethane (50 mL). The organic layer was washed with water (2 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1 then Profile 2 to afford **5** (1.64 g, 81% yield) as a white foam.

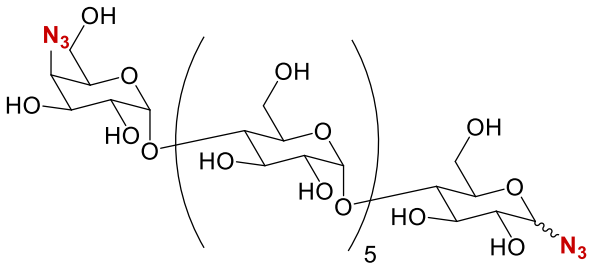
ratio α/β = 2:8;
R_f = 0.42 (cyclohexane/AcOEt 6:4);
$[\alpha]_D^{25}$ = +42.3 (c = 1.00 g.dL^{-1}, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 – 7.03 (m, 105 H_{Ph}), 5.96 – 5.85 (m, 5.2H, H-3α^{I}, H-3^{II-VI}), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H, H-3^{VII}), 5.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.2H, H-1α^{I}), 5.71 – 5.65 (m, 1.8 H, H-3β^{I}, H-1^{VII}), 5.62 – 5.57 (m, 6H, H-1^{II-VI}, H-2^{VII}), 5.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 0.8 H, H-2β^{I}), 5.09 – 4.98 (m, 6.2H, H-2α^{I}, H-2^{II-VI}, 1 H-6), 4.91 – 4.87 (m, 2.8 H, H-1β^{I}, 2 H-6), 4.79 – 4.66 (m, 3H, 3 H-6), 4.56 – 4.20 (m, 20H, H-4^{I-VII}, H-5^{II-VII}, H-6a^{VII}, 6 H-6), 4.13 (dt, *J* = 9.6, 3.4, 2.3 Hz, 1H, H-5^{I}), 4.05 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H-6b^{VII});

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165.96, 165.85, 165.72, 165.56, 165.49, 164.73, 164.62 (O*C*OC$_6$H$_5$), 133.45, 133.34, 133.10, 130.18, 130.10, 130.03, 129.94, 129.83, 129.72, 129.61, 128.81, 128.76, 128.69, 128.63, 128.60, 128.55, 128.51, 128.44, 128.28, 128.20, 128.16, 128.09, 128.00, 127.96 (OCO*C*$_6$H$_5$), 97.30 (C-1^{VII}), 97.09, 96.85, 96.75, 96.55 (C-1^{II-VI}), 87.81 (C-1β^{I}), 86.31 (C-1α^{I}), 75.26 (C-5^{I}), 74.76 (C-3β^{I}), 73.91, 73.73, 73.42, 73.27, 73.13, 73.05 (C-4^{I-VI}), 71.98, 71.80, 71.64 (C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-VI}), 70.91 (C-2α^{I}, C-2^{II-VI}), 70.46, 70.29, 70.14, 70.03 (C-3^{VII}, C-5^{II-VI}), 67.78 (C-2^{VII}), 67.36 (C-5^{VII}), 62.80, 62.67, 62.27 (C-6^{I-VII}), 61.15 (C-4^{VII});

FT-IR: 3067w, 2968w (ν_{C-H}), 2116m ($\nu_{N=N=N}$), 1726s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m, 1585m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1265s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1177m, 1094s, 1069s, 1028s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{189}H_{154}O_{55}N_6$: 3404.9782, found 3404.9817.



5 ratio α/β = 1:9

4^{VI}-*O*-(4-azido-4-deoxy-α-D-galactopyranosyl)-1^{I}-azido-1^{I}-deoxy-maltohexaose 6.

To a solution of **5** (1.677 g, 0.49 mmol, 1 eq) in dried DMF (20 mL) was added dropwise a solution of sodium methanoate (657 mg, 11.88 mmol, 24 eq) in dried methanol (30 mL), over 30 minutes, at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 42h at room temperature. The solution was neutralized with a cation-exchange resin (Amberlite® IR-120, H^+ form), filtered and concentrated to dryness.
The residue was purified by Sephadex LH-20 in water to afford **6** (592 mg, 99% yield) as a white foam.

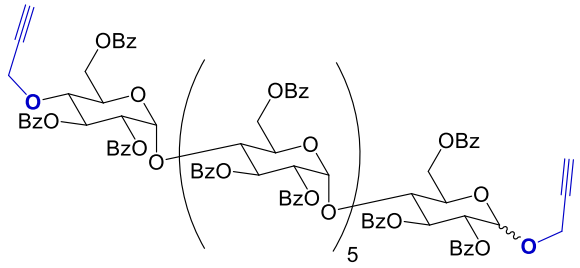
ratio α/β = 2:8;
R_f = 0.49 (1-BuOH/EtOH/H_2O 4:3:3);
$[\alpha]_D^{25}$ = +152,3 (c = 1.00 g.dL^{-1}, H_2O);

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 5.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 0.2H, H-1α^{I}), 5.43 – 5.39 (m, 6H, H-1^{II-VII}), 4.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.8H, H-1β^{I}), 4.13 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-4^{VII}), 4.12 – 4.09 (m, 2H, H-3^{VII}, H-5^{VII}), 3.99 – 3.94 (m, 6.2H, H-3α^{I}, H-3^{II-VI}, 1 H-6), 3.89 – 3.79 (m, 18H, H-2^{VII}, H-3β^{I}, H-4α^{I}, H-4^{II-VI}, 11 H-6), 3.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, 2 H-6^{VII}), 3.72 – 3.61 (m, 18H, H-2α^{I}, H-2^{II-VI}, H-4β^{I}, H-5^{I-VI}), 3.31 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-2β^{I});

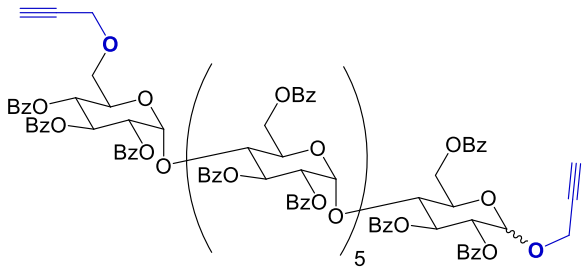
^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 99.76, 99.55, 99.39 (C-1^{II-VII}), 89.90 (C-1β^{I}), 88.99 (C-1α^{I}), 76.86, 76.81, 76.71, 76.46, 76.42, 76.17, 76.14 (C-5^{I-VI}, C-3β^{I}), 73.29, 73.21 (C-3^{II-VI}), 73.11 (C-3α^{I}), 72.66 (C-2β^{I}), 72.22 (C-4α^{I}), 71.50, 71.44 (C-2^{II-VI}, C-4β^{I}), 71.15 (C-4^{II-VI}), 70.51 (C-2α^{I}), 70.18 (C-3^{VII}), 69.73 (C-4^{VII}), 68.71 (C-2^{VII}), 63.26 (C-5^{VII}), 61.09 (C-6^{VII}), 60.40 (C-6^{I-VI});

FT-IR: 3363b ($\nu_{O-H\ alcohol}$), 2944w, 2887w (ν_{C-H}), 2118m ($\nu_{N=N=N}$), 1435w, 1352m (ν_{C-H}, ν_{O-H}), 1249w ($\nu_{C-O\ ether}$), 1150m, 1078s, 1023s ($\nu_{C-O\ alcohol}$) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{42}H_{70}O_{34}N_6$: 1225.3831, found 1225.3872.



9



19

1^{I},4^{VII}-bis-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{I-VII}-henicosa-*O*-benzoyl-maltoheptaose 9 and **1^{I},6^{VII}-bis-O-(prop-2-yn-1-yl)-2^{I-VII},3^{I-VII},4^{VII},6^{I-VI}-henicosa-O-benzoyl-maltoheptaose 19.**

NaH 60% in mineral oil (47 mg, 1.18 mmol, 2 eq) was suspended in dry dimethylformamide (5 mL) under inert atmosphere and cooled at -40°C.
Propargyl bromide (0.33 mL, 2.96 mmol, 5 eq) was added dropwise at 0°C to a solution of **8b** (2 g, 0.59 mmol, 1 eq) in dry dimethylformamide (10 mL) under inert atmosphere.
The second solution was added dropwise to the first one with NaH, over 30 minutes, at -40°C. The mixture was stirred at -40°C for 1.5h.
It was then neutralized by a saturated solution of NH_4Cl (50 mL) and the phases were separated.
The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with Profile 1 then Profile 3 to afford **9** (1.588 g, 79% yield) as a white foam.

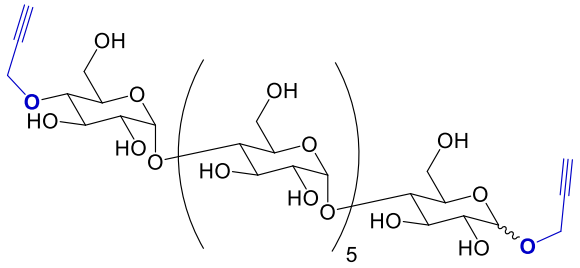
ratio α/β = 1:9;
R_f = 0.21 (DCM/MeOH 99,5:0,5);
$[\alpha]_D^{25}$ = +58.3 (c = 1.00, $CHCl_3$);

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 – 7.04 (m, 105 H_{Ph}), 6.07 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H^{-3VII}→C-4prop), 5.95 – 5.83 (m, 5.6 H, H-3α^{I}, H-3^{II-VI}, H-3^{VII}→C-6prop), 5.67 (m, 1.40 H, H-3β^{I}, H-1^{VII}→C-4prop), 5.63 – 5.58 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 5.48 (t, *J* = 9.7 Hz, 0,5 H, H-4^{VII}→C-6prop), 5.44 (m, 0.1 H, H-1α^{I}), 5.31 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.5 H, H-1^{VII}→C-6prop), 5.27 (t, *J* = 8.1 Hz, 0.9 H, H-2β^{I}), 5.20 (dd, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 0.5 H, H-2^{VII}→C-4prop), 5.16 (dd, *J* = 10.7, 3.9 Hz, 0.5 H, H-2^{VII}→C-6prop), 5.08 – 4.95 (m, 7 H, H-1β^{I}, H-2α^{I}, H-2^{II-VI}, 1 H-6), 4.88 – 4.66 (m, 4 H, 4 H-6), 4.60 – 4.08 (m, 25 H, H-4^{I-VI}, H-4^{VII}→C-4prop, H-5^{I-VI}, H-5^{VII}→C-4prop, 8 H-6, 2 C$\underline{H_2}$-C≡CH), 3.83 – 3.75 (m, 0.5 H, H- 5^{VII}→C-6prop), 3.67 (dt, *J* = 16.5, 1.9 Hz, 0.5 H, H-6^{VII}→C-6prop), 3.32 (dt, *J* = 16.4, 1.9 Hz, 0.5 H, H-6^{VII}→C-6prop), 2.39 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.9 H, C1β^{I}-O-CH_2-C≡C$\underline{H}$),2.33 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.1 H, C1α^{I}-O-CH_2-C≡C$\underline{H}$), 2.01 (t, *J* = 2.2 Hz, 0.5 H, C6^{VII}→CH_2-C≡C$\underline{H}$), 1.94 (t, *J* = 2.1 Hz, 0.5 H, C4^{VII}→CH_2-C≡C$\underline{H}$).
The suffix "→C-4prop" refers to a signal which belongs to the heptasaccharide with the propargyl on the C-4 of its reducing end, "→C-6prop" is for the propargyl on the C-6;

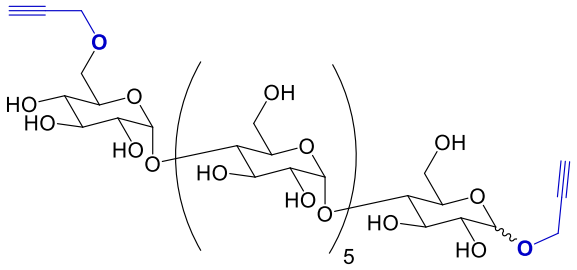
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.01, 165.85, 165.81, 165.60, 165.49, 165.42, 165.37, 165.05, 164.72, 164.61 (O<u>C</u>OC$_6$H$_5$), 133.48, 133.15, 133.10, 133.07, 133.00, 130.12, 129.82, 129.63, 128.82, 128.65, 128.52, 128.33, 128.23, 128.16, 128.01 (OCO<u>C</u>$_6$H$_5$), 99.02 (C-1^{VII}→C-6prop), 97.79 (C-1β^{I}), 96.98, 96.80, 96.50 (C-1^{II-VI}, C-1^{VII}→C-4prop), 94.75 (C-1α^{I}), 79.34 (C-6^{VII}→<u>C</u>≡CH), 78.90 (C-4^{VII}→<u>C</u>≡CH), 78.28 (C-1^{I}→<u>C</u>≡CH), 76.36 (C-5^{VII}→C-6prop), 75.66 (C-1^{I}→C≡<u>C</u>H), 75.38 (C-4^{VII}→C≡<u>C</u>H), 75.19, 75.15 (C-6^{VII}→C≡<u>C</u>H, C-3β^{I}), 73.89, 73.56, 73.34, 73.10, 72.90 (C-4^{I-VI}, C-4^{VII}→C-4prop, C-5^{I}), 72.23, 71.98, 71.73 (C-2β^{I}, C-3α^{I}, C-3^{II-VI}, C-3^{VII}→C-6prop), 70.96, 70.76 (C-2α^{I}, C-2^{II-VII}, C-3^{VII}→C-4prop), 70.32, 70.20, 70.03, 69.67, 69.57 (C-2^{VII}, C-4^{VII}→C-6prop, C-5^{II-VI}, C-5^{VII}→C-4prop), 62.88, 62.52, 62.48, 62.28, 62.21 (C-6^{I-VI}, C-6^{VII}→C-4prop), 60.13, 59.28 (C-4^{VII}→<u>C</u>H$_2$-C≡CH, C-6^{VII}→<u>C</u>H$_2$-C≡CH), 58.46 (C-6^{VII}→C-4prop), 55.78 (C-1^{I}→<u>C</u>H$_2$-C≡CH).
The suffix "→C-4prop" refers to a signal which belongs to the heptasaccharide with the propargyl on the C-4 of its reducing end, "→C-6prop" is for the propargyl on the C-6.;

FT-IR: 3065w, 2994w (ν_{C-H}), 1725s ($\nu_{C=O\ ester}$), 1603m ($\nu_{C=C\ aromatic}$), 1452m (ν_{C-H}), 1315m, 1267s ($\nu_{C-O\ aromatic}$), 1177m, 1094s, 1069s, 1027s (ν_{C-O}) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + 2\ NH_4]^{2+}$ calcd for $C_{195}H_{160}O_{57}$: 1724.5155, found 1724.5164.



10



20

1^{I},4^{VII}-bis-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-maltoheptaose 10
and **1^{I},6^{VII}-bis-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-maltoheptaose 20.**

To a solution of **9** (2.22 g, 0.65 mmol, 1 eq) in dried DMF (20 mL) was added dropwise a solution of sodium methanoate (860 mg, 15.60 mmol, 24 eq) in dried methanol (30 mL), over 30 minutes, at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 42h at room temperature. The solution was neutralized with a cation-exchange resin (Amberlite® IR-120, H^+ form), filtered and concentrated to dryness.
The residue was purified by Sephadex LH-20 in water to afford **10** (699 mg, 87% yield) as a white foam.

ratio α/β = 2:8;
R_f = 0.47 (1-BuOH/EtOH/H_2O 4:3:3);
$[\alpha]_D^{25}$ = +144.4 (c = 1.00, H_2O);

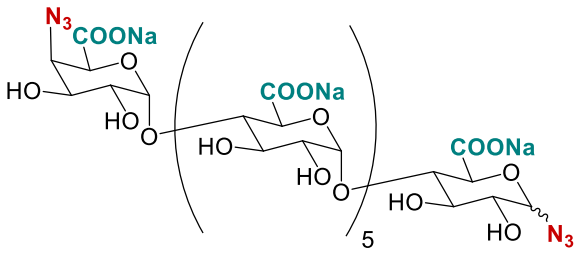
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 5.72 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.2 H, H-1α^{I}), 5.43 – 5.40 (m, 6 H, H-1^{II-VII}), 4.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.8 H, H-1β^{I}), 4.53 – 4.42 (m, 4 H, 4 C*H*$_2$-C≡CH), 3.98 – 3.94 (m, 6.2 H, H-3α^{I}, H-3^{II-VI}, n H-6), 3.88 – 3.78 (m, 20.8 H, H-3β^{I}, H-4^{II-VI}, n H-6), 3.75 – 3.60 (m, 15.2 H, H-2^{II-VI}, H-5^{II-VI}, H-2α^{I}), 3.49 – 3.45 (m, 1 H), 3.34 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1 H, H-2β^{I}).
Some signals (especially those at the ends) could not be assigned with enough precision and are therefore not shown here.
This is due to the aggregation of the signals after deprotection and the possible presence of an heptasaccharide whose propargyl on the non-reducing end is at C-6 rather than C-4;

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 100.34 (C-1β^{I}), 99.53, 99.36, 99.28 (C-1^{II-VII}), 96.59 (C-1α^{I}), 78.33, 77.13, 76.69, 76.11, 74.57 (*C*≡CH, C-5^{II-VI}, C-3β^{I}, C≡*C*H), 73.57, 73.28, 72.75, 72.38 (C-2β^{I}, C-3^{II-VI}, C-3α^{I}), 71.81, 71.50, 71.42 (C-2α^{I}, C-2^{II-VI}), 71.13, 70.95, 69.29 (C-4^{II-VI}), 60.56, 60.36, 60.22 (C-6^{I-VI}), 59.71, 58.09 (C-4^{VII}→*C*H$_2$-C≡CH, C-6^{VII}→*C*H$_2$-C≡CH), 56.51 (C-1^{I}→*C*H$_2$-C≡CH).
Some signals (especially those at the ends) could not be assigned with enough precision and are therefore not shown here.
This is due to the aggregation of the signals after deprotection and the possible presence of an heptasaccharide whose propargyl on the non-reducing end is at C-6 rather than C-4;

FT-IR: 3333b ($\nu_{O-H\ alcohol}$), 2937b (ν_{C-H}), 1436w, 1352m (ν_{C-H}, ν_{O-H}), 1249w ($\nu_{C-O\ ether}$), 1151m, 1080s, 1025s ($\nu_{C-O\ alcohol}$) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{48}H_{76}O_{36}$: 1251.4014, found 1251.3994.

VI. Fonctionnalisation des C-6



12 ratio α/β = 0:10

Sodium de 4-azido-4-deoxy-α-D-galactopyranuronate-(1→4)-pentakis[α-D-glucopyranuronate-(1→4)]-1-azido-1-deoxy-β-D-glucopyranuronate 12.

To a solution of **6** (500 mg, 0.42 mmol, 1 eq) and TEMPO (46 mg, 0.291 mmol, 0.7 eq) in water (2.08 mL) with 1.56 mL of phosphate buffer (pH = 6.7, c = 0.67 M) were added dropwise 2.91 mL of 2 M $NaClO_2$ and 1.46 mL of 0.04 M NaClO at the same time. The mixture is then stirred at 35 °C for 2 weeks. When the mixture coloration turned from brown to yellow (disappearance of the reactive species), at the beginning of the second week, the same amount of TEMPO, $NaClO_2$ and NaClO were added to the mixture.
When all the primary positions were oxidized, the product is purified, by dialysis with an RC dialysis pouch (MWCO: 1 kDa) in water, to afford **12** (499 mg, 82% yield) as colorless crystals.

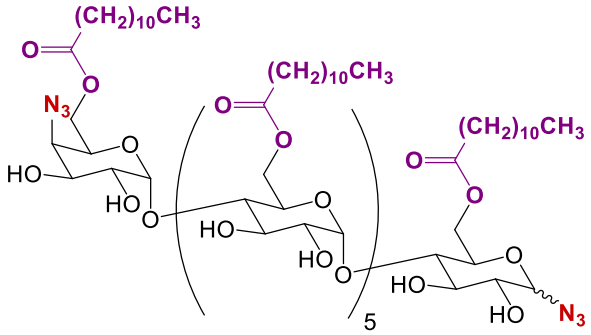
ratio α/β = 0:10;
R_f = 0.29 (1-BuOH/EtOH/H_2O 4:3:3);
$[\alpha]_D^{25}$ = +163.9 (c = 1.00 g.dL^{-1}, H_2O);

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 5.60 – 5.56 (m, 6H, H-1^{II-VII}), 4.78 (m, 1H, H-1β^I), 4.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-5^{VII}), 4.30 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H, H-4^{VII}), 4.18 (dd, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H, H-3^{VII}), 4.15 – 4.05 (m, 5H, H-4^{II-VI}), 4.01 – 3.95 (m, 5H, H-3^{II-VI}), 3.94 – 3.91 (m, 1H, H-5β^I), 3.82 – 3.79 (m, 2H, H-3β^I, 1H-5), 3.75 – 3.68 (m, 6H, H-2^{VII}, H-4β^I, 4H-5), 3.61 – 3.55 (m, 5H, H-2^{II-VI}), 3.35 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-2β^I);

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 178.45, 178.40, 178.30, 178.25, 178.17, 177.51 (C-6^{I-VI}), 176.98 (C-6^{VII}), 100.20, 100.09, 99.97, 99.80, 99.67, 99.54 (C-1^{II-VII}), 92.39 (C-1β^I), 80.55 (C-5β^I), 78.80, 78.63, 78.52, 78.41, 78.21 (C-5^{I-VI}, C-3β^I), 75.72, 75.47, 75.31, 75.26 (C-4β^I, C-3^{II-VI}), 74.77, 74.55 (C-2β^I, C-4^{II-VI}), 74.21, 74.12 (C-2^{II-VI}), 72.62 (C-5^{VII}), 71.66 (C-3^{VII}), 70.90 (C-2^{VII}), 67.69 (C-4^{VII});

FT-IR: 3315b ($\nu_{O-H\ alcohol}$), 2800w (ν_{C-H}), 2131m ($\nu_{N=N=N}$), 1607 ($\nu_{C=O\ carboxylate}$), 1418m (ν_{C-H}, ν_{O-H}), 1314b ($\nu_{C-O\ ether}$), 1149m, 1071s, 1024s ($\nu_{C-O\ alcohol}$) cm^{-1};

HRMS (ESI) *m/z* [M - 3 Na + 4 H]$^+$ calcd for $C_{42}H_{49}O_{41}N_6Na_7$: 1389.1837, found 1389.1846.



13

4^{VI}-*O*-(4-azido-4-deoxy-6-*O*-lauryl-α-D-galactopyranosyl)-1^{I}-azido-1^{I}-deoxy-6^{I-VI}-hexa-*O*-lauryl-maltohexaose 13.

Lauric acid (1.308 g, 6.40 mmol, 15.4 eq) and TBTU (2.076 g, 6.40 mmol, 15.4 eq) are stirred at 35°C, in anhydrous pyridine (13.35 mL), for 1 hour, under inert atmosphere. A solution of **6** (500 mg, 0.42 mmol, 1 eq) in pyridine (5 mL) is then added at 0°C in the previous solution and slowly warmed up to 23°C over 1 hour. The mixture is then stirred at 23°C for 10 days and followed by TLC (DCM/EtOH 95:5).
The reaction is stopped by dilution in 100 mL of toluene and filtration to remove HOBt and other salts formed during the reaction. The resulting mixture is the concentrated under reduce pressure, recrystallized in MeOH and purified on flash chromatography (DCM/EtOH 95:5).

The product is still mixed with impurities due to urea derivatives. It was not isolated. No characterization was thus available.

Bibliographie

[1] S. Yorulmaz Avsar, M. Kyropoulou, S. Di Leone, C.-A. Schoenenberger, W. P. Meier, et C. G. Palivan, « Biomolecules Turn Self-Assembling Amphiphilic Block Co-polymer Platforms Into Biomimetic Interfaces », *Front. Chem.*, vol. 6, p. 645, janv. 2019, doi: 10.3389/fchem.2018.00645.

[2] A.-N. Au-Duong, C.-C. Kuo, et Y.-C. Chiu, « Self-assembled oligosaccharide-based block copolymers as charge-storage materials for memory devices », *Polym. J.*, vol. 50, nº 8, p. 649-658, août 2018, doi: 10.1038/s41428-018-0059-1.

[3] L. A. Lucia et Y. Habibi, *Polysaccharide Building Blocks: A Sustainable Approach to the Development of Renewable Biomaterials*. John Wiley & Sons, 2012.

[4] Y. Wang, Y. Su, W. Wang, Y. Fang, S. B. Riffat, et F. Jiang, « The advances of polysaccharide-based aerogels: Preparation and potential application », *Carbohydr. Polym.*, vol. 226, p. 115242, déc. 2019, doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115242.

[5] J. Hou, X. Liu, J. Shen, G. Zhao, et P. G. Wang, « The impact of click chemistry in medicinal chemistry », *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 7, nº 6, p. 489-501, juin 2012, doi: 10.1517/17460441.2012.682725.

[6] Y. Luo *et al.*, « Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1,2,4-Triazolium Derivatives », *Arch. Pharm. (Weinheim)*, vol. 342, nº 7, p. 386-393, juill. 2009, doi: 10.1002/ardp.200800221.

[7] W. Tan, Q. Li, Z. Gao, S. Qiu, F. Dong, et Z. Guo, « Design, synthesis of novel starch derivative bearing 1,2,3-triazolium and pyridinium and evaluation of its antifungal activity », *Carbohydr. Polym.*, vol. 157, p. 236-243, févr. 2017, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.09.093.

[8] W. Tan, Q. Li, F. Dong, S. Qiu, J. Zhang, et Z. Guo, « Novel 1,2,3-triazolium-functionalized starch derivatives: Synthesis, characterization, and evaluation of antifungal property », *Carbohydr. Polym.*, vol. 160, p. 163-171, mars 2017, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.12.060.

[9] W. Tan *et al.*, « Synthesis, characterization, and antibacterial property of novel starch derivatives with 1,2,3-triazole », *Carbohydr. Polym.*, vol. 142, p. 1-7, mai 2016, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.01.007.

[10] S. A. Belorkar et A. K. Gupta, « Oligosaccharides: a boon from nature's desk », *AMB Express*, vol. 6, nº 82, p. 11, 2016, doi: 10.1186/s13568-016-0253-5.

[11] A. G. J. Voragen, « Technological aspects of functional food-related carbohydrates », *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 9, p. 328-335, 1998, doi: 10.1016/S0924-2244(98)00059-4.

[12] H. N. Johansen, V. Glitsø, et K. E. Bach Knudsen, « Influence of Extraction Solvent and Temperature on the Quantitative Determination of Oligosaccharides from Plant Materials by High-Performance Liquid Chromatography », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 44, nº 6, p. 1470-1474, janv. 1996, doi: 10.1021/jf950482b.

[13] R. Jovanovic-Malinovska, S. Kuzmanova, et E. Winkelhausen, « Oligosaccharide Profile in Fruits and Vegetables as Sources of Prebiotics and Functional Foods », *Int. J. Food Prop.*, vol. 17, nº 5, p. 949-965, mai 2014, doi: 10.1080/10942912.2012.680221.

[14] Y. Matsubara et S. Nakao, « Recovery of Oligosaccharides from Steamed Soybean Waste Water in Tofu Processing by Reverse Osmosis and Nanofiltration Membranes », *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 60, nº 3, p. 421-428, 1996, doi: 10.1271/bbb.60.421.

[15] R. Jovanovic-Malinovska, S. Kuzmanova, et E. Winkelhausen, « Application of ultrasound for enhanced extraction of prebiotic oligosaccharides from selected fruits and vegetables », *Ultrason. Sonochem.*, vol. 22, p. 446-453, janv. 2015, doi: 10.1016/j.ultsonch.2014.07.016.

[16] S. I. Mussatto et I. M. Mancilha, « Non-digestible oligosaccharides: A review », *Carbohydr. Polym.*, vol. 68, nº 3, p. 587-597, avr. 2007, doi: 10.1016/j.carbpol.2006.12.011.

[17] B. Gómez, B. Míguez, R. Yáñez, et J. L. Alonso, « Extraction of Oligosaccharides With Prebiotic Properties From Agro-Industrial Wastes », in *Water Extraction of Bioactive Compounds*, Elsevier, 2017, p. 131-161. doi: 10.1016/B978-0-12-809380-1.00005-X.

[18] F. A. de Moura, F. T. Macagnan, et L. P. da Silva, « Oligosaccharide production by hydrolysis of polysaccharides: a review », *Int. J. Food Sci. Technol.*, vol. 50, nº 2, p. 275-281, févr. 2015, doi: 10.1111/ijfs.12681.

[19] B. Du, Y. Song, X. Hu, X. Liao, Y. Ni, et Q. Li, « Oligosaccharides prepared by acid hydrolysis of polysaccharides from pumpkin (Cucurbita moschata) pulp and their prebiotic activities: Oligosaccharides prepared and their activities », *Int. J. Food Sci. Technol.*, vol. 46, nº 5, p. 982-987, mai 2011, doi: 10.1111/j.1365-2621.2011.02580.x.

[20] Á. Ávila-Fernández, N. Galicia-Lagunas, M. E. Rodríguez-Alegría, C. Olvera, et A. López-Munguía, « Production of functional oligosaccharides through limited acid hydrolysis of agave fructans », *Food Chem.*, vol. 129, nº 2, p. 380-386, nov. 2011, doi: 10.1016/j.foodchem.2011.04.088.

[21] J. Warrand et H.-G. Janssen, « Controlled production of oligosaccharides from amylose by acid-hydrolysis under microwave treatment: Comparison with conventional heating », *Carbohydr. Polym.*, vol. 69, nº 2, p. 353-362, juin 2007, doi: 10.1016/j.carbpol.2006.10.021.

[22] M. J. Vázquez, J. L. Alonso, H. Domínguez, et J. C. Parajó, « Enhancing the potential of oligosaccharides from corncob autohydrolysis as prebiotic food ingredients », *Ind. Crops Prod.*, vol. 24, nº 2, p. 152-159, sept. 2006, doi: 10.1016/j.indcrop.2006.03.012.

[23] M. Martínez, B. Gullón, R. Yáñez, J. L. Alonso, et J. C. Parajó, « Kinetic assessment on the autohydrolysis of pectin-rich by-products », *Chem. Eng. J.*, vol. 162, nº 2, p. 480-486, août 2010, doi: 10.1016/j.cej.2010.05.048.

[24] N. Charoenlap, S. Dharmsthiti, S. Sirisansaneeyakul, et S. Lertsiri, « Optimization of cyclodextrin production from sago starch », *Bioresour. Technol.*, vol. 92, nº 1, p. 49-54, mars 2004, doi: 10.1016/j.biortech.2003.07.007.

[25] J. V. Loo *et al.*, « Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095) », *Br. J. Nutr.*, vol. 81, nº 2, p. 121-132, févr. 1999, doi: 10.1017/S0007114599000252.

[26] D. J. Rose et G. E. Inglett, « Production of feruloylated arabinoxylo-oligosaccharides from maize (Zea mays) bran by microwave-assisted autohydrolysis », *Food Chem.*, vol. 119, nº 4, p. 1613-1618, avr. 2010, doi: 10.1016/j.foodchem.2009.09.053.

[27] H. Barreteau, C. Delattre, et P. Michaud, « Production of Oligosaccharides as Promising New Food Additive Generation », *Food Technol. Biotechnol.*, vol. 44, nº 3, p. 323-333, sept. 2006.

[28] M. L. Cazetta, P. M. M. Martins, R. Monti, et J. Contiero, « Yacon (Polymnia sanchifolia) extract as a substrate to produce inulinase by Kluyveromyces marxianus var. bulgaricus », *J. Food Eng.*, vol. 66, nº 3, p. 301-305, févr. 2005, doi: 10.1016/j.jfoodeng.2004.03.022.

[29] T. Kohmoto, F. Fukui, H. Takaku, Y. Machida, M. Arai, et T. Mitsuoka, « Effect of Isomalto-oligosaccharides on Human Fecal Flora », *Bifidobact. Microflora*, vol. 7, nº 2, p. 61-69, 1988, doi: 10.12938/bifidus1982.7.2_61.

[30] L. Ramírez-Coutiño, M. del C. Marín-Cervantes, S. Huerta, S. Revah, et K. Shirai, « Enzymatic hydrolysis of chitin in the production of oligosaccharides using Lecanicillium fungicola chitinases », *Process Biochem.*, vol. 41, nº 5, p. 1106-1110, mai 2006, doi: 10.1016/j.procbio.2005.11.021.

[31] J. Holck *et al.*, « Tailored enzymatic production of oligosaccharides from sugar beet pectin and evidence of differential effects of a single DP chain length difference on human faecal microbiota composition after in vitro fermentation », *Process Biochem.*, vol. 46, nº 5, p. 1039-1049, mai 2011, doi: 10.1016/j.procbio.2011.01.013.

[32] C. R. de Menezes *et al.*, « Production of xylooligosaccharides from enzymatic hydrolysis of xylan by the white-rot fungi Pleurotus », *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, vol. 63, nº 6, p. 673-678, sept. 2009, doi: 10.1016/j.ibiod.2009.02.008.

[33] M. J. Vázquez, G. Garrote, J. L. Alonso, H. Domínguez, et J. C. Parajó, « Refining of autohydrolysis liquors for manufacturing xylooligosaccharides: evaluation of operational strategies », *Bioresour. Technol.*, vol. 96, nº 8, p. 889-896, mai 2005, doi: 10.1016/j.biortech.2004.08.013.

[34] B. Gullón, B. Gómez, M. Martínez-Sabajanes, R. Yáñez, J. C. Parajó, et J. L. Alonso, « Pectic oligosaccharides: Manufacture and functional properties », *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 30, nº 2, p. 153-161, avr. 2013, doi: 10.1016/j.tifs.2013.01.006.

[35] L. Krasnova et C.-H. Wong, « Oligosaccharide Synthesis and Translational Innovation », *J Am Chem Soc*, vol. 141, nº 9, p. 3735-3754, 2019.

[36] A. J. Fairbanks, « Synthetic and semi-synthetic approaches to unprotected *N* -glycan oxazolines », *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 14, p. 416-429, févr. 2018, doi: 10.3762/bjoc.14.30.

[37] A. Seko *et al.*, « Occurrence of a sialylglycopeptide and free sialylglycans in hen's egg yolk », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.*, vol. 1335, nº 1-2, p. 23-32, avr. 1997, doi: 10.1016/S0304-4165(96)00118-3.

[38] L. Wang, J. Ni, S. Singh, et H. Li, « Binding of High-Mannose-Type Oligosaccharides and Synthetic Oligomannose Clusters to Human Antibody 2G12Implications for HIV-1 Vaccine Design », *Chem. Biol.*, vol. 11, nº 1, p. 127-134, janv. 2004, doi: 10.1016/S1074-5521(03)00299-0.

[39] Y. Zhu, M. Yan, Y. Lasanajak, D. F. Smith, et X. Song, « Large scale preparation of high mannose and paucimannose N-glycans from soybean proteins by oxidative release of natural glycans (ORNG) », *Carbohydr. Res.*, vol. 464, p. 19-27, juill. 2018, doi: 10.1016/j.carres.2018.05.002.

[40] Y. Wu, D.-C. Xiong, S.-C. Chen, Y.-S. Wang, et X.-S. Ye, « Total synthesis of mycobacterial arabinogalactan containing 92 monosaccharide units », *Nat. Commun.*, vol. 8, nº 1, p. 14851, avr. 2017, doi: 10.1038/ncomms14851.

[41] L. Goodman, « Neighboring-Group Participation in Sugars », in *Advances in Carbohydrate Chemistry*, vol. 22, Elsevier, 1967, p. 109-175. doi: 10.1016/S0096-5332(08)60152-6.

[42] C. S. Bennett et M. C. Galan, « Methods for 2-Deoxyglycoside Synthesis », *Chem. Rev.*, vol. 118, nº 17, p. 7931-7985, sept. 2018, doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00731.

[43] B. S. Komarova, Y. E. Tsvetkov, et N. E. Nifantiev, « Design of α-Selective Glycopyranosyl Donors Relying on Remote Anchimeric Assistance », *Chem. Rec.*, vol. 16, nº 1, p. 488-506, févr. 2016, doi: 10.1002/tcr.201500245.

[44] I. Cumpstey, « Chemical Modification of Polysaccharides », *ISRN Org. Chem.*, vol. 2013, p. 1-27, sept. 2013, doi: 10.1155/2013/417672.

[45] J.-R. Pougny et P. Sinaÿ, « Reaction d'imidates de glucopyranosyle avec l'acetonitrile. Applications synthetiques », *Tetrahedron Lett.*, vol. 17, nº 45, p. 4073-4076, nov. 1976, doi: 10.1016/S0040-4039(00)92578-4.

[46] A. Kafle, J. Liu, et L. Cui, « Controlling the stereoselectivity of glycosylation via solvent effects », *Can. J. Chem.*, vol. 94, nº 11, p. 894-901, nov. 2016, doi: 10.1139/cjc-2016-0417.

[47] A. Demchenko, « Stereoselective Chemical 1,2- *cis* O-Glycosylation: From 'SugarRay' to Modern Techniques of the 21 st Century », *Synlett*, vol. 2003, nº 09, p. 1225-1240, juin 2003, doi: 10.1055/s-2003-40349.

[48] H. Satoh, H. S. Hansen, S. Manabe, W. F. van Gunsteren, et P. H. Hünenberger, « Theoretical Investigation of Solvent Effects on Glycosylation Reactions: Stereoselectivity Controlled by Preferential Conformations of the Intermediate Oxacarbenium-Counterion Complex », *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 6, nº 6, p. 1783-1797, juin 2010, doi: 10.1021/ct1001347.

[49] H.-Y. Wang, S. A. Blaszczyk, G. Xiao, et W. Tang, « Chiral reagents in glycosylation and modification of carbohydrates », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 47, nº 3, p. 681-701, 2018, doi: 10.1039/C7CS00432J.

[50] M. S. Taylor, « Catalysis Based on Reversible Covalent Interactions of Organoboron Compounds », *Acc. Chem. Res.*, vol. 48, nº 2, p. 295-305, févr. 2015, doi: 10.1021/ar500371z.

[51] M. Tanaka *et al.*, « Boronic-Acid-Catalyzed Regioselective and 1,2- *cis* -Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors via S_N i-Type Mechanism », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 140, nº 10, p. 3644-3651, mars 2018, doi: 10.1021/jacs.7b12108.

[52] D. Takahashi, M. Tanaka, N. Nishi, et K. Toshima, « Novel 1,2- cis -stereoselective glycosylations utilizing organoboron reagents and their application to natural products and complex oligosaccharide synthesis », *Carbohydr. Res.*, vol. 452, p. 64-77, nov. 2017, doi: 10.1016/j.carres.2017.10.004.

[53] D. R. Mootoo, Peter. Konradsson, Uko. Udodong, et Bert. Fraser-Reid, « Armed and disarmed n-pentenyl glycosides in saccharide couplings leading to oligosaccharides », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 110, nº 16, p. 5583-5584, août 1988, doi: 10.1021/ja00224a060.

[54] S. Raghavan et D. Kahne, « A one step synthesis of the ciclamycin trisaccharide », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 115, nº 4, p. 1580-1581, 1993, doi: 10.1021/ja00057a056.

[55] N. L. Douglas, S. V. Ley, U. Lücking, et S. L. Warriner, « Tuning glycoside reactivity: New tool for efficient oligosaccharide synthesis », *J. Chem. Soc. Perkin 1*, nº 1, p. 51-66, 1998, doi: 10.1039/a705275h.

[56] Z. Zhang, I. R. Ollmann, X.-S. Ye, R. Wischnat, T. Baasov, et C.-H. Wong, « Programmable One-Pot Oligosaccharide Synthesis », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, nº 4, p. 734-753, févr. 1999, doi: 10.1021/ja982232s.

[57] C.-W. Cheng *et al.*, « Hierarchical and programmable one-pot synthesis of oligosaccharides », *Nat. Commun.*, vol. 9, nº 1, p. 5202, déc. 2018, doi: 10.1038/s41467-018-07618-8.

[58] C.-Y. Ting, Y.-W. Lin, C.-Y. Wu, et C.-H. Wong, « Design of Disaccharide Modules for a Programmable One-Pot Synthesis of Building Blocks with LacNAc Repeating Units for Asymmetric N-Glycans », *Asian J. Org. Chem.*, vol. 6, nº 12, p. 1800-1807, déc. 2017, doi: 10.1002/ajoc.201700393.

[59] S. Dey et C.-H. Wong, « Programmable one-pot synthesis of heparin pentasaccharides enabling access to regiodefined sulfate derivatives », *Chem. Sci.*, vol. 9, nº 32, p. 6685-6691, 2018, doi: 10.1039/C8SC01743C.

[60] S. S. Kulkarni, C.-C. Wang, N. M. Sabbavarapu, A. R. Podilapu, P.-H. Liao, et S.-C. Hung, « “One-Pot” Protection, Glycosylation, and Protection–Glycosylation Strategies of Carbohydrates », *Chem. Rev.*, vol. 118, nº 17, p. 8025-8104, sept. 2018, doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00036.

[61] J. M. Frechet et C. Schuerch, « Solid-Phase Synthesis of Oligosaccharides. I. Preparation of the Solid Support. Poly[p -(1-propen-3-01-1-yl)styrene] », *J Am Chem Soc*, vol. 93, nº 2, p. 492-496, 1971, doi: 10.1016/S0076-6879(10)78022-8.

[62] C.-H. Hsu, S.-C. Hung, C.-Y. Wu, et C.-H. Wong, « Toward Automated Oligosaccharide Synthesis », *Angew Chem Int Ed*, vol. 50, nº 50, p. 11872-11923, 2011, doi: 10.1002/anie.201100125.

[63] O. J. Plante, E. R. Palmacci, et P. H. Seeberger, « Automated Solid-Phase Synthesis of Oligosaccharides », *Science*, vol. 291, nº 5508, p. 1523-1527, févr. 2001, doi: 10.1126/science.1057324.

[64] P. H. Seeberger, « The Logic of Automated Glycan Assembly », *Acc. Chem. Res.*, vol. 48, nº 5, p. 1450-1463, mai 2015, doi: 10.1021/ar5004362.

[65] P. Fügedi, W. Birberg, P. J. Garegg, et Å. Pilotti, « Syntheses of a branched heptasaccharide having phytoalexin-elicitor activity », *Carbohydr. Res.*, vol. 164, p. 297-312, juill. 1987, doi: 10.1016/0008-6215(87)80137-4.

[66] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, et F. DeRoose, « A General and Highly Efficient Solid Phase Synthesis of Oligosaccharides. Total Synthesis of a Heptasaccharide Phytoalexin Elicitor (HPE) », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 119, nº 2, p. 449-450, janv. 1997, doi: 10.1021/ja963482g.

[67] H. S. Hahm *et al.*, « Automated glycan assembly using the Glyconeer 2.1 synthesizer », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 114, nº 17, p. E3385-E3389, avr. 2017, doi: 10.1073/pnas.1700141114.

[68] H. S. Hahm, M. Hurevich, et P. H. Seeberger, « Automated assembly of oligosaccharides containing multiple cis-glycosidic linkages », *Nat. Commun.*, vol. 7, nº 1, p. 12482, nov. 2016, doi: 10.1038/ncomms12482.

[69] A. Pardo-Vargas, M. Delbianco, et P. H. Seeberger, « Automated glycan assembly as an enabling technology », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 46, p. 48-55, oct. 2018, doi: 10.1016/j.cbpa.2018.04.007.

[70] S. G. Pistorio, S. S. Nigudkar, K. J. Stine, et A. V. Demchenko, « HPLC-Assisted Automated Oligosaccharide Synthesis: Implementation of the Autosampler as a Mode of the Reagent Delivery », *J. Org. Chem.*, vol. 81, nº 19, p. 8796-8805, oct. 2016, doi: 10.1021/acs.joc.6b01439.

[71] M. Panza, S. G. Pistorio, K. J. Stine, et A. V. Demchenko, « Automated Chemical Oligosaccharide Synthesis: Novel Approach to Traditional Challenges », *Chem. Rev.*, vol. 118, nº 17, p. 8105-8150, sept. 2018, doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00051.

[72] J. Lawandi, S. Rocheleau, et N. Moitessier, « Regioselective acylation, alkylation, silylation and glycosylation of monosaccharides », *Tetrahedron*, vol. 72, nº 41, p. 6283-6319, oct. 2016, doi: 10.1016/j.tet.2016.08.019.

[73] K. Ágoston, H. Streicher, et P. Fügedi, « Orthogonal protecting group strategies in carbohydrate chemistry », *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 27, nº 16, p. 707-728, sept. 2016, doi: 10.1016/j.tetasy.2016.06.010.

[74] T. Takahashi, M. Adachi, A. Matsuda, et T. Doi, « Combinatorial synthesis of trisaccharides via solution-phase one-pot glycosylation », *Tetrahedron Lett.*, vol. 41, nº 15, p. 2599-2603, avr. 2000, doi: 10.1016/S0040-4039(00)00214-8.

[75] F. A. Jaipuri et N. L. Pohl, « Toward solution-phase automated iterative synthesis: fluorous-tag assisted solution-phase synthesis of linear and branched mannose oligomers », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 6, nº 15, p. 2686, 2008, doi: 10.1039/b803451f.

[76] T. Nokami *et al.*, « Automated Solution-Phase Synthesis of Oligosaccharides via Iterative Electrochemical Assembly of Thioglycosides », *Org. Lett.*, vol. 15, nº 17, p. 4520-4523, sept. 2013, doi: 10.1021/ol402034g.

[77] M. T. Reetz, « Biocatalysis in Organic Chemistry and Biotechnology: Past, Present, and Future », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, nº 34, p. 12480-12496, août 2013, doi: 10.1021/ja405051f.

[78] P. Peng et R. R. Schmidt, « Acid–Base Catalysis in Glycosidations: A Nature Derived Alternative to the Generally Employed Methodology », *Acc. Chem. Res.*, vol. 50, nº 5, p. 1171-1183, mai 2017, doi: 10.1021/acs.accounts.6b00518.

[79] R. M. Schmaltz, S. R. Hanson, et C.-H. Wong, « Enzymes in the Synthesis of Glycoconjugates », *Chem. Rev.*, vol. 111, nº 7, p. 4259-4307, juill. 2011, doi: 10.1021/cr200113w.

[80] A. J. Fairbanks, « The ENGases: versatile biocatalysts for the production of homogeneous N-linked glycopeptides and glycoproteins », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 46, nº 16, p. 5128-5146, 2017, doi: 10.1039/C6CS00897F.

[81] C. Li et L.-X. Wang, « Chemoenzymatic Methods for the Synthesis of Glycoproteins », *Chem. Rev.*, vol. 118, nº 17, p. 8359-8413, sept. 2018, doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00238.

[82] E. C. O'Neill et R. A. Field, « Enzymatic synthesis using glycoside phosphorylases », *Carbohydr. Res.*, vol. 403, p. 23-37, févr. 2015, doi: 10.1016/j.carres.2014.06.010.

[83] H. Nakai, M. Kitaoka, B. Svensson, et K. Ohtsubo, « Recent development of phosphorylases possessing large potential for oligosaccharide synthesis », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 17, nº 2, p. 301-309, avr. 2013, doi: 10.1016/j.cbpa.2013.01.006.

[84] H. Yu et X. Chen, « One-pot multienzyme (OPME) systems for chemoenzymatic synthesis of carbohydrates », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 14, nº 10, p. 2809-2818, 2016, doi: 10.1039/C6OB00058D.

[85] L. F. Mackenzie, Q. Wang, R. A. J. Warren, et S. G. Withers, « Glycosynthases: Mutant Glycosidases for Oligosaccharide Synthesis », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, nº 22, p. 5583-5584, juin 1998, doi: 10.1021/ja980833d.

[86] M. D. Vaughan, K. Johnson, S. DeFrees, X. Tang, R. A. J. Warren, et S. G. Withers, « Glycosynthase-Mediated Synthesis of Glycosphingolipids », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, nº 19, p. 6300-6301, mai 2006, doi: 10.1021/ja058469n.

[87] S. M. Hancock, J. R. Rich, M. E. C. Caines, N. C. J. Strynadka, et S. G. Withers, « Designer enzymes for glycosphingolipid synthesis by directed evolution », *Nat. Chem. Biol.*, vol. 5, nº 7, p. 508-514, juill. 2009, doi: 10.1038/nchembio.191.

[88] J. R. Rich, A.-M. Cunningham, M. Gilbert, et S. G. Withers, « Glycosphingolipid synthesis employing a combination of recombinant glycosyltransferases and an endoglycoceramidase glycosynthase », *Chem. Commun.*, vol. 47, nº 38, p. 10806, 2011, doi: 10.1039/c1cc13885e.

[89] N. H. Abdul Manas, M. A. Jonet, A. M. Abdul Murad, N. M. Mahadi, et R. Md. Illias, « Modulation of transglycosylation and improved malto-oligosaccharide synthesis by protein engineering of maltogenic amylase from Bacillus lehensis G1 », *Process Biochem.*, vol. 50, nº 10, p. 1572-1580, oct. 2015, doi: 10.1016/j.procbio.2015.06.005.

[90] V. Lombard, H. Golaconda Ramulu, E. Drula, P. M. Coutinho, et B. Henrissat, « The carbohydrate-active enzymes database (CAZy) in 2013 », *Nucleic Acids Res.*, vol. 42, nº D1, p. D490-D495, janv. 2014, doi: 10.1093/nar/gkt1178.

[91] T. Endo et S. Koizumi, « Large-scale production of oligosaccharides using engineered bacteria », *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 10, nº 5, p. 536-541, 2000, doi: 10.1016/S0959-440X(00)00127-5.

[92] G. F. Herrmann, P. Wang, G.-J. Shen, et C.-H. Wong, « Recombinant Whole Cells as Catalysts for the Enzymatic Synthesis of Oligosaccharides and Glycopeptides », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 33, nº 12, p. 1241-1242, juin 1994, doi: 10.1002/anie.199412411.

[93] S. Koizumi, T. Endo, K. Tabata, et A. Ozaki, « Large-scale production of UDP-galactose and globotriose by coupling metabolically engineered bacteria », *Nat. Biotechnol.*, vol. 16, nº 9, p. 847-850, sept. 1998, doi: 10.1038/nbt0998-847.

[94] E. Samain, S. Drouillard, A. Heyraud, H. Driguez, et R. A. Geremia, « Gram-scale synthesis of recombinant chitooligosaccharides in Escherichia coli », *Carbohydr. Res.*, vol. 302, nº 1-2, p. 35-42, juill. 1997, doi: 10.1016/S0008-6215(97)00107-9.

[95] B. Priem, M. Gilbert, W. W. Wakarchuk, A. Heyraud, et E. Samain, « A new fermentation process allows large-scale production of human milk oligosaccharides by metabolically engineered bacteria », *Glycobiology*, vol. 12, nº 4, p. 235-240, avr. 2002, doi: 10.1093/glycob/12.4.235.

[96] S. Drouillard, H. Driguez, et E. Samain, « Large-Scale Synthesis of H-Antigen Oligosaccharides by ExpressingHelicobacter pylori α1,2-Fucosyltransferase in Metabolically EngineeredEscherichia coli Cells », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 45, nº 11, p. 1778-1780, mars 2006, doi: 10.1002/anie.200503427.

[97] E. Yavuz, S. Drouillard, E. Samain, I. Roberts, et B. Priem, « Glucuronylation in Escherichia coli for the bacterial synthesis of the carbohydrate moiety of nonsulfated HNK-1 », *Glycobiology*, vol. 18, nº 2, p. 152-157, févr. 2008, doi: 10.1093/glycob/cwm134.

[98] T. Antoine, A. Heyraud, C. Bosso, et E. Samain, « Highly Efficient Biosynthesis of the Oligosaccharide Moiety of the GD3 Ganglioside by Using Metabolically EngineeredEscherichia coli », *Angew. Chem.*, vol. 117, nº 9, p. 1374-1376, févr. 2005, doi: 10.1002/ange.200461507.

[99] E. Richard *et al.*, « Chemobacterial Synthesis of a Sialyl-Tn Cyclopeptide Vaccine Candidate », *ChemBioChem*, vol. 18, nº 17, p. 1730-1734, sept. 2017, doi: 10.1002/cbic.201700240.

[100] X. Huang, K. L. Witte, D. E. Bergbreiter, et C.-H. Wong, « Homogenous Enzymatic Synthesis Using a Thermo-Responsive Water-Soluble Polymer Support », *Adv Synth Catal*, vol. 343, nº 6-7, p. 675-681, 2001, doi: 10.1002/1615-4169(200108)343:6/7<675::AID-ADSC675>3.0.CO;2-2.

[101] S.-I. Nishimura, « Solution and Polymer-Supported Synthesis of Carbohydrates », in *Carbohydrate-Based Drug Discovery*, C.-H. Wong, Éd. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005, p. 129-136. doi: 10.1002/3527602437.ch5.

[102] J. Zhang *et al.*, « Machine-Driven Enzymatic Oligosaccharide Synthesis by Using a Peptide Synthesizer », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 57, nº 51, p. 16638-16642, déc. 2018, doi: 10.1002/anie.201810661.
[103] A. Biwer, G. Antranikian, et E. Heinzle, « Enzymatic production of cyclodextrins », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 59, nº 6, p. 609-617, sept. 2002, doi: 10.1007/s00253-002-1057-x.
[104] G. Crini, « Review: A History of Cyclodextrins », *Chem. Rev.*, vol. 114, nº 21, p. 10940-10975, nov. 2014, doi: 10.1021/cr500081p.
[105] J. Szejtli, « Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry », *Chem. Rev.*, vol. 98, nº 5, p. 1743-1754, 1998, doi: 10.1021/cr970022c.
[106] « La Recherche – Association Cyclodextrine France ». https://www.clubcyclodextrines.fr/les-cyclodextrines/ (consulté le mai 13, 2021).
[107] Y. Takahashi et T. Ogawa, « Total Synthesis of Cyclomaltooctaose and an Isomer of Cyclomaltohexaose, Cyclo{→6)-[α-d-Glcp-(1→4)]5-α-d-Glcp-(1-}. », *Carbohydr. Res.*, vol. 169, p. 127-149, 1987, doi: 10.1016/0008-6215(87)80246-X.
[108] N. Sakairi, L.-X. Wang, et H. Kuzuhara, « Modification of cyclodextrins by insertion of a heterogeneous sugar unit into their skeletons. Synthesis of 2-amino-2-deoxy-β-cyclodextrin from α-cyclodextrin », *J. Chem. Soc. Perkin 1*, nº 4, p. 437-443, 1995, doi: 10.1039/P19950000437.
[109] B. Hoffmann, D. Zanini, I. Ripoche, R. Bürli, et A. Vasella, « Oligosaccharide Analogues of Polysaccharides, Part 22 , Synthesis of Cyclodextrin Analogues Containing a Buta-1,3-diyne-1,4-diyl or a Butane-1,4-diyl Unit », *Helv. Chim. Acta*, vol. 84, nº 6, p. 1862-1888, juin 2001, doi: 10.1002/1522-2675(20010613)84:6<1862::AID-HLCA1862>3.0.CO;2-Z.
[110] B. Hoffmann, B. Bernet, et A. Vasella, « Oligosaccharide Analogues of Polysaccharides », *Helv. Chim. Acta*, vol. 85, nº 1, p. 265-287, janv. 2002, doi: 10.1002/1522-2675(200201)85:1<265::AID-HLCA265>3.0.CO;2-1.
[111] T. Kida, A. Kikuzawa, H. Higashimoto, Y. Nakatsuji, et M. Akashi, « Synthesis of novel cyclodextrin derivatives by aromatic spacer insertion and their inclusion ability », *Tetrahedron*, vol. 61, nº 24, p. 5763-5768, juin 2005, doi: 10.1016/j.tet.2005.04.026.
[112] A. Kikuzawa, T. Kida, et M. Akashi, « Synthesis of Stimuli-Responsive Cyclodextrin Derivatives and Their Inclusion Ability Control by Ring Opening and Closing Reactions », *Org. Lett.*, vol. 9, nº 20, p. 3909-3912, sept. 2007, doi: 10.1021/ol701449v.
[113] E. Farkas, L. Jánossy, J. Harangi, L. Kandra, et A. Lipták, « Synthesis of chromogenic substrates of a-amylases on a cyclodextrin basis », *Carbohydr. Res.*, vol. 303, nº 4, p. 407-415, 1997, doi: 10.1016/S0008-6215(97)00187-0.
[114] H. Oka, T. Koyama, K. Hatano, D. Terunuma, et K. Matsuoka, « Simple and conveniently accessible bi-fluorescence-labeled substrates for amylases », *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 20, nº 6, p. 1969-1971, mars 2010, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.117.
[115] N. N. H. M. Eisink, J. Lohse, M. D. Witte, et A. J. Minnaard, « Regioselective oxidation of unprotected 1,4 linked glucans », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 14, nº 21, p. 4859-4864, 2016, doi: 10.1039/C6OB00608F.
[116] S. de Medeiros Modolon, I. Otsuka, S. Fort, E. Minatti, R. Borsali, et S. Halila, « Sweet Block Copolymer Nanoparticles: Preparation and Self-Assembly of Fully Oligosaccharide-Based Amphiphile », *Biomacromolecules*, vol. 13, nº 4, p. 1129-1135, avr. 2012, doi: 10.1021/bm3000138.
[117] I. Otsuka *et al.*, « Thermoresponsive Vesicular Morphologies Obtained by Self-Assemblies of Hybrid Oligosaccharide- *block* -poly(*N* -isopropylacrylamide) Copolymer Systems », *Langmuir*, vol. 26, nº 4, p. 2325-2332, févr. 2010, doi: 10.1021/la902743y.
[118] D. M. Haddleton et K. Ohno, « Well-Defined Oligosaccharide-Terminated Polymers from Living Radical Polymerization », *Biomacromolecules*, vol. 1, nº 2, p. 152-156, 2000, doi: 10.1021/bm005531u.
[119] Y.-C. Chiu, I. Otsuka, S. Halila, R. Borsali, et W.-C. Chen, « High-Performance Nonvolatile Transistor Memories of Pentacence Using the Green Electrets of Sugar-

based Block Copolymers and Their Supramolecules », *Adv. Funct. Mater.*, vol. 24, nº 27, p. 4240-4249, juill. 2014, doi: 10.1002/adfm.201304297.

[120] M. Suzuki et T. Shimazaki, « Preparation of a unique glucan with large intervals in molecular weight distribution. Controlled ring-opening polymerization of O-permethylcyclodextrin », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 1, nº 3, p. 604-608, janv. 2003, doi: 10.1039/b210122j.

[121] R. Adden, A. Bösch, et P. Mischnick, « Novel Possibilities by Cationic Ring-Opening Polymerisation of Cyclodextrin Derivatives: Preparation of a Copolymer Bearing Block-Like Sequences of Tri-O-methylglucosyl Units », *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 205, nº 15, p. 2072-2079, oct. 2004, doi: 10.1002/macp.200400192.

[122] A. Bösch, M. Nimtz, et P. Mischnick, « Mechanistic studies on cationic ring-opening polymerisation of cyclodextrin derivatives using various Lewis acids », *Cellulose*, vol. 13, nº 4, p. 493-507, août 2006, doi: 10.1007/s10570-005-9029-9.

[123] T. T. T. Myllymäki *et al.*, « Lyotropic liquid crystals and linear supramolecular polymers of end-functionalized oligosaccharides », *Chem. Commun.*, vol. 55, nº 78, p. 11739-11742, 2019, doi: 10.1039/C9CC04715H.

[124] L. Bech, T. Meylheuc, B. Lepoittevin, et P. Roger, « Chemical surface modification of poly(ethylene terephthalate) fibers by aminolysis and grafting of carbohydrates », *J. Polym. Sci.*, vol. 45, nº 11, p. 2172-2183, 2007, doi: 10.1002/pola.21983.

[125] Y. Ruff, E. Buhler, S.-J. Candau, E. Kesselman, Y. Talmon, et J.-M. Lehn, « Glycodynamers: Dynamic Polymers Bearing Oligosaccharides Residues − Generation, Structure, Physicochemical, Component Exchange, and Lectin Binding Properties », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, nº 8, p. 2573-2584, mars 2010, doi: 10.1021/ja9082733.

[126] A. Narumi, H. Kaga, K. Kawasaki, Y. Taniguchi, T. Satoh, et T. Kakuchi, « Glycoconjugated polymer. I. Synthesis and characterization of amphiphilic polystyrenes with glucose, maltose, and maltohexaose as hydrophilic segments », *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.*, vol. 39, nº 23, p. 4061-4067, déc. 2001, doi: 10.1002/pola.10063.

[127] T. Yoshida *et al.*, « Synthesis of polymethacrylate derivatives having sulfated maltoheptaose side chains with anti-HIV activities », *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.*, vol. 37, p. 789-800, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1099-0518(19990315)37:6<789::AID-POLA14>3.0.CO;2-Z.

[128] I. Otsuka *et al.*, « 10 nm Scale Cylinder–Cubic Phase Transition Induced by Caramelization in Sugar-Based Block Copolymers », *ACS Macro Lett.*, vol. 1, nº 12, p. 1379-1382, déc. 2012, doi: 10.1021/mz300543u.

[129] I. Otsuka *et al.*, « Control of 10 nm scale cylinder orientation in self-organized sugar-based block copolymer thin films », *Nanoscale*, vol. 5, nº 7, p. 2637, 2013, doi: 10.1039/c3nr00332a.

[130] J. D. Cushen *et al.*, « Oligosaccharide/Silicon-Containing Block Copolymers with 5 nm Features for Lithographic Applications », *ACS Nano*, vol. 6, nº 4, p. 3424-3433, avr. 2012, doi: 10.1021/nn300459r.

[131] K. Freudenberg, G. Blomqvist, L. Ewald, et K. Soff, « Hydrolyse und Acetolyse der Stärke und der Schardinger-Dextrine », *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.*, vol. 69, nº 6, p. 1258-1266, 1936, doi: 10.1002/cber.19360690606.

[132] D. French, M. L. Levine, et J. H. Pazur, « Studies on the Schardinger Dextrins. II. Preparation and Properties of Amyloheptaose. », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 71, nº 1, p. 356-358, 1949, doi: 10.1021/ja01169a101.

[133] D. French, D. W. Knapp, et J. H. Pazur, « Studies on the Schardinger Dextrins. VI. The Molecular Size and Structure of the γ-Dextrin. », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 72, nº 11, p. 5150-5152, 1950, doi: 10.1021/ja01167a096.

[134] K. Freudenberg, « Hydrolysis and optical rotation of cellulose, starch, and cycloglucans », *J. Polym. Sci.*, vol. 23, nº 104, p. 791-799, 1957, doi: 10.1002/pol.1957.1202310422.

[135] Z. Kari, A. Liptak, P. Nanasi, et J. Szejtli, « Process for producing linear maltooligosaccharides comprising 6, 7 or 8 glycose units and their peracetylated derivatives », HU204857B, févr. 28, 1992 [En ligne]. Disponible sur: https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/010969837/publication/HU204857B?q=pn%3DHU204857B

[136] N. Sakairi, L.-X. Wang, et H. Kuzuhara, « Insertion of a D-Glucosamine Residue into the a-Cyclodextrin Skeleton; A Model Synthesis of "Chimera Cyclodextrins" », *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, vol. 1991, nº 5, p. 289-290, 1991, doi: 10.1039/C39910000289.

[137] N. Sakairi, K. Matsui, et H. Kuzuhara, « Acetolytic fission of a single glycosidic bond of fully benzoylated α-, β-, and γ-cyclodextrins. A novel approach to the preparation of maltooligosaccharide derivatives regioselectively modified at their nonreducing ends », *Carbohydr. Res.*, vol. 266, nº 2, p. 263-268, 1995, doi: 10.1016/0008-6215(94)00268-k.

[138] D. Lesur, A. Gassama, V. Moreau, S. Pilard, et F. Djedaïni-Pilard, « Synthesis of regioselectively and uniformly modified maltoheptaose derivatives from cyclomaltoheptaose precursors », *Carbohydr. Res.*, vol. 340, nº 6, p. 1225-1231, mai 2005, doi: 10.1016/j.carres.2005.01.021.

[139] K. Takeo, H. Mitoh, et K. Uemura, « Selective chemical modification of cyclomalto-oligosaccharides via tert-butyldimethylsilylation », *Carbohydr. Res.*, vol. 187, nº 2, p. 203-221, avr. 1989, doi: 10.1016/0008-6215(89)80004-7.

[140] A. Gadelle et J. Defaye, « Selective Halogenation at Primary Positions of Cyclomaltooligosaccharides and a Synthesis of Per-3,6-anhydro Cyclomaltooligosaccharides », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 30, nº 1, p. 78-80, 1991, doi: 10.1002/anie.199100781.

[141] A. R. Khan et V. T. D'Souza, « Synthesis of 6-Deoxychlorocyclodextrin via Vilsmeier-Haack-Type Complexes », *J. Org. Chem.*, vol. 59, nº 24, p. 7492-7495, déc. 1994, doi: 10.1021/jo00103a051.

[142] D. Lesur *et al.*, « Synthesis and characterization of regioselectively monoderivatized maltooligosaccharides through a combination of tandem mass spectrometry and enzymatic hydrolysis studies », *Arkivoc*, vol. 2013, nº 2, p. 276-289, déc. 2012, doi: 10.3998/ark.5550190.0014.221.

[143] M. Almant, V. Moreau, J. Kovensky, J. Bouckaert, et S. G. Gouin, « Clustering of Escherichia coli Type-1 Fimbrial Adhesins by Using Multimeric Heptyl α-D-Mannoside Probes with a Carbohydrate Core », *Chem. - Eur. J.*, vol. 17, nº 36, p. 10029-10038, août 2011, doi: 10.1002/chem.201100515.

[144] L. Rosenfeld et C. E. Ballou, « Acetolysis of disaccharides: Comparative kinetics and mechanism », *Carbohydr. Res.*, vol. 32, nº 2, p. 287-298, févr. 1974, doi: 10.1016/S0008-6215(00)82106-0.

[145] J. Kaczmarek, M. Preyss, H. Lönnberg, et J. Szafranek, « Sulfuric acid-catalyzed acetolysis of anomeric ethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-d-glucopyranosides: kinetics and mechanism », *Carbohydr. Res.*, vol. 279, p. 107-116, déc. 1995, doi: 10.1016/0008-6215(95)00271-5.

[146] J. Kaczmarek, Z. Kaczyński, Z. Trumpakaj, J. Szafranek, M. Bogalecka, et H. Lönnberg, « Sulfuric acid-catalyzed acetolysis of anomeric methyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-d-mannopyranosides: kinetics and mechanism », *Carbohydr. Res.*, vol. 325, nº 1, p. 16-29, mars 2000, doi: 10.1016/S0008-6215(99)00308-0.

[147] J. N. Harvey *et al.*, « QM and QM/MM studies of selectivity in organic and bioorganic chemistry: QM AND QM/MM STUDIES », *J. Phys. Org. Chem.*, vol. 19, nº 8-9, p. 608-615, août 2006, doi: 10.1002/poc.1030.

[148] T. C. Schmidt *et al.*, « QM/MM Investigations Of Organic Chemistry Oriented Questions », in *Electronic Effects in Organic Chemistry*, vol. 351, B. Kirchner, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012, p. 25-101. doi: 10.1007/128_2011_309.

[149] N. Sakairi et H. Kuzuhara, « Facile preparation of phenyl 1-thioglycosides of partially methylated maltooligosaccharides by restricted thiolysis of fully methylated cyclodextrins », *Carbohydr. Res.*, vol. 280, nº 1, p. 139-143, janv. 1996, doi: 10.1016/0008-6215(95)00286-3.

[150] T. Kida, T. Michinobu, W. Zhang, Y. Nakatsuji, et I. Ikeda, « A facile synthesis of novel types of cyclodextrin derivatives by insertion of an aromatic dicarbonyl spacer into a permethylated α-cyclodextrin skeleton », *Chem. Commun.*, nº 15, p. 1596-1597, juill. 2002, doi: 10.1039/b204960k.
[151] A. Bösch et P. Mischnick, « Bifunctional Building Blocks for Glyco-Architectures by $TiCl_4$ -Promoted Ring Opening of Cyclodextrin Derivatives », *Biomacromolecules*, vol. 8, nº 7, p. 2311-2320, juill. 2007, doi: 10.1021/bm0702612.
[152] Y. Ishida et G. Fukuhara, « Efficient Cleavage of Permethylated Cyclodextrins », *ACS Omega*, vol. 3, nº 6, p. 6279-6282, juin 2018, doi: 10.1021/acsomega.8b01116.
[153] R. Vaitkus, G. Grincienė, et E. Norkus, « Peculiarities of β-cyclodextrin acid hydrolysis. », *chemija*, vol. 19, nº 3-4, p. 48-51, 2008.
[154] C. Kiu Lee, E. Ju Kim, et I.-S. Han Lee, « Anomerization and transglycosylation reactions of permethylated methyl d-glycopyranosides », *Carbohydr. Res.*, vol. 240, p. 197-206, févr. 1993, doi: 10.1016/0008-6215(93)84183-7.
[155] S. Koto, N. Morishima, R. Kawahara, K. Ishikawa, et S. Zen, « A Study of the Rapid Anomerization of Poly- *O* -benzyl-β-D-glucopyranosides with Titanium Tetrachloride », *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 55, nº 4, p. 1092-1096, avr. 1982, doi: 10.1246/bcsj.55.1092.
[156] B. C. Saha et J. G. Zeikus, « Cyclodextrin Degrading Enzymes », *Starch - Stärke*, vol. 44, nº 8, p. 312-315, 1992, doi: 10.1002/star.19920440809.
[157] R. Uchida, A. Nasu, K. Tobe, T. Oguma, et N. Yamaji, « A convenient preparation of maltooctaose and maltononaose by the coupling reaction of cyclomaltodextrinase », *Carbohydr. Res.*, vol. 287, nº 2, p. 271-274, juin 1996, doi: 10.1016/0008-6215(96)00083-3.
[158] C. Fraschini, L. Greffe, H. Driguez, et M. R. Vignon, « Chemoenzymatic synthesis of 6ω-modified maltooligosaccharides from cyclodextrin derivatives », *Carbohydr. Res.*, vol. 340, nº 11, p. 1893-1899, août 2005, doi: 10.1016/j.carres.2005.06.005.
[159] S.-J. Yang *et al.*, « Enzymatic preparation of maltohexaose, maltoheptaose, and maltooctaose by the preferential cyclomaltooligosaccharide (cyclodextrin) ring-opening reaction of Pyrococcus furiosus thermostable amylase », *Carbohydr. Res.*, vol. 341, nº 3, p. 420-424, févr. 2006, doi: 10.1016/j.carres.2005.11.031.
[160] Y.-S. Koo, H.-W. Lee, H.-Y. Jeon, H.-J. Choi, W.-J. Choung, et J.-H. Shim, « Development and characterization of cyclodextrin glucanotransferase as a maltoheptaose-producing enzyme using site-directed mutagenesis », *Protein Eng. Des. Sel.*, vol. 28, nº 11, p. 531-537, nov. 2015, doi: 10.1093/protein/gzv044.
[161] E. Goldsmith, S. Sprang, et R. Fletterick, « Structure of maltoheptaose by difference Fourier methods and a model for glycogen », *J. Mol. Biol.*, vol. 156, nº 2, p. 411-427, avr. 1982, doi: 10.1016/0022-2836(82)90336-9.
[162] D. Popov *et al.*, « Crystal Structure of A-amylose: A Revisit from Synchrotron Microdiffraction Analysis of Single Crystals », *Macromolecules*, vol. 42, nº 4, p. 1167-1174, févr. 2009, doi: 10.1021/ma801789j.
[163] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, et V. Zimmermann, « Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, nº 33, p. 5188-5240, août 2005, doi: 10.1002/anie.200400657.
[164] H. S. G. Beckmann et V. Wittmann, « Azides in Carbohydrate Chemistry », in *Organic Azides*, S. Brse et K. Banert, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009, p. 469-490. doi: 10.1002/9780470682517.ch16.
[165] A. Bertho, « Über Azidoderivate der Glucose », *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.*, vol. 63, nº 4, p. 836-843, avr. 1930, doi: 10.1002/cber.19300630415.
[166] W. Pfleiderer et E. Bühler, « Ein neuer Weg zur Synthese von Pteridin-N-8-, Purin-N-9- und Triazolo[4.5-d]pyrimidin-N-3-glykosiden », *Chem. Ber.*, vol. 99, nº 9, p. 3022-3039, sept. 1966, doi: 10.1002/cber.19660990938.
[167] F. D. Tropper, F. O. Andersson, S. Braun, et R. Roy, « Phase Transfer Catalysis as a General and Stereoselective Entry into Glycosyl Azides from Glycosyl Halides », *Synthesis*, vol. 1992, nº 7, p. 618-620, 1992, doi: 10.1055/s-1992-26175.

[168] A. Bianchi et A. Bernardi, « Selective synthesis of anomeric α-glycosyl acetamides via intramolecular Staudinger ligation of the α-azides », *Tetrahedron Lett.*, vol. 45, nº 10, p. 2231-2234, mars 2004, doi: 10.1016/j.tetlet.2003.12.159.
[169] T. Tanaka, H. Nagai, M. Noguchi, A. Kobayashi, et S. Shoda, « One-step conversion of unprotected sugars to β-glycosyl azides using 2-chloroimidazolinium salt in aqueous solution », *Chem. Commun.*, nº 23, p. 3378, 2009, doi: 10.1039/b905761g.
[170] D. Lim, M. A. Brimble, R. Kowalczyk, A. J. A. Watson, et A. J. Fairbanks, « Protecting-Group-Free One-Pot Synthesis of Glycoconjugates Directly from Reducing Sugars », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, nº 44, p. 11907-11911, oct. 2014, doi: 10.1002/anie.201406694.
[171] S. Arndt et L. C. Hsieh-Wilson, « Use of Cerny Epoxides for the Accelerated Synthesis of Glycosaminoglycans », *Org. Lett.*, vol. 5, nº 22, p. 4179-4182, oct. 2003, doi: 10.1021/ol035606h.
[172] A. Popelová, K. Kefurt, M. Hlaváčková, et J. Moravcová, « A concise synthesis of 4-nitrophenyl 2-azido-2-deoxy- and 2-acetamido-2-deoxy-d-mannopyranosides », *Carbohydr. Res.*, vol. 340, nº 1, p. 161-166, janv. 2005, doi: 10.1016/j.carres.2004.11.002.
[173] L. Guazzelli, G. Catelani, F. D'Andrea, et A. Giannarelli, « Stereoselective entry into the d-GalNAc series starting from the d-Gal one: a new access to N-acetyl-d-galactosamine and derivatives thereof », *Carbohydr. Res.*, vol. 344, nº 3, p. 298-303, févr. 2009, doi: 10.1016/j.carres.2008.11.018.
[174] J. Plet, A. Sandhu, M. Sehailia, et M. Porter, « Thieme Chemistry Journal Awardees - Where Are They Now? Approaches to Tagetitoxin and its Decarboxy Analogue from d-Glucose », *Synlett*, vol. 2009, nº 20, p. 3258-3262, déc. 2009, doi: 10.1055/s-0029-1218525.
[175] M. Mahanti, K. B. Pal, A. P. Sundin, H. Leffler, et U. J. Nilsson, « Epimers Switch Galectin-9 Domain Selectivity: 3 N-Aryl Galactosides Bind the C-Terminal and Gulosides Bind the N-Terminal », *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 11, nº 1, p. 34-39, janv. 2020, doi: 10.1021/acsmedchemlett.9b00396.
[176] K. Martina, F. Trotta, B. Robaldo, N. Belliardi, L. Jicsinszky, et G. Cravotto, « Efficient regioselective functionalizations of cyclodextrins carried out under microwaves or power ultrasound », *Tetrahedron Lett.*, vol. 48, nº 52, p. 9185-9189, déc. 2007, doi: 10.1016/j.tetlet.2007.10.104.
[177] D. H. Hollenberg, K. A. Watanabe, et J. J. Fox, « Methyl 6-O-benzoyl α-D-galactopyranoside and some derivatives therefrom », *Carbohydr. Res.*, vol. 28, nº 1, p. 135-139, mai 1973, doi: 10.1016/S0008-6215(00)82870-0.
[178] C. M. Pedersen, J. Olsen, A. B. Brka, et M. Bols, « Quantifying the Electronic Effects of Carbohydrate Hydroxy Groups by Using Aminosugar Models », *Chem. - Eur. J.*, vol. 17, nº 25, p. 7080-7086, juin 2011, doi: 10.1002/chem.201100020.
[179] A. Maradufu et A. S. Perlin, « Synthesis of analogs of methyl β-D-galactopyranoside modified at C-4 », *Carbohydr. Res.*, vol. 32, nº 2, p. 261-277, févr. 1974, doi: 10.1016/S0008-6215(00)82104-7.
[180] T. Heidelberg et J. Thiem, « Synthesis of novel amino acid glycoside conjugates », *Carbohydr. Res.*, vol. 301, nº 3-4, p. 145-153, juin 1997, doi: 10.1016/S0008-6215(97)00091-8.
[181] K. Ágoston et P. Fügedi, « Preparation of new type of organocatalysts having a carbohydrate scaffold », *Carbohydr. Res.*, vol. 389, p. 50-56, mai 2014, doi: 10.1016/j.carres.2013.12.026.
[182] M. Kowalski et S. Jarosz, « Synthesis of aza-crown analogues and macrocyclic bis-lactams with sucrose scaffold », *Carbohydr. Res.*, vol. 438, p. 44-57, janv. 2017, doi: 10.1016/j.carres.2016.12.001.
[183] P. Morrone-Pozzuto, M. L. Uhrig, et R. Agusti, « Trypanosoma cruzi trans-sialidase alternative substrates: Study of the effect of substitution in C-6 in benzyl β-lactoside », *Carbohydr. Res.*, vol. 478, p. 33-45, mai 2019, doi: 10.1016/j.carres.2019.04.003.

[184] V. H. Jadhav, J.-Y. Kim, D. Y. Chi, S. Lee, et D. W. Kim, « Organocatalysis of nucleophilic substitution reactions by the combined effects of two promoters fused in a molecule: oligoethylene glycol substituted imidazolium salts », *Tetrahedron*, vol. 70, nº 2, p. 533-542, janv. 2014, doi: 10.1016/j.tet.2013.10.070.

[185] F. Sicherl et V. Wittmann, « Orthogonally Protected Sugar Diamino Acids as Building Blocks for Linear and Branched Oligosaccharide Mimetics », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, nº 14, p. 2096-2099, mars 2005, doi: 10.1002/anie.200462595.

[186] Z. Györgydeák, L. Szilágyi, et H. Paulsen, « Synthesis, Structure and Reactions of Glycosyl Azides », *J. Carbohydr. Chem.*, vol. 12, nº 2, p. 139-163, mars 1993, doi: 10.1080/07328309308021266.

[187] R. Kumar, P. Tiwari, P. R. Maulik, et A. K. Misra, « A Generalized Procedure for the One-Pot Preparation of Glycosyl Azides and Thioglycosides Directly from Unprotected Reducing Sugars under Phase-Transfer Reaction Conditions », *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2006, nº 1, p. 74-79, janv. 2006, doi: 10.1002/ejoc.200500646.

[188] H. Paulsen, Z. Györgydeák, et M. Friedmann, « exo-Anomerer Effekt und Circulardichroismus von Glycopyranosylaziden », *Chem. Ber.*, vol. 107, nº 5, p. 1568-1578, mai 1974, doi: 10.1002/cber.19741070517.

[189] A. Kobayashi, T. Matsumoto, H. Nagai, M. Noguchi, S. Shoda, et T. Tanaka, « Method for preparation of unprotected glycosides », JP2009292790A, déc. 17, 2009 [En ligne]. Disponible sur: https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/041541327/publication/JP2009292790A?q=pn%3DJP2009292790A

[190] X. Qiu et A. J. Fairbanks, « Scope of the DMC mediated glycosylation of unprotected sugars with phenols in aqueous solution », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 18, nº 37, p. 7355-7365, 2020, doi: 10.1039/D0OB01727B.

[191] K. Serizawa, M. Noguchi, G. Li, et S. Shoda, « First Detection of Unprotected 1,2-Anhydro Aldopyranoses », *Chem. Lett.*, vol. 46, nº 7, p. 1024-1026, juill. 2017, doi: 10.1246/cl.170348.

[192] A. J. Fairbanks, « Applications of Shoda's reagent (DMC) and analogues for activation of the anomeric centre of unprotected carbohydrates », *Carbohydr. Res.*, vol. 499, p. 108197, janv. 2021, doi: 10.1016/j.carres.2020.108197.

[193] M. Kitamura, N. Tashiro, S. Miyagawa, et T. Okauchi, « 2-Azido-1,3-dimethylimidazolinium Salts: Efficient Diazo-Transfer Reagents for 1,3-Dicarbonyl Compounds », *Synthesis*, vol. 2011, nº 07, p. 1037-1044, avr. 2011, doi: 10.1055/s-0030-1258457.

[194] C. Vogel et P. Gries, « Synthesis of a 4-Amino-4-deoxy-D-galacturonic Acid Derivative », *J. Carbohydr. Chem.*, vol. 13, nº 1, p. 37-46, janv. 1994, doi: 10.1080/07328309408009176.

[195] R. U. Lemieux et R. M. Ratcliffe, « The azidonitration of tri-O-acetyl-D-galactal », *Can. J. Chem.*, vol. 57, nº 10, p. 1244-1251, mai 1979, doi: 10.1139/v79-203.

[196] A. F. G. Bongat et A. V. Demchenko, « Recent trends in the synthesis of O-glycosides of 2-amino-2-deoxysugars », *Carbohydr. Res.*, vol. 342, nº 3-4, p. 374-406, févr. 2007, doi: 10.1016/j.carres.2006.10.021.

[197] N. V. Bovin, S. É. Zurabyan, et A. Ya. Khorlin, « Addition of halogenoazides to glycals », *Carbohydr. Res.*, vol. 98, nº 1, p. 25-35, déc. 1981, doi: 10.1016/S0008-6215(00)87138-4.

[198] F. Santoyo-González, F. G. Calvo-Flores, P. GarcIa-Mendoza, F. Hernhdez-Mateo, J. Isac-Garcia, et R. Robles-DIaz, « Synthesis of Phenyl 2-Azido-2-deoxy-1-selenoglycosidefsrom Glycals », p. 4.

[199] C. J. Cavender et V. J. Shiner, « Trifluoromethanesulfonyl azide. Its reaction with alkyl amines to form alkyl azides », *J. Org. Chem.*, vol. 37, nº 22, p. 3567-3569, nov. 1972, doi: 10.1021/jo00795a052.

[200] P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, et C.-H. Wong, « The Chemistry of Amine−Azide Interconversion: Catalytic Diazotransfer and Regioselective Azide

Reduction », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, nº 36, p. 10773-10778, sept. 2002, doi: 10.1021/ja0264605.

[201] A. Vasella, C. Witzig, J.-L. Chiara, et M. Martin-Lomas, « Convenient Synthesis of 2-Azido-2-deoxy-aldoses by Diazo Transfer », *Helv. Chim. Acta*, vol. 74, nº 8, p. 2073-2077, déc. 1991, doi: 10.1002/hlca.19910740842.

[202] P. B. Alper, S.-C. Hung, et C.-H. Wong, « Metal catalyzed diazo transfer for the synthesis of azides from amines », *Tetrahedron Lett.*, vol. 37, nº 34, p. 6029-6032, août 1996, doi: 10.1016/0040-4039(96)01307-X.

[203] M. Y. Stevens, R. T. Sawant, et L. R. Odell, « Synthesis of Sulfonyl Azides via Diazotransfer using an Imidazole-1-sulfonyl Azide Salt: Scope and ^{15}N NMR Labeling Experiments », *J. Org. Chem.*, vol. 79, nº 11, p. 4826-4831, juin 2014, doi: 10.1021/jo500553q.

[204] C. Bednarek, I. Wehl, N. Jung, U. Schepers, et S. Bräse, « The Staudinger Ligation », *Chem. Rev.*, vol. 120, nº 10, p. 4301-4354, mai 2020, doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00665.

[205] E. Saxon et C. R. Bertozzi, « Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction », *Science*, vol. 287, nº 5460, p. 2007-2010, mars 2000, doi: 10.1126/science.287.5460.2007.

[206] A. Michael, « Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsäuremethylester », *J. Für Prakt. Chem.*, vol. 48, nº 1, p. 94-95, juin 1893, doi: 10.1002/prac.18930480114.

[207] R. Huisgen, « 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 2, nº 10, p. 565-598, oct. 1963, doi: 10.1002/anie.196305651.

[208] R. Huisgen, « Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolr Cycloadditions », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 2, nº 11, p. 633-645, nov. 1963, doi: 10.1002/anie.196306331.

[209] F. Micheel et G. Baum, « Über Phenyl-Triazolyl-Zucker », *Chem. Ber.*, vol. 90, nº 8, p. 1595-1596, août 1957, doi: 10.1002/cber.19570900830.

[210] C. W. Tornøe, C. Christensen, et M. Meldal, « Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides », *J. Org. Chem.*, vol. 67, nº 9, p. 3057-3064, mai 2002, doi: 10.1021/jo011148j.

[211] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, et K. B. Sharpless, « A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes », *Angew Chem Int Ed*, vol. 41, nº 14, p. 2596-2599, 2002, doi: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.

[212] M. Meldal et C. W. Tornøe, « Cu-Catalyzed Azide−Alkyne Cycloaddition », *Chem. Rev.*, vol. 108, nº 8, p. 2952-3015, août 2008, doi: 10.1021/cr0783479.

[213] N. J. Agard, J. A. Prescher, et C. R. Bertozzi, « A Strain-Promoted [3 + 2] Azide−Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, nº 46, p. 15046-15047, nov. 2004, doi: 10.1021/ja044996f.

[214] X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, et G.-J. Boons, « Visualizing Metabolically Labeled Glycoconjugates of Living Cells by Copper-Free and Fast Huisgen Cycloadditions », *Angew. Chem.*, vol. 120, nº 12, p. 2285-2287, mars 2008, doi: 10.1002/ange.200705456.

[215] S. S. van Berkel *et al.*, « Metal-Free Triazole Formation as a Tool for Bioconjugation », *ChemBioChem*, vol. 8, nº 13, p. 1504-1508, sept. 2007, doi: 10.1002/cbic.200700278.

[216] F. Amblard, J. H. Cho, et R. F. Schinazi, « Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide−Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside, Nucleotide, and Oligonucleotide Chemistry », *Chem. Rev.*, vol. 109, nº 9, p. 4207-4220, sept. 2009, doi: 10.1021/cr9001462.

[217] V. K. Tiwari, B. B. Mishra, K. B. Mishra, N. Mishra, A. S. Singh, et X. Chen, « Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry », *Chem. Rev.*, vol. 116, nº 5, p. 3086-3240, mars 2016, doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00408.

[218] D. C. Koester et D. B. Werz, « Sonogashira–Hagihara reactions of halogenated glycals », *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 8, p. 675-682, mai 2012, doi: 10.3762/bjoc.8.75.

[219] A. Gómez, A. Pedregosa, A. Barrio, S. Valverde, et C. López, « An expeditious entry to carbohydrate derived enynes and ene-diynes via Sonogashira coupling of halo-exo-glycals », *Tetrahedron Lett.*, vol. 45, nº 33, p. 6307-6310, août 2004, doi: 10.1016/j.tetlet.2004.06.079.

[220] S. Zhang, Y.-H. Niu, et X.-S. Ye, « General Approach to Five-Membered Nitrogen Heteroaryl *C* -Glycosides Using a Palladium/Copper Cocatalyzed C–H Functionalization Strategy », *Org. Lett.*, vol. 19, nº 13, p. 3608-3611, juill. 2017, doi: 10.1021/acs.orglett.7b01583.

[221] Y. Tao, N. Ding, S. Ren, et Y. Li, « Heck-type cross-coupling between halo-exo-glycals and endo-glycals: a practical way to achieve C-glycosidic disaccharides », *Tetrahedron Lett.*, vol. 54, nº 45, p. 6101-6104, nov. 2013, doi: 10.1016/j.tetlet.2013.08.118.

[222] P. Wei *et al.*, « Iodine Monochloride (ICl) as a Highly Efficient, Green Oxidant for the Oxidation of Alcohols to Corresponding Carbonyl Compounds », *Synth. Commun.*, vol. 45, nº 12, p. 1457-1470, juin 2015, doi: 10.1080/00397911.2015.1005630.

[223] A. Ernst et A. Vasella, « Oligosaccharide Analogues of Polysaccharides. Part 8. Orthogonally Protected Cellobiose-Derived Dialkynes. A Convenient Method for the Regioselective Bromo- and Protodegermylation of Trimethylgermyl- and Trimethylsilyl-protected Dialkynes », *Helv. Chim. Acta*, vol. 79, nº 5, p. 1279-1294, août 1996, doi: 10.1002/hlca.19960790505.

[224] T. Bruce Grindley et R. Thangarasa, « Selective mono-esterification and alkylation of 1,6-anhydro-β-d-glucopyranose via its dibutylstannylene derivative », *Carbohydr. Res.*, vol. 172, nº 2, p. 311-318, févr. 1988, doi: 10.1016/S0008-6215(00)90866-8.

[225] J. St-Gelais, V. Denavit, et D. Giguère, « Efficient synthesis of a galectin inhibitor clinical candidate (TD139) using a Payne rearrangement/azidation reaction cascade », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 18, nº 20, p. 3903-3907, 2020, doi: 10.1039/D0OB00910E.

[226] T. Tanaka, W. C. Huang, M. Noguchi, A. Kobayashi, et S. Shoda, « Direct synthesis of 1,6-anhydro sugars from unprotected glycopyranoses by using 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride », *Tetrahedron Lett.*, vol. 50, nº 18, p. 2154-2157, mai 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2009.02.171.

[227] C. Gurcel *et al.*, « Identification of new O-GlcNAc modified proteins using a click-chemistry-based tagging », *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 390, nº 8, p. 2089-2097, avr. 2008, doi: 10.1007/s00216-008-1950-y.

[228] E. Gemma *et al.*, « DMT-MM mediated functionalisation of the non-reducing end of glycosaminoglycans », *Chem Commun*, nº 26, p. 2686-2688, 2007, doi: 10.1039/B617038B.

[229] B. Wang, D. D. McClosky, C. T. Anderson, et G. Chen, « Synthesis of a suite of click-compatible sugar analogs for probing carbohydrate metabolism », *Carbohydr. Res.*, vol. 433, p. 54-62, oct. 2016, doi: 10.1016/j.carres.2016.07.012.

[230] Q. Shen, D. G. Sloss, et D. B. Berkowitz, « Displacement of Sugar Triflates with C-Nucleophiles: D-Glucopyranose and D-Ribofuranose Chain Extension and Functionalization », *Synth. Commun.*, vol. 24, nº 11, p. 1519-1530, juin 1994, doi: 10.1080/00397919408010152.

[231] H. Xu *et al.*, « Regioselective mono and multiple alkylation of diols and polyols catalyzed by organotin and its applications on the synthesis of value-added carbohydrate intermediates », *Tetrahedron*, vol. 72, nº 24, p. 3490-3499, juin 2016, doi: 10.1016/j.tet.2016.04.076.

[232] A. J. Cagnoni, J. Kovensky, et M. L. Uhrig, « Design and Synthesis of Hydrolytically Stable Multivalent Ligands Bearing Thiodigalactoside Analogues for Peanut Lectin and Human Galectin-3 Binding », *J. Org. Chem.*, vol. 79, nº 14, p. 6456-6467, juill. 2014, doi: 10.1021/jo500883v.

[233] B. Helferich et J. Werner, « Propinol-β-d-glucosid », *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.*, vol. 76, nº 6, p. 592-594, juin 1943, doi: 10.1002/cber.19430760610.

[234] M. Horisberger, B. A. Lewis, et F. Smith, « Some reactions of 2-propynyl glycosides », *Carbohydr. Res.*, vol. 23, nº 1, p. 144-147, juin 1972, doi: 10.1016/S0008-6215(00)81586-4.

[235] R. U. Lemieux et W. P. Shyluk, « A new synthesis of β-glucopyranosides », *Can. J. Chem.*, vol. 31, nº 6, p. 528-535, juin 1953, doi: 10.1139/v53-075.
[236] R. J. Kaufman et R. S. Sidhu, « Synthesis of aryl cluster glycosides by cyclotrimerization of 2-propynyl carbohydrate derivatives », *J. Org. Chem.*, vol. 47, nº 25, p. 4941-4947, déc. 1982, doi: 10.1021/jo00146a023.
[237] H. B. Mereyala et S. R. Gurrala, « A highly diastereoselective, practical synthesis of allyl, propargyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- -d-gluco, -d-galactopyranosides and allyl, propargyl heptaacetyl- -d-lactosides », *Carbohydr. Res.*, vol. 307, nº 3-4, p. 351-354, 1998, doi: 10.1016/S0008-6215(97)10104-5.
[238] R. Ghosh, A. Chakraborty, et D. K. Maiti, « InCl 3.3H20: An efficient Lewis acid catalyst for stereoselective O-glycosidation reactions of per-O-acetylglycopyranosyl trichloroacet- imidates », *Indian J. Chem.*, vol. 42, p. 602-604, 2003.
[239] Y. Meguro, M. Noguchi, G. Li, et S. Shoda, « Efficient generation of thiolate sugars from glycosyl Bunte salts and its application to S-glycoside synthesis », *Tetrahedron Lett.*, vol. 61, nº 32, p. 152198, août 2020, doi: 10.1016/j.tetlet.2020.152198.
[240] S. Bera et R. J. Linhardt, « Design and Synthesis of Unnatural Heparosan and Chondroitin Building Blocks », *J. Org. Chem.*, vol. 76, nº 9, p. 3181-3193, mai 2011, doi: 10.1021/jo200076z.
[241] H. B. Pfister, M. Kelly, F. Qadri, E. T. Ryan, et P. Kováč, « Synthesis of glycocluster-containing conjugates for a vaccine against cholera », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 17, nº 16, p. 4049-4060, 2019, doi: 10.1039/C9OB00368A.
[242] A. A. Salman, M. Tabandeh, T. Heidelberg, et R. S. Duali Hussen, « Functional glycolipid-crown-ethers by click chemistry », *Carbohydr. Res.*, vol. 406, p. 41-45, avr. 2015, doi: 10.1016/j.carres.2014.12.015.
[243] « A general synthetic method for the oxidation of primary alcohols to aldehydes: (S)-(+)-2-Methylbutanal », *Org. Synth.*, vol. 69, p. 212, 1990, doi: 10.15227/orgsyn.069.0212.
[244] A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, et H. van Bekkum, « On the Use of Stable Organic Nitroxyl Radicals for the Oxidation of Primary and Secondary Alcohols », *Synthesis*, vol. 1996, nº 10, p. 1153-1176, oct. 1996, doi: 10.1055/s-1996-4369.
[245] A. Isogai et Y. Kato, « Preparation of Polyuronic Acid from Cellulose by TEMPO-mediated Oxidation », *Cellulose*, vol. 5, p. 153-164, 1998.
[246] A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, et H. van Bekkum, « Highly selective nitroxyl radical-mediated oxidation of primary alcohol groups in water-soluble glucans », *Carbohydr. Res.*, vol. 269, nº 1, p. 89-98, avr. 1995, doi: 10.1016/0008-6215(94)00343-E.
[247] P. S. Chang et J. F. Robyt, « Oxidation of Primary Alcohol Groups of Naturally Occurring Polysaccharides with 2,2,6,6-Tetramethyl-1-Piperidine Oxoammonium Ion », *J. Carbohydr. Chem.*, vol. 15, nº 7, p. 819-830, sept. 1996, doi: 10.1080/07328309608005694.
[248] P. L. Bragd, A. C. Besemer, et H. van Bekkum, « Selective oxidation of carbohydrates by 4-AcNH-TEMPO/peracid systems », *Carbohydr. Polym.*, vol. 49, nº 4, p. 397-406, sept. 2002, doi: 10.1016/S0144-8617(01)00344-7.
[249] Y. Kato, R. Matsuo, et A. Isogai, « Oxidation process of water-soluble starch in TEMPO-mediated system », *Carbohydr. Polym.*, vol. 51, nº 1, p. 69-75, janv. 2003, doi: 10.1016/S0144-8617(02)00159-5.
[250] D. Liaigre, T. Breton, et E. M. Belgsir, « Kinetic and selectivity control of TEMPO electro-mediated oxidation of alcohols », *Electrochem. Commun.*, vol. 7, nº 3, p. 312-316, mars 2005, doi: 10.1016/j.elecom.2005.01.002.
[251] C. Fraschini et M. R. Vignon, « Selective oxidation of primary alcohol groups of b-cyclodextrin mediated by 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl radical (TEMPO) », *Carbohydr. Res.*, vol. 328, nº 4, p. 585-589, 2000, doi: 10.1016/S0008-6215(00)00129-4.
[252] M. Barbier, T. Breton, K. Servat, E. Grand, B. Kokoh, et J. Kovensky, « Selective TEMPO-Catalyzed Chemicals vs. Electrochemical Oxidation of Carbohydrate Derivatives », *J. Carbohydr. Chem.*, vol. 25, nº 2-3, p. 253-266, mai 2006, doi: 10.1080/07328300600636819.

[253] M. Angelin, M. Hermansson, H. Dong, et O. Ramström, « Direct, Mild, and Selective Synthesis of Unprotected Dialdo-Glycosides », *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2006, nº 19, p. 4323-4326, oct. 2006, doi: 10.1002/ejoc.200600288.

[254] A. Heeres, H. A. van Doren, K. F. Gotlieb, et I. P. Bleeker, « Synthesis of α- and β-d-glucopyranuronate 1-phosphate and α-d-glucopyranuronate 1-fluoride: Intermediates in the synthesis of d-glucuronic acid from starch », *Carbohydr. Res.*, vol. 299, nº 4, p. 221-227, avr. 1997, doi: 10.1016/S0008-6215(97)00030-X.

[255] E. M. Belgsir et H. J. Sch, « Selective oxidation of carbohydrates on Nafion®–TEMPO-modified graphite felt electrodes », *Electrochem. Commun.*, vol. 3, nº 1, p. 32-35, 2001, doi: 10.1016/S1388-2481(00)00137-5.

[256] J. Luo, C. Pardin, W. D. Lubell, et X. X. Zhu, « Poly(vinyl alcohol)-graft-poly(ethylene glycol) resins and their use in solid-phase synthesis and supported TEMPO catalysis », *Chem. Commun.*, nº 21, p. 2136, 2007, doi: 10.1039/b700215g.

[257] D. R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th Edition*. CRC Press, 2004.

[258] A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, J. A. P. P. van Dijk, et J. A. M. Smit, « TEMPO-Mediated Oxidation of Pullulan and Influence of Ionic Strength and Linear Charge Density on the Dimensions of the Obtained Polyelectrolyte Chains », *Macromolecules*, vol. 29, nº 20, p. 6541-6547, janv. 1996, doi: 10.1021/ma960492t.

[259] M. Zhao *et al.*, « Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids with Sodium Chlorite Catalyzed by TEMPO and Bleach », *J. Org. Chem.*, vol. 64, nº 7, p. 2564-2566, avr. 1999, doi: 10.1021/jo982143y.

[260] P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari, et S. Quici, « Fast and selective oxidation of primary alcohols to aldehydes or to carboxylic acids and of secondary alcohols to ketones mediated by oxoammonium salts under two-phase conditions », *J. Org. Chem.*, vol. 52, nº 12, p. 2559-2562, juin 1987, doi: 10.1021/jo00388a038.

[261] R. Toubiana, B. C. Das, J. Defaye, B. Mompon, et M.-J. Toubiana, « Étude du cord-factor et de ses analogues. », *Carbohydr. Res.*, vol. 44, nº 2, p. 308-312, nov. 1975, doi: 10.1016/S0008-6215(00)84175-0.

[262] D. Kitamoto, T. Morita, T. Fukuoka, M. Konishi, et T. Imura, « Self-assembling properties of glycolipid biosurfactants and their potential applications », *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 14, nº 5, p. 315-328, oct. 2009, doi: 10.1016/j.cocis.2009.05.009.

[263] A. A. Khan *et al.*, « Long-Chain Lipids Are Required for the Innate Immune Recognition of Trehalose Diesters by Macrophages », *ChemBioChem*, vol. 12, nº 17, p. 2572-2576, nov. 2011, doi: 10.1002/cbic.201100451.

[264] M. W. Oosterom, F. van Rantwijk, et R. A. Sheldon, « Regioselective acylation of disaccharides in tert-butyl alcohol catalyzed by Candida antarctica lipase », *Biotechnol. Bioeng.*, vol. 49, nº 3, p. 328-333, 1996, doi: 10.1002/(SICI)1097-0290(19960205)49:3<328::AID-BIT11>3.0.CO;2-A.

[265] S. W. Chang et J. F. Shaw, « Biocatalysis for the production of carbohydrate esters », *New Biotechnol.*, vol. 26, nº 3-4, p. 109-116, oct. 2009, doi: 10.1016/j.nbt.2009.07.003.

[266] Y. Gama, « Efficient Synthesis of Cord Factor Analogs Through Tributylstannylation », *J. Jpn. Oil Chem. Soc.*, vol. 44, nº 9, p. 671-673, 1995, doi: 10.5650/jos1956.44.671.

[267] N. K. Paul, A. K. Twibanire, et T. B. Grindley, « Direct Synthesis of Maradolipids and Other Trehalose 6-Monoesters and 6,6′-Diesters », *J Org Chem*, vol. 78, nº 2, p. 363-369, 2013, doi: 10.1002/(SICI)1097-0290(19960205)49:3<328::AID-BIT11>3.0.CO;2-A.

[268] S. Bottle et I. D. Jenkins, « Improved synthesis of ‘cord factor’ analogues », *J Chem Soc Chem Commun*, vol. 0, nº 6, p. 385-385, 1984, doi: 10.1039/C39840000385.

[269] J. K. Twibanire et T. B. Grindley, « Efficient and Controllably Selective Preparation of Esters Using Uronium-Based Coupling Agents », *Org. Lett.*, vol. 13, nº 12, p. 2988-2991, juin 2011, doi: 10.1021/ol201005s.

[270] G. Duhirwe, « Polymères à empreintes moléculaires biodégradables : synthèse de nouveaux monomères fonctionnels et agents réticulants à base de sucres », Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2017.

[271] F. Cramer, G. Mackensen, et K. Sensse, « Über Einschlußverbindungen, XX. ORD-Spektren und Konformation der Glucose-Einheiten in Cyclodextrinen », *Chem. Ber.*, vol. 102, nº 2, p. 494-508, févr. 1969, doi: 10.1002/cber.19691020217.

[272] T. W. Greene et P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*. 2002. Consulté le: mars 01, 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471220574

[273] W. R. Roush et X.-F. Lin, « Studies on the Synthesis of Aureolic Acid Antibiotics: Highly Stereoselective Synthesis of Aryl 2-Deoxy-P-glycosides via the Mitsunobu Reaction and Synthesis of the Olivomycin A-B Disaccharide », *J Am Chem Soc*, vol. 117, nº 8, p. 2236-2250, 1995, doi: 10.1021/ja00113a013.

[274] P. Li *et al.*, « Electrostatically Driven CO−π Aromatic Interactions », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 141, nº 32, p. 12513-12517, août 2019, doi: 10.1021/jacs.9b06363.

[275] M. Yoshimatsu, K. Ohta, et N. Takahashi, « Propargyl Hydrazides: Synthesis and Conversion Into Pyrazoles Through Hydroamination », *Chem. - Eur. J.*, vol. 18, nº 49, p. 15602-15606, déc. 2012, doi: 10.1002/chem.201202828.

[276] L. H. B. Baptistella, J. F. Dos Santos, K. C. Ballabio, et A. J. Marsaioli, « 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene as a Mild Deprotective Agent for Acetyl Groups », *Synthesis*, vol. 1989, nº 06, p. 436-439, 1989, doi: 10.1055/s-1989-27276.

[277] P. Shu, J. Zeng, J. Tao, Y. Zhao, G. Yao, et Q. Wan, « Selective S-deacetylation inspired by native chemical ligation: practical syntheses of glycosyl thiols and drug mercapto-analogues », *Green Chem.*, vol. 17, nº 4, p. 2545-2551, 2015, doi: 10.1039/C5GC00084J.

[278] D. S.-E. Koffi Teki *et al.*, « Synthesis of multivalent S-glycoside analogs of a heparan sulfate sequence », *Org. Chem. Front.*, vol. 6, nº 15, p. 2718-2725, 2019, doi: 10.1039/C9QO00581A.

[279] Z. Bouchouireb, « OLIBLOCK REPORT : INSIGHT FROM MOLECULAR MODELING », LG2A, Amiens, avr. 2019.

[280] A. J. Ratcliffe et B. Fraser-Reid, « Oxidative Hydrolysis of Conformationally Restrained Pent-4-enyl Glycosides: Formation of N-Acetyl -a-D-G lucopyranosylamines », *J. Chem. Soc. Perkin 1*, nº 10, p. 1805-1810, 1989, doi: 10.1039/P19890001805.

[281] M. Pélingre, M. Smadhi, A. Bil, V. Bonnet, et J. Kovensky, « One-Pot Synthesis of Asymmetrically Difunctionalized Oligomaltosides by Cyclodextrin Ring Opening », *ChemistryOpen*, vol. 10, nº 4, p. 493-496, avr. 2021, doi: 10.1002/open.202100079.

[282] K. Kobayashi, H. Sumitomo, A. Kobayashi, et T. Akaike, « Oligosaccharide-Carrying Styrene-Type Macromers. Polymerization and Specific Interactions Between the Polymers and Liver Cells », *J. Macromol. Sci. Part - Chem.*, vol. 25, nº 5-7, p. 655-667, janv. 1988, doi: 10.1080/00222338808053391.

[283] J. Burés, M. Martín, F. Urpí, et J. Vilarrasa, « Catalytic Staudinger-Vilarrasa Reaction for the Direct Ligation of Carboxylic Acids and Azides », *J. Org. Chem.*, vol. 74, nº 5, p. 2203-2206, mars 2009, doi: 10.1021/jo802825e.

[284] V. Fajt, L. Kurc, et L. Červený, « The effect of solvents on the rate of catalytic hydrogenation of 6-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracene-9,10-dione », *Int. J. Chem. Kinet.*, vol. 40, nº 5, p. 240-252, 2008, doi: 10.1002/kin.20309.

[285] H. Hayashi, A. Ohno, et S. Oka, « Palladium-Catalyzed Decomposition of Azide : Formation of Benzonitrile from Benzyl Azide », *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.*, vol. 53, nº 6, p. 489-493, févr. 1976.

[286] « Polyméthacrylate de méthyle (PMMA) - Base de données Plastiques, risque et analyse thermique - INRS ». https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_polymere_17 (consulté le sept. 17, 2021).

[287] « Polystyrène (PS) - Base de données Plastiques, risque et analyse thermique - INRS ». https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_polymere_22 (consulté le sept. 17, 2021).

[288] « Polyéthylène (PE) - Base de données Plastiques, risque et analyse thermique - INRS ».

https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_polymere_13 (consulté le sept. 17, 2021).

[289] M. Hubacher, « Vaccum Sublimation », *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, vol. 15, nº 7, p. 448-450, juill. 1943, doi: 10.1021/i560119a012.

[290] C. A. F. de Oliveira, B. J. Grant, M. Zhou, et J. A. McCammon, « Large-Scale Conformational Changes of Trypanosoma cruzi Proline Racemase Predicted by Accelerated Molecular Dynamics Simulation », *PLoS Comput. Biol.*, vol. 7, nº 10, p. e1002178, oct. 2011, doi: 10.1371/journal.pcbi.1002178.

[291] D. Hamelberg, J. Mongan, et J. A. McCammon, « Accelerated molecular dynamics: A promising and efficient simulation method for biomolecules », *J. Chem. Phys.*, vol. 120, nº 24, p. 11919-11929, juin 2004, doi: 10.1063/1.1755656.

[292] K. Vanommeslaeghe *et al.*, « CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields », *J. Comput. Chem.*, vol. 31, nº 4, p. 671-690, 2009, doi: 10.1002/jcc.21367.

[293] J. Boger, R. J. Corcoran, et J.-M. Lehn, « Cyclodextrin chemistry. Selective modification of all primary hydroxyl groups of α- and β-cyclodextrins », *Helv. Chim. Acta*, vol. 61, nº 6, p. 2190-2218, sept. 1978, doi: 10.1002/hlca.19780610622.

Annexes

Index des Annexes

ANNEXE 1. LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS 197
ANNEXE 2. ABSTRACT 19EMES JOURNEES DU CLUB FRANÇAIS DES CYCLODEXTRINES 198
ANNEXE 3. ABSTRACT JNOEJC 2019 199
ANNEXE 4. ABSTRACT SEMINAIRE ICP 200
ANNEXE 5. PUBLICATION CHEMISTRYOPEN 201
ANNEXE 6. PUBLICATION ORGANICS 207

Annexe 1. Liste des publications et communications

Les travaux présentés dans cet ouvrage ont fait l'objet des communications scientifiques suivantes :

- **19èmes Journées du Club Français des Cyclodextrines**, Besançon, 11-12/10/2018 (communication orale)
  Projet OLIBLOCK : Copolymères (multi)blocs oligosaccharidiques de composition et propriétés ajustables
  Matthieu PELINGRE, José KOVENSKY et Véronique BONNET

- **JNOEJC 2019**, Rouen, 20-21/06/2019 (communication orale)
  Copolymères (multi)blocs oligosaccharidiques de composition et propriétés ajustables
  Matthieu PELINGRE, José KOVENSKY et Véronique BONNET

- **Séminaire de l'Institut de Chimie de Picardie**, Amiens, 03/06/2021 (communication orale)
  Synthèse de monomères oligosaccharidiques de DP fixe pour l'obtention de copolymères à blocs
  Matthieu PELINGRE, José KOVENSKY et Véronique BONNET

Les travaux présentés dans cet ouvrage ont fait l'objet des publications scientifiques suivantes :

- Pélingre, M.; Smadhi, M.; Bil, A.; Bonnet, V.; Kovensky, J. One-Pot Synthesis of Asymmetrically Difunctionalized Oligomaltosides by Cyclodextrin Ring Opening. *ChemistryOpen* **2021**, *10* (4), 493–496. https://doi.org/10.1002/open.202100079.

- Pélingre, M.; Koffi Teki, D. S.-E.; El-Abid, J.; Chagnault, V.; Kovensky, J.; Bonnet, V. Ring-Opening of Cyclodextrins: An Efficient Route to Pure Maltohexa-, Hepta-, and Octaoses. *Organics* **2021**, *2* (3), 287–305. https://doi.org/10.3390/org2030015.

Annexe 2. Abstract 19èmes Journées du Club Français des Cyclodextrines

CO 8

Projet OLIBLOCK : copolymères (multi)blocs oligosaccharidiques de composition et propriétés ajustables

Matthieu PELINGRE, José KOVENSKY et Véronique BONNET

Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources, UMR 7378 CNRS / Université de Picardie Jules Verne - 10 rue Baudelocque, 80039 Amiens

matthieu.pelingre@etud.u-picardie.fr

La libération contrôlée de médicaments présente de nombreux avantages par rapport aux méthodes d'administration conventionnelles, car elle permet, entre autres, de minimiser les effets secondaires indésirables, prolonger le temps d'activité, ou encore protéger les principes actifs sensibles aux dégradations, qu'elles soient enzymatiques ou dues, par exemple, à l'acidité de l'estomac (1).

La microencapsulation de principes actifs par des polysaccharides est une voie en cours de développement pour permettre cette libération contrôlée (1). Nous allons, lors de ce projet ANR, fabriquer des monomères oligosaccharides fonctionnalisés qui seront par la suite polymérisés par cycloaddition 1,3-dipolaire, chez nos partenaires du laboratoire de l'IMP de Lyon.

Les monomères sont synthétisés à partir de β-cyclodextrines, issues de la dégradation de l'amidon par des bactéries (2), ce qui permet d'obtenir des monomères oligosaccharidiques de degré de polymérisation bien défini, soit, ici, de 7 unités de glucose. Des fonctions polymérisables seront introduites et les monomères seront fonctionnalisés avec différents motifs (hydrophobes, anionique, cationiques).

Nous espérons ainsi obtenir divers biopolymères, constitués d'un enchaînement régulier de deux motifs différents. Les propriétés de ces nouveaux biomatériaux seront testées au sein de notre équipe, mais également chez notre partenaire Armines-CEMEF MINESParisTech (Nice Sophia Antipolis).

Références

(1) X. Qiu, S. Leporatti, E. Donath, H. Möhwald. Studies on the drug release properties of polysaccharide multilayers encapsulated ibuprofen microparticles. Langmuir 17 (2001) 5375–5380.

(2) J. Szejtli. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. Chemical reviews 98 (1998) 1743–1754.

Annexe 3. Abstract JNOEJC 2019

O15

Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs – Rouen – 20-21 juin 2019

Copolymères (multi)blocs oligosaccharidiques de composition et propriétés ajustables

Matthieu PELINGRE*, José KOVENSKY et Véronique BONNET

Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources, UMR 7378 CNRS / Université de Picardie Jules Verne 10 rue Baudelocque, 80039 Amiens

*matthieu.pelingre@etud.u-picardie.fr

Keywords : cyclodextrines, monomères oligosaccharides, polymérisation click, microencapsulation

La libération contrôlée de médicaments présente de nombreux avantages par rapport aux méthodes d'administration conventionnelles. Elle permet, entre autres, de minimiser les effets secondaires indésirables, prolonger le temps d'activité, ou encore protéger les principes actifs sensibles aux dégradations.[1]

La microencapsulation de principes actifs par des polysaccharides est une voie en cours de développement pour permettre cette libération contrôlée.[1]

Dans le cadre de ce projet ANR, nous synthétisons des monomères oligosaccharides fonctionnalisés et de tailles régulières, à partir de cyclodextrines. Ils seront par la suite polymérisés, par cycloaddition 1,3-dipolaire, chez nos partenaires du laboratoire de l'IMP de Lyon.

Nos monomères sont obtenus à l'aide d'une réaction one-pot, mise au point au laboratoire, combinant ouverture de la β-cyclodextrine et glycosylation. Cette réaction permet d'introduire une des fonctions polymérisables à l'extrémité réductrice d'un maltoheptaose, en s'affranchissant des contraintes imposées par une ouverture classique de cyclodextrine par acétolyse.[2] Cette méthode permet, par exemple, d'introduire plus facilement la seconde fonction polymérisable à l'extrémité non-réductrice.

Ces monomères de tailles régulières seront ensuite fonctionnalisés avec différents motifs (hydrophobes, anionique, cationiques). Nous obtiendrons donc, après polymérisation, différents copolymères à blocs réguliers et aux propriétés différentes.

Les propriétés de ces nouveaux biomatériaux seront testées au sein de notre équipe, mais également chez notre partenaire Armines-CEMEF MINESParisTech (Nice Sophia Antipolis).

[1] X. Qiu, S. Leporatti, E. Donath and H. Möhwald (2001) : **Studies on the Drug Release Properties of Polysaccharide Multilayers Encapsulated Ibuprofen Microparticles**. *Langmuir* 17, 5375–5380.

[2] N. Sakairi, K. Matsui and H. Kuzuhara (1995) : **Acetolytic Fission of a Single Glycosidic Bond of Fully Benzoylated α-, β-, and γ-Cyclodextrins. A Novel Approach to the Preparation of Maltooligosaccharide Derivatives Regioselectively Modified at Their Nonreducing Ends**. *Carbohydrate Research* 266, 263–268.

Annexe 4. Abstract Séminaire ICP

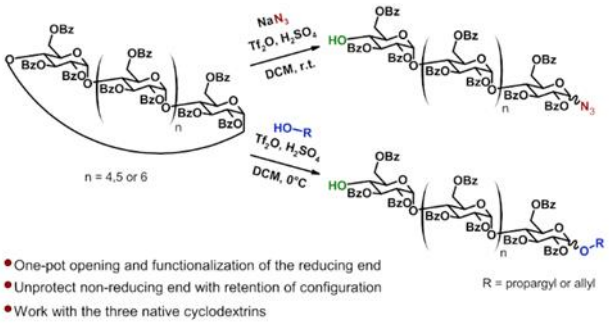
Synthesis of functionalized oligomaltosides from cyclodextrin ring-opening

Matthieu PÉLINGRE, José KOVENSKY and Véronique BONNET.

Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources, LG2A UMR 7378 CNRS
Université de Picardie Jules Verne 10 rue Baudelocque, 80039 Amiens
matthieu.pelingre@orange.fr

Oligosaccharides have many interests in food and health fields[1–3], but also, more recently, in materials science and nanotechnologies for more extensive applications.[4–6]
The synthesis of oligosaccharides by cyclodextrin (CD) ring opening is an efficient alternative to obtain pure oligosaccharides of fixed length. Starting from α-, β-, or γ-CD, it can afford oligomaltosides containing 6, 7 or 8 glucose units, respectively.

In this ANR project, we developed new one-pot opening reactions of perbenzoylated CDs to synthesize pure difunctionalized hexa-, hepta- and octamaltosides. Oligomaltosides with azide, propargyl or allyl on reducing end and an unprotected hydroxyl group on non-reducing end were obtained from perbenzoylated α–, β– and γ-CD with 12 to 48 % yields.



These reactions allow installing one clickable or graftable function at the reducing end of a maltoheptaose in one step, avoiding the constraints imposed by conventional acetolysis of cyclodextrin.[7]
This method makes easier, for example, to insert a second function at the non-reducing end.
A deprotection leads then to bifunctionalized oligomaltosides and the primary hydroxyls can be functionalized with different moieties (anionic or hydrophobic). The synthesis of these new functionalized oligomaltosides will be discussed.

References

[1] S. I. Mussatto; I. M. *Mancilha Carbohydr. Polym.*, **2007**, 68, 587–597.
[2] S. A. Belorkar; A. K. Gupta *AMB Express*, **2016**, 6, 82.
[3] C. Zhong; C. Ukowitz; K. Domig; B. Nidetzky *J. Agric. Food Chem.*, **2020**, 68, 8557–8567.
[4] C. Schatz; S. Lecommandoux *Macromol. Rapid Commun.*, **2010**, 31, 1664–1684.
[5] S. Tallegas; T. Baron; G. Gay; C. Aggrafeil; B. Salhi; T. Chevolleau; G. Cunge; A. Bsiesy; R. Tiron; X. Chevalier; C. Navarro; K. Aissou; I. Otsuka; S. Halila; S. Fort; R. Borsali *Phys. Status Solidi C*, **2013**, 10, 1195–1206.
[6] N. Hao, K. Neranon, O. Ramström, M. Yan *Biosensors and Bioelectronics*, **2016**, 76, 113-130.
[7] N. Sakairi; K. Matsui; H. Kuzuhara *Carbohydr. Res.*, **1995**, 266, 263–268.

We thank the Agence Nationale pour la Recherche for funding the OLIBLOCK Defi 3 Project, CBP 2017.

Annexe 5. Publication ChemistryOpen

ChemistryOpen

Chemistry Europe
European Chemical Societies Publishing

Communication | Open Access

One-Pot Synthesis of Asymmetrically Difunctionalized Oligomaltosides by Cyclodextrin Ring Opening

Matthieu Pélingre, Dr. Meriem Smadhi, Abed Bil, Dr. Véronique Bonnet, Prof. José Kovensky

Abstract

The synthesis of pure difunctionalized hexa-, hepta- and octamaltosides was performed by one-pot chemical reaction from perbenzoylated cyclodextrin. Oligomaltosides with azide, propargyl or allyl on reducing end and an unprotected hydroxyl group on non-reducing end were obtained from perbenzoylated α-, β- and γ-cyclodextrin with 12 to 48 % yields.

ChemistryOpen **2021**, *10* (4), 493–496. DOI: 10.1002/open.202100079

One-Pot Synthesis of Asymmetrically Difunctionalized Oligomaltosides by Cyclodextrin Ring Opening

Matthieu Pélingre, Meriem Smadhi, Abed Bil, Véronique Bonnet,* and José Kovensky*[a]

The synthesis of pure difunctionalized hexa-, hepta- and octamaltosides was performed by one-pot chemical reaction from perbenzoylated cyclodextrin. Oligomaltosides with azide, propargyl or allyl on reducing end and an unprotected hydroxyl group on non-reducing end were obtained from perbenzoylated α-, β- and γ-cyclodextrin with 12 to 48% yields.

Oligosaccharides have many interests in food and health fields,[1–3] but also, more recently, in materials science and nanotechnologies for more extensive applications.[4–6]

Obtaining pure oligosaccharides both from natural sources,[7] and by multistep oligosaccharide synthesis,[8] remains challenging. On one hand, after the hydrolysis of a polysaccharide, the complex mixture of oligosaccharides must be fractionated by exclusion chromatography. On the other hand, total synthesis allowed to obtain pure compounds, but the yield of the sequential glycosylations strongly decreased with the growth of the oligosaccharide chain, limiting the quantity of the final product. Even the automated oligosaccharide synthesis is limited by the availability of building blocks.[9]

The synthesis of oligosaccharides by cyclodextrin (CD) ring opening is an efficient alternative to obtain them. Starting from α-, β-, or γ-CD, it can afford oligomaltosides containing 6, 7 or 8 glucose units, respectively. These oligosaccharides and derivatives have been used for many purposes such as the synthesis of cyclodextrin analogs for microenscapsulation,[10–12] as building blocks in linear[13–17] or graft[18–21] block copolymers for materials science and engineering, or as α-amylase biomarkers.[22,23]

The most used pathway to obtain those oligosaccharides is acetolysis of peresterified CD, with Ac_2O/H_2SO_4 (49:1), at 50–60 °C leading to icosa-O-acetylmaltohexaose in 46% yield from peracetylated α-cyclodextrin, for example.[24] Then, the method was extended to perbenzoylated α-, β- and γ-CD leading to 46, 41 and 52% yields respectively.[10] The conditions of this reaction were not versatile because acetolysis with chloroacetic and trifluoroacetic anhydrides were tested without success[25] just as the use of Lewis Acid,[22] instead of Brønsted Acid, which resulted in lower yields. Hoffmann *et al.* proposed a suitable alternative to open peracetylated CD, using Ac_2O/70% aqueous $HClO_4$ at 0 °C.[11] Lesur *et al.* extended the uses of these two methods to 6-bromo-6-deoxy peracetylated or perbenzoylated CD.[26]

Although acetolysis is an efficient way to open cyclodextrins, the resulting diacetylated perbenzoyl or 6-bromo-6-deoxy peresterified oligomaltosides may require many steps in order to functionalize them for further experiments,[10–13] reducing the overall yields.

Thus, the opening/glycosylation reactions were also investigated, such as thiolysis,[27] hydrolysis,[28] or chlorination using $TiCl_4$.[29] As these openings were performed on per-O-alkylated CD leading to per-O-alkylated oligomaltosides with all the hydroxyls substituted by alkyl groups.

As our studies require the efficient preparation of functionalized and unprotected oligomaltosides in high quantities, we have therefore investigated a new opening method of CDs. Here, we report the optimization of the synthesis of various easily graftable and non-protected oligomaltosides.

To perform this study, we first chose to work on the β-CD which is the less expensive of the three native CD.[30] The benzoate esters were selected as protecting groups for their easy introduction, removal and compatibility with many reactions and functional groups during their cleavage.[31,32]

Firstly, an opening inspired from acetolysis was carried out, using triflic anhydride instead of acetic anhydride.[10] This should lead to an easiest functionalization thanks to the lability of the triflate group. As triflic anhydride is quite expensive, it could not be used as a solvent compared with acetic anhydride in acetolysis reactions. Various polar aprotic solvents were tested. The sulfuric acid was chosen as Brønsted Acid because it contains less water than aqueous perchloric acid to prevent triflic anhydride from being hydrolyzed easily. Preliminary tests were operated on perbenzoylated β-CD **1b** (0.3 M) in THF, DMF, MeCN or DCM.

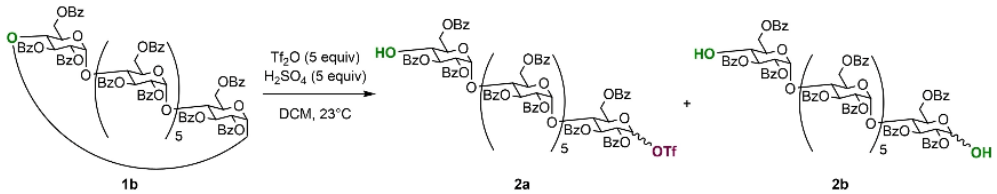
Unfortunately, in THF or DMF, further cleavages of glycosidic linkages were observed immediately after the beginning of the reaction, while conversion of **1b** was very low. In addition, oligosaccharides **2a** and **2b** were obtained together with lower DP byproducts as a crude. This crude could not be purified because of the similar Rf of these compounds in all the

[a] *M. Pélingre, Dr. M. Smadhi, A. Bil, Dr. V. Bonnet, Prof. J. Kovensky*
Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources (LG2A), CNRS UMR 7378
Université de Picardie Jules Verne, 33 rue Saint Leu
80039 Amiens (France)
E-mail: veronique.bonnet@u-picardie.fr
jose.kovensky@u-picardie.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under https://doi.org/10.1002/open.202100079

© 2021 The Authors. Published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2021 The Authors. Published by Wiley-VCH GmbH



Scheme 1. Perbenzoylated β-cyclodextrin **1 b** opening using Tf_2O and H_2SO_4 in DCM. Reaction conditions: **1 b** (*C* 0.3 M) diluted in DCM, addition of Tf_2O (5 equiv.) then H_2SO_4 (5 equiv.) at 0 °C, warmed up to 23 °C for 3 h.

TLC systems tested. Contrary to THF and DMF, DCM and MeCN were promising.

In DCM (Scheme 1), we obtained a mixture of the mono-triflated product **2 a** and the dihydroxylated compound **2 b**. Though it was not possible to separate them, the cleavage of other interglycosidic bonds was not observed before a few hours, so it is possible to control the reaction time to minimize this side reaction. Compound **2 a** could be easily functionalized at its reducing end and, in addition, its non-reducing end has the 4-hydroxyl unprotected, allowing further functionalization.

In MeCN, the formation of **2 a** was not observed but, in this opening reaction, the participation of the solvent led to a new product. Although hypothetical, the MS of the mixture (see Supporting Information, section 2.5, S6) suggested the presence of a N-acetylglucopyranosylamine, arising from the trapping of the glycosyl oxocarbenium intermediate by MeCN to give an acetonitrilium ion, as reported by Ratcliffe and Fraser-Reid.[33] We were not able to purify this product due to the presence of many byproducts, but this result suggested that the functionalization of the reducing end could be achieved in situ. We then tried to influence this substitution by introducing another nucleophile in the reaction mixture, leading to a functionalized oligosaccharide in one step. To avoid interactions with the solvent, we chose to use DCM in further experiments.

Our first attempt was to introduce an azide function. Anomeric azides are suitable for coupling by CuAAC but also precursors of amines, amides, and isothiocyanates. We performed two reactions in the conditions described before, in DCM, with the addition of either trimethylsilyl or sodium azide (6 equiv). These reactants were introduced in the reaction mixture before cooling to 0 °C and adding Tf_2O, then H_2SO_4. While the trial with trimethylsilyl azide showed a fast degradation of produced linear chains, from the beginning of the reaction, leading to non-separable different oligomers, the reaction with sodium azide, though insoluble in dichloromethane, produced the best results. Byproducts from chain degradations only started to appear after a few hours of reaction, so the workup of the reaction was performed before complete disappearance of starting material, allowing us to purify a monoazido maltoheptaose **3 b** with 24 % yield (Table 1 entry 1).

Presence of the azido group was demonstrated by the signal in the IR spectrum (see Supporting Information, Figure S10, S23) of the absorption band at 2120 cm^{-1} corresponding to the asymmetric stretching (ν N=N=N), and confirmed by MS. In addition, ^{13}C NMR chemical shifts at 84.97 ppm and 87.82 ppm were assigned to the anomeric carbon of the reducing end C-1_{α}^{I} and C-1_{β}^{I} respectively, functionalized with azide group with a α/β ratio of 40:60. In the ^{1}H NMR spectrum, the triplet signal at 3.76 ppm corresponding to the H-4^{VII} (non-reducing end) with a coupling constant of 9.6 Hz is in accordance with the presence of an unprotected hydroxyl group with retention of the gluco configuration. This result suggested an opening mechanism similar to the one proposed by Vaitkus *et al.*[34] Glycosidic bond opening would take place between the anomeric carbon and the aglycone oxygen, which becomes the unprotected hydroxyl group on the non-reducing end, affording exclusively **3 b**.

Table 1. Optimization of the reaction with NaN_3[a]

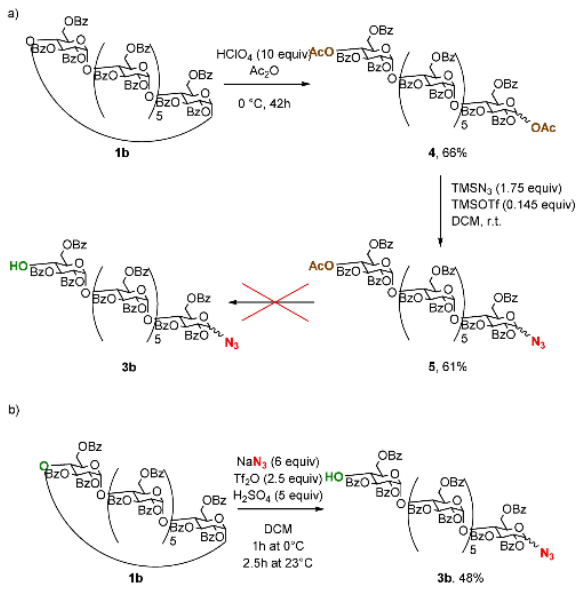
entry	Tf_2O [eq]	H_2SO_4 [eq]	temp [°C]	time [h]	**3 b** yield[b] [%]
1	5	5	23	3	24
2	5	2.5	23	24	0[c]
3	2.5	5	23	3.5	37
4	2.5	10	23	2	0[d]
5[e]	2.5	5	0 to 23	2.5	48

[a] Reaction conditions: **1 b** (0.3 M in DCM), NaN_3 (6 equiv.) addition of Tf_2O then H_2SO_4 at 0 °C, then stirring at 23 °C. [b] Isolated yield. [c] Only traces of **3 b**. [d] Impossible to separate **3 b** from degradation products. [e] Reaction stirred 1 h at 0 °C after addition of reagents then warmed up to 23 °C.

Other assays were performed by modifying either H_2SO_4 or Tf_2O proportions (Table 1). We first observed that reducing acid proportion decreased the reaction rate and the conversion of the starting material (entry 2). After 24 h of reaction, byproducts started to appear together with traces of **3 b**. The yield was increased decreasing Tf_2O to 2.5 equiv. (entry 3). Increasing the acid proportion to 10 equiv. produced more degradation byproducts (entry 4). Finally, keeping the mixture at 0 °C for one hour, instead of 10 minutes, delayed the formation of byproducts, making easier the purification and thus increasing the isolated yield. Starting from 5 g of **1 b**, reaction was stopped after 2 h30 at 23 °C, at the beginning of byproducts formation for easier purification. Thus, 2.45 g of **3 b** were obtained (48 % yield, entry 5). 1.92 g of **1 b** were also recovered and could be used in another reaction.

To compare, we first tried, before this study, to synthesize **3 b** using a multistep sequence, from CD acetolysis (Scheme 2a). **3 b** could not be obtained this way due to the complexity to selectively cleave the acetate on C-4^{VII} and the difficulty to separate **3 b** from its byproducts (see Supporting Information, section 2.6, S7).

© 2021 The Authors. Published by Wiley-VCH GmbH

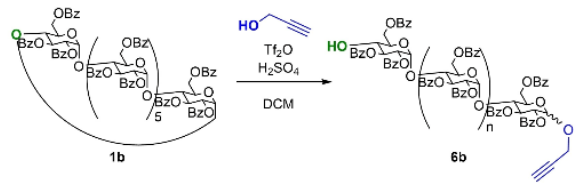


Scheme 2. Obtaining methods of **3b** by a) Acetolysis, glycosylation, deprotection and b) One-step opening.

We then tried to adapt this protocol to graft an alkyne group on our oligomaltosides. This terminal alkyne can give access to cycloadditions and also, for instance, additions, organometallic coupling reactions, or alkyne metathesis. To achieve this purpose, propargyl alcohol was used as nucleophile. This time, in order to prevent or reduce the transesterification side reactions, and the formation of propargyl triflate, the alcohol was added at 0 °C one hour after Tf_2O and H_2SO_4 (Table 2). Whereas **6b** was observed using 5 eq of Tf_2O or H_2SO_4 or 2.5 equiv. of both of them and 6 equiv. of propargyl alcohol (entries 6–9) the formation of byproducts was noticed right after warming the reactions mixture to 23 °C leading to poor yields.

Reducing the reaction temperature to 0 °C in these conditions lowered the conversion, so we tried to compensate this by using twice as much Tf_2O and H_2SO_4, but degradations were too abundant for this reaction to be a suitable alternative (entry 10). Finally, starting from 5 g of **1b**, with 2.5 equiv. of both Tf_2O and H_2SO_4 and 6 equiv. of propargyl alcohol at 0 °C, the reaction could be performed for 18 hours without the formation of byproducts, affording 1.92 g of **6b** (38% yield, entry 11). In this case the ratio α/β estimated by NMR was 10:90. 2.46 g of **1b** were also recovered and could be used in another reaction.

Table 2. Optimization of Reaction Conditions with propargyl alcohol.[a]



entry	Tf_2O [eq]	H_2SO_4 [eq]	temp [°C]	time [h]	Yield[b] [%]
6	5	5	23	3	0[c]
7	5	2.5	23	4	16
8	2.5	5	23	4	16
9	2.5	2.5	23	3	17
10	5	5	0	16	20
11	2.5	2.5	0	18	38

[a] Reaction conditions: **1b** (C 0.3 M) diluted in DCM, addition of Tf_2O then H_2SO_4 at 0 °C, stirred 1 h at 0 °C, addition of propargyl alcohol (6 equiv) before stirring at indicated temperature. [b] Isolated yield. [c] High byproducts quantity, **6b** non-isolated.

Regarding all these results, we tried to extend these new opening methods to perbenzoylated α- and γ-cyclodextrins, **1a** and **1c** (Table 3). Thus, we obtained **3a** and **3c** with 27 and 16% yields (entries 12 and 18) using the same method as **3b** (method A). We also obtained **6a** and **6c** with 18 and 14% yields (entries 13 and 19) using the method for the synthesis of **6b** (method B). These yields were lower than **3b** and **6b** because these trials were made on smaller quantities, leading to a greater loss during purification.

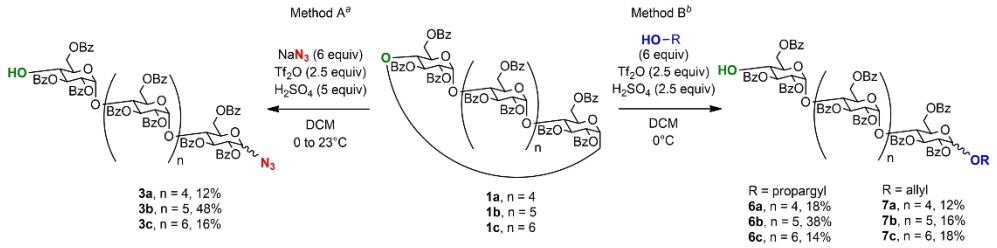
The allyl alcohol as nucleophile was also tested to complete the study, giving access to a key intermediate for reactions such as additions, cycloadditions, metathesis, oxidations, and polymerizations.

With allyl alcohol, the same reaction conditions optimized for propargyl alcohol were used. However, degradation byproducts appeared, even if reactions were cooled to 0 °C, increasing losses during purification and decreasing yields. Thus, **7a**, **7b** and **7c** were obtained with respectively 12, 16 and 18% yields from **1a**, **1b** and **1c** (entries 14, 17 and 20). The overall results of these reactions can be seen in Table 3. Although moderate, the yields remain very good because the reaction allows reducing 3 steps into 1 and the yields described in the literature are between 37 and 52% for the opening alone.[10,24] In the case of the hydrolysis opening, the yield drops to 31%.[28] Selectivity α/β is higher than the selectivity shown in literature for the opening/functionalization (1:1).[28] They are in the range of the α/β ratio of acetolysis products (8:2 or 9:1).[10,24] It should be noted that a different selectivity is observed depends on the nucleophile, α or β majority for allyl alcohol or propargyl alcohol and sodium azide respectively. This could be due to the formation of intermediary anomeric triflates which can isomerize the C-1[35] as a function of the temperature to give glycosides as α/β mixtures at 0 °C regardless of the substituent at C-2.

In conclusion, we developed a new strategy to obtain differentially substituted maltooligosaccharides from per-benzoylated CD. The methodology was successfully applied to α-, β-, and γ-CD allowing the selective preparation of 1-azide derivatives, propargyl and allyl glycosides by the regioselective opening of the corresponding perbenzoylated CD followed by their in situ glycosylation reaction with rather good yields and selectivity compared to results in the literature. Such oligomaltosides are precious building blocks as scaffolds in chemobiology or to synthesize biomimetic pseudo glycopeptides, but also as monomers for materials preparation. Regarding these results, we can also imagine that the use of other nucleophiles during the opening reaction could lead to more diversified substituted oligomaltosides.

© 2021 The Authors. Published by Wiley-VCH GmbH

Table 3. . Method extension.



entry	substrate	quantity [mmol]	method	reagent [6eq]	time [h]	product	ratio α/β[c]	Yield[d] [%]
12	**1a**	0.63	A	NaN_3	2	**3a**	1:9	27
13	**1a**	0.18	B	propargyl alcohol	18	**6a**	1:9	18
14	**1a**	1.8	B	allyl alcohol	18	**7a**	7:3	12
15	**1b**	1.5	A	NaN_3	2.5	**3b**	3:7	48
16	**1b**	1.5	B	propargyl alcohol	18	**6b**	1:9	38
17	**1b**	1.5	B	allyl alcohol	18	**7b**	7:3	16
18	**1c**	0.13	A	NaN_3	1.5	**3c**	3:7	16
19	**1c**	0.13	B	propargyl alcohol	18	**6c**	2:8	14
20	**1c**	1.3	B	allyl alcohol	18	**7c**	9:1	18

[a] Method A: substrate (0.3 M in DCM), NaN_3 (6 equiv.), addition of Tf_2O then H_2SO_4 at 0 °C, stirred 1 h at 0 °C then at 23 °C. [b] Method B: substrate (0.3 M in DCM), addition of Tf_2O then H_2SO_4 at 0 °C, stirred 1 h at 0 °C, addition of propargyl or allyl alcohol (6 equiv) and stirring at 0 °C. [c] According to NMR Spectra. [d] Isolated yield.

Acknowledgements

We thank ANR PRC Oliblock (ANR-17-CE08-0011-01) for PhD grant of M.P. and financial support of the project.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Allylation · Azidation · Cyclodextrin ring-opening · Functionalization · Oligomaltosides synthesis · Propargylation

[1] S. I. Mussatto, I. M. Mancilha, *Carbohydr. Polym.* **2007**, *68*, 587–597.
[2] S. A. Belorkar, A. K. Gupta, *AMB Expr.* **2016**, *6*, 82.
[3] C. Zhong, C. Ukowitz, K. Domig, B. Nidetzky, *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 8557–8567.
[4] C. Schatz, S. Lecommandoux, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1664–1684.
[5] S. Tallegas, T. Baron, G. Gay, C. Aggrafeil, B. Salhi, T. Chevolleau, G. Cunge, A. Bsiesy, R. Tiron, X. Chevalier, C. Navarro, K. Aissou, I. Otsuka, S. Halila, S. Fort, R. Borsali, *Phys. Status Solidi (c) Wiley* **2013**, *10*, 1195–1206.
[6] N. Hao, K. Neranon, O. Ramström, M. Yan, *Biosens. Bioelectron.* **2016**, *76*, 113–130.
[7] F. A. de Moura, F. T. Macagnan, L. P. da Silva, *Int. J. Food Sci. Technol.* **2015**, *50*, 275–281.
[8] L. Krasnova, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3735–3754.
[9] C.-H. Hsu, S.-C. Hung, C.-Y. Wu, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11872–11923.
[10] N. Sakairi, L.-X. Wang, H. Kuzuhara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 437–443.
[11] B. Hoffmann, D. Zanini, I. Ripoche, R. Bürli, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1862–1888.
[12] B. Hoffmann, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 265–287.
[13] N. N. H. M. Eisink, J. Lohse, M. D. Witte, A. J. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4859–4864.
[14] S. de Medeiros Modolon, I. Otsuka, S. Fort, E. Minatti, R. Borsali, S. Halila, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 1129–1135.
[15] I. Otsuka, K. Fuchise, S. Halila, S. Fort, K. Aissou, I. Pignot-Paintrand, Y. Chen, A. Narumi, T. Kakuchi, R. Borsali, *Langmuir* **2010**, *26*, 2325–2332.
[16] D. M. Haddleton, K. Ohno, *Biomacromolecules* **2000**, *1*, 152–156.
[17] Y.-C. Chiu, I. Otsuka, S. Halila, R. Borsali, W.-C. Chen, *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*, 4240–4249.
[18] L. Bech, T. Meylheuc, B. Lepoittevin, P. Roger, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **2007**, *45*, 2172–2183.
[19] Y. Ruff, E. Buhler, S.-J. Candau, E. Kesselman, Y. Talmon, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2573–2584.
[20] A. Narumi, H. Kaga, K. Kawasaki, Y. Taniguchi, T. Satoh, T. Kakuchi, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **2001**, *39*, 4061–4067.
[21] T. Yoshida, T. Akasaka, Y. Choi, K. Hattori, B. Yu, T. Mimura, Y. Kaneko, H. Nakashima, E. Aragaki, M. Premanathan, N. Yamamoto, T. Uryu, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1999**, *37*, 789–800.
[22] E. Farkas, L. Jánossy, J. Harangi, L. Kandra, A. Lipták, *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 407–415.
[23] H. Oka, T. Koyama, K. Hatano, D. Terunuma, K. Matsuoka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1969–1971.
[24] N. Sakairi, L.-X. Wang, H. Kuzuhara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 289–290.
[25] N. Sakairi, K. Matsui, H. Kuzuhara, *Carbohydr. Res.* **1995**, *266*, 263–268.
[26] D. Lesur, A. Gassama, V. Moreau, S. Pilard, F. Djedaïni-Pilard, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1225–1231.
[27] N. Sakairi, H. Kuzuhara, *Carbohydr. Res.* **1996**, *280*, 139–143.
[28] T. Kida, T. Michinobu, W. Zhang, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Chem. Commun.* **2002**, *15*, 1596–1597.
[29] A. Bösch, P. Mischnick, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 2311–2320.
[30] G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.
[31] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1999**, Chapter 2, 779 pp.
[32] F. Cramer, G. Mackensen, K. Sensse, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 494–508.
[33] A. J. Ratcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1805–1810.
[34] R. Vaitkus, G. Grincienė, E. Norkus, *Chemija* **2008**, *19*, 48–51.
[35] T. Nokami, A. Shibuya, Y. Saigusa, S. Manabe, Y. Ito, J. Yoshida, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 456–460.

Manuscript received: March 30, 2021
Revised manuscript received: April 1, 2021

© 2021 The Authors. Published by Wiley-VCH GmbH

Annexe 6. Publication Organics

organics

MDPI

Open Access Review

Ring-Opening of Cyclodextrins: An Efficient Route to Pure Maltohexa-, Hepta-, and Octaoses

by Matthieu Pélingre, Dindet Steve-Evanes Koffi Teki, Jamal El-Abid, Vincent Chagnault, José Kovensky and Véronique Bonnet

Abstract

Many preparations of maltooligosaccharides have been described in literature, essentially using enzymatic or biotechnological processes. These compounds, derived from starch, are well known as prebiotic agents. The use of maltohexa-, hepta-, and octaoses as synthons in organic synthesis were also well documented in literature. They can indeed be obtained as single compounds by the cyclodextrins' ring opening. This reaction has been studied for many years, varying the protecting and functional groups and the reaction conditions, leading to functionalized oligomaltoses. These compounds are of wide interest in various fields. They have a strong potential as scaffolds for multivalence in chemobiology, as building blocks for the production of biomimetic pseudo-glycopeptides, as well as monomers for the preparation of materials. In view of the importance of these oligomaltoses, this review focuses on the different methodologies allowing access to them via chemical and enzymatic ring-opening of cyclodextrins.

Organics **2021**, *2* (3), 287–305. DOI: 10.3390/org2030015

organics

MDPI

Review

Ring-Opening of Cyclodextrins: An Efficient Route to Pure Maltohexa-, Hepta-, and Octaoses

Matthieu Pélingre, Dindet Steve-Evanes Koffi Teki, Jamal El-Abid, Vincent Chagnault *, José Kovensky and Véronique Bonnet *

Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources (LG2A), UMR CNRS 7378, Université de Picardie Jules Verne, 33 rue Saint Leu, 80039 Amiens, France; matthieu.pelingre@etud.u-picardie.fr (M.P.); evanes.teki@u-picardie.fr (D.S.-E.K.T.); elabidjamal.chemistry@gmail.com (J.E.-A.); jose.kovensky@u-picardie.fr (J.K.)

* Correspondence: vincent.chagnault@u-picardie.fr (V.C.); veronique.bonnet@u-picardie.fr (V.B.); Tel.: +33-322-82-8812 (V.C.); +33-322-82-7939 (V.B.)

Abstract: Many preparations of maltooligosaccharides have been described in literature, essentially using enzymatic or biotechnological processes. These compounds, derived from starch, are well-known as prebiotic agents. The use of maltohexa-, hepta-, and octaoses as synthons in organic synthesis was also well documented in literature. They can indeed be obtained as single compounds by the cyclodextrins' ring-opening. This reaction has been studied for many years, varying the protecting and functional groups and the reaction conditions, leading to functionalized oligomaltoses. These compounds are of wide interest in various fields. They have a strong potential as scaffolds for multivalence in chemobiology, as building blocks for the production of biomimetic pseudo-glycopeptides, as well as monomers for the preparation of materials. In view of the importance of these oligomaltoses, this review focuses on the different methodologies allowing access to them via chemical and enzymatic ring-opening of cyclodextrins.

Keywords: cyclodextrins; maltooligosaccharides; building blocks; platform molecules; monomers

check for updates

Citation: Pélingre, M.; Koffi Teki, D.S.-E.; El-Abid, J.; Chagnault, V.; Kovensky, J.; Bonnet, V. Ring-Opening of Cyclodextrins: An Efficient Route to Pure Maltohexa-, Hepta-, and Octaoses. *Organics* **2021**, 2, 287–305. https://doi.org/10.3390/org2030015

Academic Editor: Wim Dehaen

Received: 29 June 2021
Accepted: 23 August 2021
Published: 25 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Oligomaltoses (OMs) are linear oligosaccharides composed of glucose units linked by α-1,4 linkages. As defined, OM, like other oligomers, are made of 2 to 10 monomer units this number of units is also named degree of polymerization (DP). Since 1955 [1], the preparation of OM was investigated using enzymes from different sources to perform transglycosylation from maltose or by the degradation of starch by various α-amylases.

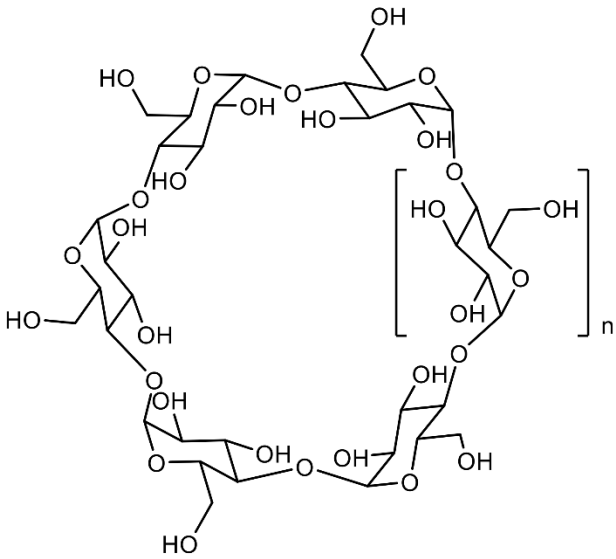
Nigam and Giri [1] studied the synthesis of linear OM from maltose by rat liver enzyme. They obtained a mixture mainly containing maltotriose and maltotetraose. In 1960, they demonstrated that a non-isolated transglucosidase from green gram [2] was able to catalyse the transglucosylation reaction from 10 g of maltose, producing 190 mg of maltotriose and 85 mg of maltotetraose. It was shown that other sources of enzymes as from moulds [2] led preferentially to branched oligosaccharides (isomaltosides, isomaltotriose). Moreover, α-transglucosidase from *Aspergillus niger* was able to catalyse from maltose, the synthesis of panose, which is also a branched trisaccharide (Glc-α-1,6-Glc-α-1,4-Glc). However, *Saccharomyces cerevisiae* α-glucosidase did not catalyse transglycosylation in tested conditions [3]. This approach was improved by using more complex substrates such as maltotriose with maltogenic amylase (MAG1) from *Bacillus lehensis* G1, which was treated by a structure-guided protein engineering approach to improve its catalytic properties [4]. Conversion of the reactions was generally higher, but the products consisted of a mixture of DP 2 to DP 7 in varying proportions depending on the nature of the mutant. The use of α-D-maltosyl fluoride as a substrate was also demonstrated to be effective using α-amylase from *Aspergillus oryzae*. The reaction led to a total substrate conversion leading

to a mixture of DP 2 to DP 7, the major component being maltotetraose [5]. Starting from the 6′-*O*-methyl α-maltosyl fluoride, Driguez et al. prepared a mixture of DP 2, 4, 6, and 8 using cyclodextrin glycosyltransferase as a catalyst with 49% yield [6]. The aim of their work was the cyclisation of the latter for the synthesis of modified CDs. Therefore, they did not try to optimize the production of OM.

Another way for the synthesis of OM was the degradation of starch by various α-amylases in the presence of benzyl alcohol [7]. The only compound synthesized was 1-*O*-benzyl-α-maltoside, no higher DP was observed. In more classical conditions, Niu et al. [8] detected the formation of OM by degradation of starch catalysed with the thermostable α-amylase from *Bacillus licheniformis*. The pentamaltoside was the main product of the mixture, which contained OM from DP 1 to DP 6.

While enzymatic catalysis leads to mixtures produced in relatively small amounts, the chemical synthesis of pure linear OM with high DP is complex. The total synthesis of hexamaltooligosaccharides with various protecting groups was achieved by Takahashi et al. in 14 steps from maltose in 4% overall yield [9]. Starting from these products, they pursued their work by synthesizing octamaltooligosaccharides in 21% yield using a protected β-maltosyl fluoride donor [10].

The chemical synthesis of linear high DP OM is much more efficient by the opening of cyclodextrins (CDs). The α, β, and γ-CDs are cyclic oligosaccharides composed of 6, 7, or 8 glucose units respectively linked by a α-1,4 glycosidic bond (Scheme 1). They are industrially prepared using CD glucanotransferase on starch [11]. Very recently, β-CD was also prepared with 70% yield from maltose using the same enzyme and 1-adamantane carboxylic acid as supramolecular template to control the reaction [12].



n = 1 α-CD
n = 2 β-CD
n = 3 γ-CD

Scheme 1. The most common cyclodextrins.

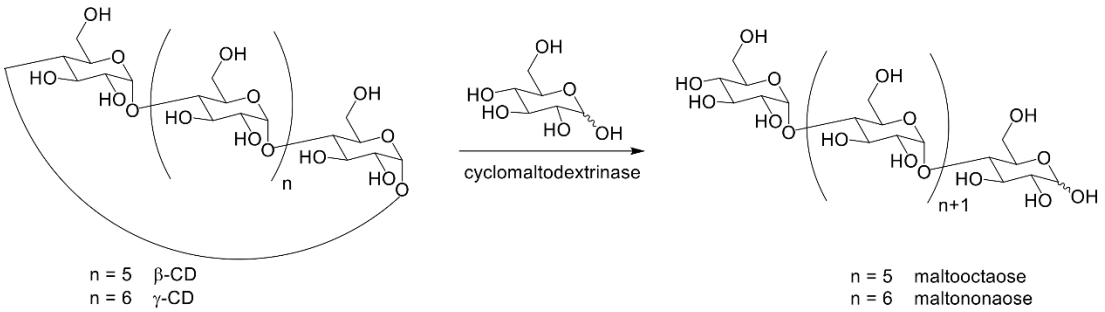
CDs are available in rather large quantity with well-characterized structures. Among CDs, the β-CD is a fairly cheap raw material.

Firstly, we will review herein the enzymatic opening of CDs. Then the different reactions described in literature for OM preparations by CDs chemical opening will be described. Finally, we will discuss the different applications of these molecules of interest through further functionalization.

2. Enzymatic Ring Opening of Cyclodextrins

A review of CD degrading enzymes (Cyclomaltodextrinases, EC 3.2.1.54, cyclomaltodextrin hydrolases) and α-amylases from microbial sources (*Bacillus coagulans*, *B. macerans*, alkalophilic *Bacillus* sp., *Pseudomonas*, among others) was published in 1992 [13]. The authors analyzed the action pattern of these enzymes and found that they could open CDs to lead to the corresponding OM. For example, the action of *Pseudomonas* α-amylase on α-CD results in a very rapid accumulation of maltohexaose, but then the latter is degraded to smaller molecules, mainly maltotriose, maltose and glucose. A similar behavior was reported by H. Bender for a CD-degrading enzyme isolated from *Flavobacterium* sp. The enzyme hydrolyzed OM and CDs to glucose, maltose, and maltotriose [14].

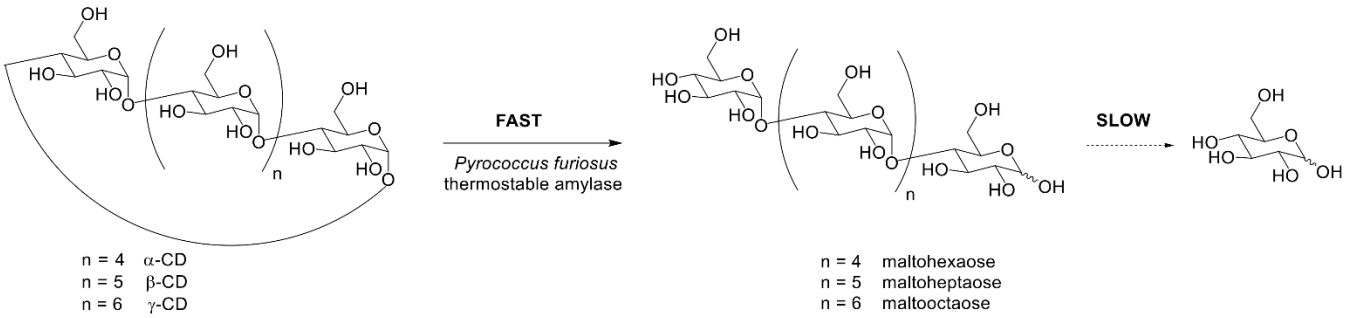
Uchida et al. [15] reported the use of cyclomaltodextrinase from *Bacillus sphaericus* E-244 for the preparation of maltoheptaose (from β-CD) and maltooctaose (from γ-CD). The enzyme has not only a CD-hydrolyzing activity (decycling of CDs) but also a coupling activity (transfer of a D-glucose unit). They described the enzymatic synthesis of maltooctaand nonaose from CDs and D-glucose by the coupling reaction catalyzed by cyclomaltodextrinase (Scheme 2). However, the preparation of maltohexa-, hepta- and/or octaose by this approach required further purification, because small molecules such as glucose, maltose, and maltotriose were also formed.



Scheme 2. CDs opening and transglycosylation using cyclomaltodextrinase.

These limitations were circumvented by Fraschini et al. [16] by using modified CDs in one primary position (oxidized to carboxylic acid) and two different enzymes: CD glucanotransferase (CGTase) and amyloglucosidase. They obtained mainly tri- and tetrasaccharide derivatives, thus avoiding further degradation.

PFTA, a thermostable amylase from *Pyrococcus furiosus*, was cloned and expressed in *Escherichia coli*. Unlike CD-hydrolyzing enzymes, which were known to produce mainly maltose starting from CDs, PFTA liberated various small OM (from mono- to heptasaccharide) [17]. The difference in the rate of CDs opening (fast) and the hydrolytic activity on the resulting open-chain OM (slow) was exploited to obtain mixtures rich in maltohexaose, maltoheptaose, and maltooctaose from α-, β-, and γ-CD, respectively (Scheme 3) [18].



Scheme 3. Fast-opening activity of the amylase from *Pyrococcus furiosus*.

In a different approach, several mutations of a maltogenic amylase (MAG1) from *Bacillus lehensis* G1 were performed, in order to decrease its hydrolytic activity and to modulate its transglycosylation properties [4]. Interestingly, hydrolysis suppression was caused by the Y377F mutation, allowing the formation of OM with higher DPs (up to maltoheptaose).

CD glucanotransferases (CGTase) mainly produce CDs starting from linear OM. Koo et al. [19] performed site-directed saturation mutagenesis on the +1 substrate-binding residue H233 of CD glucanotransferase CGTase from alkalophilic *Bacillus* sp. I-5 to prepare specific-length oligosaccharides. The obtained mutant CGTase, H233Y, hydrolyzed β-CD to afford mainly maltoheptaose. A kinetic study of H233Y showed that the kcat/Km value of β-CD was seven-fold greater than that of maltoheptaose, which accounts for the accumulation of the latter. In the mutant, the position of the +1 subsite is changed, and as a consequence, the hydrolysis of the maltoheptaose resulting from the ring-opening of CD is very slow. CGTase H233Y had ring-opening activity using β-CD but did not exhibit transglycosylation activity, which resulted in an accumulation of maltoheptaose with a high purity.

Unfortunately, enzymatical approaches usually lead to complex mixtures of free linear OM of various DPs. The isolation of a specific DP is difficult and requires several chromatographic steps, lowering the final yields. Moreover, the functionalization of such compounds is challenging. The chemical approach is thus more interesting to yield such functionalized OM.

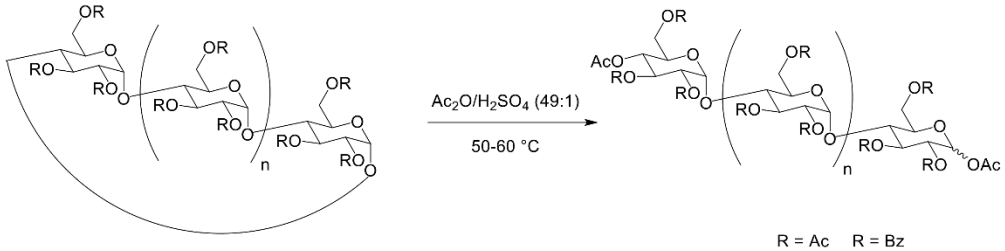
3. Acetolytic Cleavage of Cyclodextrins

The viability of the acetolytic cleavage process in the production of OM from CD derivatives has evolved since the middle of the last century [20–23]. The early efforts to selectively prepare these oligomers were unsuccessful and led to a mixture of mono and oligomers, in which the amount of the desired hexa-, hepta-, or octa-malto-oligosaccharides did not exceed 2–4% [20–23]. In 1990, Lipták and co-inventors [24] patented their research results on the acetolysis of *per*acetylated CDs using a mixture of acetic anhydride and sulfuric acid. To increase the efficiency of previous procedures, they optimized the reaction conditions by varying the amount of sulfuric acid between 1–10% in acetic anhydride, the temperature (0–100 °C), and the reaction time [24]. The Table 1 summarizes the results for the acetolysis of *per*acetylated α-CD.

Table 1. Optimization of the acetolysis of *per*acetyl-α-cyclodextrin.

Entry	Temperature (°C)	Time (h)	Sulfuric Acid Conc. (vol%)	Yield %
1	0	72	6	35
2	30	30	6	35
3	40	11	6	38
4	50	10	2	35
5	50	4	6	49
6	50	1.5	10	35
7	60	2	6	43
8	78	0.5	6	40
9	100	0.1	6	40

The best yield was obtained using a mixture of sulfuric acid (6 %) in acetic anhydride at 50 °C for 4 h leading to the formation of icosa-*O*-acetylmaltohexaose (entry 5). Similar results were obtained for the preparation of tricosa-*O*-acetylmaltoheptaose and hexacosa-*O*-acetylmaltooctaose from *per*acetylated β- and γ-CD, respectively. The reaction conditions used for entry 4 of the Table 1 were repeated by Sakairi et al [25]. They found that the formation of icosa-*O*-acetylmaltohexaose can reach 47% after 20 h of stirring (Scheme 4).



	R = Ac	R = Bz
n = 4	47%	51%
n = 5	41%	37%
n = 6	52%	48%

Scheme 4. Ring-opening of CDs by acetolysis reaction optimized by Sakair et al.

During this process, the fission of a single glycosidic bond was observed and two acetyl groups were introduced, one at the reducing end and another at the non-reducing end of the linear OM. The maltoheptamer and maltooctamer were also prepared from *per*acetyl-β- and γ-CDs in 41% and 52 %, respectively.

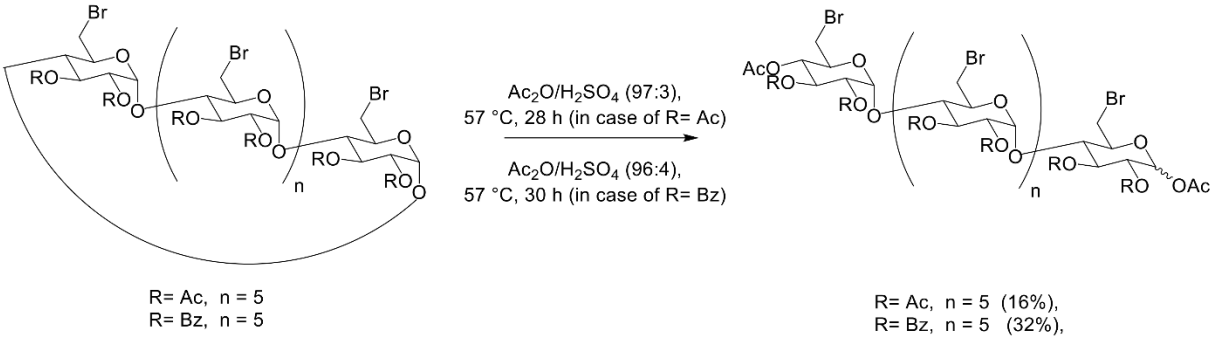
In another study, Sakairi et al. [26] extended this method to *per* benzoylated CDs to prepare partially benzoylated OM derivatives having acetyl groups at reducing and non-reducing ends, though these derivatives are useful for the preparation of various derivatives substituted at both ends. Starting from *per*benzoylated CDs and using a similar procedure [26] gave 1^{I},4^{VI}-di-*O*-acetyl derivative of octadeca-*O*-benzoyl-α-maltohexaose, 1^{I},4^{VI}-di-*O*-acetylated heneicosa-*O*-benzoyl-α-maltoheptaose, and tetracosa-*O*-benzoyl-α-maltooctaose in 51%, 37%, and 48% yield, respectively (Scheme 4). Other attempts were performed with chloroacetic anhydride or trifluoroacetic anhydride in presence of a catalytic amount of sulfuric acid. However, these attempts failed, leading to complex mixtures. The authors assumed that this was due to the random cleavage of the glycosidic bond and the intra- or inter-molecular migration of acetyl groups.

In 1995, Sakairi et al. explored the direct acetolysis of free α-CD by applying a similar procedure as described above. Under these conditions, they described the formation of icosa-*O*-acetylmaltohexaose in 20% yield only [27]. The low yield is the consequence of a low selectivity of the reaction, because of its exothermic nature. The resulting compounds were obtained after crystallization in toluene followed by silica gel column chromatography.

In 1999 Yoshida et al. [28] described the synthesis of *per*acetylated maltoheptaose in 35% yield from acetylated β-CD using the procedure previously reported by Sakairi et al. in 1991 [25]. Similar reaction conditions were used by Haddleton et al. leading to the same compound (40–50% yields) [29].

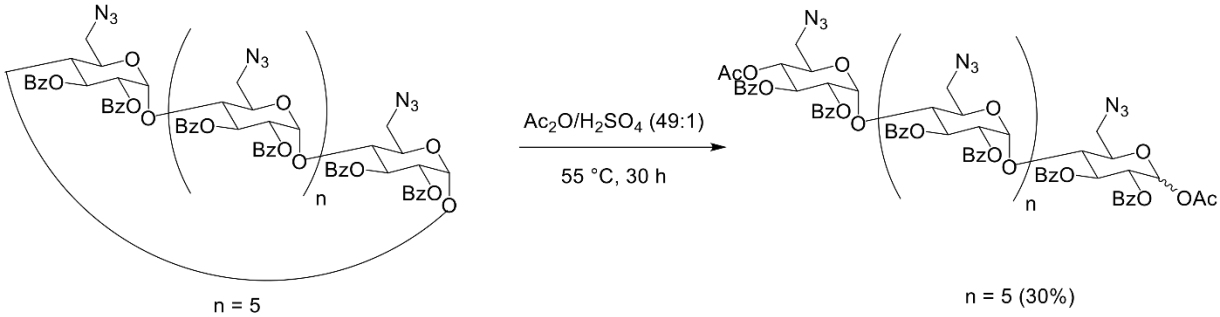
More recently, Djedaïni-Pilard et al. [30] significantly improved this procedure. In their conditions, they described the formation of di-*O*-acetylated maltohexaose, -heptaose, and -octaose derivatives from *per*-*O*-benzoylated α-, β-, and γ-CD in 70–82% yields. Thus, the authors extended this method to the ring-opening of CDs halogenated in primary positions to lead to novel C-6 modified OM.

To prepare these halogenated maltoheptaose derivatives (Scheme 5), more laborious acetolysis conditions were required. The concentration of sulfuric acid and reaction times were increased to allow the formation of 1^{I},$2^{I–VII}$,$3^{I–VII}$,4^{VII}-hexadeca-*O*-acetyl-$6^{I–VII}$-heptabromo-$6^{I–VII}$-heptadeoxy-α-maltoheptaose and 1^{I},4^{VII}-di-*O*-acetyl-$2^{I–VII}$,$3^{I–VII}$-tetradeca-*O*-benzoyl-$6^{I–VII}$-heptabromo-$6^{I–VII}$-heptadeoxy-α-maltoheptaose in 16% and 32% yields, respectively.



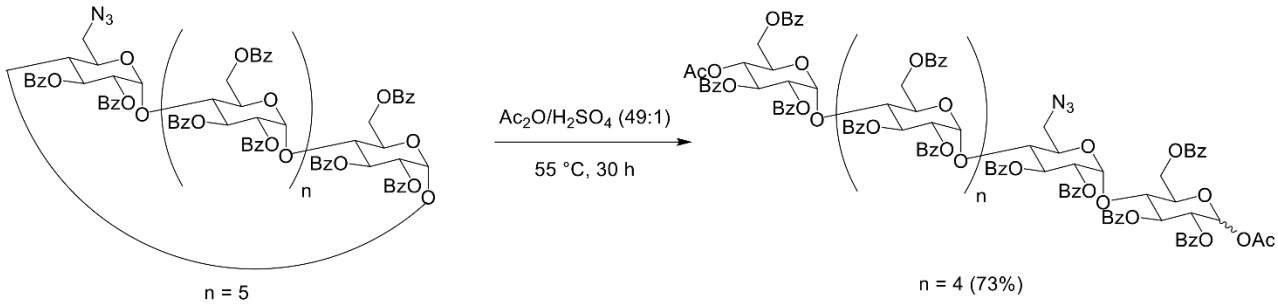
Scheme 5. Synthesis of *C*-6 halogenated maltohexaose.

Another assay was performed by the authors [30]. Starting from heptakis(6-azido-2,3-di-*O*-benzoyl-6-deoxy)-β-CD (Scheme 6), and applying similar conditions, they obtained 1^{I},4^{VII}-di-*O*-acetyl-$6^{I–VII}$-heptaazido-$2^{I–VII}$,$3^{I–VII}$-tetradeca-*O*-benzoyl-$6^{I–VII}$-heptadeoxy-α-maltoheptaose in 30% yield. It was observed that the esterified *per*-(6-substituted-6-deoxy)-β-CD is more resistant to acetolysis than the *per*-*O*-esterified analogue. The formation of these linear azidated or halogenated OM via the ring-opening of modified cyclodextrins remains very advantageous compared to their synthesis by direct azidation or halogenation of linear OM.



Scheme 6. Synthesis of heptakis (6-azido-2,3-di-*O*-benzoyl-6-deoxy)-β-CD.

Using the same procedure, in 24h, the *per*benzoylated monoiodo-β-CD was opened by acetolysis leading to a mixture of regioisomers of monoiodomaltoheptaose. More interestingly, the *per*benzoylated monoazido-β-CD led to only one regioisomer of azido maltoheptaose with 73% yield (Scheme 7) [31].

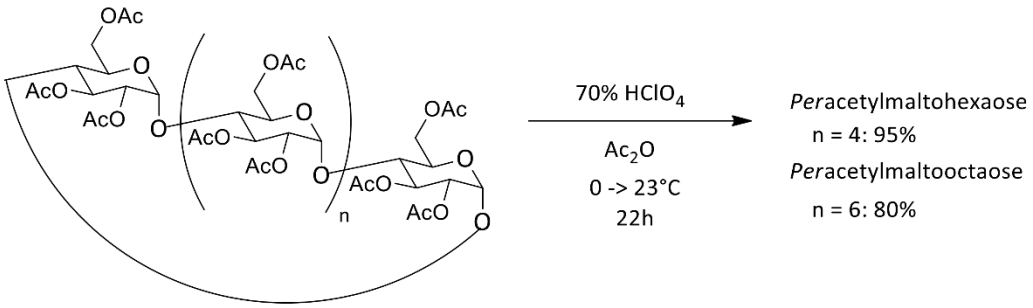


Scheme 7. Mono *per*benzoylated β-CD opening leading to one regioisomer with high yield.

4. Ring-Opening Cyclodextrins Using Other Acidic Conditions

4.1. Ring-Opening Cyclodextrins Using Brønsted Acids ($HClO_4$)

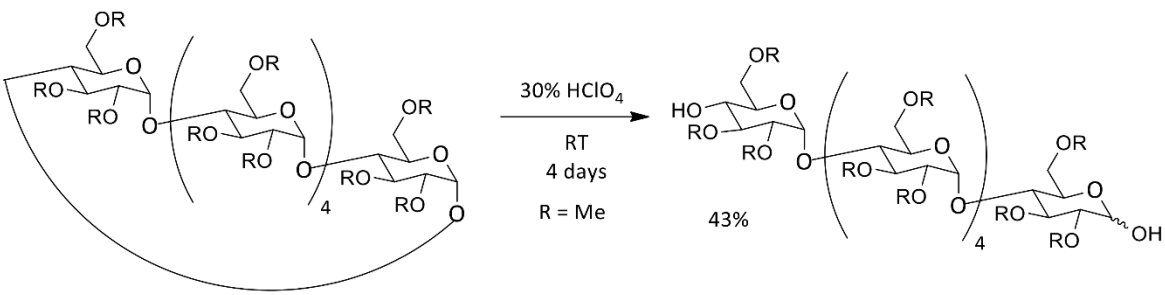
With a pKa of -8, *per*chloric acid $HClO_4$ is a stronger acid than sulfuric acid. In 2001, with the aim of preparing specific neoCDs, Vasella et al. [32] performed the ring-opening of *per*acetylated α-CD, carrying out acetolysis by a method derived from that developed by Lipták et al [24]. This procedure consisted in reacting *per*acetylated α-CD with Ac_2O, in the presence of $HClO_4$ (70% by weight aqueous solution) at 0 °C for 20 h. After crystallization in ethanol, they obtained the desired *per*acetylated maltohexaose in 95% yield (α/β > 9/1) (Scheme 8). This reaction wasconfirmed in 2010 by Lehn et al. [33], which described
similar yields.



Scheme 8. Acetolysis in the presence of *per*chloric acid.

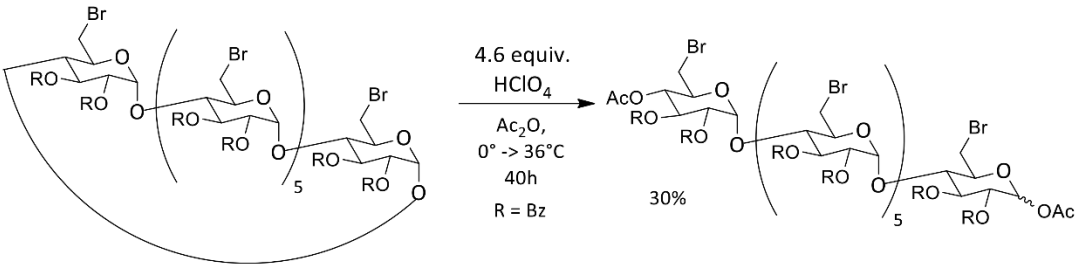
Since the use of *per*chloric acid led to a better yield than in the case of sulfuric acid, the following year the authors described the application of this new procedure to *per*acetylated γ-CD. [34] Under these conditions, acetylated maltooctaose was obtained in 80% yield, again after crystallization in ethanol.

In 2002, Ikeda et al. [35] attempted to apply this procedure to the opening of a *per*methylated α-CD unsuccessfully. They obtained a complex mixture including low molecular weight sugars. Since the acetolysis procedure by the H_2SO_4-Ac_2O couple was not more efficient, they optimized the opening of the cyclodextrin by decreasing the amount of *per*chloric acid. By treating the *per*methylated α-CD with a 30% (instead of 70%) aqueous solution of $HClO_4$, without acetic anhydride at room temperature for 42h, they obtained the methylated maltohexaose in 31% yield. Without Ac_2O, this maltohexaose had two free hydroxyl groups, allowing their functionalization without deprotection steps (Scheme 9). No information on the purification method used was provided. However, an identical reaction was described in the work of Akashi et al. in 2005 [36]. Under the same conditions but with a longer stirring time (4 days instead of 42 h), the acyclic product was obtained with a yield of 43% after purification on silica gel (Scheme 9).



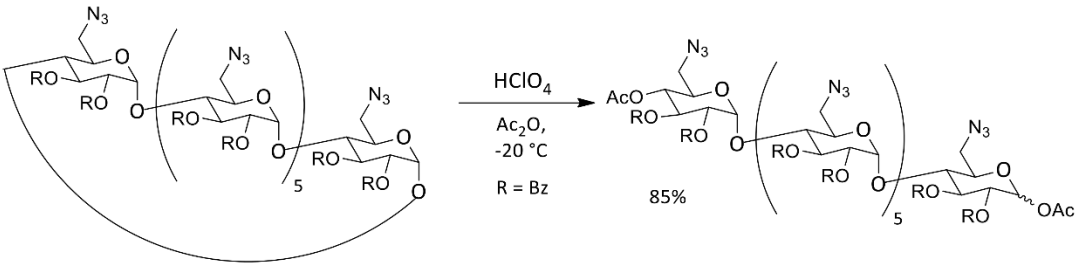
Scheme 9. Hydrolysis of methylated cyclomaltohexaose.

Djedaïni-Pilard et al. [30] employed this methodology for the preparation of a heptabrominated maltoheptaose by performing the opening of a β-CD benzoylated on the secondary positions and brominated on the primary positions. Under these conditions, the maltoheptaose can be obtained in 30% yield (Scheme 10).



Scheme 10. Hydrolysis of a heptabromo-β-CD.

This product was then functionalized by nucleophilic substitution with LiN_3 to lead to the azido derivative in 91% yield. In 2011, Gouin et al. [37] improved the preparation of the latter by performing the ring-opening reaction directly on the heptaazido-β-CD below, at −20 °C (Scheme 11).



Scheme 11. Ring-opening reaction of the heptaazido-β-CD in *per*chloric acid.

More recently, Ishida et al. [38] studied the ring-opening of *per*methylated α-, β- and γ-CD using an aqueous solution of 30% *per*chloric acid. They monitored the reaction by MALDI TOF MS, demonstrating that the reaction time is a critical parameter in this reaction. It needs to be optimized to improve the yields of pure OMs without depolymerization, which occurs from 5h only. They thus isolate the hexa-, hepta-, and octamer in 52%, 46%, and 70% yields for α-, β-, and γ- respectively.

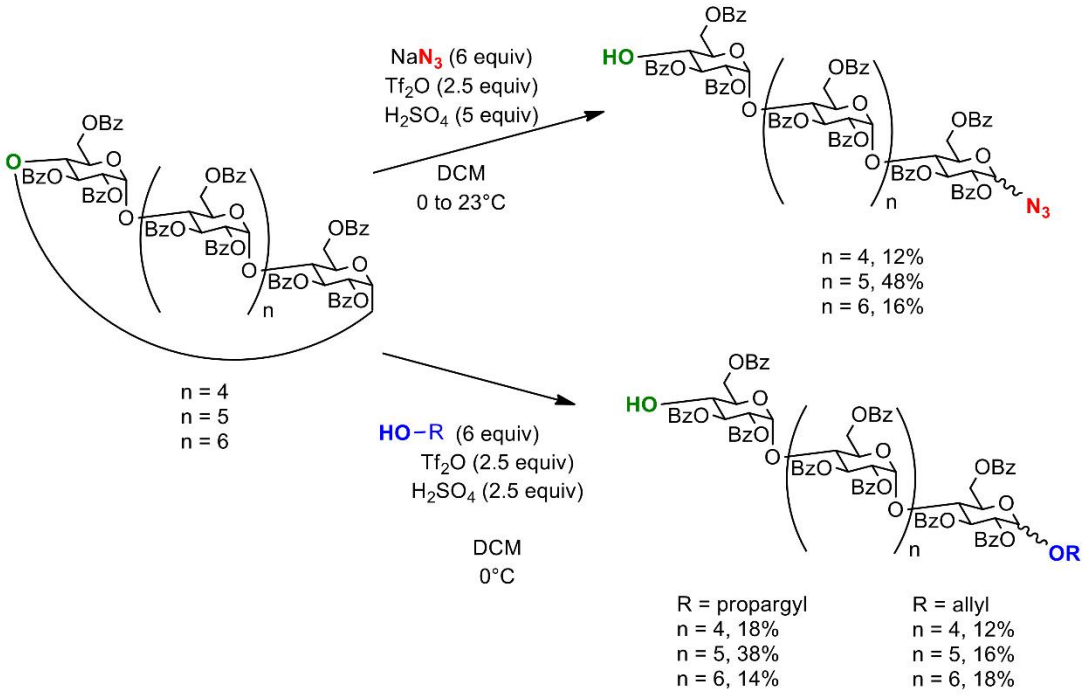
4.2. Ring-Opening of Cyclodextrins Using Sulfuric Acid and Triflic Anhydride

Very recently, our group [39] demonstrated the interest of triflic anhydride in DCM instead of acetic anhydride with sulfuric acid to perform the ring-opening of α-, β-, and γ-CD. These conditions allow the selective preparation of 1-azido derivatives, propargyl, and allyl glycosides by the opening of the corresponding *per*benzoylated CD followed by their in situ glycosylation with rather good yields and selectivity (Scheme 12).

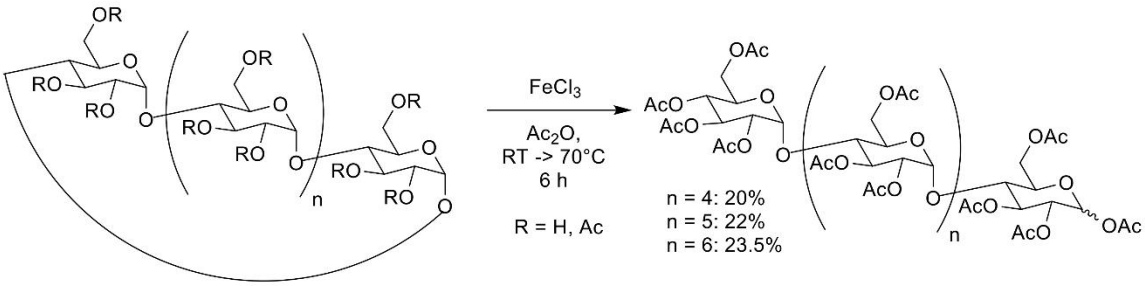
4.3. Lewis Acid $FeCl_3$

After patenting the acetolysis method using the H_2SO_4-Ac_2O mixture in 1990, Lipták et al. [24] worked extensively on the synthesis of substrates suitable for measuring human pancreatic α-amylase activity. In 1997, instead of using the classical CD acetylation method, they tested the use of acetic anhydride in the presence of different Lewis acids ($ZnCl_2$, $AlCl_3$, $FeCl_3$) as well as several Brønsted acids (H_2SO_4, HCl, $HClO_4$) [40]. The best results were obtained using ferric chloride (Scheme 13). The amount of *per*acetylated β-CD remained low (<15%) compared to the hydrolysis products. Separation by HPLC followed by 3 successive recrystallizations in ethanol allowed to obtain the *per*acetylated maltoheptaose in 22% yield (99% purity). Regarding *per*acetylated α-CD and γ-CD, the acetolysis

procedure via $FeCl_3.6H_2O$ led to the *per*acetylated maltohexaose and maltooctaose in 20% and 23.5% yields, respectively.



Scheme 12. Regioselective opening of the corresponding *per*benzoylated CD followed by their in situ glycosylation with various nucleophiles.

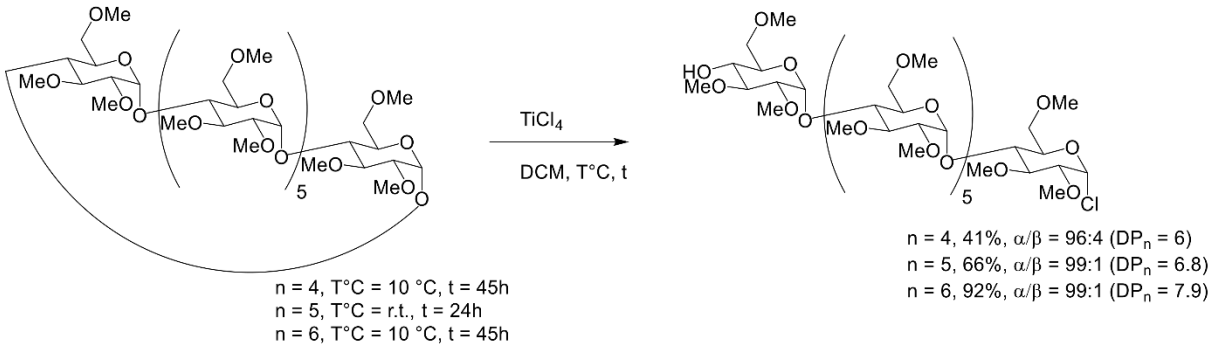


Scheme 13. Acetolysis procedure catalysed with ferric chloride.

To our knowledge, only Halila et al. [41] applied these ring-opening conditions.

4.4. Lewis Acid $TiCl_4$

Bosch et al. [42] performed the CD ring-opening in a freshly prepared solution of $TiCl_4$ in dry DCM (Scheme 14). The CD derivatives used were fully etherified by methyl, ethyl, or allyl alcohols and well dried before reaction. The reaction was monitored by TLC, and for the first time, the oligomaltosides (Scheme 14) were analyzed by ESI or MALDI Mass Spectrometry.

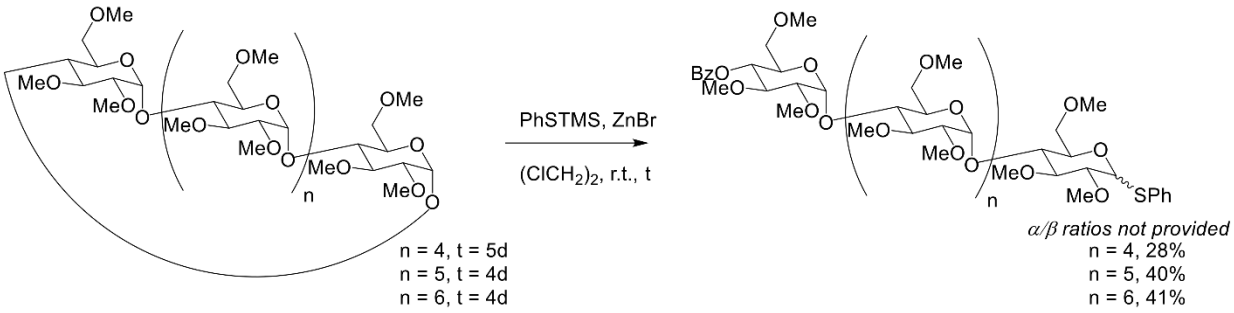


Scheme 14. α-, β-, γ- *per*methylated cyclodextrin ring-opening by $TiCl_4$ in anhydrous conditions.

Contrary to other Lewis acids, $TiCl_4$ promotes a chloride ion transfer to the intermediate oxocarbenium ion. Due to the strong anomeric effect, α-glucosyl chlorides are exclusively formed. Unfortunately, authors were unable to isolate pure DPs. They obtained mixtures with average DPs of 6, 6.8, and 7.9 from α-, β-, and γ-CD, respectively. Nevertheless, this bifunctionalization was very useful to prepare a variety of oligomeric glycosyl donors and monomers for polymerization [42].

4.5. Lewis Acid ZnI/ZnBr and Thiolysis

Sakairi and Kuzuhara investigated the ring-opening of CD by thiolysis [43,44]. The reaction of *per*methylated β-CD with trimethyl(phenylthio)silane (PhSTMS) and zinc iodide afforded 1-(phenylthiol)maltoheptaoside *O*-silylated at the 4-position of the non-reducing end as a major product. Then the latter was converted to the more stable 4-*O*-benzoyl derivative for purification, which led to the desired product in 38% yield (Scheme 15). With some changes, the reaction was applied to *per*methylated α-CD and γ-CD (28% and 41% yield, respectively). In all cases, a substantial amount of starting material (50–68%) was recovered.



Scheme 15. Ring-opening of CD by thiolysis.

The Table 2 resumes the various conditions of acetolysis or hydrolysis for ring-opening of CD in literature. To highlight the most important parameter of the reaction, we sorted the conditions by type of acid, then by functional groups present on CDs, then by type of CD, and finally by acid concentration. We can thus see that, together with the acid concentration, the temperature and the stirring time are also important factors. We can conclude that *per*chloric acid at 0 °C led to the highest yields (95% of maltohexaose) from *per*acetylated α-CD. To avoid esterification or etherification of the cyclodextrin prior to the ring-opening, $FeCl_3$ conditions are very efficient because they led to 20–23% yield of 99% pure *per*acetylated maltooligosaccharides after three steps of recrystallization, whatever the CD.

Table 2. Conditions for ring-opening of CD (* mixture of regioisomers).

Acid.	[Acid]	Cd	[cd]	Functional Groups		T °C	Time	α/β	Yield	Starting Material Recovered	Ref
				C-2 et C-3	C-6						
$FeCl_3$	0.074 M	α	0.3 M	none		RT then 70 °C	2.5 + 3.5h	/	20%	/	[40]
	0.074 M	β	0.3 M	none		RT then 70 °C	2.5 + 3.5h	9:1	22%	/	[40]
	0.074 M	γ	0.3 M	none		RT then 70 °C	2.5 + 3.5h	/	23.5%	/	[40]
H_2SO_4	0.373 M	α	/	Ac		50–60 °C	20 h	5.3:1	47%	46%	[25]
	1.2 M	α	/	Ac		50 °C	4 h	/	48%	/	[24]
	0.373 M	β	/	Ac		50–60 °C	20 h	/	41%	49%	[25]
	0.373 M	γ	/	Ac		50–60 °C	20 h	/	52%	37%	[25]
	0.560 M	β	0.021 M	Ac	Br	57 °C	28 h	/	16%	78%	[30]
	0.373 M	β	0.043 M	Bz	1 I and 6 Bz	55 °C	24 h	/	70% *	9%	[31]
	0.373 M	β	0.044 M	Bz	1 N_3 and 6 Bz	55 °C	24 h	/	73%	10%	[31]
	0.666 M	β	0.099 M	Bz		57 °C	30 h	/	32%	58%	[30]
	0.373 M	α	0.035 M	Bz		60 °C	30 h	/	82%	15%	[30]
	1.373 M	α	0.036 M	Bz		50 °C	32 h	/	51%	36%	[26]
	0.373 M	β	0.080 M	Bz		55 °C	42 h	/	76%	12%	[30]
	1.373 M	β	0.086 M	Bz		50 °C	29 h	/	37%	54%	[26]
	0.373 M	γ	0.015 M	Bz		50 °C	35 h	/	70%	17%	[30]
	1.373 M	γ	0.015 M	Bz		50 °C	27 h	/	48%	39%	[26]
	0.373 M	β	0.102 M	Bz	N_3	55 °C	30 h	/	30%	66%	[30]
$HClO_4$	0.086 M	α	0.019 M	Ac		0 °C	22 h	/	60%	30%	[30]
	0.087 M	α	0.019 M	Ac		0 °C	45 h	>9:1	95%	/	[32]
	0.087 M	α	0.019 M	Ac		0 °C	45 h	>9:1	95%	/	[32]
	0.084 M	β	0.018 M	Ac		0 °C	20 h	/	35%	55%	[30]
	0.086 M	β	/	Bz	Br	0 °C then 36 °C	2 × 20 h	/	30%	/	[30]
	0.036 M	β	0.0072 M	Bz	N_3	−20 °C	16 h	/	85%	/	[37]
ZnBr(+PhSTMS)	0.266 M	α	0.066 M	Me		RT	5 days	1:1	28%	68%	[44]
	0.2 M	β	0.2 M	Me		RT	4 days	1:1	40%	/	[44]
	0.2 M	γ	0.05 M	Me		RT	4 days	2:8	41%	/	[44]
$TiCl_4$	0.4 M	α	0.1 M	Me, Et or All		10 °C	45h	96:4	41% *	/	[42]
	0.4 M	β	0.1 M	Me, Et or All		RT	24h	99:1	66% *	/	[42]
	0.4 M	γ	0.1 M	Me, Et or All		10 °C	45h	99:1	92%*	/	[42]

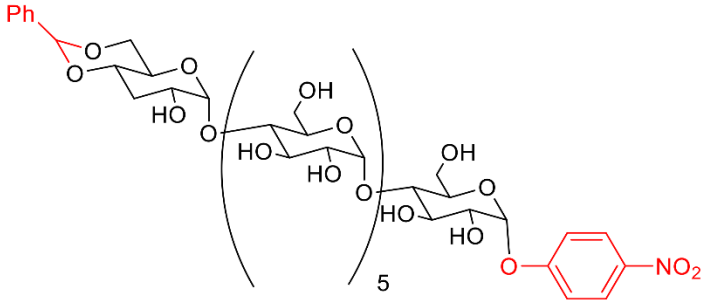
5. Application Areas of Pure OM

Ring-opening of CD generally leads to pure OM, which have been used in many fields. To highlight the importance of these compounds, we split the various works described in the literature into four areas of application. In this section, we present, for each application, the different structural modifications made and the utility of the resulting compounds.

5.1. Biological Target

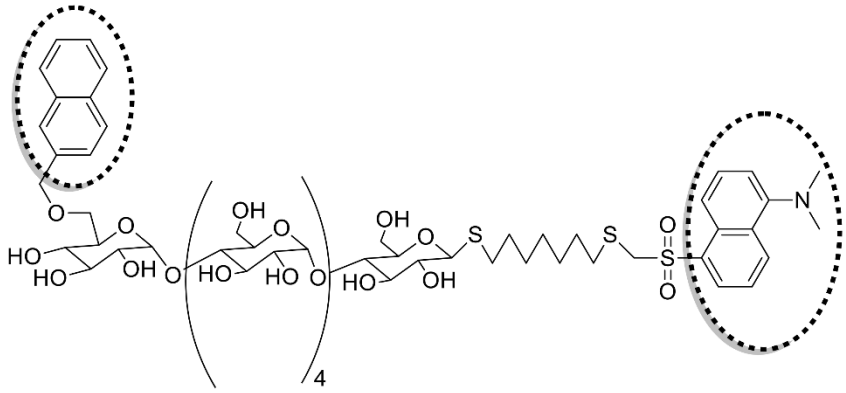
5.1.1. Chromogenic Substrates

OM derived from ring-opening of CDs have been widely used as chromogenic substrates. Since the late 1970s, α-amylase activity has been measured in human serums by using oligosaccharides (4-nitrophenyl glycosides) of known chain length as substrates for α-glucosidase. But the interference of endogenous glucose or pyruvate in some of these methods has been reported [45,46]. Nevertheless, the authors pointed out that the rate of degradation by amylase of substrates with a DP $\geq$ 7, was low. With this in mind, G. Dupuy et al. suggested, in 1987, one chromogenic substrate that was blocked at the nonreducing end [47]. The 4^7,6^7-*O*-benzylidene-α-D-4-nitrophenylmaltoheptaoside (Scheme 16) was used to determine the α-amylase activity in serum, in a coupled assay with α-glucosidase and glucoamylase as auxiliary enzymes.



Scheme 16. 4^7,6^7-*O*-benzylidene-α-D-4-nitrophenylmaltoheptaoside.

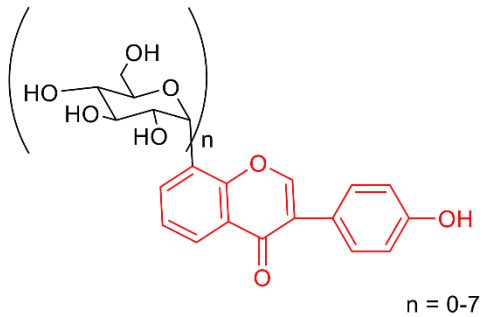
The presence of a benzylidene functional group at the non-reducing end of the substrate prevents hydrolysis by α-glucosidase. This observation was made by K. Lorentz in 1983 with the use of unprotected 4-nitrophenyloligosaccharides [48]. Using this substrate in combination with auxiliary enzymes, more than 95% of hydrolyzed substrates in the form of 4-nitrophenol glycosides were obtained. Some years later, the studies carried out by L. Kandra et al. in 1997, confirmed the efficiency of the presence of a benzylidene functional group at the non-reducing end of the substrates. They have established the action pattern of porcine pancreatic amylase (PPA) by comparing OM with or without benzylidene functional group at the non-reducing end as substrates [49]. Today, the 4-nitro and 2-chlorophenyl OM derivatives carrying a benzylidene group are still valid to measure α-amylase activity for the diagnosis of salivary gland pathologies or pancreatic disorders. In addition, the stability of the reagents guaranteed precise results. In 2010, K. Matsuoka et al. [50] reported a ten-step synthesis of a bifluorescence-label hexasaccharide for amylase assay on fluorescence resonance energy transfer (FRET). The substrate was functionalized with a naphtymethyl residue, a fluorescence donor at the *O*-6 of non-reducing end and a dansyl residue, as fluorescence acceptor at the end of a dithioheptyl chain linked to the anomeric position (Scheme 17).



Scheme 17. Maltohexaoligosaccharide bi-fluorescence-labeled substrate [50].

5.1.2. Antioxidant Property

Linear OM obtained by ring-opening of CDs have also been used to improve the antioxidant property of puerarin. Indeed, from β-CD, D. Li et al. prepared in 2011, a class of seven transglycosylated puerarins (Scheme 18) [51].



Scheme 18. Daidzein 8-C-glucosyl-(α-glucosyl)$_{n-1}$.

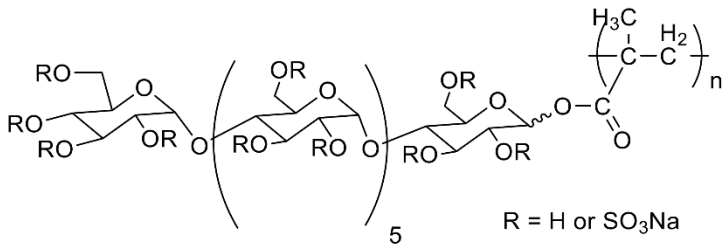
These compounds have a better water solubility while preserving the antioxidant activity.

5.2. Cyclodextrins Ring-Opening and Biopolymers

5.2.1. Anti HIV and Anticoagulant Activities

Modified OM were also used for the synthesis of biopolymers, by improving the water solubility of materials and offering interesting biological properties.

In 1998, T. Yoshida et al. reported the first synthesis of polymethacrylate polymers having sulfated maltoheptaose units with different degree of sulfation (Scheme 19). The starting material was an acetylated 1-*O*-methacryloylmaltoheptaoside (MA-AcM$_7$) [28].

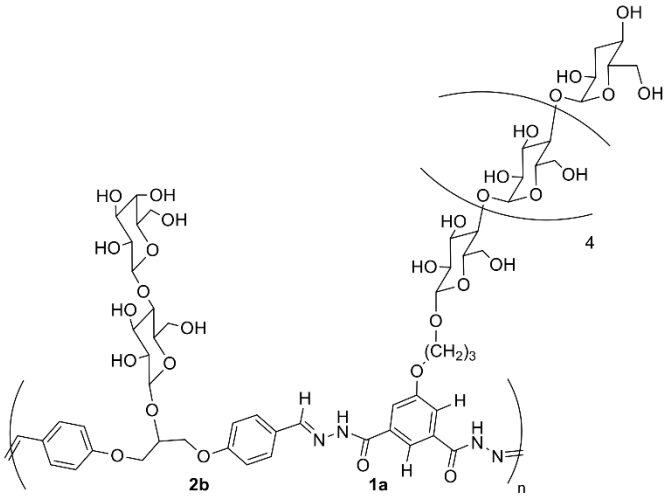


Scheme 19. Polymethacrylate derivatives having sulfated maltoheptaose units.

This polymer was used to evaluate anti-HIV and anticoagulant activities. These studies showed that the distance between branched maltoheptaose units in the polymethacrylate main chain is important for high anti-HIV activity, moderate blood anticoagulant activity, as well as low cytotoxicity.

5.2.2. Lectin Binding Properties

OM can be used in the field of constitutional dynamic chemistry. Dynamic polymers are able to adapt their structures to imposed conditions. This ability to adapt generally involves the modification of physical, optical, and biological properties. In 2010, J-M. Lehn et al. [33] proposed glycodynamers with a nonglycosydic dynamic main chain bearing lateral carbohydrate residues (Scheme 20). This study showed that this class of glycodynamic fluorescent polymers allowed the modulation of the affinity to peanut agglutinin.



Scheme 20. Example of a dynamic glycopolymer [33].

5.2.3. Block Copolymers

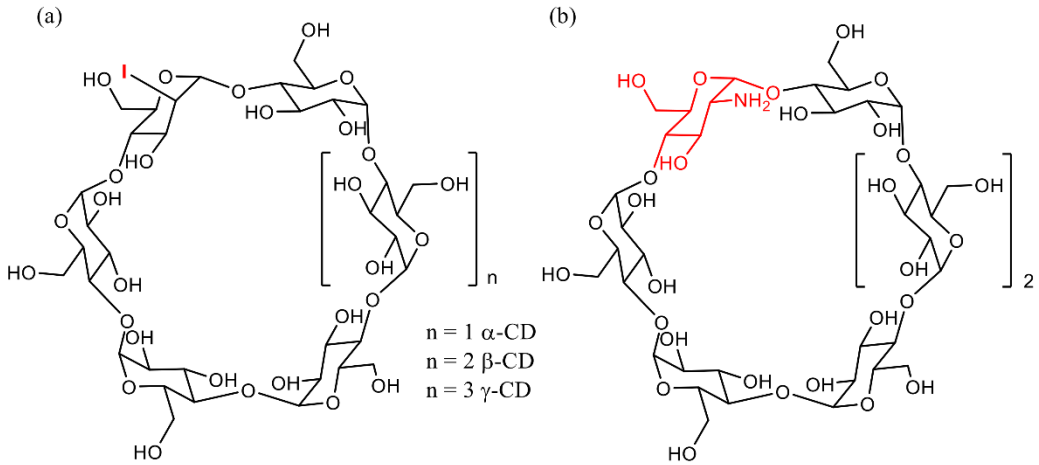
Lithography is a field that has developed rapidly. The 193 nm optical immersion lithography technique has reached its resolution limit of about 36 nm [52]. As a result, the development of the next generation of integrated circuits, random access memories and hard disks has been a challenge for some years. In this context, several works have proposed the use of block copolymers for their periodic and well-ordered assembly capabilities with characteristics well below 36 nm.

In 2012, C. J. Ellison et al. performed the synthesis and self-assembly of block copolymers composed by naturally derived oligosaccharides coupled to a silicon-containing polystyrene [53]. The copolymers resulting from this process have a cylindrical morphology with an approximate diameter of 5 nm. We can also mention R. Borsali et al. who proposed a class of copolymers based on maltoheptaosides [41,54]. They also describe a lamellar structure smaller than 10 nm [55].

5.3. Modified Cyclodextrins

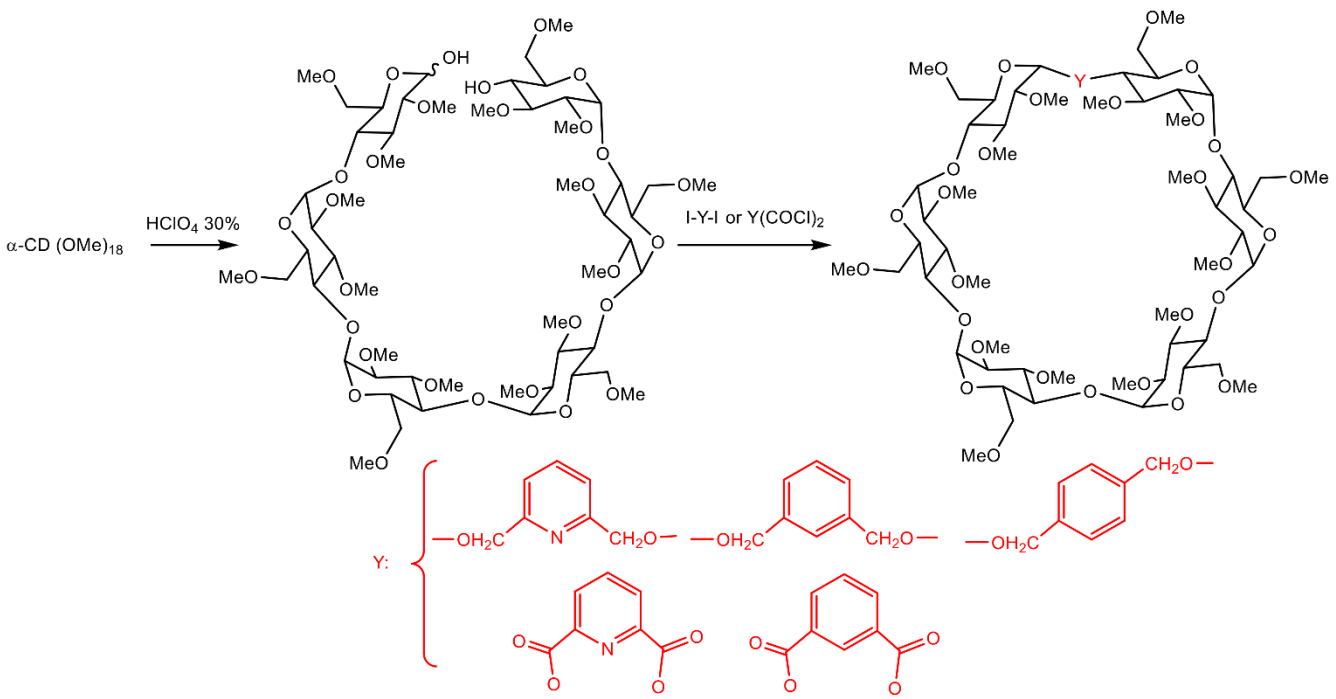
CDs are the subject of particular attention because of their very attractive physicochemical and biological properties. The inclusion of molecules in their cavities and the enzyme mimetic properties are the most common examples [56–58]. These properties have applications in cosmetics, food, pharmaceutical industries, etc. However, problems with solubility, the extreme hindrance of hydroxyl groups, and the rigidity of the CD structure have been obstacles to their use. In 1991, N. Sakairi et al. developed a strategy to introduce new functional groups, modified glycosidic units, or heterocycles in the internal structure of their cycle [25]. The resulting compounds called neoCDs, have improved properties. The strategy is carried out in three steps: (i) selective ring-opening of CD, (ii) insertion of the new entity, (iii) cyclisation through an intramolecular reaction.

Three CD analogues having a 2-deoxy-2-iodo-α-D-mannopyranosyl unit were synthesized by N. Sakairi et al (Scheme 21a) [43]. The same team has also shown that it is possible to modify α-CD by adding a 2-aminoglucose unit (Scheme 21b) [27].



Scheme 21. Products of (**a**) mono-*C*-2 iodination of full *per*methylated CDs and (**b**) insertion of a 2-glucosamine in α-CD.

In order to improve the inclusion properties of *per*methylated α-CD, T. Kida et al. [35,36] published the ring expansion by the insertion of aromatic derivatives (Scheme 22).

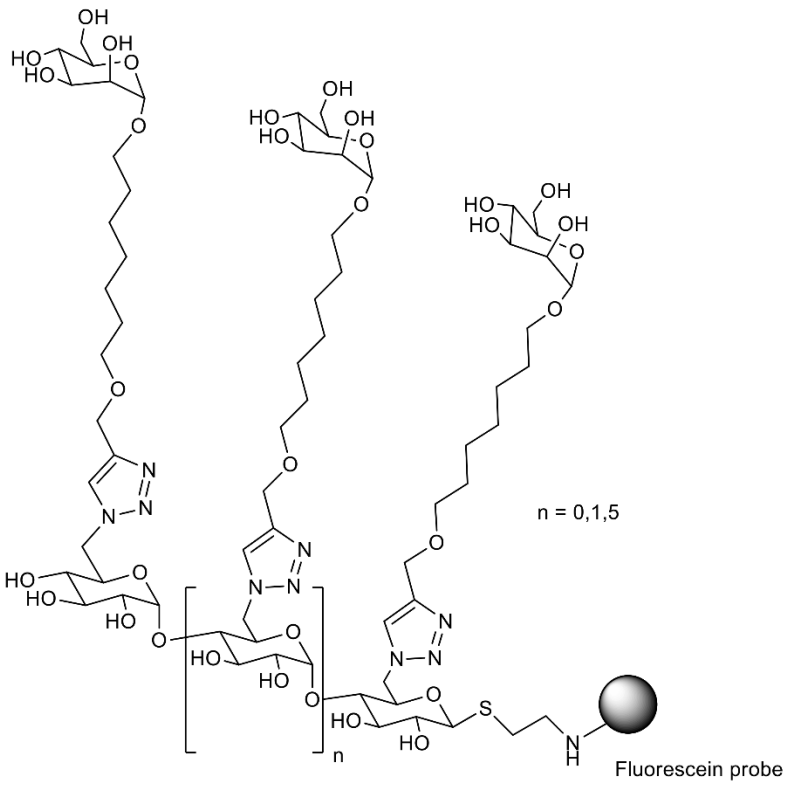


Scheme 22. Ring expansion of *per*methylated α-CD.

The new neoCDs showed improved inclusion properties of various substrates [25,43]. On the other hand buta-1,3-diyne or 1,2,3-triazole units can also be inserted into α- or γ-CDs [36].

5.4. Multivalency Support

In 2011, S. G. Gouin et al. [37] synthesized a series of heptyl α-D-mannoside (HM) glycoclusters using heptaazido OM [30] as scaffolds (Scheme 23).



Scheme 23. Chemical structure of the HM glycoconjugate.

The multivalent ligands showed nanomolar affinities to a monomer of the FimH lectin. For the heptavalent glycocluster, a multivalent effect is observed for the haemagglutination of type-1 UTI89 *E. coli*, at concentrations as low as 60 nM. Furthermore, Field et al. [59] reported glycoclusters containing maltoheptaose units. These compounds have the potential to shape the formation of double helices observed in the crystal regions of natural starch. This could lead to improved properties of starch-based materials.

6. Conclusions

OM are useful compounds for different applications: food additives, substrates for various clinical enzymatic tests, platform molecules for multivalency and oligosaccharidic synthons for fine chemistry and biomaterial preparation. Their synthesis from starch or maltose by enzymatic routes leads to mixtures of DP that are rather difficult to separate. Moreover, the major components of the mixture are maltotriose and maltotetraose in most cases, while higher DPs are minor compounds. By total synthesis, compounds with DP superior to 6 can be obtained in about 20 steps and very low yields. The method of choice for the synthesis of hexa, hepta, or octaoses is the ring-opening of esterified, etherified, or even functionalized protected CDs. Esterified OM are easily deprotected to give access to free oligosaccharides.

Various acidic conditions have been tested to catalyze this opening like Brønsted acids (sulfuric or *per*chloric acids) and Lewis acids ($TiCl_4$, $FeCl_3$, ZnI, ZnBr). The acetic anhydride added to the reaction mixture allows to acetylate the two new hydroxyl groups. By substituting acetic anhydride with triflic anhydride, we recently demonstrated that it is possible to open the CD ring and glycosylate the anomeric position with an allyl, propargyl, or azido group, leaving a free hydroxyl group on the C4 of the non-reducing end. Only a few other direct functionalizations were reported in literature, the chloration and thiolysis.

These strategies of chemical ring-opening of CDs will certainly be the object of further developments, enabling the access to new selectively functionalized oligosaccharides of defined structure.

Author Contributions: Methodology, J.K., V.C. and V.B.; investigation, M.P., D.S.-E.K.T., J.E.-A., J.K., V.C. and V.B.; writing—original draft preparation, M.P., D.S.-E.K.T., J.E.-A., J.K., V.C. and V.B.; writing—review and editing, J.K., V.C. and V.B.; supervision, J.K., V.C. and V.B.; project administration, V.B.; funding acquisition, J.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by ANR PRC OLIBLOCK, grant number ANR-17-CE08-0011-01.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Giri, K.V.; Nagabhushanam, A.; Nigam, V.N.; Belavadi, B. Synthesis of Oligosaccharides from Maltose by Rat Liver. *Science* **1955**, *121*, 898. [CrossRef]
2. Nigam, V.N.; Giri, K.V. Enzymatic Synthesis of Oligosaccharides from Maltose by Germinated Green Gram (Phaseolus Radiatus). *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 947–950. [CrossRef]
3. Mangas-Sánchez, J.; Adlercreutz, P. Enzymatic Preparation of Oligosaccharides by Transglycosylation: A Comparative Study of Glucosidases. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2015**, *122*, 51–55. [CrossRef]
4. Abdul Manas, N.H.; Jonet, M.A.; Abdul Murad, A.M.; Mahadi, N.M.; Illias, R.M. Modulation of Transglycosylation and Improved Malto-Oligosaccharide Synthesis by Protein Engineering of Maltogenic Amylase from *Bacillus lehensis* G1. *Process Biochem.* **2015**, *50*, 1572–1580. [CrossRef]
5. Kobayashi, S.; Shoda, S.; Kashiwa, K.; Shimada, J. Method for the Preparation of Malto-Oligosaccharide. Eur. Patent 0,530,421 A1, 10 March 1993.
6. Cottaz, S.; Driguez, H. First Regiospecific Synthesis of 6A,6C,6E-Tri-O-Methylyclomaltohexaose. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, *16*, 1088–1089. [CrossRef]
7. Park, J.Y.; Lee, S.O.; Lee, T.H. Syntheses of 1-O-Benzyl-α-Glucoside and 1-O-Benzyl-α-Maltoside by Transglycosylation of α-Amylase from Soluble Starch in Aqueous Solution. *Biotechnol. Lett.* **1999**, *21*, 81–86. [CrossRef]
8. Niu, D.; Li, P.; Huang, Y.; Tian, K.; Liu, X.; Singh, S.; Lu, F. Preparation of Maltotriitol-Rich Malto-Oligosaccharide Alcohol from Starch. *Process Biochem.* **2017**, *52*, 159–164. [CrossRef]
9. Takahashi, Y.; Ogawa, T. Total Synthesis of Cyclomaltohexaose. *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 277–296. [CrossRef]
10. Takahashi, Y.; Ogawa, T. Total Synthesis of Cyclomaltooctaose and an Isomer of Cyclomaltohexaose, Cyclo{→6)-[α-d-Glcp-(1→4)]5-α-d-Glcp-(1-}. *Carbohydr. Res.* **1987**, *169*, 127–149. [CrossRef]
11. Crini, G. Review: A History of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975. [CrossRef] [PubMed]
12. Larsen, D.; Beeren, S.R. Building up Cyclodextrins from Scratch—Templated Enzymatic Synthesis of Cyclodextrins Directly from Maltose. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2503–2506. [CrossRef]
13. Saha, B.C.; Zeikus, J.G. Cyclodextrin Degrading Enzymes. *Starch-Stärke* **1992**, *44*, 312–315. [CrossRef]
14. Bender, H. Purification and Characterization of a Cyclodextrin-Degrading Enzyme from *Flavobacterium* sp. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1993**, *39*, 714–719. [CrossRef]
15. Uchida, R.; Nasu, A.; Tobe, K.; Oguma, T.; Yamaji, N. A Convenient Preparation of Maltooctaose and Maltononaose by the Coupling Reaction of Cyclomaltodextrinase. *Carbohydr. Res.* **1996**, *287*, 271–274. [CrossRef]
16. Fraschini, C.; Greffe, L.; Driguez, H.; Vignon, M.R. Chemoenzymatic Synthesis of 6ω-Modified Maltooligosaccharides from Cyclodextrin Derivatives. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1893–1899. [CrossRef] [PubMed]
17. Yang, S.-J.; Lee, H.-S.; Park, C.-S.; Kim, Y.-R.; Moon, T.-W.; Park, K.-H. Enzymatic Analysis of an Amylolytic Enzyme from the Hyperthermophilic Archaeon Pyrococcus Furiosus Reveals Its Novel Catalytic Properties as Both an Alpha-Amylase and a Cyclodextrin-Hydrolyzing Enzyme. *Appl. Environ. Microbiol.* **2004**, *70*, 5988–5995. [CrossRef]
18. Yang, S.-J.; Lee, H.-S.; Kim, J.-W.; Lee, M.-H.; Auh, J.-H.; Lee, B.-H.; Park, K.-H. Enzymatic Preparation of Maltohexaose, Maltoheptaose, and Maltooctaose by the Preferential Cyclomaltooligosaccharide (Cyclodextrin) Ring-Opening Reaction of Pyrococcus Furiosus Thermostable Amylase. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 420–424. [CrossRef] [PubMed]
19. Koo, Y.-S.; Lee, H.-W.; Jeon, H.-Y.; Choi, H.-J.; Choung, W.-J.; Shim, J.-H. Development and Characterization of Cyclodextrin Glucanotransferase as a Maltoheptaose-Producing Enzyme Using Site-Directed Mutagenesis. *Protein Eng. Des. Sel.* **2015**, *28*, 531–537. [CrossRef] [PubMed]
20. French, D.; Levine, M.L.; Pazur, J.H. Studies on the Schardinger Dextrins. II. Preparation and Properties of Amyloheptaose. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 356–358. [CrossRef] [PubMed]
21. French, D.; Knapp, D.W.; Pazur, J.H. Studies on the Schardinger Dextrins. VI. The Molecular Size and Structure of the γ-Dextrin1. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5150–5152. [CrossRef]
22. Freudenberg, K. Hydrolysis and Optical Rotation of Cellulose, Starch, and Cycloglucans. *J. Polym. Sci.* **1957**, *23*, 791–799. [CrossRef]
23. Freudenberg, K.; Blomqvist, G.; Ewald, L.; Soff, K. Hydrolyse Und Acetolyse Der Stärke Und Der Schardinger-Dextrine. *Chem. Ber.* **1936**, *69*, 1258–1266. [CrossRef]
24. Liptak, A.; Nanasi, P.; Szejtli, J.; Kari, Z.M. Process for Producing Linear Maltooligosaccharides Comprising 6, 7 or 8 Glucose Units and Their Peracetylated Derivatives. Hungarian Patent 204857 B, 28 May 1990.

25. Sakairi, N.; Wang, L.-X.; Kuzuhara, H. Insertion of a D-Glucosamine Residue into the α-Cyclodextrin Skeleton; A Model Synthesis of 'Chimera Cyclodextrins'. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, *5*, 289–290. [CrossRef]
26. Sakairi, N.; Matsui, K.; Kuzuhara, H. Acetolytic Fission of a Single Glycosidic Bond of Fully Benzoylated α-, β-, and γ-Cyclodextrins. A Novel Approach to the Preparation of Maltooligosaccharide Derivatives Regioselectively Modified at Their Nonreducing Ends. *Carbohydr. Res.* **1995**, *266*, 263–268. [CrossRef]
27. Sakairi, N.; Wang, L.-X.; Kuzuhara, H. Modification of Cyclodextrins by Insertion of a Heterogeneous Sugar Unit into Their Skeletons. Synthesis of 2-Amino-2-Deoxy-β-Cyclodextrin from α-Cyclodextrin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, *4*, 437–443. [CrossRef]
28. Yoshida, T.; Akasaka, T.; Choi, Y.; Hattori, K.; Yu, B.; Mimura, T.; Kaneko, Y.; Nakashima, H.; Aragaki, E.; Premanathan, M.; et al. Synthesis of Polymethacrylate Derivatives Having Sulfated Maltoheptaose Side Chains with Anti-HIV Activities. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1999**, *37*, 789–800. [CrossRef]
29. Haddleton, D.M.; Ohno, K. Well-Defined Oligosaccharide-Terminated Polymers from Living Radical Polymerization. *Biomacromolecules* **2000**, *1*, 152–156. [CrossRef]
30. Lesur, D.; Gassama, A.; Moreau, V.; Pilard, S.; Djedaïni-Pilard, F. Synthesis of Regioselectively and Uniformly Modified Maltoheptaose Derivatives from Cyclomaltoheptaose Precursors. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1225–1231. [CrossRef] [PubMed]
31. Lesur, D.; Gassama, A.; Brique, A.; Thiebault, N.; Djedaïni-Pilard, F.; Pilard, S.; Moreau, V. Synthesis and Characterization of Regioselectively Monoderivatized Maltooligosaccharides through a Combination of Tandem Mass Spectrometry and Enzymatic Hydrolysis Studies. *Arkivoc* **2013**, *2*, 276–289. [CrossRef]
32. Hoffmann, B.; Zanini, D.; Ripoche, I.; Bürli, R.; Vasella, A. Oligosaccharide Analogues of Polysaccharides, Part 22, Synthesis of Cyclodextrin Analogues Containing a Buta-1,3-Diyne-1,4-Diyl or a Butane-1,4-Diyl Unit. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1862–1888. [CrossRef]
33. Ruff, Y.; Buhler, E.; Candau, S.-J.; Kesselman, E.; Talmon, Y.; Lehn, J.-M. Glycodynamers: Dynamic Polymers Bearing Oligosaccharides Residues—Generation, Structure, Physicochemical, Component Exchange, and Lectin Binding Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2573–2584. [CrossRef] [PubMed]
34. Hoffmann, B.; Bernet, B.; Vasella, A. Oligosaccharide Analogues of Polysaccharides. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 265–287. [CrossRef]
35. Kida, T.; Michinobu, T.; Zhang, W.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. A Facile Synthesis of Novel Types of Cyclodextrin Derivatives by Insertion of an Aromatic Dicarbonyl Spacer into a Permethylated α-Cyclodextrin Skeleton. *Chem. Commun.* **2002**, *8*, 1596–1597. [CrossRef]
36. Kida, T.; Kikuzawa, A.; Higashimoto, H.; Nakatsuji, Y.; Akashi, M. Synthesis of Novel Cyclodextrin Derivatives by Aromatic Spacer Insertion and Their Inclusion Ability. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5763–5768. [CrossRef]
37. Almant, M.; Moreau, V.; Kovensky, J.; Bouckaert, J.; Gouin, S.G. Clustering of Escherichia Coli Type-1 Fimbrial Adhesins by Using Multimeric Heptyl α-D-Mannoside Probes with a Carbohydrate Core. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10029–10038. [CrossRef]
38. Ishida, Y.; Fukuhara, G. Efficient Cleavage of Permethylated Cyclodextrins. *ACS Omega* **2018**, *3*, 6279–6282. [CrossRef] [PubMed]
39. Pélingre, M.; Smadhi, M.; Bil, A.; Bonnet, V.; Kovensky, J. One-Pot Synthesis of Asymmetrically Difunctionalized Oligomaltosides by Cyclodextrin Ring Opening. *ChemistryOpen* **2021**, *10*, 493–496. [CrossRef] [PubMed]
40. Farkas, E.; Jánossy, L.; Harangi, J.; Kandra, L.; Lipták, A. Synthesis of Chromogenic Substrates of α-Amylases on a Cyclodextrin Basis. *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 407–415. [CrossRef]
41. de Medeiros Modolon, S.; Otsuka, I.; Fort, S.; Minatti, E.; Borsali, R.; Halila, S. Sweet Block Copolymer NanoPicles: Preparation and Self-Assembly of Fully Oligosaccharide-Based Amphiphile. *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 1129–1135. [CrossRef]
42. Bösch, A.; Mischnick, P. Bifunctional Building Blocks for Glyco-Architectures by TiCl4-Promoted Ring Opening of Cyclodextrin Derivatives. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 2311–2320. [CrossRef] [PubMed]
43. Sakairi, N.; Kuzuhara, H. Regioselective Mono-2-*C*-Iodination of Fully Methylated Cyclodextrins through Interconversions between Cyclic and Acyclic Structures. *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 1093–1096. [CrossRef]
44. Sakairi, N.; Kuzuhara, H. Facile Preparation of Phenyl 1-Thioglycosides of Partially Methylated Maltooligosaccharides by Restricted Thiolysis of Fully Methylated Cyclodextrins. *Carbohydr. Res.* **1996**, *280*, 139–143. [CrossRef]
45. Lorentz, K. α-Amylase Assay: Current State and Future Development. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **1979**, *17*, 499–504. [CrossRef]
46. Hanson, N.; Yasmineh, W. Alpha-Amylase Activity by the Beckman Reaction System and Suppression by Pyruvate. *Clin. Chem.* **1979**, *25*, 1216–1221. [CrossRef] [PubMed]
47. Dupuy, G.; Hilaire, G.; Aubry, C. Rapid Determination of Alpha-Amylase Activity by Use of a New Chromogenic Substrate. *Clin. Chem.* **1987**, *33*, 524–528. [CrossRef] [PubMed]
48. Lorentz, K. Evaluation of α-Amylase Assays with 4-Nitrophenyl-α-Oligosaccharides as Substrates. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **1983**, *21*, 463–471. [CrossRef] [PubMed]
49. Kandra, L.; Gyémánt, G.; Farkas, E.; Lipták, A. Action Pattern of Porcine Pancreatic Alpha-Amylase on Three Different Series of β-Maltooligosaccharide Glycosides. *Carbohydr. Res.* **1997**, *298*, 237–242. [CrossRef]
50. Oka, H.; Koyama, T.; Hatano, K.; Terunuma, D.; Matsuoka, K. Simple and Conveniently Accessible Bi-Fluorescence-Labeled Substrates for Amylases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1969–1971. [CrossRef]
51. Li, X.; Li, D.; Park, S.-H.; Gao, C.; Park, K.-H.; Gu, L. Identification and Antioxidative Properties of Transglycosylated Puerarins Synthesised by an Archaeal Maltogenic Amylase. *Food Chem.* **2011**, *124*, 603–608. [CrossRef]

52. Lin, B.J. Immersion Lithography and Its Impact on Semiconductor Manufacturing. *J. Micro/Nanolith. MEMS MOEMS* **2004**, *3*, 377. [CrossRef]
53. Cushen, J.D.; Otsuka, I.; Bates, C.M.; Halila, S.; Fort, S.; Rochas, C.; Easley, J.A.; Rausch, E.L.; Thio, A.; Borsali, R.; et al. Oligosaccharide/Silicon-Containing Block Copolymers with 5 Nm Features for Lithographic Applications. *ACS Nano* **2012**, *6*, 3424–3433. [CrossRef] [PubMed]
54. Otsuka, I.; Fuchise, K.; Halila, S.; Fort, S.; Aissou, K.; Pignot-Paintrand, I.; Chen, Y.; Narumi, A.; Kakuchi, T.; Borsali, R. Thermoresponsive Vesicular Morphologies Obtained by Self-Assemblies of Hybrid Oligosaccharide-Block-Poly(N-Isopropylacrylamide) Copolymer Systems. *Langmuir* **2010**, *26*, 2325–2332. [CrossRef]
55. Sakai-Otsuka, Y.; Zaioncz, S.; Otsuka, I.; Halila, S.; Rannou, P.; Borsali, R. Self-Assembly of Carbohydrate-*Block*-Poly(3-Hexylthiophene) Diblock Copolymers into Sub-10 Nm Scale Lamellar Structures. *Macromolecules* **2017**, *50*, 3365–3376. [CrossRef]
56. Matsumoto, Y.; Komiyama, M. β-Cyclodextrin Bearing Diethylenetriamine As Highly Active Phosphodiester Hydrolyzing Agent. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 469–472. [CrossRef]
57. Singh, S. Nanomaterials Exhibiting Enzyme-Like Properties (Nanozymes): Current Advances and Future Perspectives. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 46. [CrossRef] [PubMed]
58. Carneiro, S.B.; Costa Duarte, F.Í.; Heimfarth, L.; Siqueira Quintans, J.D.S.; Quintans-Júnior, L.J.; Veiga Júnior, V.F.D.; Neves de Lima, Á.A. Cyclodextrin-Drug Inclusion Complexes: In Vivo and In Vitro Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 642. [CrossRef]
59. Nepogodiev, S.A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; de Oliveira, M.T.; Field, R.A. Synthesis of Triazole-Linked Pseudo-Starch Fragments. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 529–540. [CrossRef] [PubMed]

Résumé

La synthèse d'oligosaccharides par ouverture des cyclodextrines (CD) est un moyen efficace d'obtenir des oligosaccharides purs et de degrés de polymérisation (DP) fixe. À partir de α-, β-, ou γ-CD, il est alors possible d'obtenir des oligomaltosides contenant respectivement 6, 7 ou 8 unités de glucose.
Dans ce projet ANR, nous avons développé de nouvelles réactions d'ouverture one-pot de CDs perbenzoylées pour synthétiser des hexa-, hepta- et octamaltosides purs difonctionnalisés. Grâce à cette méthode, des oligomaltosides avec un groupe azoture, propargyle ou allyle à l'extrémité réductrice et un groupe hydroxyle libre à l'extrémité non réductrice ont été obtenus à partir de α-, β- ou γ-CD perbenzoylés avec des rendements de 12 à 48 %.
Ces réactions permettent d'installer une fonction polymérisable à l'extrémité réductrice d'oligomaltoses en une seule étape. Ainsi, nous pouvons éviter les contraintes imposées par l'acétolyse classique des cyclodextrines, comme la déprotection de l'acétate de l'extrémité non réductrice, tout en réduisant également le nombre d'étapes de synthèse. Cette méthode facilite, par exemple, l'insertion d'une seconde fonction polymérisable à l'extrémité non réductrice.
Une déprotection conduit alors à des oligomaltosides difonctionnalisés et les hydroxyles primaires peuvent être fonctionnalisés avec différents groupements fonctionnels (anioniques ou hydrophobes).
Les oligomaltosides synthétisés seront ensuite polymérisés par cycloaddition 1,3-dipolaire chez nos partenaires de l'IMP de Lyon et leurs propriétés caractérisées chez nos partenaires d'Armines-CEMEF MINESParisTech.
Des copolymères à blocs aux propriétés variées pourront être obtenus en fonction des monomères qui les constituent. La longueur fixe des monomères, le nombre constant des groupements fonctionnels portés par ces derniers ainsi que leur enchaînement régulier dans la chaîne polymère, permettront, de plus, un contrôle poussé des propriétés de ces nouveaux matériaux.
Ils pourront être utilisés en tant que matériaux encapsulant, émulsifiants ou stabilisants dans de nombreux domaines comme l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire, textile ou cosmétique.

Mots-clefs : cyclodextrines, monomères oligosaccharidiques, ouverture-fonctionnalisation, synthèse one-pot, polymérisation click, copolymères à blocs

Abstract

Oligosaccharides synthesis by cyclodextrin (CD) ring opening is an efficient way to obtain pure oligosaccharides of fixed length. Starting from α-, β-, or γ-CD, it can afford oligomaltosides containing 6, 7 or 8 glucose units, respectively.
In this ANR project, we developed new one-pot opening reactions of perbenzoylated CDs to synthesize pure difunctionalized hexa-, hepta- and octamaltosides. Using this method, oligomaltosides with azide, propargyl or allyl on reducing end and an unprotected hydroxyl group on non-reducing end were obtained from perbenzoylated α-, β-, or γ-CD with 12 to 48% yields.
These reactions allow installing one polymerizable function at the reducing end of a maltoheptaose in one step. Thus, we can avoid the constraints imposed by conventional acetolysis of cyclodextrin, such as deprotection of the acetate from the non-reducing end, and also reduces the amount of synthesis steps. This method makes easier, for example, to insert a second function at the non-reducing end.
A deprotection then leads to bifunctionalized oligomaltosides and their primary hydroxyls can be functionalized with different moieties (anionic or hydrophobic).
Synthesized oligomaltosides will be polymerized by 1,3-dipolar cycloaddition by our partners of the IMP in Lyon. The properties of these new materials will then be characterized by our partners of Armines-CEMEF MINESParisTech.
Block copolymers with various properties can be obtained depending on their composed monomers. The fixed monomer length, the constant number of functional groups they carried as well as their regular sequencing in the polymer chain, will allow, moreover, a thorough control of the properties of these new materials.
They can be used as encapsulating, emulsifying or stabilizing materials in many fields such as the pharmaceutical, food, textile or cosmetic industries.

Keywords: cyclodextrins, oligosaccharidic monomers, functionalized ring opening, one-pot synthesis, click polymerization, block copolymers