

UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

ÉCOLE DOCTORALE Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant

Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE présentée par :

Julien PIECHOWIAK

soutenue le : 04 Février 2025

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie. Chimie organique

Conception et synthèse de molécules ciblant la biosynthèse des PIMs

THÈSE dirigée par :

Mme GALLIENNE Estelle

Maître de conférences, Université d'Orléans

MEMBRES DU JURY

RAPPORTEURS :

Mme BUSCA Patricia

M. VIDAL Sébastien

Professeure, Université Paris Cité

Directeur de recherche, CNRS, ICSN Gif-sur-Yvette

EXAMINATEURS :

Mme LOPIN-BON Chrystel

M. CHAGNAULT Vincent

Professeure, Université d'Orléans, Présidente du jury

Maître de conférences, Université de Picardie Jules Verne

MEMBRES INVITÉS

M. GUERIN Marcelo E.

M. CAILLE Julien

Professor, CSIC, IBMB Barcelone

Maître de conférences, Université d'Orléans

A toutes les personnes qui me sont chères,

A celles qui nous ont quittés.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de cette thèse, tant par leur soutien intellectuel que personnel.

Ce travail a été réalisé à l'Institut de Chimie Organique et Analytique (UMR 7311) de l'Université d'Orléans sous la direction du Docteur Estelle Gallienne.

Tout d'abord, je remercie chaleureusement ma directrice de thèse, Estelle Gallienne, pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Son expertise, ses conseils avisés, son soutien ainsi que sa disponibilité ont été des éléments déterminants dans l'élaboration et la réussite de cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet. Ce fut une belle aventure dans laquelle j'ai pu m'épanouir et dont je ressors grandi.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Maître de conférences Julien Caille pour sa disponibilité de tout instant, ses conseils avisés, son soutien durant ces trois années ainsi que pour les diverses discussions en tout genre.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude au Professeur Marcelo Eduardo Guerin, ainsi qu'à ma directrice de thèse, pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser l'évaluation biologique des composés à l'IBMB de Barcelone. Un immense merci à Marcelo Guerin pour son accueil chaleureux ainsi qu'à toute son équipe, Adriá, Juan Carlos, Valerio et David. Ce fut une expérience inoubliable durant laquelle j'ai pu me familiariser au monde de la biochimie et durant laquelle j'ai énormément appris tant sur le plan professionnel que personnel.

Un grand merci à mes jurys de thèse, à Madame Patricia Busca (Professeure, Université Paris Descartes) et Monsieur Sébastien Vidal (Directeur de recherche, CNRS, ICSN Gif-sur-Yvette), pour avoir accepté de juger ce travail et à Madame Chrystel Lopin-Bon (Professeure, Université d'Orléans) et Monsieur Vincent Chagnault (Maître de conférences, Université de Picardie Jules Verne) pour l'honneur qu'ils me font de participer à ce jury.

Un vif merci à Elodie Treuillet pour sa présence et sa disponibilité au quotidien. Son soutien, sa motivation permanente, nos échanges fructueux ainsi que ses conseils m'ont grandement aidé à la réalisation de ce travail.

J'associe à ces remerciements tous les membres du labo 7 avec qui j'ai pu travailler et particulièrement à Rémi Floquet, pour son accueil dans le laboratoire quand je suis arrivé ainsi que pour toutes les discussions fructueuses que nous avons pu échanger, et au Docteur Thomas Mathieu pour tous les

échanges fructueux ou non, la bonne humeur et l'entente qui régnait au labo et qui est devenu plus qu'un simple collègue de laboratoire au fil du temps.

Mes profonds remerciements aux membres de l'équipe GlycoBio&Chimie pour tous les échanges que nous avons pu avoir ainsi que pour tous les précieux conseils qui m'ont permis de m'améliorer.

Merci également à tous les membres de l'ICOA que j'ai pu croiser et que je n'ai pas encore cité pour les différents échanges que nous avons pu avoir.

Je souhaite également remercier mes stagiaires Monsieur Bilal Loumi, Madame Claire Julienne et Madame Izabela Łyko pour l'excellent travail qu'ils ont fourni contribuant ainsi à l'avancement de ce projet. Je remercie également Madame Sarah Robert pour son travail préliminaire sur ce projet.

Je n'oublie pas ma famille et plus particulièrement ma maman que je me dois de remercier pour son implication dans ma réussite scolaire. Un profond merci pour m'avoir permis de mener à bien mes études malgré les difficultés et les aléas auxquels nous avons dû faire face.

Enfin, je souhaite remercier mes amis. Vous avez apporté une bouffée d'air frais et un équilibre précieux pendant cette aventure.

Cette thèse est l'aboutissement de plusieurs années de travail et de collaboration, et je suis infiniment reconnaissant envers toutes les personnes mentionnées ici, ainsi qu'à toutes celles que j'oublie de nommer mais qui m'ont apporté leur aide et leur soutien.

SIGLES ET ABREVIATIONS

Å	Angström
acac	Acétylacétone
Ac	acétyle
ADP	Adénosine diphosphate
AG	Arabinogalactane
AGP	Arabinogalactane-peptidoglycane
All	Allyle
Alloc	Allyloxycarbonyl
anh	Anhydre
APTS	(anglais : PTSA) Acide p-toluènesulfonique
Araf	Arabinofuranose
ARN	Acide ribonucléique
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BF ₃ .OEt ₂	Diéthyléthérate de trifluorure de bore
Bn	Benzyle
Bz	Benzoyl
CAN	Nitrate d'ammonium de cerium
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
CoA	Coenzyme A
CRL	<i>Candida Rugosa</i> Lipase
CSA	Acide camphorsulfonique
d	doublet
DAST	Trifluorure de diéthylaminosoufre
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DC-SIGN	Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non integrin
dd	Doublet de doublet
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H	Chlorure de Diisobutyl Aluminium

diglyme	Diglycol diméthyl éther
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOPC	Dioléylphosphatidylcholine
DTNB	5,5'-Dithiobis-(acide 2-nitrobenzoïque)
EDC	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EMB	Ethambutol
ESI	Ionisation par électrospray
Et	Ethyle
Gal f	Galactofuranose
Gal p	Galactopyranose
GDP	Guanosine diphosphate
GlcNAc	<i>N</i> -Acétylglucosamine
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
IBMB	Institut de Biologie moléculaire de Barcelone
IC ₅₀	Concentration pour inhiber 50% de l'activité de l'enzyme
IFN	Interféron
INH	Isozianid
LA	Acide de Lewis
LAM	Lipoarabinomannane
Lev	Levulinyl
LM	Lipomannane
M	mol.L ⁻¹
<i>M.</i>	<i>Mycobacterium</i>
m	multiplet
mAGP	Mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane
MDR-TB	Multidrug-resistant tuberculosis
Me	Méthyle
MHz	Mégahertz
MIC	Concentration Minimale Inhibitrice (de l'anglais Minimum Inhibitory Concentration)
MIM	Mime
Mnt	Menthyloxycarbonate
MOM	Méthoxyméthyl

MR	Mannose receptor
MS	Tamis moléculaire (de l'anglais Molecular Sieves)
<i>M.tb.</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MurNAc	Acide <i>N</i> -acétylmuramique
MurNGlyc	<i>N</i> -glycolylmuramique
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
NKT	Natural killer T
NMI	1-Méthylimidazole
p	Pentuplet
pD	Potentiel de deutérium
Pd/C	Palladium sur charbon
PG	Groupe protecteur
pH	Potentiel d'hydrogène
Ph	Phényle
PI	Phosphatidyl-myo-inositol
PIMs	Phosphatidyl-myo-inositol mannosides
Piv	Pivaloyle
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle
PMP	Pempidine
ppm	partie par million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pyr	Pyridine
PYZ	Pyrazinamide
q	Quadruplet
R _f	Rapport frontal
Rhap	Rhamnopyranose
RIF	Rifampicin
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
r.t.	Température ambiante (de l'anglais room temperature)
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis
SUV	Petite vesicule unilamellaire (de l'anglais : small unilamellar vesicle)
t	Triplet
TBAF	Fluorure de tetra- <i>n</i> -butylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle

Tf	Trifluorométhanesulfonyl (Triflate)
TFA	Acide trifluoracétique
THF	Tétrahydrofurane
TLR	Toll-like receptor
TMS	Triméthylsilyl
TNF	Tumor Necrosis Factor
TS	Transition state
Ts	Tosyl
XDR-TB	Extensively drug-resistant tuberculosis

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	11
Chapitre I : <i>Exploration de la paroi mycobactérienne</i>	15
I. Introduction	17
II. La paroi cellulaire des mycobactéries.....	19
II.1. Les différents composants de la paroi cellulaire des mycobactéries.....	19
II.2. Structure du complexe mAGP : noyau de la paroi cellulaire	20
II.2.1. Les peptidoglycanes.....	22
II.2.2. Les arabinogalactanes (AG)	22
II.2.3. Les acides mycoliques.....	22
II.3. La couche glycophospholipidique (PIMs, LM, LAM)	24
II.3.1. Rôle des PIMs	24
II.3.2. Biosynthèse des PIMs	25
II.4. PatA : cible de notre étude	29
III. Vers la conception de potentiels inhibiteurs	34
III.1. Synthèse des PIMs et analogues	34
III.1.1. La synthèse des PIMs.....	34
III.1.2. La synthèse du noyau inositol	38
III.1.3. Synthèse d'analogues de PIMs	41
III.2. Objectifs de la thèse : Conception des inhibiteurs de PatA.....	43
III.2.1. Conception des mimes de la partie PI	44
III.2.2. Conception des mimes de la position 6 du mannose.....	48
Chapitre II : <i>Synthèse des inhibiteurs de PatA</i>.....	51
I. Modification de la position 6 du mannose	53
I.1. Différenciation des hydroxyles du mannose	53
I.2. Introduction des différents groupes en position 6 du mannose.....	65
II. Synthèse des potentiels inhibiteurs	74

II.1. Série octyle	74
II.2. Série carbonate.....	81
II.3. Série Carbamate	94
II.4. Série phosphonate.....	103
II.5. Série Triazole.....	109
III. Synthèse d'un disaccharide galactose-mannose	119
III.1. Synthèse du synthon galactoside	121
III.2. Synthèse du disaccharide	125
Chapitre III : <i>Evaluations biologiques</i>	133
I. Tests réalisés sur PatA.....	135
I.1. Production de l'enzyme	135
I.2. Tests d'activité de l'enzyme produite.....	137
I.3. Tests d'inhibition de l'enzyme	140
II. Concentrations minimales inhibitrices (MIC)	147
III. Conclusion	149
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	151
PARTIE EXPERIMENTALE.....	161
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	329

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La tuberculose est de nos jours, la deuxième maladie infectieuse la plus commune dans le monde puisqu'elle touche quelques millions de personnes et cause environ un million de décès chaque année. De plus, l'Organisation Mondiale de la Santé alerte sur l'émergence et la multiplication des souches de bactéries multi-résistantes sur lesquelles les traitements actuels ont peu ou pas d'effets. Il devient donc crucial de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer de nouveaux traitements.

La paroi cellulaire des mycobactéries, qui est une barrière protectrice naturelle vis-à-vis des principes actifs existants, est devenue une cible thérapeutique de plus en plus étudiée ces dernières décennies. Récemment, de nouvelles découvertes sur la biosynthèse d'une famille de composants majeurs de cette paroi, les PIMs (phosphatidyl-*myo*-inositol mannosides), nous ont donné l'opportunité de développer de potentielles molécules d'intérêt. En effet, aucun traitement antituberculeux actuel ne cible la biosynthèse des PIMs.

Ce travail de thèse a donc pour objectif l'identification et la synthèse de nouvelles molécules pouvant agir comme inhibiteurs de la biosynthèse des PIMs, et plus particulièrement de l'acyltransférase PatA.

Dans le premier chapitre, la paroi mycobactérienne sera présentée avec un intérêt particulier pour les PIMs et leur biosynthèse. Ensuite, l'enzyme PatA, intervenant dans cette biosynthèse et sur laquelle nous avons travaillé sera présentée à son tour. Enfin la conception de potentiels inhibiteurs de cette enzyme et nos objectifs seront détaillés à la fin de ce chapitre.

Nous consacrerons le second chapitre à la synthèse de ces inhibiteurs. Dans un premier temps, les stratégies de modification sélective de l'alcool primaire en position 6 du mannose seront présentées. Dans un second temps, la synthèse des composés sera détaillée dans chaque série en fonction du groupement présent sur l'aglycone.

Le troisième chapitre portera sur l'évaluation de ces composés. Les tests d'inhibition ont été réalisés pendant mon séjour à l'IBMB de Barcelone suivant la méthode au DTNB et les concentrations minimales inhibitrices ont été déterminées par notre collaboratrice aux Etats-Unis. Ces résultats nous permettront d'apporter une première conclusion sur le caractère inhibiteur des composés synthétisés.

Enfin une conclusion générale et des perspectives seront apportées.

Chapitre I :

Exploration de la paroi mycobactérienne

I. INTRODUCTION

Les mycobactéries sont un groupe de bactéries appartenant à la classe des *Actinobacteria* et plus précisément à la famille des *Mycobacteriaceae*. Les mycobactéries sont des organismes ubiquitaires vivant dans différents milieux naturels tels que l'eau et le sol mais également chez certains animaux dont l'Homme. À ce jour, on dénombre plus de 200 espèces de mycobactéries que l'on peut regrouper en 3 classes : les mycobactéries non cultivables comme *Mycobacterium leprae* qui est responsable de la lèpre, les mycobactéries responsables de la tuberculose (*M. tuberculosis*, *M. bovis*) et les mycobactéries non tuberculeuses également appelées mycobactéries atypiques. Parmi ces dernières, certaines peuvent être pathogènes, opportunistes (touchant les individus ayant un trouble du système immunitaire) ou bien non pathogènes.^{1,2,3}

Mycobacterium tuberculosis (*M.tb*) également appelé bacille de Koch est l'agent infectieux responsable de la tuberculose. Cette bactérie se transmet par voie aérienne et touche principalement les poumons bien que d'autres organes puissent être touchés comme les reins ou le cerveau. Chronologiquement, la maladie se décompose en deux phases : une première durant laquelle l'infection par *M.tb* peut rester silencieuse pendant plusieurs années puis une deuxième appelée « infection active » durant laquelle les symptômes se manifestent.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2022, 10,6 millions de personnes ont contracté la tuberculose dans le monde et un peu plus de 1,3 millions en sont décédées.^{4,5,6} Cela en fait la deuxième maladie infectieuse la plus commune à travers le monde après la COVID-19 (plus de 3 millions de cas journaliers à certaines périodes) et elle a engendré un nombre de victimes plus important que le HIV (630 000 décès en 2022).^{7,8,9} De plus, nous avons assisté ces dernières décennies à l'émergence et à la

¹ Adle-Biassette H., Huerre M., Breton G., Ruimy R., Carbonnelle A., Trophilme D., Yacoub M., Régnier B, Yéni P., Vildé JL., Hénin D., *Ann Pathol.*, **2003**, 23(3):216-35. PMID: 12909825.

² <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/mycobacteries#que-sont-les-mycobact-ries-et-que-elles-causent-elles->, 09/01/2024.

³ Gupta R. S., Lo B., Son J., *Front. Microbiol.*, **2018**, 9, 1–41. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00067>.

⁴ Kumar G., Adhikrao P. A., *RSC Med. Chem.*, **2023**, 14 (10), 1885–1913. <https://doi.org/10.1039/d3md00201b>.

⁵ Santos-Júnior P. F. da S., Batista V. de M., Nascimento I. J. dos S., Nunes I. C., Silva L. R., Costa C. A. C. B., de Freitas J. D., Quintans-Júnior L. J., de Araújo-Júnior J. X., de Freitas M. E. G., Zhan P., Green K. D., Garneau-Tsodikova S., Mendonça-Júnior F. J. B., Rodrigues-Junior V. S., da Silva-Júnior E. F., *Bioorg. Med. Chem.*, **2024**, 108, 117774. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117774>.

⁶ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, 22/10/2024.

⁷ https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2022/11/29/covid-19-les-chiffres-de-l-epidemie-en-france-et-dans-le-monde-en-cartes-et-en-graphiques_6038751_4355777.html, 22/10/2024.

⁸ Wahan S. K., Bhargava G., Chawla V., Chawla P. A., *Bioorg. Chem.*, **2024**, 146, 107250. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107250>.

⁹ <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf> 22/10/2024.

rapide diffusion de souches de bactéries multi résistantes MDR-TB et XDR-TB,^{4,5,8} pour lesquelles le succès des traitements est de moins de 60 % et 39 % respectivement.⁵

Le traitement actuel standard consiste en l'administration du traitement « RIPE » : rifampicin (RIF), isozianid (INH), pyrazinamide (PYZ) et ethambutol (EMB) sur une durée de 2 mois puis une consolidation de 4 mois avec la prise de RIF et INH pour éliminer la population dite « dormante » des mycobactéries.^{4,5} MDR-TB est incurable avec ce traitement RIPE et XDR-TB est incurable avec l'association RIPE et fluoroquinolones. Il existe également le vaccin de Bacille Calmette-Guérin (BCG) qui permet de prévenir la maladie en dehors des poumons mais pas à l'intérieur de ces derniers.⁵

L'ensemble de ces contraintes ont conduit à la recherche de nouveaux traitements et donc de nouvelles cibles thérapeutiques sur *M.tb*.^{4,8} Les difficultés rencontrées dans le traitement de cette maladie sont dues notamment à la structure particulière de la paroi cellulaire de ces microorganismes. En effet, cette paroi, spécifique à la famille des *Actinobacteria*, est une formidable barrière imperméable faite de couches lipophiles qui la protège de son environnement.^{4,10} Elle empêche le passage des antibiotiques dans l'organisme et permet la survie et le développement du microorganisme dans un milieu hostile. C'est pourquoi l'étude de la biosynthèse de la paroi bactérienne fait aujourd'hui l'objet d'un regain d'intérêt dans le cadre de la recherche de nouveaux anti-mycobactériens, bien que INH et EMB ciblent déjà cette biosynthèse.¹¹ Nos travaux s'inscrivent donc dans cette dynamique et nous nous attacherons spécifiquement à la biosynthèse de la paroi mycobactérienne comme cible thérapeutique, et plus particulièrement à la biosynthèse des phosphatidyl-*myo*-inositol mannosides (PIMs).

Dans un premier temps, nous explorerons la paroi cellulaire des mycobactéries, objet complexe et essentiel à la survie de *M.tb*. Nous apporterons ensuite une attention particulière aux PIMs et à leur biosynthèse, afin de mieux comprendre leurs rôles et leur nécessité. Puis, nous nous intéresserons aux synthèses totales de ces molécules, à leurs points clés ainsi qu'à la synthèse de certains de leurs analogues. Enfin nous expliquerons comment s'est orientée notre réflexion quant au dessin des potentiels inhibiteurs et pour finir, nous présenterons leur structure générale.

¹⁰ Brennan P. J., Nikaido H., *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 29-63.

¹¹ Abrahams K. A., Besra G. S., *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, 60, 58–65.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.01.012>.

II. LA PAROI CELLULAIRE DES MYCOBACTERIES

La paroi cellulaire des mycobactéries est une structure macromoléculaire présentant des similarités avec les bactéries à Gram positif et à Gram négatif.¹¹ Elle permet aux bacilles de survivre et de se développer dans des environnements hostiles. Par exemple, leur paroi cellulaire tolère les variations de pressions osmotiques et leur membrane cytoplasmique est résistante aux variations de pH entre 6 et 9.¹⁰ Les chaînes lipidiques qui y sont présentes s'assemblent en bicouche asymétrique d'une grande épaisseur assurant son imperméabilité, ce qui induit cette résistance aux antibiotiques précédemment évoquée, ainsi que l'intégrité de la mycobactérie et sa pathogénicité.^{10,11}

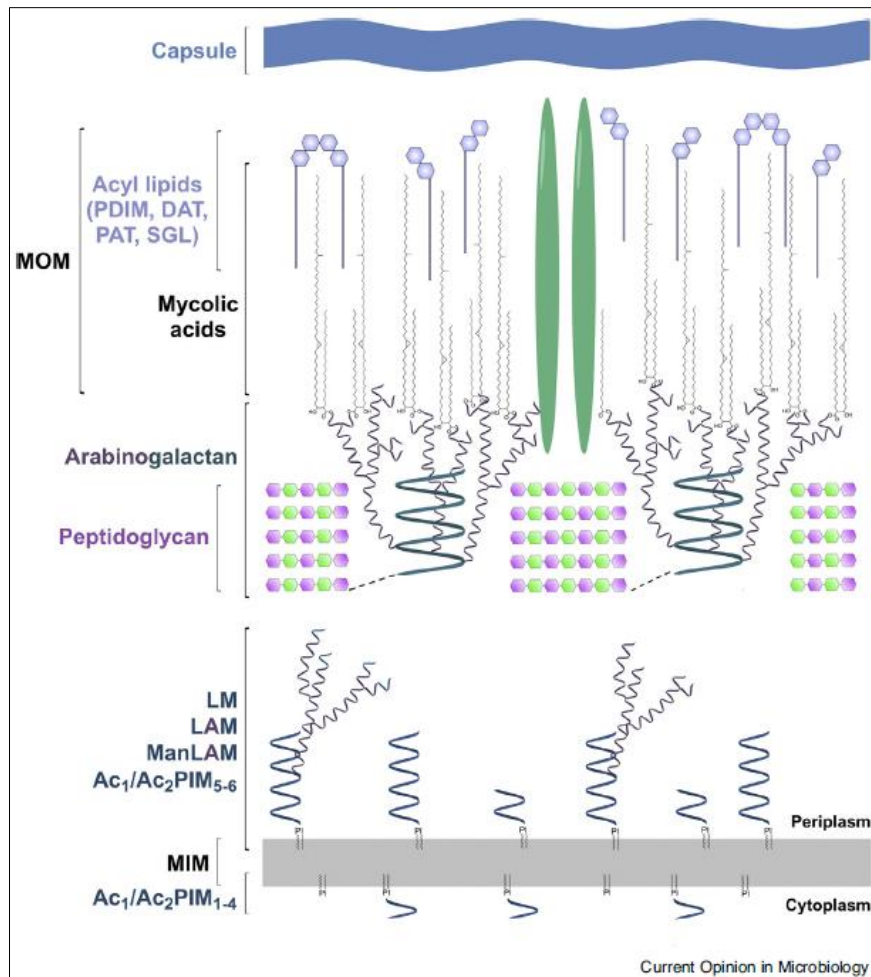
II.1. LES DIFFERENTS COMPOSANTS DE LA PAROI CELLULAIRE DES MYCOBACTERIES

Historiquement, la barrière lipidique qui compose la paroi cellulaire mycobactérienne a été mise en évidence dans les années 70 à l'aide de la microscopie électronique et d'études biochimiques.¹²

La paroi cellulaire des mycobactéries s'organise de la façon suivante (*Figure 1*)¹¹ :

- Une membrane cytoplasmique.
- Une couche de glycophospholipides liés de manière non covalente comprenant entre autres des phosphatidyl-myo-inositol mannosides (PIMs), des dérivés de lipomannane (LM) et de lipoarabinomannane (LAM).
- Un noyau composé d'un complexe mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane (mAGP).
- Une capsule constituée de polysaccharides et de protéines.

¹² Petit J. F., Lederer E., The structure of the mycobacterial cell wall. In *The mycobacteria, A sourcebook.*, Kubica G. P., Wayne L. G., Eds. Marcel Dekker: New York, **1984**; pp 301-322.



MIM: Membrane mycobactérienne interne, MOM: Membrane mycobactérienne externe

Figure 1: Architecture de la paroi mycobactérienne.¹¹

II.2. STRUCTURE DU COMPLEXE mAGP : NOYAU DE LA PAROI CELLULAIRE

La charpente covalente de la paroi cellulaire des mycobactéries est constituée de peptidoglycanes sur lesquels sont liés des polysaccharides estérifiés par des acides mycoliques. C'est ce que l'on appelle le complexe mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane (mAGP).¹⁰ Sa structure complète n'a été entièrement décrite qu'en 2008 (Figure 2).¹³

¹³ Bhamidi S., Scherman M. S., Rithner C. D., Prenni J. E., Chatterjee D., Khoo K.-H., McNeil M. R., *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 12992-13000.

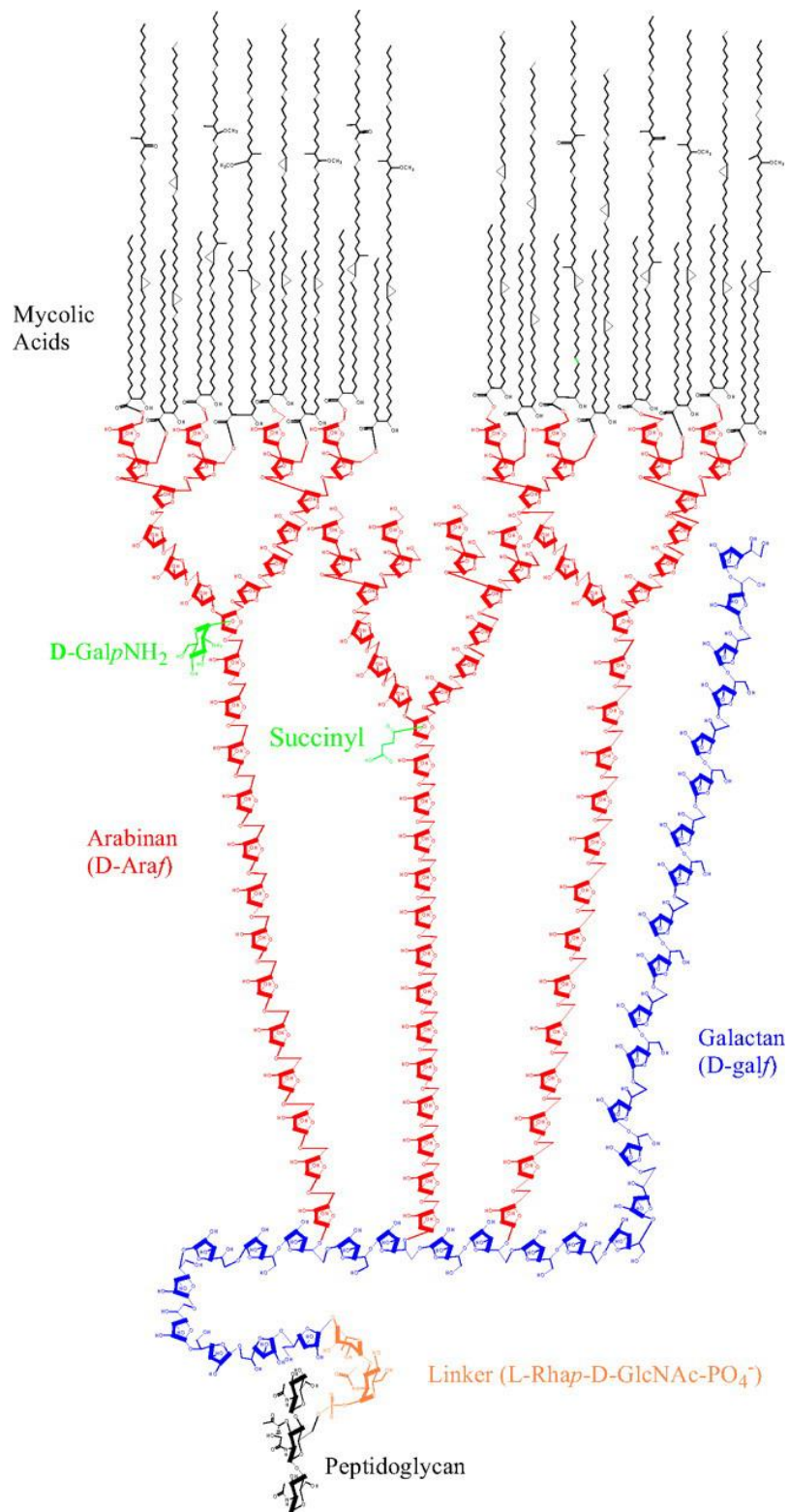


Figure 2: Structure du motif mycolyl arabinogalactane et son ancrage sur les peptidoglycanes.¹³

II.2.1. LES PEPTIDOGLYCANES

Les peptidoglycanes sont des polymères de *N*-acétylglucosamine (GlcNAc) et d'acide *N*-acétylmuramique (MurNAc)/*N*-glycolylmuramique (MurNGlyc) avec des chaînes latérales peptidiques permettant de réticuler les chaînes polysaccharidiques. Il s'agit d'une structure dynamique, dont l'intégrité repose sur la coordination entre les enzymes impliquées dans la synthèse, le remodelage et le recyclage de ses différents constituants, permettant ainsi divers processus cellulaires comme la division cellulaire et la pathogénicité.¹¹

II.2.2. LES ARABINOGALACTANES (AG)

Les arabinogalactanes sont des hétéropolysaccharides ramifiés, attachés de manière covalente à la couche de peptidoglycanes, et formant ainsi une partie essentielle de la paroi cellulaire.¹¹

Ils sont composés d'un squelette d'une trentaine de résidus galactofuranosidiques (Galf) liés alternativement en β -(1 $\rightarrow$ 5) et β -(1 $\rightarrow$ 6) sur lequel est connecté un rhamnose à l'extrémité réductrice. Sur ce squelette, on retrouve 3 points d'ancrage sur la position O-5 des Galf (8, 10 et 12) sur lesquels sont attachées des chaînes arabinofuranosidiques (Araf).^{10,14} Ces dernières sont composées d'environ une trentaine de résidus Araf liés principalement en α -(1 $\rightarrow$ 5) (Figure 2).¹³

II.2.3. LES ACIDES MYCOLIQUES

Ce sont des acides gras α -alkylés et β -hydroxylés à haut poids moléculaire qui composent l'extrémité de la paroi cellulaire mycobactérienne.^{11,15}

Les acides mycoliques de mycobactéries sont distinguables des acides mycoliques d'autres bactéries (*Corynebacterium*, *Nocardia*, and *Rhodococcus* par exemple) car (Figure 3):

- Ils sont parmi les plus longs (ils possèdent des chaînes comportant entre 60 et 90 carbones).
- Ils ont les chaînes ramifiées en α les plus longues (entre 20 et 25 carbones).
- Ils possèdent un ou deux groupes sur la chaîne principale (la partie acide méromycolique), pouvant être des doubles liaisons ou des cyclopropanes, capables de créer des parties coudées dans la molécule.
- Ils peuvent contenir des fonctions oxygénées en plus du groupement β -hydroxylé.

¹⁴ Alderwick L. J., Radmacher E., Seidel M., Gande R., Hitchen P. G., Morris H. R., Dell A., Sahm H., Eggeling L., Besra G. S., *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 32362-32371.

¹⁵ Minnikin D., Complex lipids: their chemistry, biosynthesis and roles. In *The biology of mycobacteria*, Ratledge C., Stanford J., Eds. Academic Press: London, **1982**; Vol. I, p 94.

- Ils peuvent comporter des branches méthylées sur la chaîne principale.^{10,16}

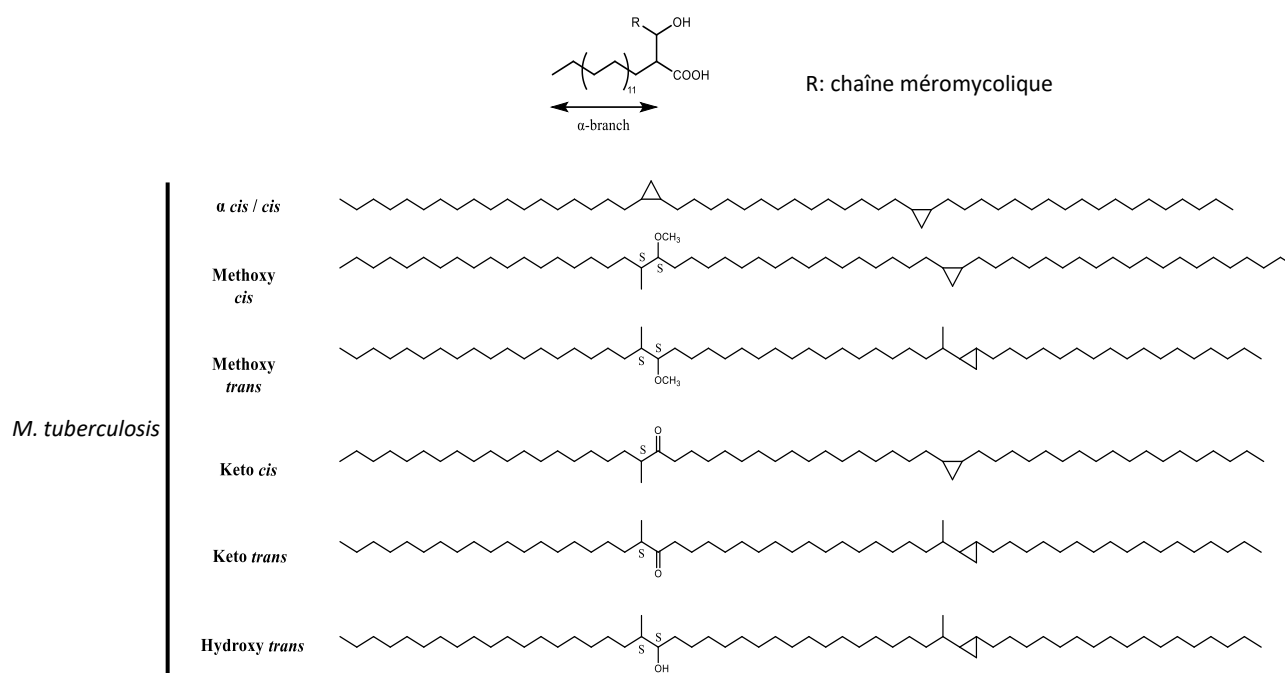


Figure 3: Structure des chaînes méromycoliques de *M.tb.*

Ils se situent sur les deux tiers des α -Araf formant ainsi de véritables agrégats lipidiques.¹⁷ La possibilité de création de liaisons hydrogènes entre les groupements β -hydroxylés et les groupements carbonyles des acides gras permet une distribution linéaire des chaînes grasses qui se placent ainsi les unes parallèles aux autres.¹⁸ Ces agrégats, qui sont perpendiculaires au complexe AGP, forment une barrière lipidique,¹⁹ limitant ainsi la pénétration des molécules hydrophiles. Ils jouent donc un rôle important dans la protection de la mycobactérie.^{17,18,19,20}

¹⁶ Marrakchi H., Lanéelle M-A., Daffé M., *Chem. Biol.* **2014**, 21 (1), 67-85.

<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.11.011>.

¹⁷ McNeil M., Daffe M., Brennan P. J., *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 13217-13223.

¹⁸ Besra G. S., Khoo K. H., McNeil M. R., Dell A., Morris H. R., Brennan P. J., *Biochemistry* **1995**, 34, 4257-4266.

¹⁹ Chatterjee D., *Curr. Opinion Chem. Biol.* **1997**, 1, 579-588.

²⁰ Verschoor J. A., Baird M. S., Grooten J., *Prog. Lipid Res.* **2012**, 51 (4), 325-339.
<https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.05.002>.

II.3. LA COUCHE GLYCOPHOSPHOLIPIDIQUE (PIMs, LM, LAM)

Les phosphatidylmannosides (PIMs), les lipomannanes (LM) et les lipoarabinomannanes (LAM) sont des composants omniprésents dans la paroi cellulaire mycobactérienne. LAM et LM sont des extensions multiglycosylées des PIMs comme peut le montrer leur structure commune (Figure 4, Figure 5). LM et LAM sont ancrés dans le plasma membranaire depuis leur base que sont les PIMs.¹⁰

II.3.1. ROLE DES PIMs

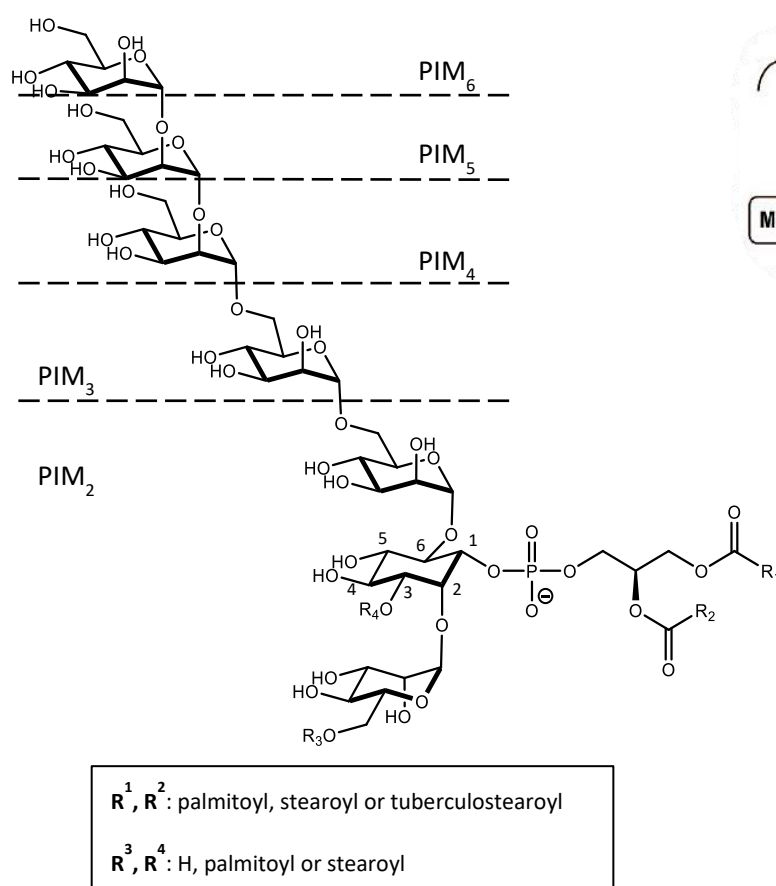


Figure 4: Structure des PIMs.

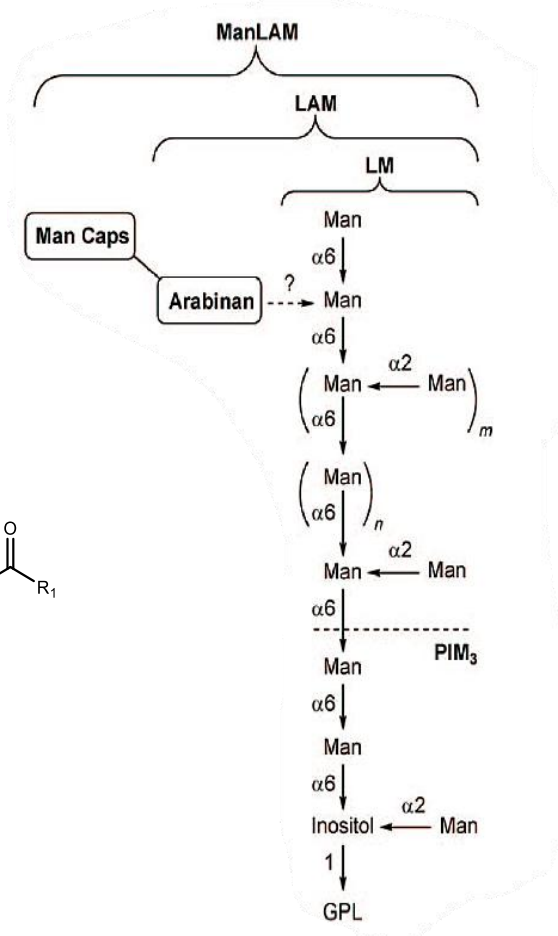


Figure 5: Structure des PIMs, LM, LAM et ManLAM.²⁴

Découverts pour la première fois par Brennan *et al.* dans les années 1960²¹, ces composés jouent un rôle important dans le développement de la paroi mycobactérienne mais aussi dans sa pathogénicité.

²¹ Brennan P., Ballou C. E., *J. Biol. Chem.* **1967**, 242, 3046.

En effet, ils sont impliqués dans les interactions hôte-pathogène²², en inhibant différents processus de la cellule hôte, permettant ainsi aux mycobactéries de survivre au sein des macrophages. En effet, LAM, LM et PIMs sont reconnus par les macrophages et les cellules dendritiques grâce à différents récepteurs comme les récepteurs Toll-like (TLRs) et les lectines de type C (par exemple le récepteur du mannose (MR/CD206) et le récepteur (DC-SIGN/CD209) spécifique aux cellules dendritiques).²³ Cette reconnaissance est dépendante du degré d'acylation des composés ainsi que de la nature des sucres terminaux. Ces lipoglycanes sont notamment impliqués dans la diminution de la prolifération des lymphocytes T, dans l'inhibition de l'IFN γ (cytokine essentielle à l'activation des macrophages), de l'activité des protéines kinases et de la synthèse de l'ARN codant pour les interleukines 2 et 5.

Il a également été montré que les PIMs et LAM stimulent la production de TNF α (protéine pro inflammatoire). Les PIMs sont également connus pour activer les lymphocytes NKT, ce qui en fait de bons candidats pour être des antigènes ou adjuvants pour de potentiels vaccins.²⁴

Avec toutes les interactions énumérées ci-dessus, l'importance des lipoglycanes et plus particulièrement des glycophospholipides dans les processus biologiques n'est plus à démontrer, ce qui en fait des cibles privilégiées pour les chimistes et biologistes.

II.3.2. BIOSYNTHESE DES PIMs

Nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement aux PIMs et à leur biosynthèse. La base structurelle des PIMs est le phosphatidyl-*myo*-inositol (PI) sur lequel peuvent venir s'ajouter jusqu'à 6 unités de mannose et 4 chaînes acyles (*Figure 4*).

La biosynthèse commence au niveau de la membrane interne des mycobactéries, plus précisément dans la partie cytoplasmique. Ici, une première mannosyltransférase PimA va catalyser le transfert d'une unité de mannose provenant du GDP-mannose (GDP-Man) sur la position 2 du noyau inositol du PI donnant ainsi le phosphatidyl-*myo*-inositol monomannoside (PIM₁). Dans un second temps, une seconde mannosyltransférase PimB transfère une seconde unité de mannose du GDP-Man sur la position 6 du noyau inositol pour donner le phosphatidyl-*myo*-inositol dimannoside (PIM₂). Ensuite,

²² Boldrin F., Anso I., Alebouyeh S., Sevilla I. A., Geijo M., Garrido J. M., Marina A., Mazzabò L. C., Segafreddo G., Guerin M. E., Manganelli R. a Prados-Rosales R., *J. Bacteriol.* **2021**, 203 (7), 1–12.

²³ Doz E., Rose S., Court N., Front S. Vasseur V., Charron S., Gilleron M., Puzo G, Fremaux I., Delneste Y., Erard F., Ryffel B., Martin O. R., Quesniaux V. F. J., *J. Biol. Chem.* **2009**, 284 (35), 23187–23196.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.037846>.

²⁴ Patil P. S., Zulueta M. M. L., Hung S. C., *J. Chinese Chem. Soc.* **2014**, 61 (1), 151–162.
<https://doi.org/10.1002/jccs.201300481>.

une acyltransférase nommée PatA vient catalyser le transfert d'une chaîne palmitoyle provenant du palmitoyl-coenzyme A (palmitoyl-CoA) sur la position 6 du premier mannose branché à la partie PI.

Cette acylation peut donc s'opérer sur PIM₁ ou PIM₂. Il a été montré que les deux voies peuvent coexister, même si l'enchaînement PI→PIM₁→PIM₂→Ac₁PIM₂ est favorisé (en vert, *Schéma 1*).^{22,25}

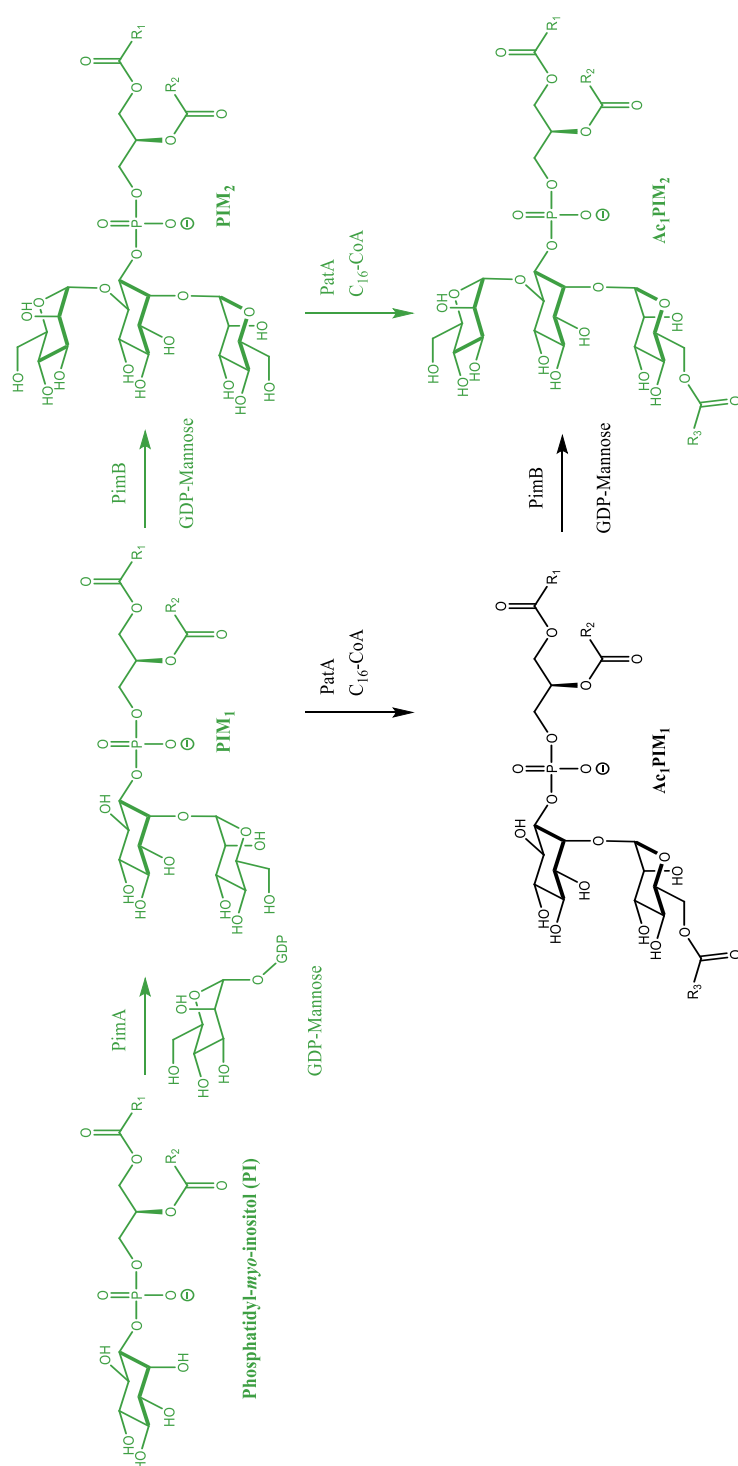


Schéma 1: Voie privilégiée pour la biosynthèse de Ac₁PIM₂.

²⁵ Guerin M. E., Kaur D., Somashekar B. S., Gibbs S., Gest P., Chatterjee D., Brennan P. J., Jackson M., *J. Biol. Chem.* **2009**, 284 (38), 25687–25696. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.030593>.

Ensuite, le processus reste encore mal connu. Ac_1PIM_2 serait acylé sur la position 3 de l'inositol par une acyltransférase inconnue à ce jour, pour donner Ac_2PIM_2 .²² Pour poursuivre la biosynthèse, $Ac_{1/2}PIM_2$ serait transformé en $Ac_{1/2}PIM_3$ par une mannosyltransférase PimC et probablement transféré dans la partie périplasmique de la membrane plasmique par une flippase non identifiée à ce jour. $Ac_{1/2}PIM_3$ serait ensuite transformé par plusieurs mannosyltransférases pour atteindre $Ac_{1/2}PIM_6$ ou utilisé comme précurseur dans la synthèse des LM et LAM (Figure 6).^{26,27}

Il a été montré que les enzymes PimA et PatA, participant aux premières étapes de la biosynthèse des PIMs sont essentielles *in vitro* et *in vivo* à la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*.^{27,28,29,30} Cela en fait de nouvelles cibles d'intérêt pour la découverte de nouveaux traitements antituberculeux.³¹

Nous allons maintenant nous intéresser à l'acyltransférase PatA responsable de l'acylation de la position 6 de la première unité de mannose transférée sur le PI.

²⁶ Bhattacharje G., Ghosh A., Das A. K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2022**, 621, 14–19.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.06.087>.

²⁷ Anso I., Basso L. G. M., Wang L., Marina A., Páez-Pérez E. D., Jäger C., Gavotto F., Tersa M., Perrone S., Xabier Contreras F., Prandi J., Gilleron M., Linster C. L., Corzana F., Lowary T. L., Trastoy B., Guerin M. E., *Sci. Adv.*, **2021**, 7 (42). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj4565>.

²⁸ Kordulakova J., Gilleron M., Mikusova K., Puzo G., Brennan PJ, Gicquel B, Jackson M., *J Biol Chem.* **2002**, 277, 31335–31344. <https://doi.org/10.1074/jbc.M204060200>.

²⁹ Kordulakova J., Gilleron M., Puzo G., Brennan PJ, Gicquel B, Mikusova K, Jackson M., *J Biol Chem.* **2003**, 278, 36285–36295. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303639200>.

³⁰ Jackson M, Crick DC, Brennan PJ., *J Biol Chem.* **2000**, 275, 30092–30099.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M004658200>.

³¹ Sancho-Vaello E, Albesa-Jove D, Rodrigo-Unzueta A, Guerin M. E., *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* **2017**, 1862, 1355–1367.

<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.11.002>.

II.4. PATA : CIBLE DE NOTRE ETUDE

L'équipe de notre collaborateur Marcelo Guerin a mis en évidence l'importance vitale de cette enzyme pour *M.tb*. Lorsque l'expression de PatA est inhibée, cela conduit à l'arrêt de la croissance *in vitro* des cultures de *M.tb* et même à la mort de la bactérie. L'enzyme est également essentielle pour la croissance de la bactérie dans les macrophages et *in vivo* chez la souris. Ces résultats amènent à conclure que l'enzyme PatA peut devenir une cible d'intérêt dans le cadre du développement de nouveaux agents thérapeutiques pour le traitement de la tuberculose.²² Nous nous sommes donc efforcés de comprendre le fonctionnement de cette dernière, de dégager ses caractéristiques et ce qui lui est essentiel.

L'acyltransférase PatA est l'enzyme responsable de l'acylation sur la position 6 du premier mannose transféré de PIM₁ ou PIM₂ pour donner Ac₁PIM₁ ou Ac₁PIM₂. Elle transfère une chaîne palmitoyle provenant du palmitoyl-CoA (Schéma 2).²⁷

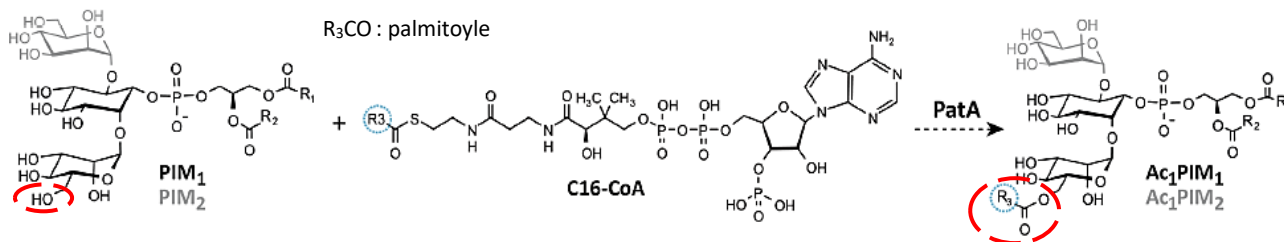


Schéma 2: Réaction d'acylation catalysée par PatA.²⁷

Cette réaction fait intervenir deux substrats de nature opposée : dans un premier temps, le glycolipide PIM₂ qui est ancré dans la membrane interne, côté cytoplasme, et dans un second temps, le palmitoyl-CoA soluble dans l'eau. Cela suggère donc que PatA possède un caractère amphiphile pour à la fois accepter des composés hydrosolubles et des lipides.

Il a été montré que la réaction (ci-dessus) catalysée par PatA est réalisée à l'interface membrane-cytosol. L'enzyme membranaire est en réalité attachée en permanence à la membrane interne grâce à l'insertion des hélices $\alpha 1$ et $\alpha 2$ du domaine N-terminal dans la bicouche anionique phospholipidique (Figure 7).

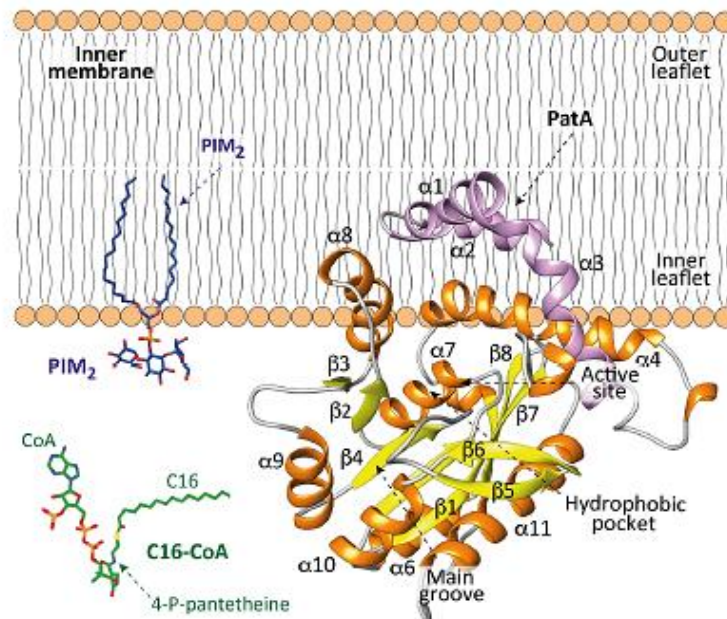


Figure 7: PatA insérée dans la membrane.²⁷

De plus, PatA possède des zones hydrophobes dispersées dans une région possédant des résidus chargés positivement ce qui lui permet de stabiliser son ancrage dans cette membrane phospholipidique (hydrophobe et chargée négativement). Sur la région opposée, nous pouvons également remarquer que PatA possède des charges négatives, orientées vers le cytosol, ce qui lui permet de correctement s'insérer dans la membrane et également de reconnaître la tête polaire de PIM₁/PIM₂ (Figure 8).

Il a aussi été montré que les chaînes grasses de la partie PI sont essentielles pour l'activité de PatA car elles contribuent à l'insertion du centre mannose/inositol dans le site actif.²⁷

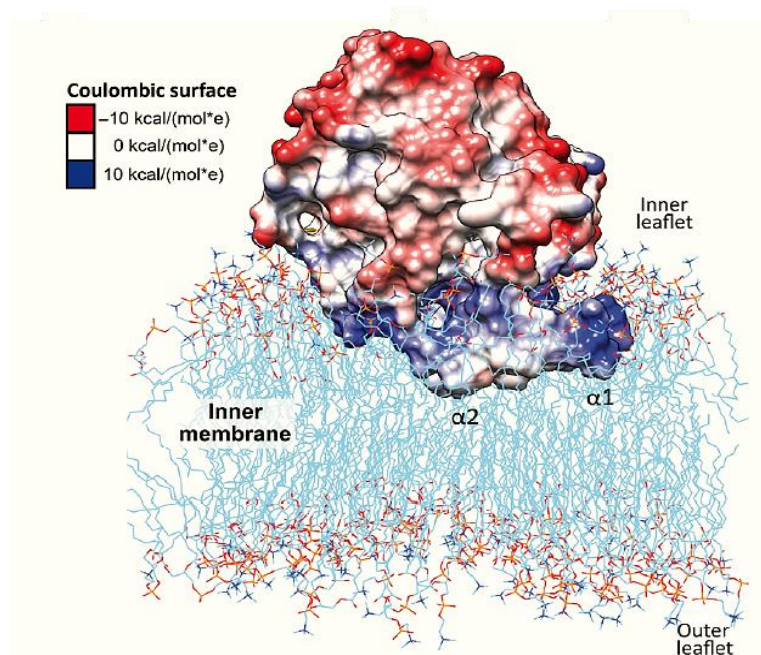


Figure 8: Représentation de la surface coulombienne de PatA.²⁷

Concernant le déroulement de la réaction, PatA est capable dans un premier temps de capter la chaîne acyle du palmitoyl-CoA depuis le cytosol et de l'intégrer dans un tunnel hydrophobe qui s'étend de la surface de l'enzyme à son cœur. Ce qui est intéressant avec ce tunnel, c'est qu'il est capable de reconnaître la longueur de la chaîne qui y entre.²⁷ Le reste du palmitoyl-CoA, à savoir la partie adénosine 3', 5'-ADP, est quant à elle située à l'extrémité de l'enzyme en contact avec le solvant (*Figure 9*).

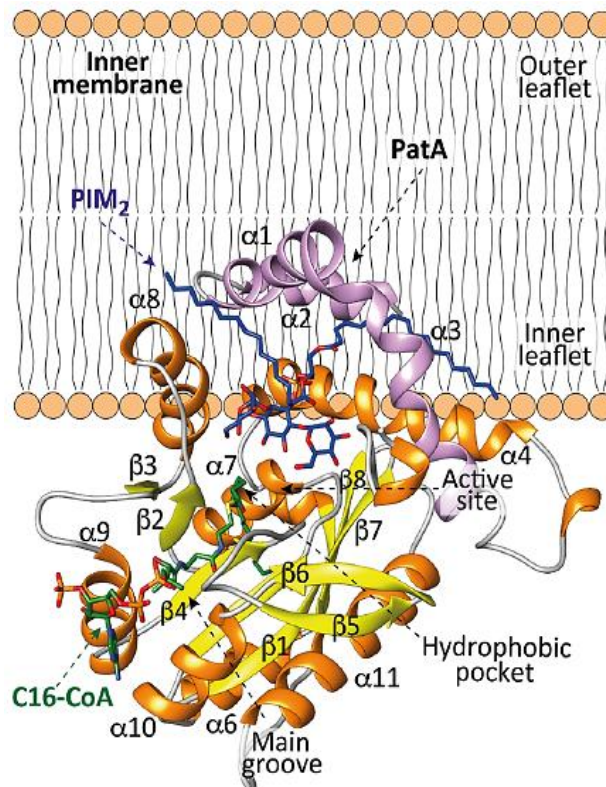


Figure 9: Insertion des substrats dans l'enzyme.²⁷

PatA transfère le groupe acyle sur PIM₁/PIM₂ selon le mécanisme suivant. La réaction commence lorsque le groupement hydroxyle en position 6 du mannose se rapproche du carbonyle du groupement thioester du palmitoyl-CoA. La liaison C-S commence à s'agrandir et l'histidine en position 126 joue le rôle de base qui déprotone le groupe hydroxyle en position 6 du mannose de PIM₁/PIM₂, ce qui facilite l'addition nucléophile de l'oxygène sur le thioester du palmitoyl-CoA. Le carbone du thioester montre alors une coordination tétraédrique (TS1). Cet état de transition découle vers un intermédiaire réactionnel dans lequel la liaison C-S est rompue avec une charge négative sur le soufre et le mannose est acylé (I et I'). Dans la deuxième étape, le thiolate est protoné par un double transfert de proton entre l'acide glutamique en position 200 et l'histidine en position 126, et entre l'histidine et le soufre

(TS2). Le passage par cet état de transition tétraédrique TS1 peut être exploité dans l'optique de développer de futurs inhibiteurs de cette enzyme (Figure 10, Figure 11).^{27,32}

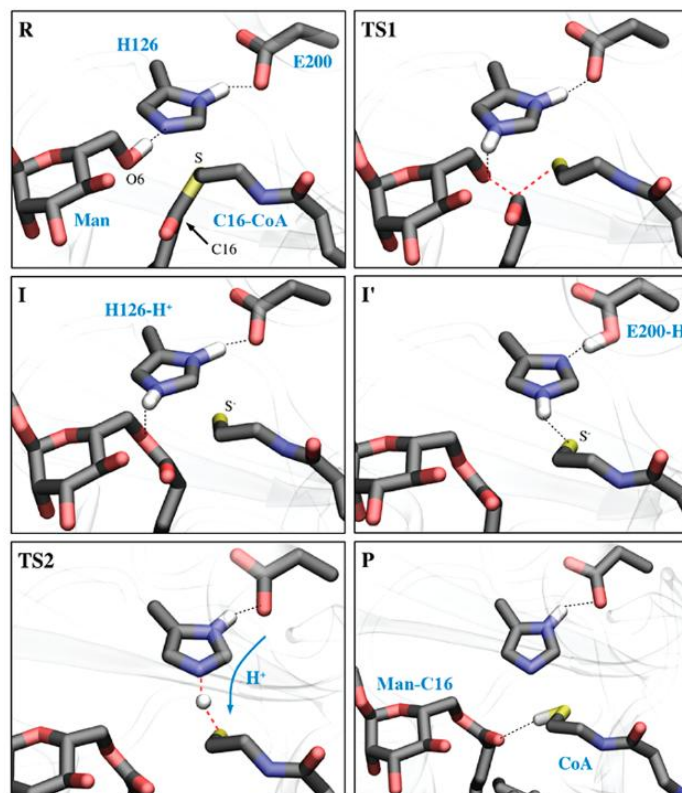


Figure 10: Mécanisme d'acylation de PIM₂.³²

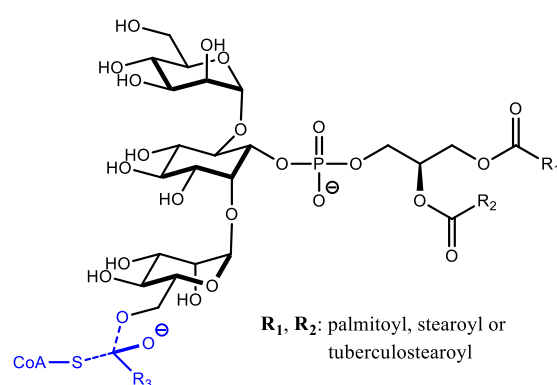


Figure 11: Etat de transition tétraédrique lors de l'acylation de PIM₂.

Revenons au tunnel hydrophobe que PatA possède lui permettant d'acheminer la chaîne acyle jusqu'en son centre réactionnel. Ce tunnel est en réalité capable de « mesurer » la longueur de la chaîne et de discriminer ainsi les différents substrats. Les donneurs d'acides gras de PatA pour l'acylation des PIMs ont commencé à être étudiés dans les années 1960 par Brennan et Ballou.³³ Ces derniers ont montré que les chaînes palmitoyle (C₁₆), myristoyle (C₁₄) et oléoyle (C₁₈ avec une insaturation) sont acceptées par l'enzyme de *Mycobacterium phlei*. Plus récemment, différentes études ont montré que le mannose de PIM₁/PIM₂ est préférentiellement acylé avec une chaîne en C₁₆.^{34,35} Cependant, PatA peut en réalité transférer une large gamme d'acyl-CoA (C₂, C₈, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈ et C₂₀) avec plus ou moins d'efficacité (Figure 12). La meilleure activité enzymatique a été mesurée avec le C₁₄-CoA et non pas le C₁₆-CoA qui

³² Tersa M., Raich L., Albesa-jové D., Trastoy B., Prandi J., Gilleron M., Rovira C., Guerin M. E., *ACS Chem. Biol.*, **2018**, 13, 1, 131–140.

³³ Brennan P., Ballou C. E., *J. Biol. Chem.* **1968**, 243, 2975–2984.

³⁴ Gilleron M., Ronet C., Mempel M., Monsarrat B., Gachelin G., Puzo G., *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 34896–34904.

³⁵ Gilleron M., Lindner B., Puzo G., *Anal. Chem.* **2006**, 78, 8543–8548.

est pourtant le substrat naturel de l'enzyme, ce qui pourrait être utile dans le design des potentiels inhibiteurs.²⁷

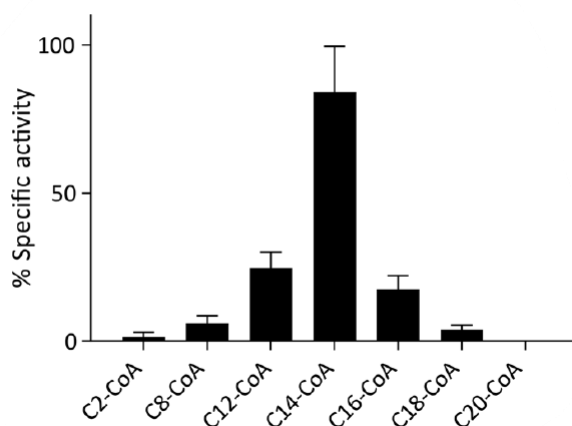


Figure 12: Activité spécifique de PatA avec les différents acyl-CoA.²⁷

Il n'y a plus de doute quant à l'importance des PIMs pour l'intégrité de la structure cellulaire et la pathogénicité de *Mycobacterium tuberculosis*. En ce sens, les enzymes responsables de la biosynthèse de la paroi mycobactérienne sont essentielles pour ce pathogène. En s'appuyant sur les différentes études, récentes pour certaines, nous sommes en mesure de proposer, pour la première fois, la synthèse de potentiels inhibiteurs de PatA, enzyme responsable de la biosynthèse des PIMs.

À présent, nous allons aborder le développement de ces potentiels inhibiteurs en commençant par une étude bibliographique de la synthèse des PIMs naturels, ensuite nous poursuivrons avec la conception de ces potentiels inhibiteurs.

III. VERS LA CONCEPTION DE POTENTIELS INHIBITEURS

Dans cette partie, nous allons dans un premier temps explorer les travaux portant sur la synthèse des PIMs naturels pour en saisir les principaux points clés et difficultés. Ensuite, nous discuterons des quelques analogues de PIMs publiés à ce jour et enfin nous nous appuierons sur cette littérature pour proposer les structures des potentiels inhibiteurs.

III.1. SYNTHÈSE DES PIMs ET ANALOGUES

III.1.1. LA SYNTHÈSE DES PIMs

La synthèse chimique des PIMs a trouvé son essor dans les années 1990-2000 avec les premières synthèses de PIM₁ et PIM₂ publiées par Van Boom *et al.* en 1989 et 1992.^{36,37} En 2006, l'équipe de Seeberger a publié la première synthèse de Ac₁PIM₂ et de Ac₁PIM₆. Les 2 composés possèdent un groupement tuberculostéarate ((*R*)-10-méthyl-octadécanoate) et palmitate sur la partie glycérol. La stratégie pour obtenir Ac₁PIM₆ a été de partir d'un précurseur de Ac₁PIM₂ et de réaliser une glycosylation avec un tétramannoside (*Schéma 3*, *Schéma 4*).³⁸

Dans le but d'obtenir Ac₁PIM₂, une première glycosylation entre l'unité de mannose **1** portant le trichloroacétimide en position anomère et l'inositol **2** avec l'hydroxyle libre en position 6, suivi d'un changement de groupement protecteur ont permis d'obtenir le composé **3**. La déprotection du groupement hydroxyle portant le naphthyle suivi d'une deuxième glycosylation avec le même trichloroacétimide **1** et de la déprotection du groupement hydroxyle portant le lévulinoyl ont donné le composé **5** avec une seconde unité de mannose sur la position 2 de l'inositol. Ensuite, une uniformisation des groupements protecteurs ainsi que la déprotection sélective de l'alcool en position 6 du deuxième mannose ont permis d'accéder au composé **6**. Pour finir, une estérification de Steglich, suivie de la coupure de l'allyle permettant la phosphorylation et de la déprotection de tous les alcools ont mené au composé Ac₁PIM₂ (*Schéma 3*).

³⁶ Elie C. J. J., Dreef C. E., Verduyn R., Van Der Marel G. A., Van Boom J. H., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3477–3486.

³⁷ Elie C. J. J., Verduyn R., Dreef C. E., Van der Marel G. A., van Boom J. H., *J. Carbohydr. Chem.*, **1992**, 11, 715–739.

³⁸ Liu X., Stocker B. L., Seeberger P. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3638–3648.

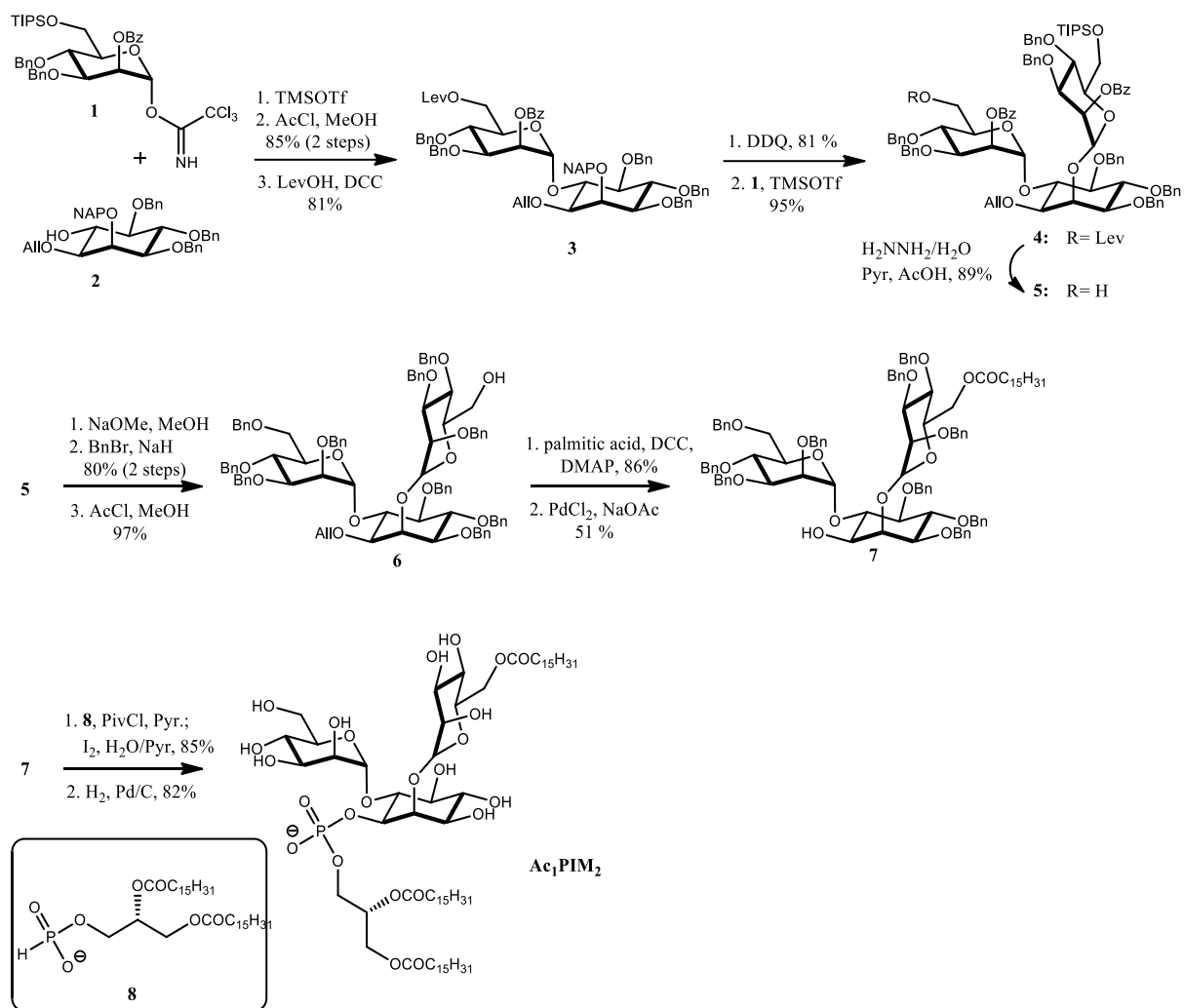


Schéma 3: Synthèse de Ac_1PIM_2 .

Pour obtenir Ac_1PIM_6 , un tétrasaccharide a d'abord été synthétisé. Une première glycosylation entre les composés **9** et **10** a donné le disaccharide **11**. Ensuite, une coupure sélective du groupement acétyle libérant l'hydroxyle libre en position 2 suivie d'une glycosylation avec un donneur de glycoside similaire à celui utilisé précédemment a permis d'obtenir le trisaccharide. Cette étape a été répétée encore une fois pour obtenir le tétrasaccharide **12**. L'échange du groupement allyle avec le groupement trichloroacétimide en position anomère de ce tétrasaccharide a permis de réaliser la glycosylation avec le composé **5** précédemment présenté pour générer le précurseur de PIM_6 **14**. Ensuite, une uniformisation des groupements protecteurs et l'insertion de la chaîne acyle a donné le composé **15**. Enfin, la déprotection du groupement hydroxyle portant l'allyle, la phosphorylation et la déprotection finale ont permis d'obtenir Ac_1PIM_6 (Schéma 4).

de la synthèse. Le motif **23** a été obtenu par glycosylation entre le mannose activé sous forme de *N*-phényltrifluoroacétimide **18** et l'inositol phosphate **22**, phosphorylé de façon régiosélective par un dérivé du BINOL. Ensuite, l'introduction des chaînes acyles et une déprotection finale ont permis d'obtenir Ac₁PIM₁ (Schéma 5).³⁹

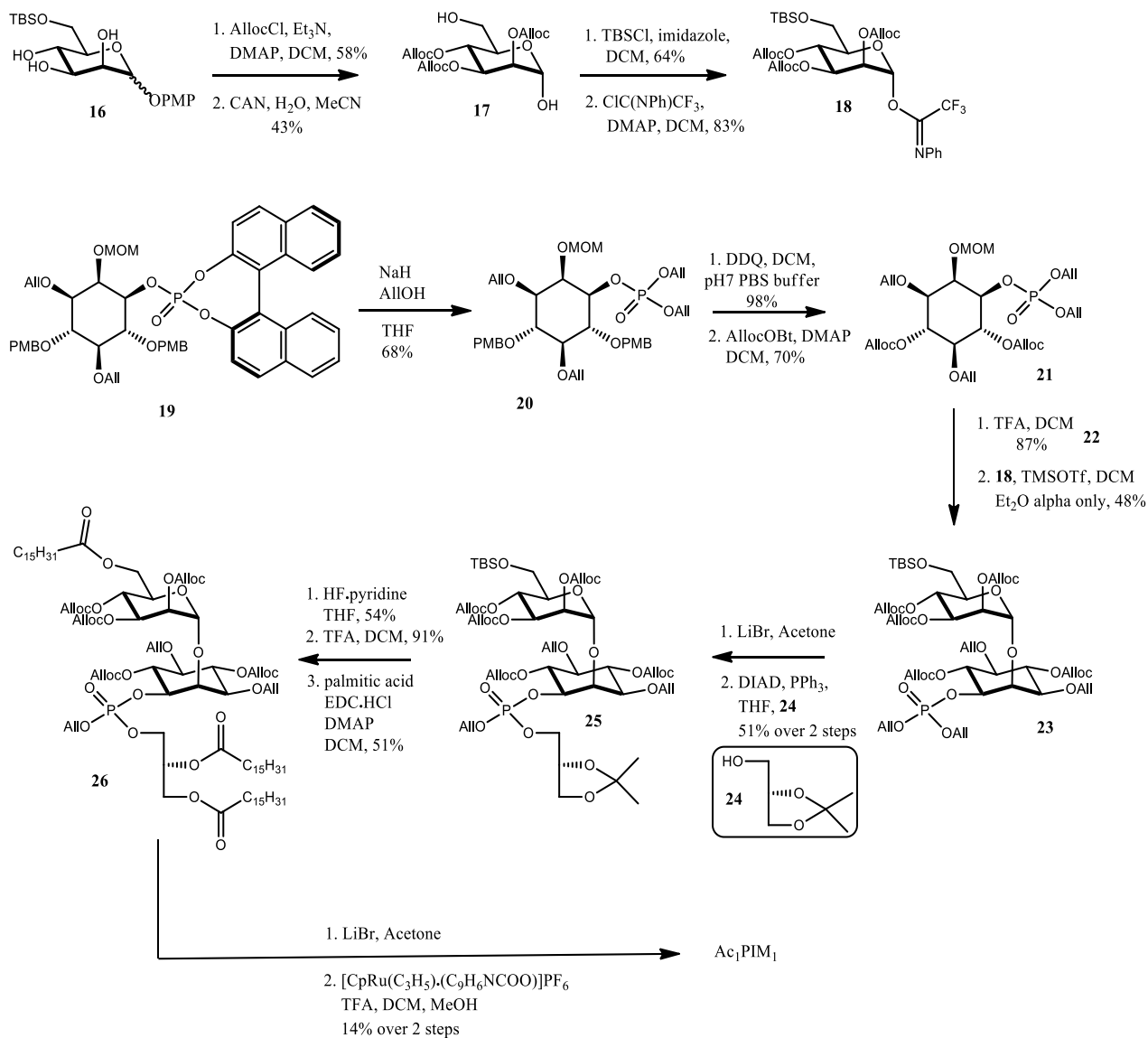


Schéma 5: Synthèse de Ac₁PIM₁.

De nombreuses autres synthèses de PIMs ont été publiées dans la littérature avec des stratégies variées. Au vu de la complexité d'une telle synthèse, les auteurs se sont efforcés de raccourcir le

³⁹ Arai Y., Torigoe S., Matsumaru T., Yamasaki S., Fujimoto Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18 (19), 3659–3663. <https://doi.org/10.1039/c9ob02724f>.

nombre d'étapes et d'en améliorer l'efficacité. Une partie importante de ces dernières a été résumée par Cao et Williams.⁴⁰

En plus d'être une synthèse multi-étape longue faisant intervenir des étapes de protection/déprotection orthogonales, plusieurs glycosylations et la chimie des organophosphorés, la synthèse des PIMs nécessite également la préparation du *myo*-inositol chiral, ce qui reste un challenge.

III.1.2. LA SYNTHÈSE DU NOYAU INOSITOL

L'inositol, faisant partie de la famille des polyols, est un cyclohexanehexol. Le *myo*-inositol (Figure 13), également appelé *méso*-inositol, quant à lui est le plus abondant des 9 isomères de l'inositol.^{24,41}

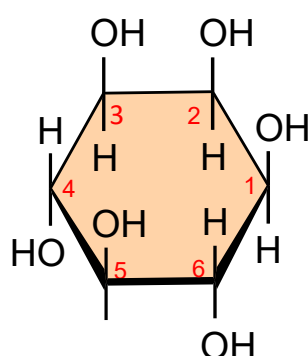
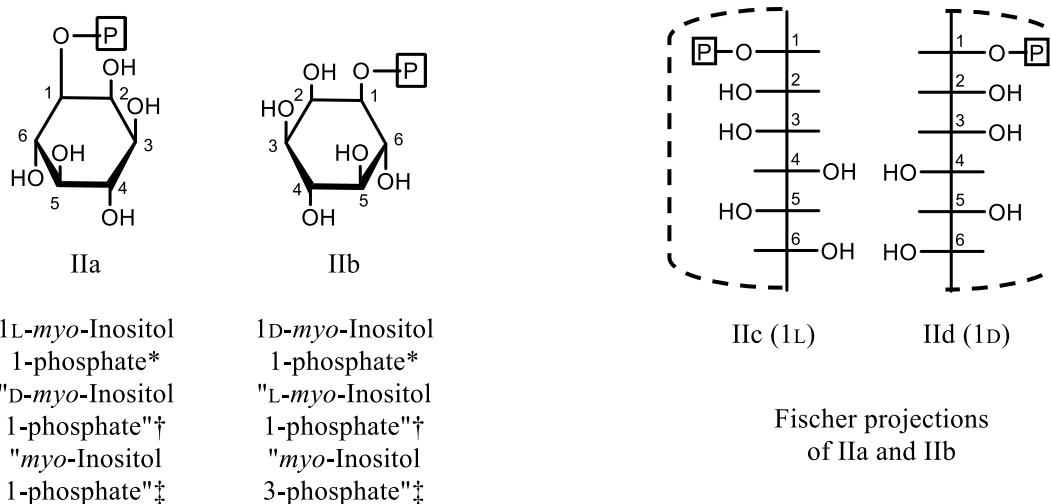


Figure 13: *myo*-Inositol



*Le mélange racémique est appelé DL-*myo*-inositol 1-phosphate.

†Nomenclature de Fletcher, Anderson et Lardy; D- et L- suivant la convention des sucres.

‡Nomenclature de Posternak; le mélange racémique est appelé *myo*-inositol l(3)-phosphate

Figure 14: Nomenclature et stéréochimie de l'inositol 1-phosphate.⁴¹

⁴⁰ Cao B., Williams S. J., *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, 27, 919.

⁴¹ Blanco A., Blanco G., Chapter 27 - Vitamins. In *Medical Biochemistry*, Academic Press; **2017**; pp 645–687.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803550-4.00027-6>.

Il est très présent dans la nature. On le trouve dans les phosphates d'inositol, les glycosylphosphatidylinositols (GPIs) et bien évidemment dans les PIMs. Le *myo*-inositol est un composé méso donc optiquement inactif. Cependant, des substitutions des hydroxyles en positions 1, 3, 4 et 6 rendent ce composé optiquement actif. La plupart des composés naturels se trouvent sous la forme chirale 1D-*myo*-inositol (*Figure 14*), ce qui est un challenge pour les chimistes de synthèse.^{24,42}

Plusieurs méthodes ont été mises au point pour préparer des dérivés du *myo*-inositol énantiomériquement purs. Par exemple, en s'inspirant de la biosynthèse du *myo*-inositol, Bender et Bhudhu ont reporté la synthèse du dérivé dihydroxylé **30** à partir du méthyl α -D-glucopyranoside en utilisant la réaction de Ferrier.⁴³ Cette dernière a été améliorée par Takahashi en utilisant 5 % molaire de PdCl₂ moins toxique que le mercure.⁴⁴ La poursuite de ce travail par Fraser-Reid a permis de déboucher sur de nombreux dérivés du *myo*-inositol comme le 6-OH **33** (*Schéma 6*).⁴⁵

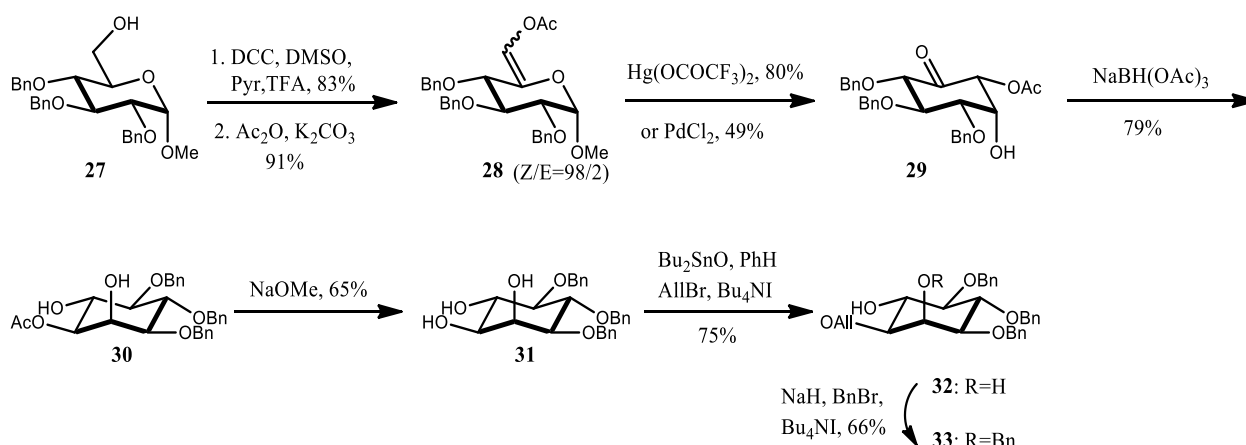


Schéma 6: Synthèse de l'inositol par réaction de Ferrier.

Des méthodes reposant sur la résolution de la forme *méso* ont également été rapportées notamment par Schmidt et Martin-Lomas en utilisant les menthyloxycarbonates (*Schéma 7*, *Schéma 8*).^{46,47}

⁴² Sebrell W.H., Robert. S. H., C 9 - INOSITOLS. In The Vitamins (Second Edition); 1971; pp 340–415. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-633763-1.50010-5>.

⁴³ Bender S. L., Budhu R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9883.

⁴⁴ Takahashi H., Kittaka H., Ikegami S. J., *Org. Chem.*, **2001**, 66, 2705.

⁴⁵ Anilkumar G. N., Jia Z. J., Kraehmer R., Fraser-Reid B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 3591.

⁴⁶ Kratzer B., Mayer T. G., Schmidt R. R., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6881.

⁴⁷ Aguiló A., Martín-Lomas M., Penadés S., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 401.

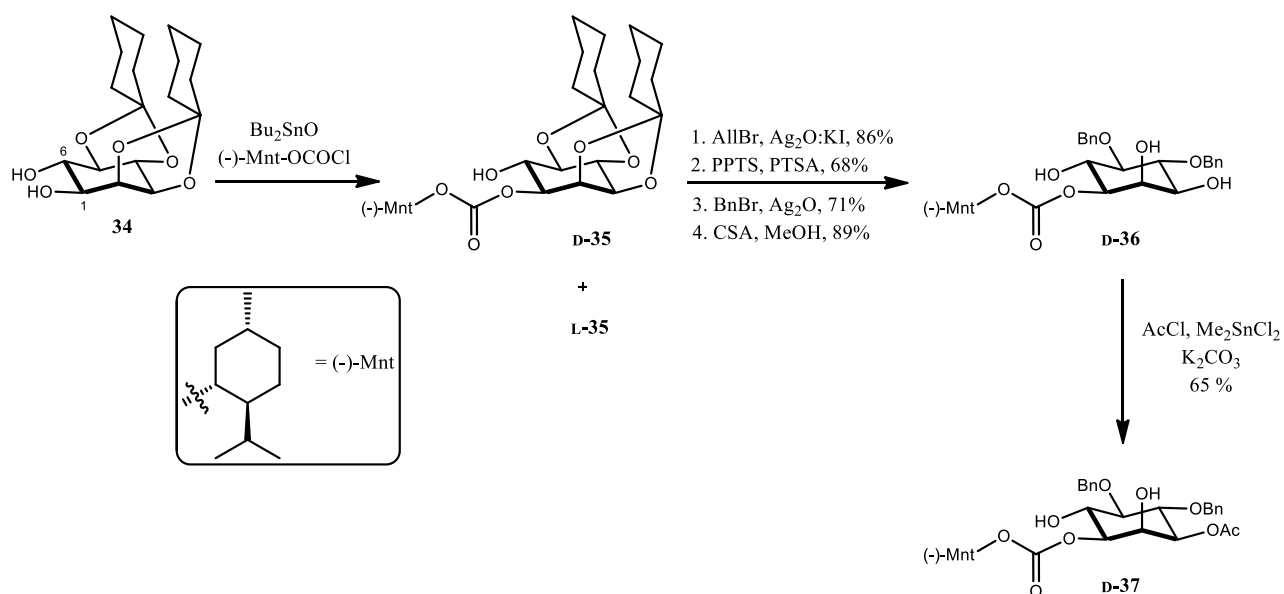


Schéma 7: Résolution de l'inositol par Schmidt.⁴⁶

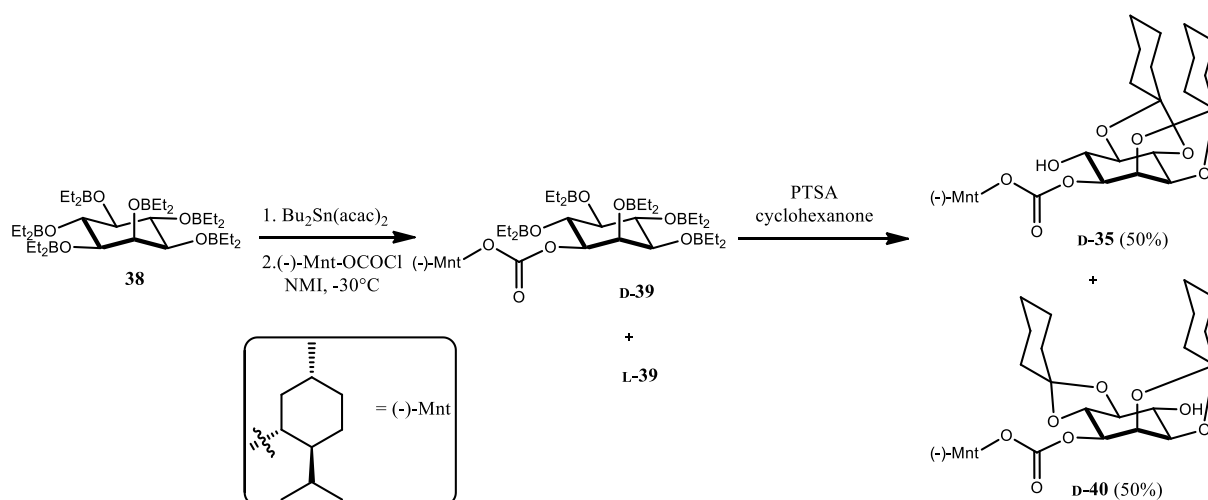


Schéma 8: Résolution de l'inositol par Martin-Lomas.⁴⁷

Comme nous venons de le voir précédemment, la synthèse des PIMs au travers de son centre inositol implique des synthèses longues, pouvant parfois être couteuses et pas forcément triviales.

Dans le but de synthétiser des composés biologiquement actifs, mimant les PIMs, il a fallu se dispenser des parties les plus complexes pour créer des composés plus faciles d'accès. Nous allons maintenant évoquer les mimes de PIMs déjà étudiés dans la littérature ce qui nous permettra ensuite de déboucher sur une proposition de structures pour de potentiels inhibiteurs.

III.1.3. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE PIMs

Dans l'optique de réaliser des mimes de PIMs en omettant la difficulté de synthèse du noyau inositol, ce dernier peut être remplacé par différents groupements.

Painter *et al.* ont choisi de remplacer la partie inositol par une unité glycérol (Figure 15).

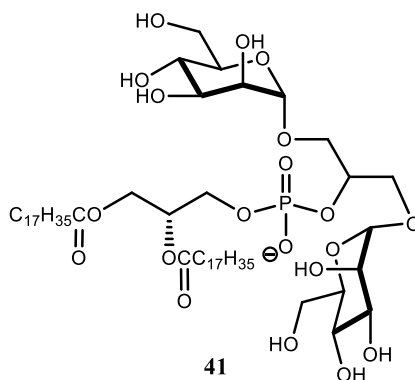


Figure 15: Mime de PIM₂ avec espaceur glycérol.

Les tests réalisés dans le but de supprimer les éosinophiles des voies respiratoires ont révélé que ce composé peut supprimer les réactions inflammatoires innées et adaptatives. De plus, grâce à la combinaison avec d'autres données, il est apparu que le centre *myo*-inositol des PIMs n'est pas essentiel pour l'activité anti-inflammatoire dans ce cas précis.^{24,48}

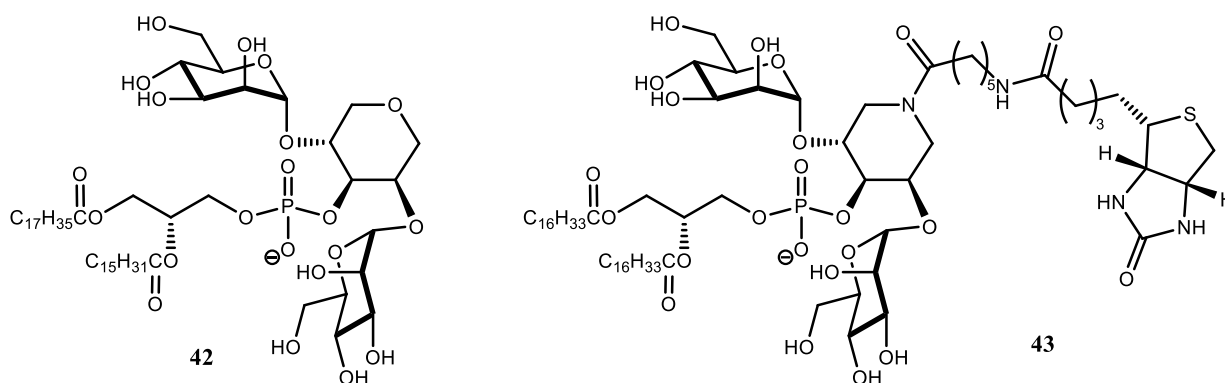


Figure 16: Mimes de PIMs développés par Martin *et al.*

D'autres mimes de PIMs ont été développés par Martin *et al.* contenant des *N*- ou *O*-hétérocycles saturés (Figure 16). Afin de pouvoir localiser les molécules dans la cellule et d'étudier le mécanisme

⁴⁸ Harper J. L., Hayman C. M., Larsen D. S., Painter G. F., Singh-Gill G., *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 917.

anti-inflammatoire, l'analogue de PIM₂ azoté a été conjugué à une sonde fluorescente et à la biotine par le biais d'un bras espaceur.⁴⁹

L'évaluation de leur propriété anti-inflammatoire a montré qu'au moins 2 résidus de mannose et le groupement phosphatidyle sont essentiels.^{24,50}

À notre connaissance, seulement un article a été publié rapportant le design et la synthèse de mimes de PIMs pour cibler les enzymes responsables des premières étapes de leur biosynthèse.

Dinev *et al.* ont synthétisé 2 composés dérivés du D-galactose comportant un groupement phosphonate, comme mimes du PI et de l'inositol-1-phosphate (Figure 17).

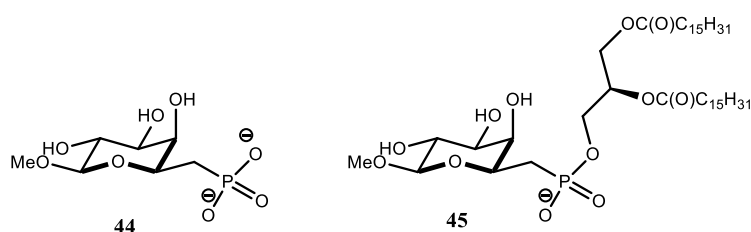


Figure 17: Dérivés du galactose comme mimes de l'inositol.

En effet, il y a des similitudes dans la stéréochimie du *myo*-inositol et du galactose ce qui peut faire de ce dernier un bon mime. Dans ce sens, Vasella *et al.* ont déjà appliqué cette stratégie afin de synthétiser un analogue du *myo*-inositol 1,4,5-triphosphate (Figure 18).⁵¹

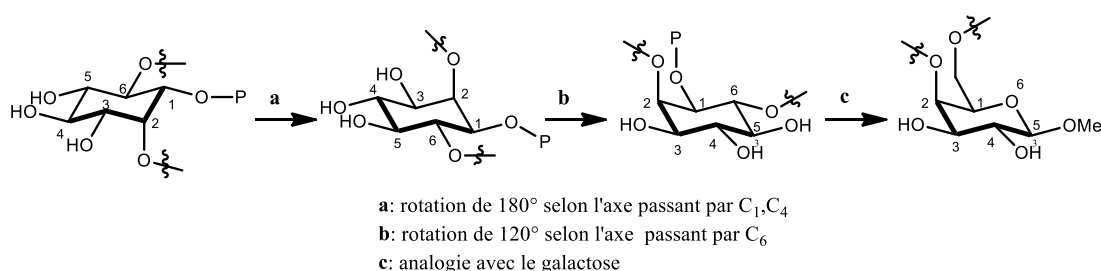


Figure 18: Similitude entre inositol et D-galactoside.

⁴⁹ Front S., Bourigault M.-L., Rose S., Noria S., Quesniaux V. F. J., Martin O. R., *Bioconjugate Chemistry*, **2013**, 24 (1), 72-84. <https://doi.org/10.1021/bc3004974>

⁵⁰ Front S., Court N., Bourigault M. L., Rose S., Ryffel B., Erard F., Quesniaux V. F. J., Martin O. R., *ChemMedChem*, **2011**, 6 (11), 2081–2093. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201100291>.

⁵¹ Czollner L., Baudin G., Bernet B. and Vasella A., *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1013–1025.

De plus, le groupement phosphonate, plus stable métaboliquement que le groupement phosphate, est connu pour être un bon substitut de ce dernier. Ces composés ont été testés en tant qu'inhibiteurs et substrats des mannosyltransférases impliquées dans la biosynthèse des PIMs. Aucun des deux composés n'a été reconnu en tant que substrat. Cependant, le composé **44** (Figure 17) a montré une activité inhibitrice envers l'enzyme PimA intéressante et modérée envers PimB.⁵²

Comme nous pouvons le constater, peu de mimes de PIMs ont été développés dans la littérature et uniquement un article fait référence à des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des PIMs. Fort de ce constat, et ayant très peu de données sur lesquelles nous appuyer, nous avons décidé de partir de la structure des substrats naturels et de l'état de transition afin de développer de potentiels inhibiteurs.

III.2. OBJECTIFS DE LA THESE : CONCEPTION DES INHIBITEURS DE PATA

Reprenons la structure de PIM₁/PIM₂ (Figure 19).

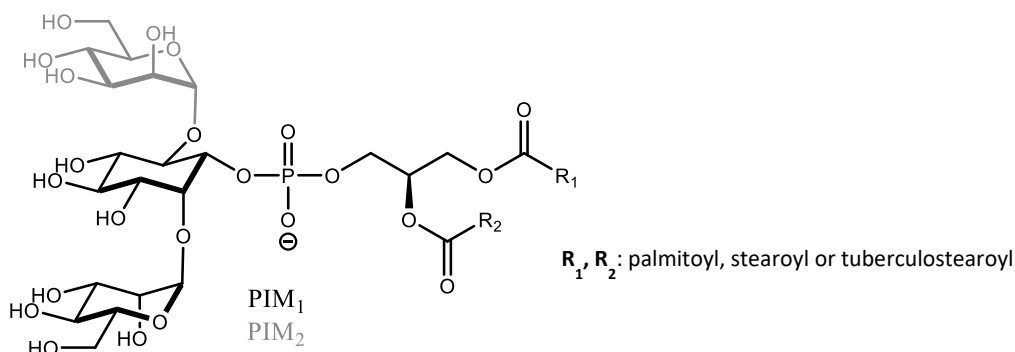


Figure 19: Structure de PIM₁/PIM₂.

Dans un premier temps, la partie inositol a été écartée à cause de la difficulté de synthèse de cette dernière comme exposé précédemment. Nous avons donc uniquement conservé les 2 carbones présents entre l'oxygène anomère du mannose et l'oxygène du phosphate. De plus, nous nous sommes orientés sur des analogues de PIM₁ ne comportant qu'une seule unité de mannose (Figure 20).

⁵² Dinev Z., Gannon C. T., Egan C., Watt J. A., McConville M. J., Williams S. J., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5 (6), 952–959. <https://doi.org/10.1039/b616450a>.

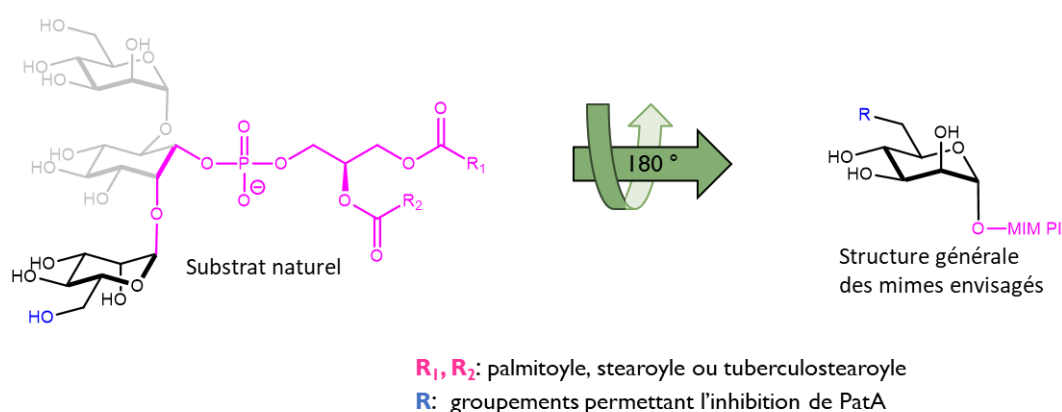


Figure 20: Structure générale des mimes de PIMs.

III.2.1. CONCEPTION DES MIMES DE LA PARTIE PI

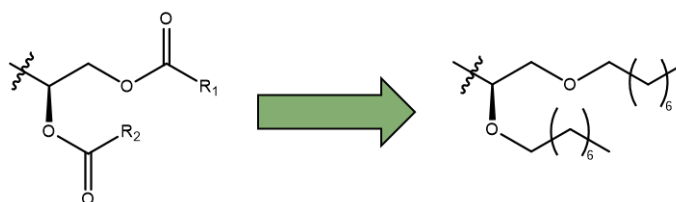
Concernant l'aglycone (en rose, *Figure 20*), différentes options ont été envisagées en tant que mime. Dans un premier temps, dans le but de développer une synthèse efficace et convergente, nous avons développé des composés comportant une simple chaîne octyle en aglycone. Bien qu'elle fasse abstraction des groupements phosphate et acyles présents sur le substrat naturel et soit très simple, l'insertion de cette chaîne aura pour but de permettre de développer la synthèse sur le reste du mannose. La chaîne alkyle sur cette position doit être assez longue pour permettre l'ancrage de la molécule dans la membrane mais également assez courte pour ne pas donner un caractère trop hydrophobe à la molécule. Nous avons donc opté pour une longueur de chaîne comportant 8 carbones car cette chaîne a déjà été utilisée par Brown *et al.* et Lowary *et al.* sur des di- et trimannosides comme substrats des mannosyltransférases présentes dans les mycobactéries.^{53,54,55}

⁵³ Brown E. J., Field R. A., Barker A., Guy M., Grewal R., Khoo K. H., Brennan P. J., Besra G. S., Chatterjee D., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 815–824.

⁵⁴ Tam P., Besra G. S., Lowary T. L., *ChemBioChem*, **2008**, 9, 267–278.

⁵⁵ Tam P., Lowary T. L., *Carbohydr. Res.*, **2007**, 342, 1741–1772.

Afin d'être plus proches des substrats naturels, nous avons ensuite envisagé des chaînes plus complexes pour mimer la partie PI. Les groupements acyles naturellement présents ont ainsi été remplacés par des groupements éthers plus stables. La longueur des chaînes naturellement présentes a été quant à elle raccourcie par souci de solubilité (*Figure 21*).



R₁, R₂: palmitoyl, stearoyl or tuberculostearoyl

Figure 21: Mime des chaînes acyles.

Maintenant, nous allons nous attarder sur le groupement phosphate des PIMs. Les travaux de Martin *et al.* ayant montré leur importance, nous avons tenté de le remplacer par des substituts plus stables, tout en gardant ses caractéristiques principales.^{49,50} Nous avons envisagé d'utiliser un groupement phosphonate qui est l'un des bioisostères les plus utilisés du groupement phosphate.^{56,57,58} Bien que difficile à introduire comme nous le verrons plus tard, il permet de garder le caractère ionique de la fonction phosphate. Nous avons également envisagé d'utiliser les groupements carbonate et carbamate. En effet, le groupement carbamate a déjà été employé pour mimer en partie un groupement diphosphate (*Figure 22*). Sa ressemblance structurelle avec le phosphate et sa facilité d'accès comparée au phosphonate nous ont donc conduits à envisager de synthétiser des mimes de PIMs avec un groupement carbamate ou avec son homologue carbonate bien que ce dernier soit moins stable en milieu biologique.^{59,60}

⁵⁶ Rye C. S., Baell J. B., *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12 (26), 3127–3141.
<https://doi.org/10.2174/092986705774933452>.

⁵⁷ Lipinski C. A., *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1986**, 21 (3), 283–291.

⁵⁸ Elliott T. S., Slowey A., Ye Y., Conway S. J., *Medchemcomm*, **2012**, 3 (7), 735–751.
<https://doi.org/10.1039/c2md20079a>.

⁵⁹ Camarasa M.J., Fernandez-Resa P., Garcia-Lopez M.-T., De las Heras F.G., Mendez-Castrillon P.P., Alarcon B., Carrasco L., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 40.

⁶⁰ Montgomery A., Szabo R., Skropeta D., Yu H., *J. Mol. Recognit.*, **2016**, 29 (5), 210–222.
<https://doi.org/10.1002/jmr.2520>.

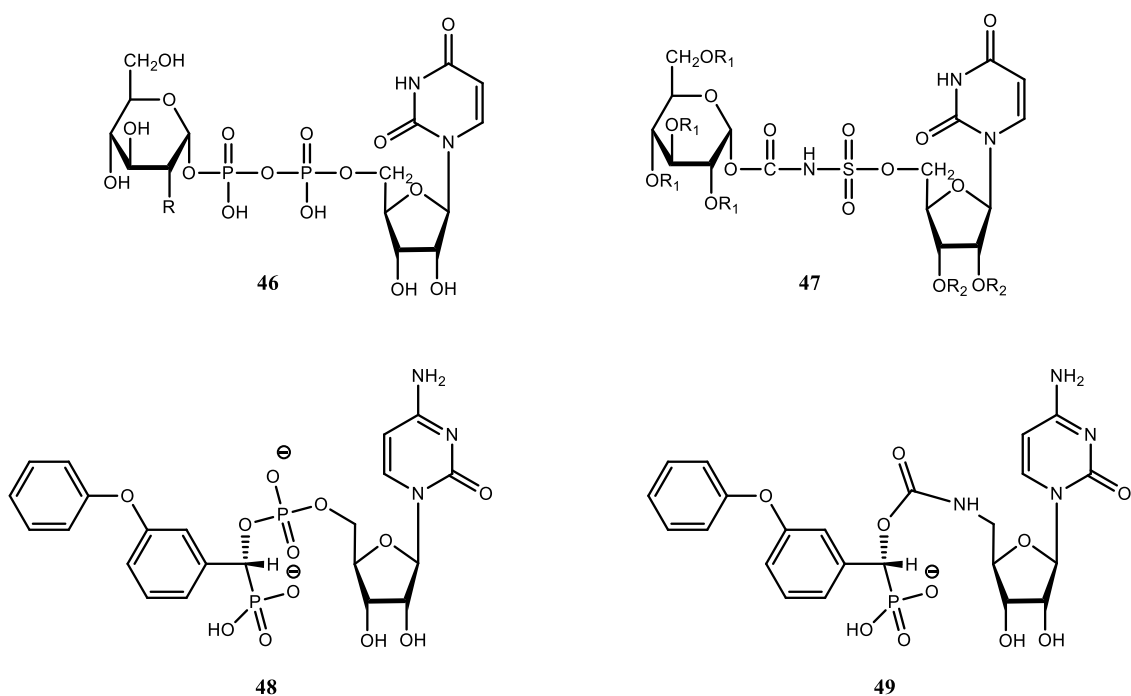


Figure 22: Carbamate mimant le phosphate.^{58,59}

Nous nous intéresserons finalement à un quatrième et dernier groupement en tant que mime du phosphate, il s'agira du groupement triazole.

Souvent employée comme espaceur entre deux parties d'intérêt, l'entité triazole possède également des propriétés biologiques intéressantes et a notamment déjà été testée sur des molécules aux propriétés antituberculeuses.⁶¹ Les triazoles ont déjà été employés à maintes reprises comme mimes de différents groupes fonctionnels importants en chimobiologie, par exemple comme mime de liaisons peptidiques.⁶² Le groupement phosphate a également été mimé en nombre par des groupements triazoles dans la littérature.^{63,64,65} Cependant, tous les groupements triazoles ne sont pas équivalents en terme d'activité biologique. Il peut y avoir des différences d'activité entre les 1,2,3-triazoles-1,4 disubstitués et les 1,2,3-triazoles-1,5 disubstitués⁶⁶ mais également des différences au sein des 1,2,3-triazoles-1,4 disubstitués. En effet, Al-Mughaid *et al.* ont montré une différence d'activité

⁶¹ Poláková M., Beláňová M., Mikušová K., Lattová E., Perreault H., *Bioconjug. Chem.*, **2011**, 22 (2), 289–298. <https://doi.org/10.1021/bc100421g>.

⁶² Bonandi E., Christodoulou M. S., Funagalli G., Perdicchia D., Rastelli G., Passarella D., *Drug Discov. Today*, **2017**, 22, 1572.

⁶³ Isobe H., Fujino T., *Chem. Rec.*, **2014**, 14, 41.

⁶⁴ Montgomery A., Szabo R., Skropeta D., Yu H., *J. Mol. Recognit.*, **2016**, 29 (5), 210–222. <https://doi.org/10.1002/jmr.2520>.

⁶⁵ Fortuna A., Costa P. J., Piedade M. F. M., Conceição Oliveira M., Xavier N. M., *Chempluschem*, **2020**, 85 (8), 1676–1691. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000424>.

⁶⁶ Pathak T., Bose A., *Carbohydr. Res.*, **2024**, 541, 109–126. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2024.109126>.

antibactérienne entre 2 familles de triazole α-D-mannosides constituées de 1,2,3-triazoles-1,4 disubstitués. Ils ont montré que la famille A, où le triazole est branché par l'azote du côté du mannose, a une meilleure activité sur la protéine FimH que la famille B où les azotes sont plus éloignés du mannose (*Figure 23*).⁶⁷

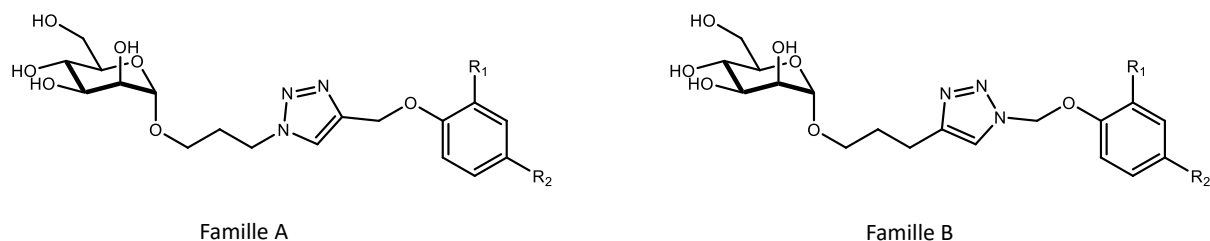


Figure 23: Familles de 1,2,3-triazoles-1,4 disubstitués.

De ce fait, nous envisagerons d'utiliser le triazole 1,4-disubstitué comme mème du groupement phosphate et nous comparerons l'activité des 2 types de triazoles obtenus.

Pour résumer, ce sont au total quatre fonctions différentes qui seront utilisées pour mimer le groupement phosphate (*Figure 24*).

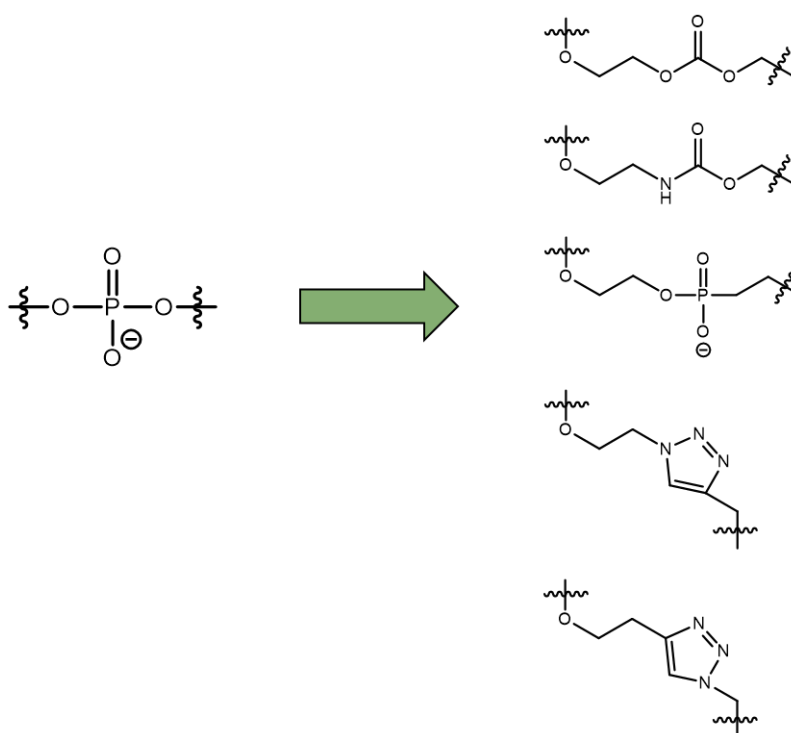


Figure 24: Les différents mimes du phosphate.

⁶⁷ Al-Mughaid H., Nawasreh S., Naser H., Jaradat Y., Al-Zoubi R. M., *Carbohydr. Res.*, **2022**, 515, 108559.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2022.108559>.

III.2.2. CONCEPTION DES MIMES DE LA POSITION 6 DU MANNOSE

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la position 6 du mannose de PIM₁ (en bleu, *Figure 20*). Cette position a un intérêt particulier puisque comme exposé plus haut dans ce manuscrit, elle est modifiée par l'enzyme PatA afin d'être acylée.

Afin de réaliser de potentiels inhibiteurs de cette enzyme, deux stratégies ont été envisagées : d'une part, créer des mimes de substrat de PatA et d'autre part, créer des mimes de l'état de transition de la réaction d'acylation catalysée par PatA.

Pour créer les mimes de substrats, nous avons choisi de remplacer le groupe hydroxyle en position 6 du mannose par un fluor, empêchant ainsi PatA de réaliser l'acylation. Le fluor est souvent utilisé comme bioisostère du groupe -OH grâce à leurs similitudes en termes de polarité et de taille. Le rayon de Van der Waals du fluor est de 1.47 Å contre 1.2 Å pour celui de l'hydrogène et 1.57 Å pour celui de l'oxygène ce qui en fait un bon isostère de ces 2 atomes. Bien que le fluor soit plus hydrophobe que l'oxygène, il génère une liaison C-F polaire qui peut être assimilée à la liaison C-OH. De plus, de nombreux exemples de substitution du groupement -OH par un fluor ont déjà été reportés en chimie médicinale.⁶⁸

Pour créer les mimes de l'état de transition (*Figure 11*), nous avons choisi sur la position 6 du mannose d'insérer un groupement sulfonamide ou phosphonate qui mime le caractère tétraédrique de l'état de transition. Cette stratégie a déjà été employée pour d'autres enzymes comme la glycerol 3-phosphate acyltransférase⁶⁹ ou la phospholipase A2⁷⁰. De plus, deux longueurs de chaînes alkyles R₃ (-C₁₄H₂₉ et -C₁₆H₃₃) seront testées puisque, comme nous l'avons vu précédemment, PatA est capable de différencier les différentes longueurs de chaînes.

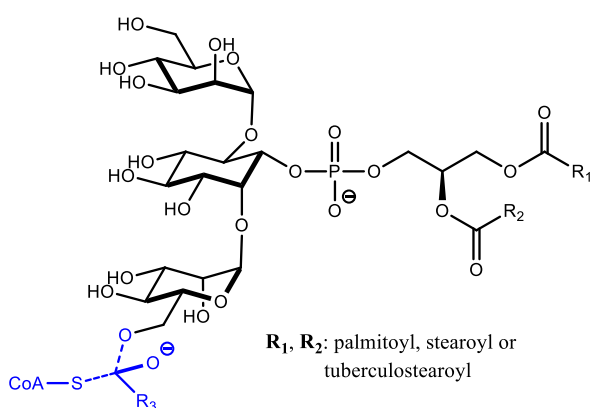


Figure 11: Etat de transition tétraédrique lors de l'acylation de PIM₂.

⁶⁸ Hevey R., *Biomimetics*, **2019**, 4, 53. <https://doi.org/10.3390/biomimetics4030053>

⁶⁹ Wydysh E. A., Medghalchi S. M., Vadlamudi A., Townsend C. A., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 3317-3327.

⁷⁰ White S. P., Scott D. L., Otwinowski Z., Gelb M. H., Sigler P. B., *Science*, **1990**, 250, 1560-1563.

Pour résumer, les potentiels inhibiteurs de PatA que nous allons proposer seront basés sur la structure du substrat naturel de l'enzyme et de l'état de transition de la réaction d'acylation, étant donné qu'aucun autre inhibiteur de cette enzyme n'a été proposé à ce jour. Ces molécules auront une structure qui peut être décrite en 3 éléments distincts :

- Une partie centrale composée d'une unité de mannose (en noir sur la figure 25).
- La position 6 du mannose substituée par un fluor (mime de substrat), un sulfonamide ou un phosphonate (mimes de l'état de transition) (en bleu sur la figure 25).
- L'aglycone servant à mimer le PI comportant un mime de phosphate et des chaînes éthers sur le glycérol ou bien simplement une chaîne octyle (en rose sur la figure 25).

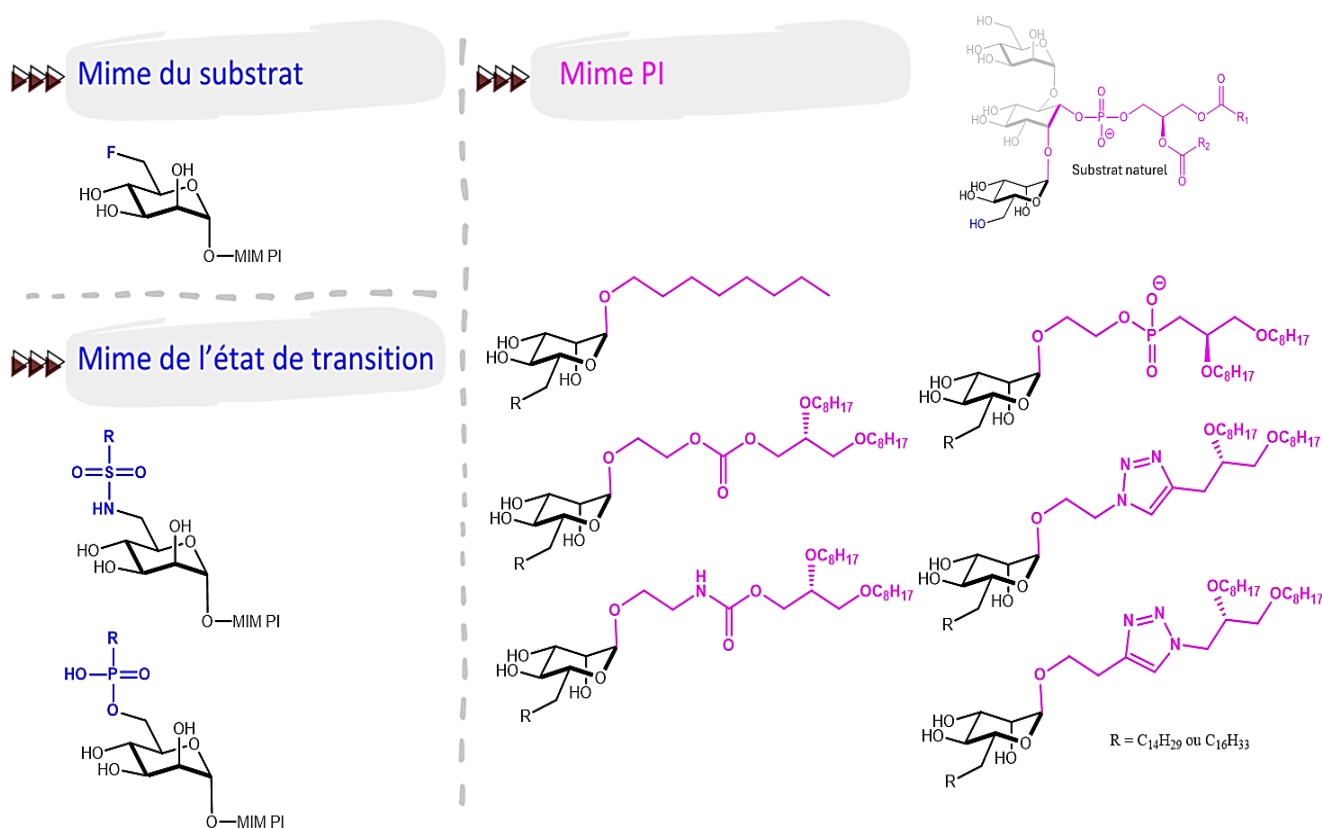


Figure 25: Récapitulatif de la structure générale des inhibiteurs envisagés.

Nous avons également envisagé, dans la continuité des travaux de Dinev *et al.*⁵² évoqués précédemment, la synthèse d'un disaccharide composé d'un mannose et d'un galactose branché en α -(1 $\rightarrow$ 4) afin de mimer la partie inositol totalement absente de nos précédentes structures (Figure 25, Figure 26). Cette synthèse a été avancée mais par manque de temps, elle n'a pas pu être achevée.

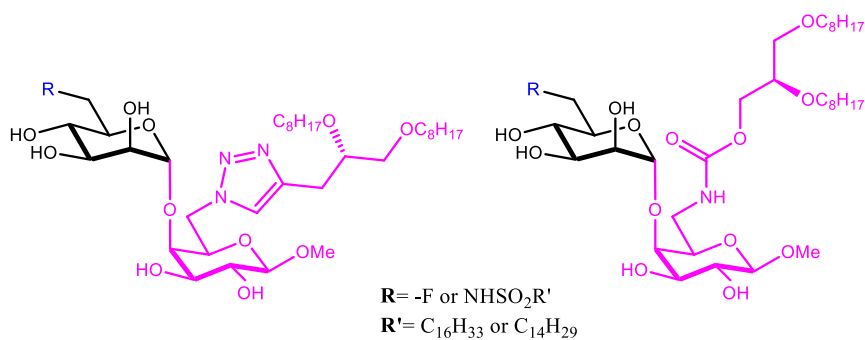


Figure 26: Structures de disaccharides ciblées.

Au total, nous verrons donc dans ce manuscrit la synthèse de 20 composés originaux, analogues de PIM₁. Ces composés ont tous été testés à l'IBMB de Barcelone, dans l'équipe du Professeur Marcelo Guerin, pour déterminer leurs activités inhibitrices sur PatA. Ces composés ont également été envoyés à l'équipe du Professeur Mary Jackson à Colorado State University pour déterminer les valeurs de MIC (Concentration Minimale Inhibitrice) sur *M.tb* et les IC₅₀ sur PatA.

Chapitre II :

Synthèse des inhibiteurs de PatA

Dans le but de réaliser la synthèse des potentiels inhibiteurs précédemment décrits, nous allons devoir réaliser des modifications sur les positions 1 et 6 du mannose afin d'y introduire les différents groupements envisagés. Dans un premier temps, l'accès à la position 6 du sucre et l'introduction des 3 groupements à cette position clé seront abordés. Puis dans un second temps, les synthèses de chaque composé seront abordées. Ces dernières seront regroupées par type d'aglycone.

I. MODIFICATION DE LA POSITION 6 DU MANNOSE

I.1. DIFFERENCIATION DES HYDROXYLES DU MANNOSE

La densité des groupements hydroxyles dans la famille des carbohydrates est la plus importante comparée aux autres classes de produits naturels. Cette particularité offre de multiples possibilités de diversification structurale de ces composés si, et seulement si, la régiosélectivité peut être contrôlée. La nature a réussi cela grâce aux enzymes, moléculaires capables de réaliser spécifiquement une réaction sur une position précise. Cependant, la chimie de synthèse peut parvenir à faire réagir uniquement un de ces hydroxyles, notamment en protégeant tous les autres. Les sucres peuvent être protégés par différents groupes protecteurs orthogonaux pour pouvoir ensuite effectuer des modifications spécifiques. À vrai dire, il existe dans la littérature une multitude de méthodologies et de groupements protecteurs disponibles afin de parvenir au but désiré.⁷¹ Le principal défi dans la fonctionnalisation des sucres est donc la discrimination des différentes fonctions alcools qui peut être basée sur la différence de réactivité des différents groupements (*Figure 27*).

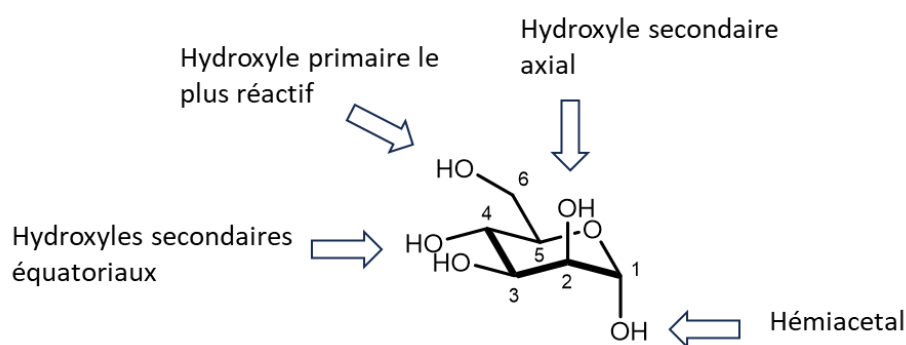


Figure 27: Réactivité des hydroxyles des sucres.

La fonction alcool primaire est généralement la plus réactive car elle est la moins encombrée. Ensuite, le groupement hydroxyle en position anomère peut être différencié des autres hydroxyles secondaires

⁷¹ Schmidt R. R., (2019). Preface. In Vidal S., Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry (First Edition), Wiley-VCH

car il fait partie de la fonction hémiacétal. Il est le plus acide des hydroxyles du sucre donc il peut être chimiosélectivement modifié en condition basique et *a contrario*, il est peu réactif en condition acide. Il est également soumis à la chimie des acétals. Pour finir, les hydroxyles secondaires en position axiale sont généralement moins réactifs que ceux en position équatoriale.⁷²

À l'aide de ces différences, les chimistes ont réussi à mettre au point de multiples stratégies afin de modifier sélectivement les différents hydroxyles des sucres. Dans notre situation, l'objectif est de modifier sélectivement la position 6 du mannose afin d'y introduire différents groupements (-F, -NHSO₂R, -OP(O)(OH)R). Dans un premier temps, nous allons discuter des différentes possibilités envisagées afin d'obtenir uniquement l'hydroxyle de la position primaire libre sur le mannose.

1.1.1. Méthodes d'accès à la position 6-OH préalablement testées

Avant le début de ce doctorat, un travail préliminaire a été réalisé par une étudiante de Master 1 dans le but d'orienter le projet vers l'utilisation d'une méthode définie pour obtenir sélectivement l'hydroxyle libre sur la position 6 du mannose. Deux stratégies ont été envisagées : la protection/déprotection du mannose avec des groupements orthogonaux et la déprotection sélective du mannose acétylé (Schéma 9).

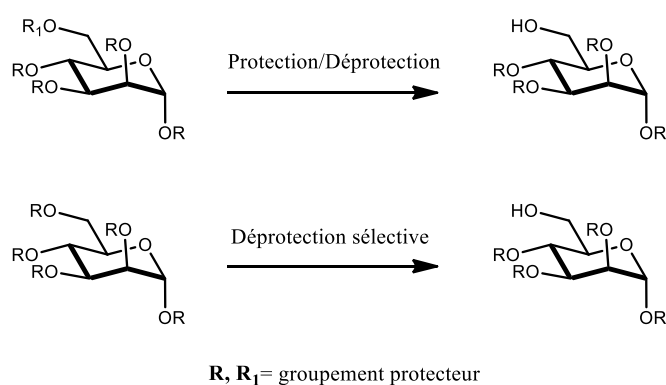


Schéma 9: Stratégies d'accès à l'hydroxyle libre.

1.1.1.a) Déprotection sélective

Concernant la déprotection sélective du mannose acétylé, plusieurs méthodes ont été testées.

⁷² Volbeda A. G., van der Marel G. A., Codée J. D. C., (2019). Protecting Group Strategies in Carbohydrate Chemistry. In Vidal S., Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry (First Edition), Wiley-VCH

- Méthode avec le diiode⁷³ :

Une déprotection sélective de l'alcool en position 6 du mannose sur l'octyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside a été testée, bien que la méthode ait été décrite sur des nucléosides et des dérivés du glucose et non sur des dérivés du mannose. Le mécanisme réactionnel repose sur la complexation du diiode avec l'oxygène de la fonction carbonyle, permettant ainsi l'activation électrophile du carbone. Ensuite, l'attaque du méthanol sur ce dernier, permet de réaliser une transestérification et ainsi de libérer l'hydroxyle. La sélectivité de la position 6 repose sur l'encombrement important de l'atome d'iode qui réagira préférentiellement sur le carbonyl de la position primaire.

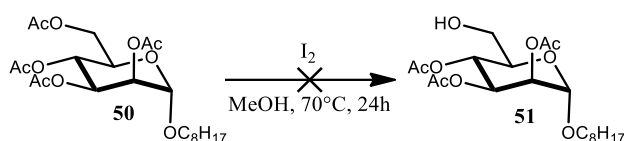


Schéma 10: Déprotection sélective de l'alcool en position 6 avec le diiode.

Un mélange contenant différents produits acétylés a été récupéré et les composés n'ont pas pu être séparés (Schéma 10).

- Utilisation du méthanolate de magnésium⁷⁴ :

La publication sur laquelle l'essai s'est appuyé ne mentionne pas d'exemple sur des sucres mais démontre que le méthanolate de magnésium est sélectif de la position primaire car moins réactif que son homologue sodé. Le mécanisme réactionnel est également une transestérification.

Il a été constaté que le méthanolate de magnésium est tout de même très réactif puisqu'au bout de 1 h de réaction à température ambiante, les 4 acétates ont été enlevés (Schéma 11).

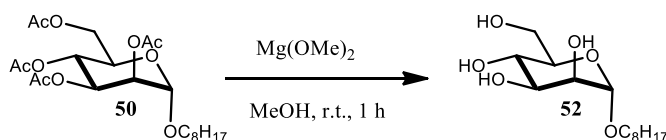


Schéma 11: Déprotection sélective en position 6 avec le méthanolate de magnésium.

⁷³ Ren B., Cai L., Zhang L.-R., Yang Z.-J., Zhang L.-H., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46 (47), 8083–8086.

⁷⁴ Xu Y.-C., Bizuneh A., Walker C., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (26), 9086–9089.

- Utilisation du réactif de Schwartz^{75,76} :

Dans la littérature, cette méthode a été testée sur le méthyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside et a donné le produit désacétylé en position 6 avec un rendement de 80 %. Bien que le test ait été réalisé sur un mannoside d'octyle, la réactivité ne devrait pas s'en trouver fortement impactée. Le point négatif de cette méthode est qu'elle est complexe à mettre en œuvre car elle nécessite de contrôler le débit d'injection du réactif. Un pousse seringue a donc été utilisé mais l'appareil n'étant pas suffisamment précis, le réactif a été introduit avec un débit supérieur à ce que préconisait la littérature.

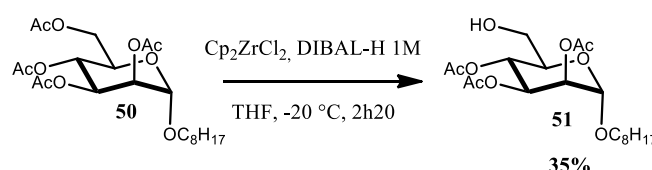


Schéma 12: Déprotection sélective en position 6 avec le réactif de Schwartz.

Le produit désiré a quand même été obtenu avec un rendement de 35% montrant bien la sélectivité de cette méthode (Schéma 12).

I.1.1.b) Protection/déprotection orthogonales

Concernant la stratégie de protection/déprotection avec des groupements orthogonaux, un seul essai a été réalisé (Schéma 13) :

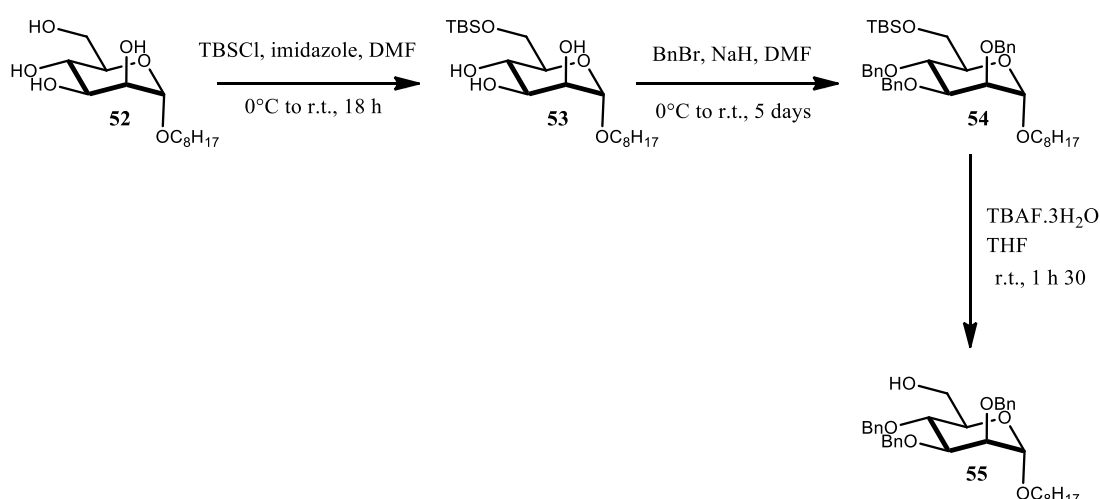


Schéma 13: Accès à la position 6 par protection/déprotection orthogonales.

⁷⁵ Gavel M., Courant T., Joosten A. Y. P., Lecourt T., *Org. Lett.*, **2019**, 21 (7), 1948–1952

⁷⁶ Courant T., Gavel M., Renard R. M. Q., Gandon V., Joosten A. Y. P., Lecourt T., *J. Org. Chem.*, **2021**, 86 (14), 9280–9288.

Le TBSCl a été utilisé pour protéger sélectivement la position primaire du mannos. Ensuite, l'emploi de BnBr pour former trois éthers de benzyle avec les trois hydroxyles restants et la déprotection du groupement silylé aurait dû mener au composé 6-OH. Cependant, un mélange complexe a été obtenu. Cela peut être dû à une benzylation partielle du mannose ou bien à une silylation multiple.

Au vu des résultats préliminaires obtenus, nous nous sommes orientés vers des méthodes de déprotection sélective et de protection/déprotection différentes. La méthode avec le réactif de Schwartz, bien qu'ayant montré sa sélectivité, est assez complexe à mettre en œuvre, requérant l'utilisation d'un pousse seringue précis. De plus, le rendement obtenu était moyen. Pour ce qui est de l'utilisation des groupements -TBS et -Bn, nous avons préféré nous orienter vers un groupement encore plus encombré pour la protection de la position primaire, à savoir le -TBDPS. Pour ce qui est de la protection des autres hydroxyles, les benzyles ont été délaissés au profit des benzoyle, réputés plus faciles à enlever.

A présent, les deux méthodes utilisées et un bilan comparatif vont être présentés.

I.1.2. Déprotection sélective de l'alcool en position 6

Afin de réaliser une synthèse optimale en termes de temps et de déchets générés, nous nous sommes d'abord orientés vers la recherche d'une méthode de déprotection sélective qui permet d'atteindre plus rapidement la structure avec uniquement l'hydroxyle libre en position 6 comparée à la stratégie de protection/déprotection. Pour les groupes protecteurs sur le mannose, nous nous sommes orientés vers les acétates car ils sont faciles et rapides à introduire et ils sont réputés faciles à déprotéger sélectivement (plusieurs exemples dans la littérature).

I.1.2.a) Utilisation des réactions enzymatiques

L'utilisation de lipases pour la déprotection sélective des alcools protégés par des acétates en position 6 des sucres est connue dans la littérature. Elles ont prouvé leur efficacité à être sélectives en chimie organique et par extension en chimie des sucres.⁷⁷ Un article de Hennen *et al.* montre que l'utilisation de la lipase de *Candida cylindracea* sur différents sucres, notamment le méthyl α -D-

⁷⁷ Hsiao K. F., Yang F. L., Wu S. H., Wang K. T., *Biotechnol. Lett.*, **1995**, 17 (9), 963–968.
<https://doi.org/10.1007/BF00127435>.

mannoside tétrapentanoate, permet d'accéder au composé 6-OH avec de bons rendements.⁷⁸ Un autre article de Hsiao *et al.* montre que l'utilisation de la lipase de *Candida rugosa* (CRL) dans un mélange n-hexane/éthanol (99 :1) permet d'obtenir les composés 6-OH en partant de différents sucres acétylés et notamment le méthyl α -D-mannoside tétraacétate.⁷⁷ Les conditions de cette publication ont donc été testé sur l'octyl α -D-mannoside tétraacétate (Schéma 14).

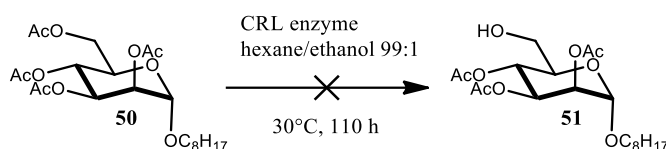


Schéma 14: Déprotection sélective en position 6 par méthode enzymatique.

Au bout de 110 h de réaction, nous nous sommes aperçus après purification du mélange qu'il restait en majorité le substrat de départ. Concernant la fraction récupérée correspondant au produit de la réaction, il s'agissait d'un mélange de produits désacétylés comme le montre le spectre ^1H ci-dessous (Figure 28). Nous pouvons observer plusieurs signaux de protons anomères vers 4,8 ppm ainsi qu'un nombre trop important de signaux entre 2,0 et 2,2 ppm correspondant aux CH_3 des groupements acétates. À la suite de cet essai infructueux, nous nous sommes orientés vers l'utilisation d'un catalyseur à l'étain connu de la littérature mais peu employé afin de réaliser la désacylation sélective en position 6.

⁷⁸ Hennen W. J., Marcel Sweers H., Yi-Fong W., Chi-Huey W., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53 (21), 4939–4945.
<https://doi.org/10.1021/jo00256a008>.

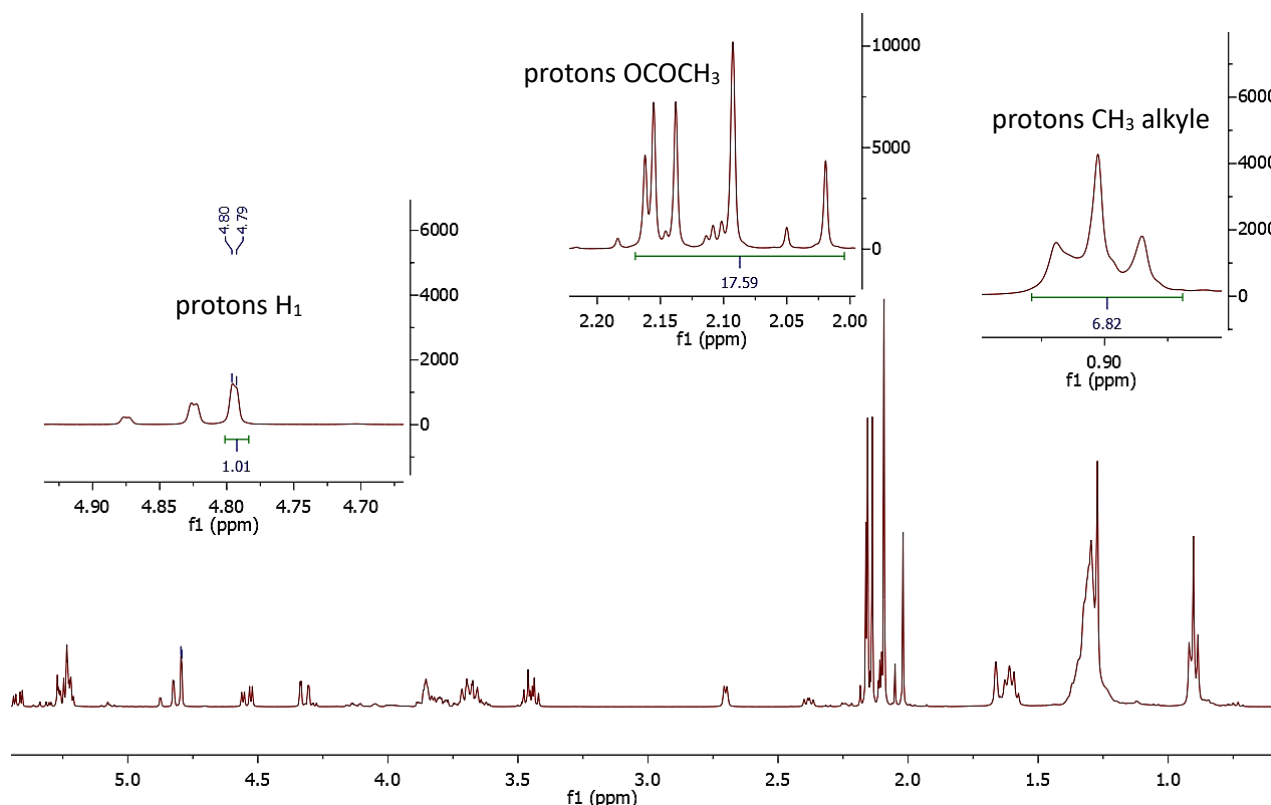


Figure 28: Mélange de produits désacétylés.

I.1.2.b) Utilisation d'un catalyseur à l'étain : le tétra-*tert*-butyl-3-chloro-1-hydroxydistannoxane $[\text{tBu}_2\text{SnOH}(\text{Cl})]_2$

Ce catalyseur à l'étain a été utilisé en raison de quelques avantages non négligeables comme sa stabilité à l'air ou encore l'absence de traitements post-réactionnels nécessaires, puisqu'une simple évaporation du solvant et une colonne de silice suffisent à récupérer le produit attendu. De plus, du fait de son caractère neutre, il permet de réaliser une déprotection d'alcools acétylés par transestérification dans des conditions douces sur de nombreux substrats, y compris les sucres. De par son encombrement, ce catalyseur permet une sélectivité vis-à-vis des acétates primaires. Les acétates en position secondaire peuvent toutefois être touchés à plus haute température.⁷⁹ L'efficacité de $[\text{tBu}_2\text{SnOH}(\text{Cl})]_2$ sur des oligosaccharides a également été montré par Petitou *et al.* Ils en ont conclu que ce catalyseur est plus sélectif, plus efficace, et plus facile à utiliser et qu'il tolère les uronates sans provoquer de β -élimination.⁸⁰ Voici le mécanisme réactionnel proposé par Otera *et al.*⁸¹ (Figure 29):

⁷⁹ Orita A., Hamada Y., Nakano T., Toyoshima S., Otera J., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7 (15), 3321–3327.

⁸⁰ Ni M., Guerrini M., Naggi A., Petitou M., *Carbohydr. Res.*, **2020**, 498, 108-172.

<https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.108172>.

⁸¹ Otera J., Dan-oh N., Nozaki H., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56 (18), 5307–5311.

<https://doi.org/10.1021/jo00018a019>.

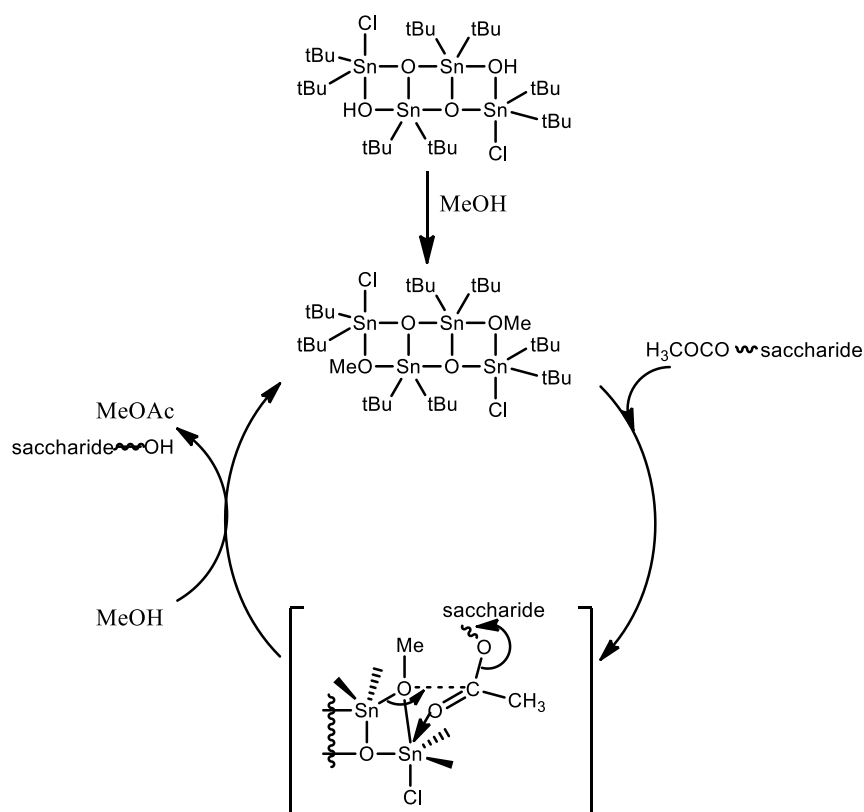


Figure 29: Mécanisme proposé par Otera et al.
adapté à notre cas.

Dans une première étape d'échange de ligand, le méthanol vient remplacer le groupement hydroxyle dans l'édifice tétramérique. Ensuite, l'étain joue le rôle d'acide de Lewis encombré et vient activer le carbonyle en position 6 du saccharide. La réaction de transestérification a alors lieu et un groupe méthoxy présent dans l'édifice du catalyseur vient s'ajouter sur le carbonyle précédemment activé, ce qui entraîne le départ du sucre désacétylé. Enfin, un échange de proton avec une molécule de méthanol présente dans le milieu a lieu permettant ainsi la protonation de l'alcoolate primaire du sucre et dans le même temps le méthanolate généré vient, par échange de ligand, remplacer et libérer l'acétate de méthyle généré pour reformer le catalyseur.

Cette méthode a été choisie afin d'accéder rapidement à un mannose protégé par des groupes acétyles excepté en position 6.

Cependant, bien que dans la littérature cette méthode semble très bien fonctionner, dans nos mains quelques problèmes sont apparus. Un premier problème inhérent à la méthode est l'utilisation et la

manipulation de dérivés organiques d'étain connus pour leur toxicité.⁸² Un second problème est que le tétra-*tert*-butyl-3-chloro-1-hydroxydistannoxane n'est pas un produit commercial et nécessite d'être synthétisé par action de soude 2M sur du dichlorure de di-*tert*-butyl étain.⁸⁰ Ce dernier est un composé relativement coûteux (aux alentours de 50€ le gramme) et est assez difficile à se procurer (des soucis d'approvisionnement ont été rencontrés chez nos fournisseurs).

Malgré cela, nous avons réussi à mettre en œuvre cette méthode et à réaliser la déprotection sélective de l'alcool acétylé en position primaire de différents dérivés du mannose (*Figure 30*).

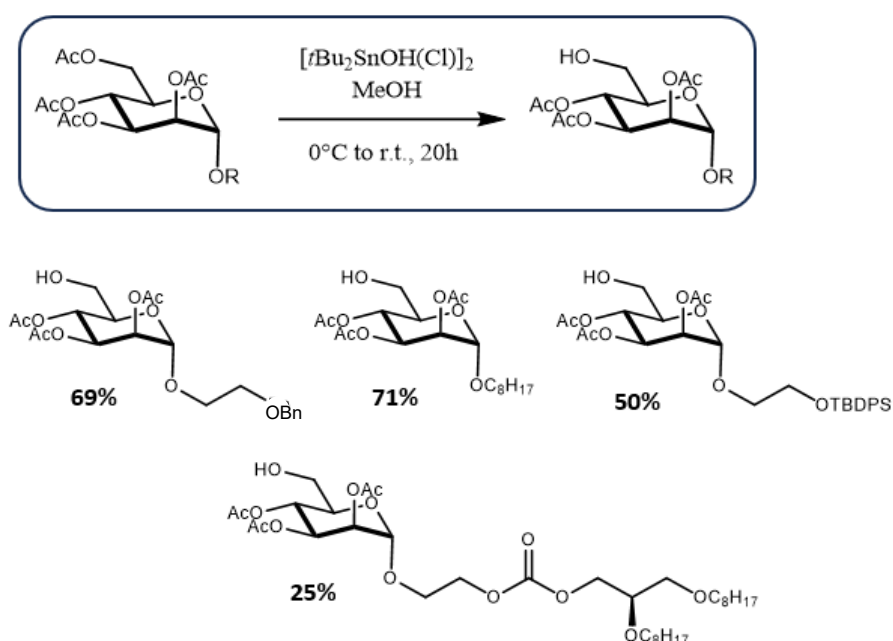


Figure 30: Désacétylation sélective en position 6 des acétates de différents mannosides avec $[t\text{Bu}_2\text{SnOH}(\text{Cl})]_2$

Un dernier problème s'est présenté à nous avec cette méthode au cours de la thèse. Il nous est parfois arrivé d'obtenir un mélange de composés désacétylés en positions 6 et 4 ou exclusivement un composé désacétylé en position 4. Le pourcentage a varié pour chaque réaction effectuée, allant de 5% à 100% de composé désacétylé en position 4 (déterminé par RMN). En effet, le spectre RMN ¹H ci-dessous (*Figure 31*) montre la présence de 2 composés car il y a 2 signaux de protons anomères distincts vers 4,65 ppm et trop de singulets dans le massif caractéristique des groupements méthyles des acétates

⁸² Santé publique France, Imprégnation de la population française par les organoétains. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 / p. 1, ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET : 979-10-289-0847-8 / DÉPÔT LÉGAL : JUIN 2023

entre 1,80 et 2,00 ppm. De plus, les deux doublets de doublets (dd) à 4,21 et 4,30 ppm indiquent la présence minoritaire de protons H₆ acétylés.

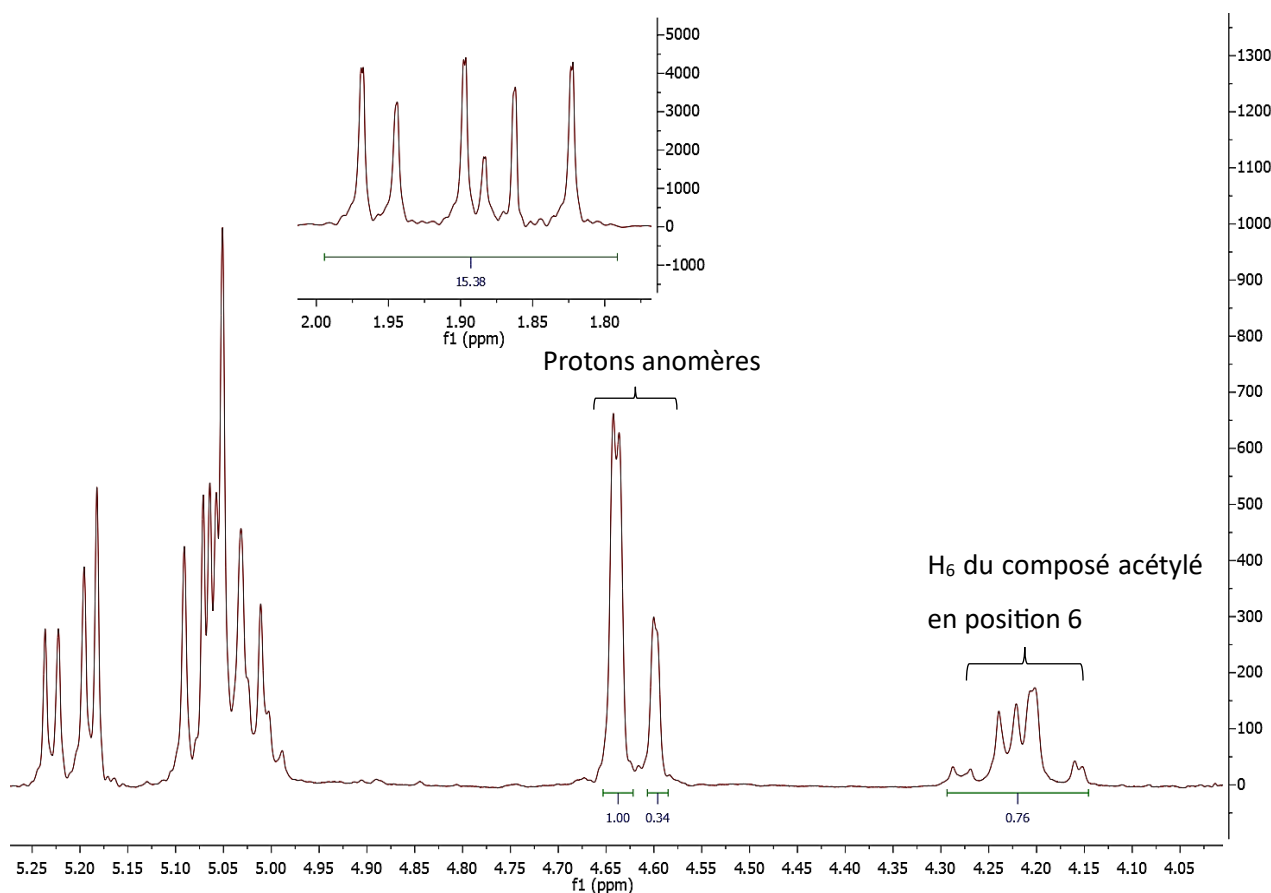


Figure 31: Spectre RMN ¹H d'un mélange 4-6 désacétylé.

Nous en concluons qu'une migration d'acétates du H₄ vers le H₆ s'est opérée, bien que ce phénomène n'ait pas été décrit dans la littérature avec cette méthode. La migration des acétates est un phénomène connu en chimie des sucres, en particulier en milieu basique.⁸³ Nous avons donc d'abord supposé que ce problème pouvait provenir du catalyseur à l'étain que nous avons préparé. Nous avons décidé de réaliser la synthèse de [tBu₂SnOH(Cl)]₂ uniquement avec de la soude fraîchement préparée et de rincer excessivement le produit afin d'éliminer les éventuelles traces de soude et autres composés présents. Cependant, nous avons toujours observé aléatoirement la formation de produits désacétylés non voulus.

Les différents problèmes exposés ci-dessus expliquent peut-être le fait que cette méthode n'ait pas été si souvent utilisée dans la littérature. Nous avons donc pris la décision, peut-être un peu tardivement, d'abandonner cette méthode au profit d'une méthode classique de protection/déprotection. C'est

⁸³ Ekholm F. S., Leino R., (2019). Acyl Migrations in Carbohydrate Chemistry. In Vidal S., Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry (First Edition), Wiley-VCH

pourquoi certaines synthèses développées au cours de ce projet auront une étape de déprotection sélective à l'étain et d'autres auront des étapes de protection/déprotection orthogonales.

I.1.2.c) Stratégie classique de protection/déprotection

Parmi les groupements orthogonaux pouvant être utilisés pour accéder à la position 6-OH, notre choix s'est porté sur l'utilisation d'un groupement *tert*-butyldiphénylsilyl (TBDPS) afin d'être sélectifs de la position primaire. Pour le reste des hydroxyles, nous avons décidé d'utiliser des groupements benzoyle, réputés moins enclins à migrer que les groupement acétyles, bien que certaines études RMN montrent le contraire à pD (potentiel de deutérium) élevé et montrent des cinétiques de migration similaire à pD=8.⁸³

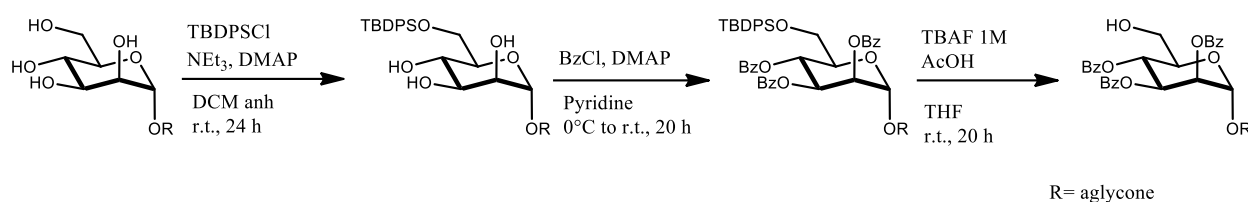


Schéma 15: Protection/déprotection orthogonales.

À partir du produit glycosylé, la protection de l'hydroxyle primaire par le groupe TBDPS a été réalisée. Ensuite, les hydroxyles restants ont été protégés sous forme de benzoates et le groupe silylé a été déprotégé sélectivement à l'aide de TBAF en présence d'une faible quantité d'acide acétique (*Schéma 15*). En effet, lors de la déprotection avec le TBAF, nous générons un intermédiaire alcoolate très basique et nucléophile qui peut réagir avec les benzoates et donc déprotéger les alcools. Introduire de l'acide acétique dans le milieu réactionnel permet donc de neutraliser rapidement cet intermédiaire. Une fois la réaction acido-basique effectuée, l'acétate généré ne sera pas réactif vis-à-vis de notre substrat (*Schéma 16*).

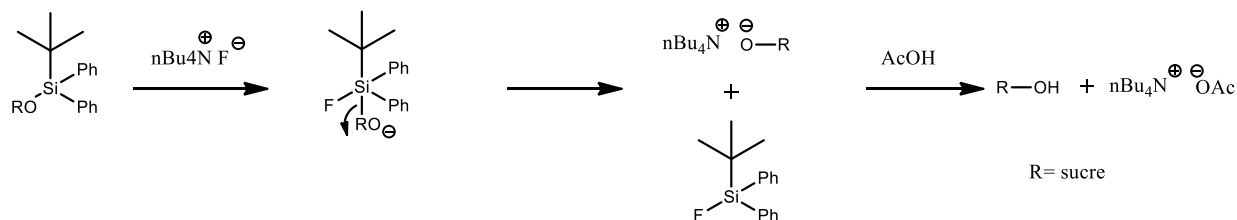


Schéma 16: Réaction de déprotection des groupements silylés par action du TBAF.

Cette méthode avec l'acide acétique est connue de la littérature, en voici un exemple (Schéma 17).⁸⁴

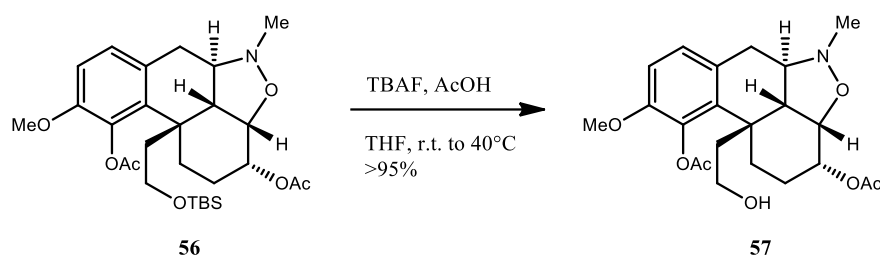


Schéma 17: Exemple de déprotection avec TBAF/AcOH.⁸⁴

Malgré ce changement de méthode, et la précaution prise de mettre des benzoates à la place des acétates, il est arrivé ponctuellement qu'une migration de benzoate ait lieu de la position 4 vers la position 6. Cependant cette méthode restait plus fiable que la déprotection sélective avec le catalyseur à l'étain et les migrations étaient nettement moins fréquentes.

Avec du recul sur le travail effectué, il apparaît que le choix des groupements protecteurs de type esters (acétate ou benzoate) n'est peut-être pas le meilleur. L'utilisation d'éther de benzyle, par exemple, aurait permis d'éviter le phénomène de migration. Cependant, nous voulions dès le départ travailler avec des groupements faciles à installer et à enlever comme les esters. Par expérience dans le laboratoire, les éthers de benzyle peuvent être difficiles à enlever avec des problèmes de reproductibilité. Pour terminer, comme nous avons déjà développé une stratégie de synthèse avec les acétates reposant sur la déprotection sélective de la position 6, nous avons poursuivi avec les groupements de type esters (benzoates).

Nous allons maintenant présenter les stratégies générales afin d'introduire les différents groupes désirés sur cette position 6 libre du mannose, en commençant par explorer l'introduction du fluor, puis du sulfonamide et enfin du phosphonate.

⁸⁴ Wang Y., Hennig A., Küttler T., Hahn C., Jäger A., Metz P., *Organic Letters*, **2020**, 22 (8), 3145-3148
DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00905.

I.2. INTRODUCTION DES DIFFERENTS GROUPES EN POSITION 6 DU

MANNOSE

I.2.1. Introduction du fluor

Pour réaliser un mime du substrat de PatA, nous avons choisi de remplacer l'hydroxyle présent en position 6 sur le substrat naturel de cette enzyme par un fluor qui est un bioisostère de celui-ci et qui ne permettra pas à PatA de réaliser l'acylation.

Plusieurs méthodes ont été rapportées dans la littérature pour la fluoration des alcools. La revue écrite par Karl Dax *et al.* en recense des dizaines appliquées à la chimie des saccharides.⁸⁵ Pour préparer les composés fluorés, la méthode la plus utilisée est celle de la substitution nucléophile, bien que la faible nucléophilie de l'ion F⁻ et sa basicité, pouvant engendrer des réactions d'élimination, soient un frein à son utilisation. Une méthode alternative consiste donc à utiliser des réactifs qui dans un premier temps vont grandement améliorer le caractère nucléofuge du groupe partant et permettre dans un second temps la substitution par le fluorure.⁸⁶ Un agent de fluoration très souvent utilisé est le trifluorure de diéthylaminosoufre (DAST) (*Schéma 18*).

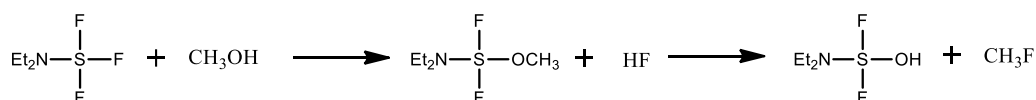


Schéma 18: Mécanisme de fluoration par action du DAST.⁸⁶

Il est utilisé pour fluorer les divers alcools des saccharides, le plus souvent dans le dichlorométhane (DCM) ou le diglyme.^{85,87,88,89} Cependant, les rendements dans le DCM s'avèrent presque toujours inférieurs à ceux dans le diglyme. Cai *et al.* ont montré que lorsque la réaction était faite dans le DCM sur le méthyl β-lactoside acétylé **58**, il y avait une migration du groupement -OMe de la position 1 vers la position 6, ce qui peut expliquer dans certains cas les plus faibles rendements (*Schéma 19*).⁹⁰

⁸⁵ Dax K., Albert M., Ortner J., Paul B. J., *Carbohydr. Res.*, **2000**, 327 (1–2), 47–86.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)00022-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)00022-7).

⁸⁶ Baptista L., Bauerfeldt G. F., Arbilla G., Silva E. C., *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2006**, 761 (1–3), 73–81.
<https://doi.org/10.1016/j.theochem.2006.01.002>.

⁸⁷ Brauman I., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4734–4743.

⁸⁸ Miethchen R., Zur C., *Journal Fur Praktische Chemie*, **1995**, 337, 189–195.

⁸⁹ Khan S. H., Duus J., Crawley S. C., Palcic M. M., Hindsgaul O., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5 (12), 2415–2435. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)80389-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)80389-4).

⁹⁰ Cai S., Hakomori S., Toyokuni T., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3431–3437.

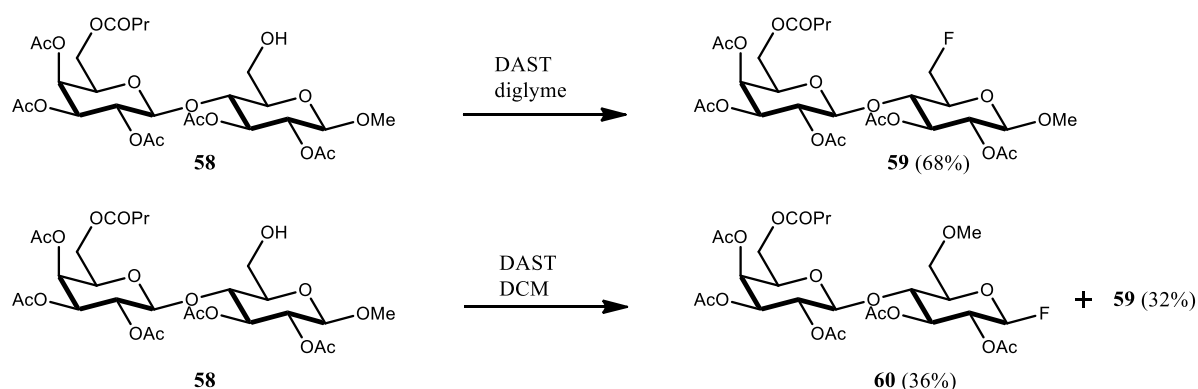


Schéma 19: Exemples de fluoration au DAST.⁹⁰

Un autre problème peut intervenir lorsque qu'une méthode de substitution nucléophile est utilisée pour fluorer un alcool en utilisant le DAST. Il s'agit de la participation des groupements voisins, qui peut engendrer des réactions secondaires du fait de la présence de plusieurs sites électrophiles (Figure 32).⁸⁵

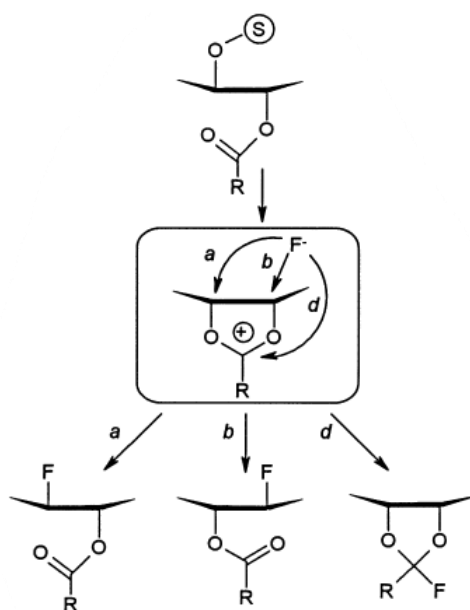
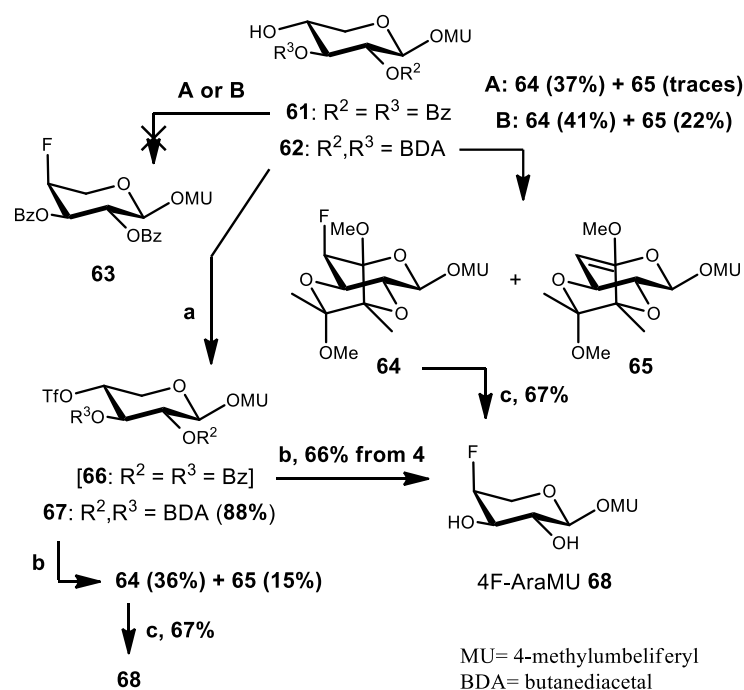


Figure 32: Réactions secondaires lors de la fluoration.⁸⁵

Une autre méthode de fluoration par substitution nucléophile consiste à utiliser le groupe triflate comme nucléofuge et le TBAF comme source de fluorure,⁹¹ comme le montre les travaux réalisés par l'équipe du Pr Lopin-Bon (Schéma 20).⁹²

⁹¹ Wu S., Yang L., Sun W., Si L., Xiao S., Wang Q., Dechoux L., Thorimbert S., Sollogoub M., Zhou D., Zhang Y., *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 130, 308–319. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.028>.

⁹² Dahbi S., Jacquinet J. C., Bertin-Jung I., Robert A., Ramalanjaona N., Gulberti S., Fournel-Gigleux S., Lopin-Bon C., *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15 (45), 9653–9669. <https://doi.org/10.1039/c7ob02530k>.



Reagents and conditions: method A: DAST (4.5 eq.), CH_2Cl_2 , -40°C to r.t., 4 h
 method B: DAST (3.0 eq.), diglyme, 100°C , 7 min
 (a) Tf_2O (1.5 eq.), CH_2Cl_2 , pyridine, 0°C , 10 min
 (b) TBAF (9.5 eq.), MeCN, 75°C , 1 h
 (c) TFA/ H_2O , r.t., 2 h.

Schéma 20: Fluoration par substitution nucléophile du groupement triflate.⁹²

Nous nous sommes donc orientés vers ces deux dernières méthodes pour réaliser la fluoration de nos composés. Plusieurs méthodes ont été testées sur un mannoside d'octyle afin de trouver une méthode de synthèse que nous pourrions généraliser aux autres composés par la suite. Nous avons commencé par expérimenter la synthèse en deux temps : introduire un groupe partant puis traiter au TBAF (Schéma 21).

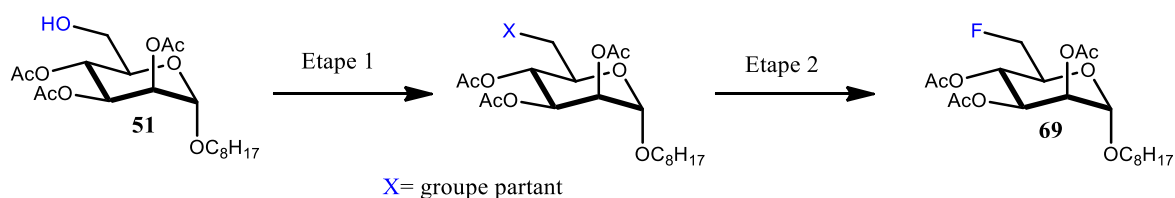
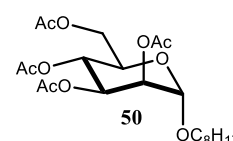


Schéma 21: Fluoration par substitution du groupement triflate.⁹²

Etape 1				Etape 2			
Réactifs	Solvant	Conditions	Rendement	Réactifs	Solvant	Conditions	Rendement
TsCl	Pyridine	20 h t.a.	89 %	TBAF AcOH	THF	2 h t.a.	Pas de conversion
Tf ₂ O puis pyridine ^a	DCM	2 min. 0 °C à t.a.	Brut directement engagé	TBAF AcOH	THF	2 h t.a.	Composé Tetra acétylé obtenu 50 (5%)
Tf ₂ O puis pyridine ^a	DCM	2 min. 0 °C à t.a.	Brut directement engagé	TBAF APTS	THF	2 h t.a.	Mélange complexe

Tableau 1 : Conditions testées pour la stratégie d'introduction du fluorure en 2 étapes.

^a Méthodologie inspirée de Wu *et al.*⁹¹



Aucune conversion n'a été observée lorsque nous avons opté pour un groupement tosylé en tant que nucléofuge et pour le TBAF tamponné à l'acide acétique, afin d'éviter les réactions d'élimination et de déprotection d'acétate, comme donneur de fluorure. Ensuite, le groupement triflate a été testé comme nucléofuge avec le même mélange pour le donneur de fluorure et nous avons remarqué que l'un des composés obtenu est l'octyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside. Nous avons alors soupçonné que l'acétate introduit provenait de l'acide acétique utilisé. Le mélange TBAF/APTS a donc été essayé mais l'essai n'a pas été concluant (*Tableau 1*).

Nous avons donc tenté la fluoration directe de l'hydroxyle libre en position 6.

Le DAST dans le DCM a d'abord été testé. La réaction a fonctionné mais sans dépasser un rendement de 30%. Nous avons donc cherché à améliorer ce résultat. Nous avons testé l'influence du solvant en utilisant le DAST dans le diglyme. Comme décrit dans la littérature, ces conditions ont permis d'augmenter le rendement de notre réaction à 51%. Un autre réactif analogue du DAST, le réactif d'Ishikawa **70** (*Figure 33*) réputé plus stable et plus doux a également été essayé.⁹³

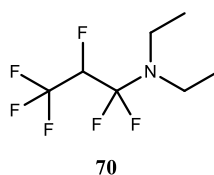


Figure 33: Réactif d'Ishikawa.

⁹³ Takaoka A., Iwakiri H., Ishikawa N., *Bull. Chem. Soc. of Jpn.*, **1979**, 52, 3377–3380.
<https://doi.org/10.1246/bcsj.52.3377>.

Aucune conversion n'a été observée lors de cet essai (*Tableau 2*).

Réactifs	Solvants	Conditions	Rendement
DAST	DCM	2 h -40 °C à t.a.	30%
Ishikawa	Et ₂ O	3 h t.a.	Pas de conversion
DAST	Diglyme	1h30 -40 °C à t.a.	51%

Tableau 2: Conditions testées pour la fluoration directe.

Pour la suite des travaux, nous utiliserons désormais le DAST dans le diglyme comme conditions de fluoration de nos composés.

1.2.2. Introduction du sulfonamide

L'utilisation du sulfonamide a été envisagée afin de mimer l'état de transition tétraédrique par lequel passe la réaction d'acylation catalysée par PatA.

La stratégie de synthèse que nous avons retenue de la littérature et qui est déjà appliquée en chimie des sucres pour l'introduction du sulfonamide sur une position primaire, est une réaction d'addition/élimination entre une amine primaire sur la position 6 du sucre et un chlorure de sulfonyle en présence d'une base.^{94,95} Nous avons retenu les conditions utilisées par Hauck *et al.* pour la sulfonylation, à savoir l'emploi du sucre aminé avec le chlorure de sulfonyle en présence de triéthylamine dans le diméthylformamide (DMF) anhydre (*Schéma 22*).⁹⁵

⁹⁴ Rose J. D., Maddry J. A., Comber R. N., Suling W. J., Wilson L. N., Reynolds R. C., *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337 (2), 105–120. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(01\)00288-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00288-9).

⁹⁵ Hauck D., Joachim I., Frommeyer B., Varrot A., Philipp B., Möller H. M., Imberty A., Exner T. E., Titz A., *ACS Chem. Biol.*, **2013**, 8 (8), 1775–1784. <https://doi.org/10.1021/cb400371r>.

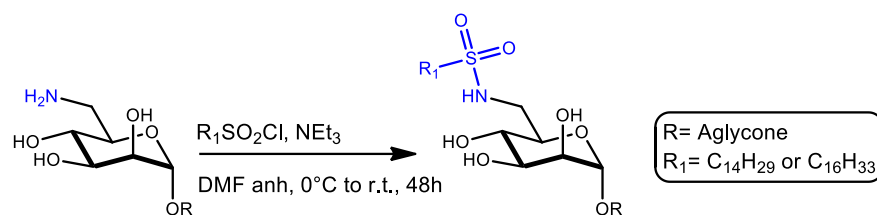


Schéma 22: Sulfonation du mannose.

Nous avons choisi de travailler avec les deux longueurs de chaînes $C_{16}H_{33}$ et $C_{14}H_{29}$ afin de démontrer une éventuelle différence d'activité sur l'enzyme. Cependant, les chlorures d'alcane sulfonyle à chaîne linéaire ne sont pas tous commerciaux. Le chlorure de sulfonyle en C_{16} l'est mais ce n'est pas le cas de celui en C_{14} . Il nous a donc fallu le synthétiser nous-mêmes. La méthode utilisée par Xu *et al.* a été appliquée pour obtenir le chlorure de tétradécane sulfonyl **71** désiré à hauteur de 74% sur 14 g de dérivé bromé (Schéma 23).⁹⁶

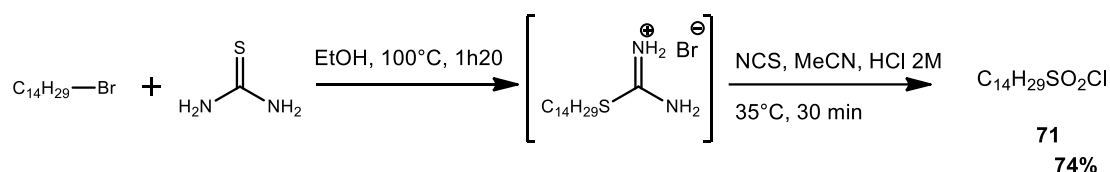


Schéma 23: Synthèse du chlorure de tétradécane sulfonyl.⁹⁶

1.2.3. Introduction du phosphonate

L'utilisation du phosphonate a également été envisagée afin de mimer l'état de transition tétraédrique par lequel passe la réaction d'acylation catalysée par PatA lorsqu'il est introduit en position 6, mais aussi pour mimer le phosphate lorsqu'il est présent sur l'aglycone.

Nous montrerons dans cette partie la stratégie que nous avons retenue pour l'introduction du phosphonate en position 6. Mais celle-ci reste sensiblement la même lorsqu'il s'agit de l'introduire sur l'aglycone. La synthèse de chaque composé sera vu ultérieurement dans ce manuscrit.

⁹⁶ Yang Z., Xu J., *Synthesis*, **2013**, 45 (12), 1675–1682. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338743>.

Quatre grands moyens d'introduire un groupement phosphonate sur un alcool primaire ont été recensés (notamment en chimie des sucres) : par réaction de Mitsunobu,^{97,98} par utilisation d'agent de couplage peptidique,^{99,100,101} en utilisant le trichloroacétonitrile ou le triflate comme groupe partant^{102,103} ou en utilisant les phosphonochloridates.^{104,105}

Les trois premières méthodes ont été testées en appliquant les conditions utilisées dans la littérature au mannoside d'octyle désacétylé en position 6 en présence de l'acide phosphonique correspondant (Schéma 24). Cependant aucune de ces méthodes ne nous a permis d'obtenir le composé désiré (Tableau 3).

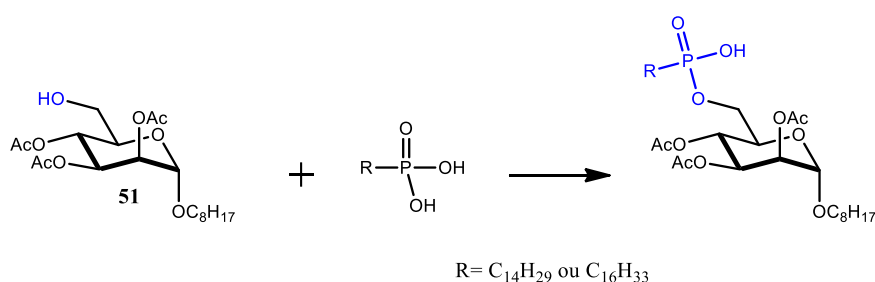


Schéma 24: Introduction du phosphonate à partir de l'acide phosphonique.

Ohashi, <i>Tetrahedron Lett.</i> , 1988 ⁹⁹	EDC, Pyr/THF, ultrasons	Pas de conversion
Scherrmann, <i>Carbohydr. Res.</i> , 2001 ⁹⁸	PPh ₃ , DEAD, pyridine	Chapelet de tâches
Braksmayer, <i>Chem. Phys. Lipids</i> , 1976 ¹⁰²	CCl ₃ CN, DBU, Pyridine, 80 °C	Chapelet de tâches ^{a,b}

Tableau 3: Conditions testées pour introduire l'acide phosphonique.

⁹⁷ Campbell D. A., Bermak J. C., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59 (3), 658–660. <https://doi.org/10.1021/jo00082a027>.

⁹⁸ Scherrmann M. C., Boutboul A., Estramareix B., Hoffmann A. S., Lubineau A., *Carbohydr. Res.*, **2001**, 334 (4), 295–307. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(01\)00199-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00199-9).

⁹⁹ Ohashi K., Kosai S., Arizuka M., Watanabe T., Fukunaga M., Monden K., Uchikoda T., Yamagiwa Y., Kamikawa T., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29 (10), 1189–1192.

¹⁰⁰ Gilmore W. F., McBride H. A., *J Pharm Sci.*, **1974**, 63 (6), 1–2.

¹⁰¹ Gobec S., Plantan I., Mravljak J., Wilson R. A., Besra G. S., Kikelj D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14 (13), 3559–3562. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.04.052>.

¹⁰² Braksmayer D., Tropp B. E., Engel R., *Chem Phys Lipids.*, **1977**, 19, 93–98

¹⁰³ Berkowitz D. B., Bhuniya D., Peris G., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1869–1872.

¹⁰⁴ Lintunen T., Yli-Kauhaluoma J. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10 (15), 1749–1750. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00328-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00328-0).

¹⁰⁵ Lapeyre C., Bedos-Belval F., Duran H., Baltas M., Gorrichon L., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44 (12), 2445–2447. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00349-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00349-6).

Après ces différentes tentatives infructueuses, nous nous sommes orientés vers l'utilisation de phosphonochloridates afin d'introduire le phosphonate en position 6 du mannose. Lapeyre *et al.* ont utilisé un phosphonate de diéthyle¹⁰⁵ alors que Lintunen *et al.* un phosphonate de dibenzyle.¹⁰⁴ Les deux méthodes sont quasiment identiques excepté le fait que Lapeyre *et al.* obtiennent directement le phosphonochloridate à partir du phosphonate de diéthyle alors que Lintunen *et al.* clivent d'abord un benzyle pour obtenir le monoester de phosphonate et ensuite utilisent un agent de chloration pour obtenir le phosphonochloridate correspondant.

Nous avons choisi d'adapter la méthode utilisée par Lapeyre *et al.* pour l'appliquer à nos composés. Il a fallu tout d'abord synthétiser les alkylphosphonates de diéthyle désirés en réalisant une réaction de Michaelis-Arbuzov entre le bromure d'alkyle correspondant et le phosphite de triéthyle. Ensuite, la chloration est réalisée avec 3 équivalents de chlorure d'oxalyle dans le DCM anhydre à 45 °C pendant 72 h pour obtenir le phosphonochloridate d'éthyle (Schéma 25).

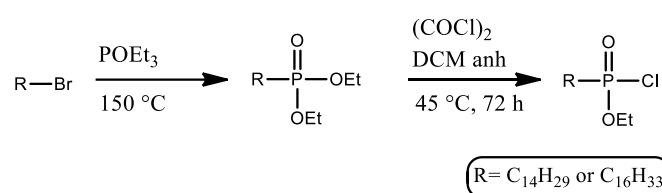


Schéma 25: Obtention des phosphonochloridates d'alkyles.

Le phosphonochloridate est ensuite directement engagé avec le mannose comportant l'alcool primaire libre dans le DCM anhydre en présence de triéthylamine pendant 24 h pour obtenir le dérivé de mannose phosphonaté en position 6 correspondant (Schéma 26).

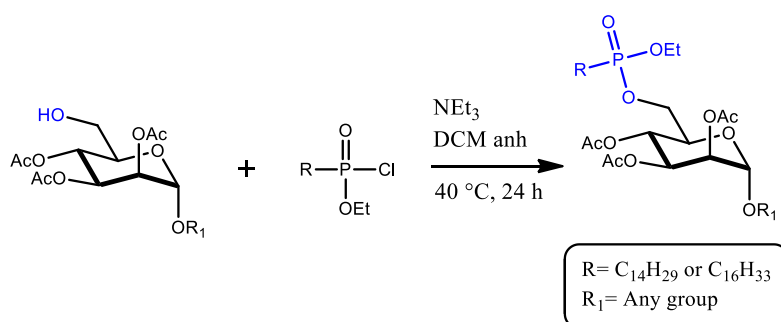


Schéma 26: Introduction du phosphonate via le phosphonochloridate.

Cette méthode ayant été un succès, elle a été conservée pour l'introduction du phosphonate sur l'aglycone. Par la suite, cette méthode a été retravaillée et adaptée suite à des problèmes survenus dans les synthèses.

Les méthodes d'introduction des différents groupements en position 6 ayant été présentées, nous allons dès à présent expliciter les synthèses des potentiels inhibiteurs en les regroupant par type d'aglycone.

II. SYNTHÈSE DES POTENTIELS INHIBITEURS

II.1. SÉRIE OCTYLE

Dans cette partie, nous allons présenter la synthèse des dérivés de mannosides d'octyles, qui devrait nous permettre de mettre en place les stratégies de synthèse pour l'ensemble des séries.

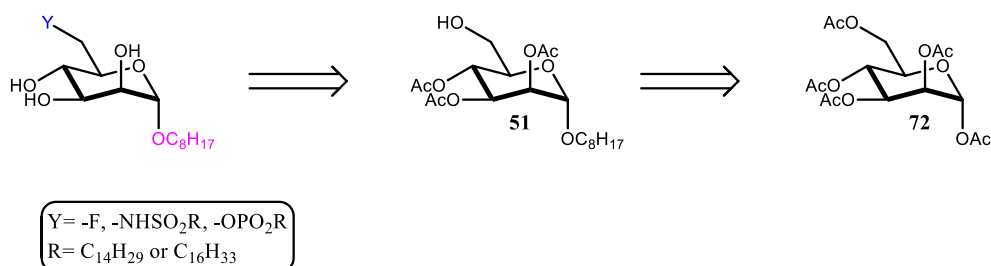


Schéma 27: Analyse rétrosynthétique générale pour la série octyle.

Comme nous pouvons le voir sur l'analyse rétrosynthétique (*Schéma 27*), notre stratégie était, à partir du mannose peracétylé commercial, de réaliser une glycosylation pour introduire la chaîne octyle, puis de désacétyler sélectivement la position 6 et travailler sur cette dernière pour y insérer les groupes désirés.

II.1.1. Stratégies de glycosylation

La formation des liaisons glycosidiques est généralement effectuée par condensation entre un donneur de glycosyle, qui comporte un groupe nucléofuge sur sa position anomère, et un accepteur de glycosyle convenablement protégé de sorte qu'il ne contienne souvent qu'un unique hydroxyle pouvant réagir.

Traditionnellement, la méthode de glycosylation la plus utilisée consistait à employer des sucres portant un halogène sur la position anomère du donneur. Cependant, ce type de composé est souvent instable et requiert des conditions drastiques lors de sa préparation. L'introduction d'orthoester et d'imidate a été l'une des premières alternatives aux sucres halogénés. Depuis, de nombreux autres groupes nucléofuges ont été reportés (*Figure 34*).

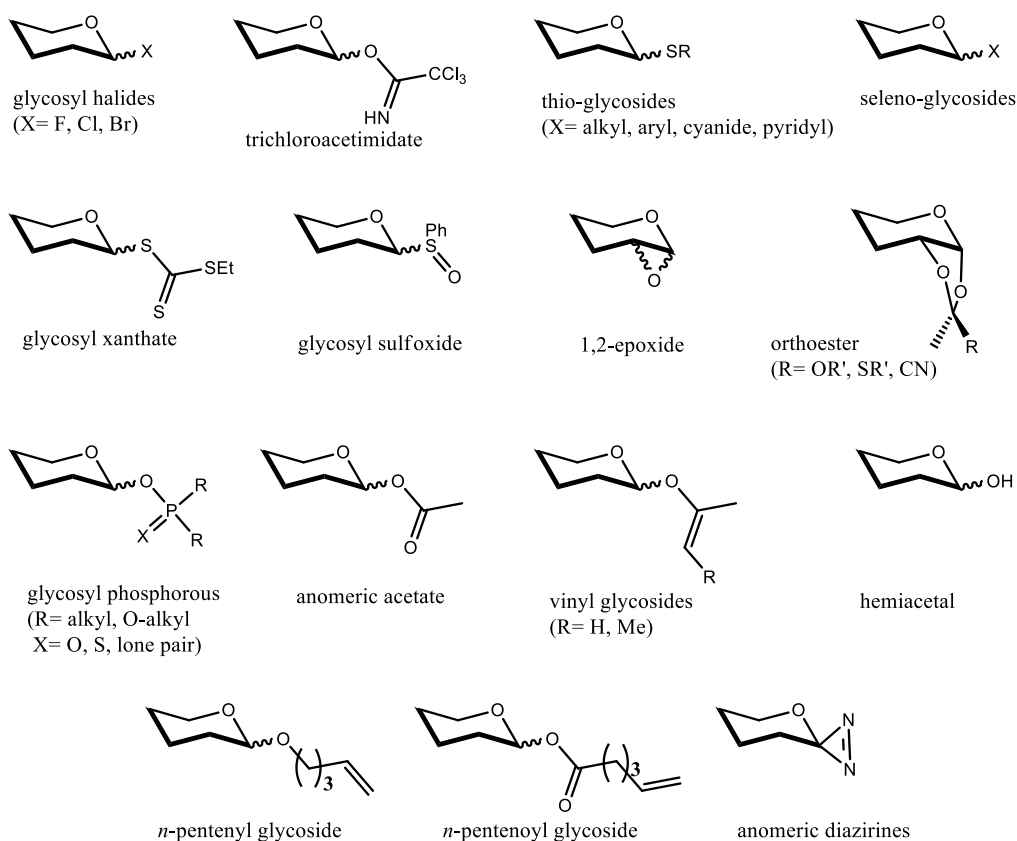


Figure 34: Donneur de glycosyl pour la synthèse de liaisons glycosidiques.¹⁰⁶

Parmi eux, les fluorures, trichloroacétimidates et thioglycosides ont été largement utilisés car ils peuvent être préparés dans des conditions douces, sont suffisamment stables pour être purifiés et stockés pendant un certain temps, et permettent également des réactions de glycosylation dans des conditions douces.¹⁰⁶

Au sein du laboratoire, la méthode privilégiée de glycosylation est celle utilisant les trichloroacétimidates. Nous nous sommes donc portés sur cette dernière pour réaliser nos composés.

Les trichloroacétimidates anomères sont souvent activés par des quantités catalytiques d'acide de Lewis. Les plus couramment utilisés sont le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) et le diéthyléthérate de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂) (Schéma 28).¹⁰⁶

¹⁰⁶ Boons G-J., (2000). Oligosaccharides synthesis. In Boons G-J. and Karl J.H., Organic Synthesis with Carbohydrates, Sheffield Academic Press

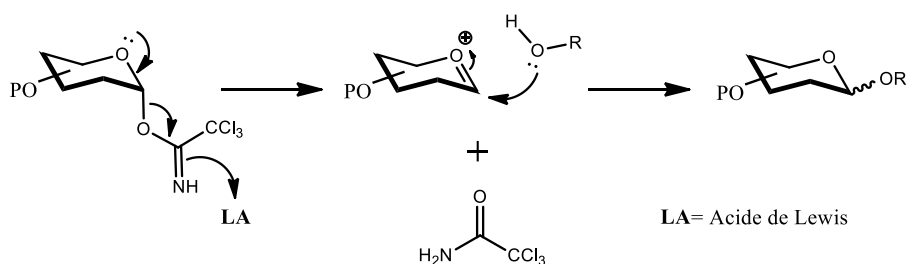


Schéma 28: Activation des trichloroacétimidates anomères par un acide de Lewis.¹⁰⁶

Nous avons donc testé cette méthode avec ces deux promoteurs pour l'introduction de la chaîne octyle.

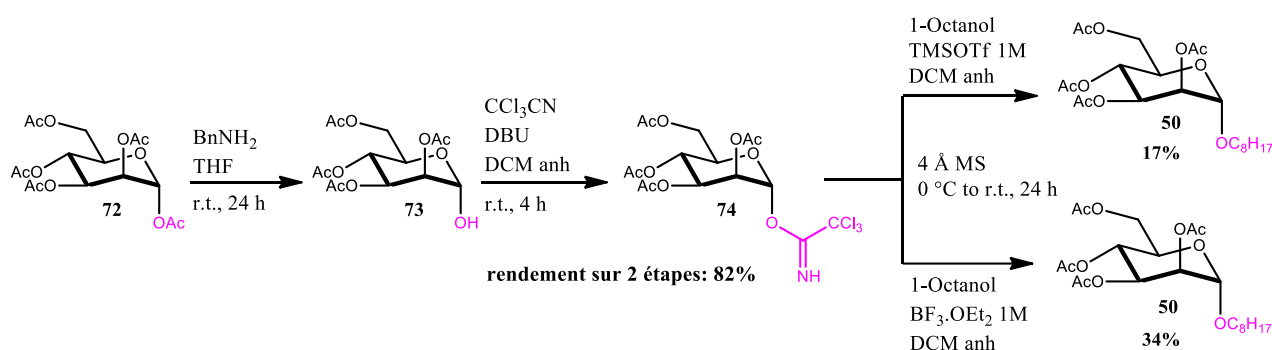


Schéma 29: Méthode de glycosylation avec le trichloroacétimate.

En partant du mannose peracétylé **72**, l'hémiacétal **73** est obtenu en réalisant une déprotection sélective de l'acétate anomère à l'aide de la benzylamine.¹⁰⁷ Ce composé est mis en réaction avec le trichloroacétonitrile et le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) pour obtenir le trichloroacétimate en position anomère¹⁰⁸ avec un rendement de 82% sur 2 étapes sans purification intermédiaire et cela jusqu'à 20 g de composé. De là, les deux promoteurs cités ci-dessus ont été testés et il est apparu que nous obtenons un meilleur résultat avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Cependant, les rendements de glycosylation étant peu élevés (maximum 34%), nous avons fait le choix de ne pas retenir cette méthode dans le cas de l'octyle (Schéma 29).

Nous avons finalement utilisé la méthode appliquée par Poláková *et al.* qui consiste à utiliser directement l'acétate anomère comme nucléofuge et le tétrachlorure d'étain comme promoteur.¹⁰⁹ L'octyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside a été obtenu avec un rendement de 56% (57% pour

¹⁰⁷ Huang Y., Shaw M. A., Mullins E. S., Kirley T. L., Ayres N., *Biomacromolecules*, **2014**, 15 (12), 4455–4466. <https://doi.org/10.1021/bm501245v>.

¹⁰⁸ Teki D. S. E. K., Bil A., Moreau V., Chagnault V., Fanté B., Adjou A., Kovensky J., *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6 (15), 2718–2725. <https://doi.org/10.1039/c9qo00581a>.

¹⁰⁹ Poláková M., Beláňová M., Petruš L., Mikušová K., *Carbohydr. Res.*, **2010**, 345 (10), 1339–1347. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2010.03.011>.

Poláková *et al.*). Une fois le composé **50** obtenu, la désacétylation sélective de la position 6 à l'aide du catalyseur à l'étain présenté dans la première partie de ce chapitre a été réalisée pour obtenir le composé **51** avec un rendement de 71% (Schéma 30).

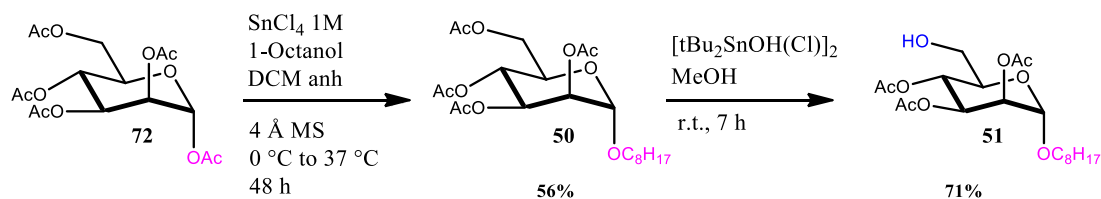


Schéma 30: Glycosylation de la chaîne octyle avec le SnCl_4 .

II.1.2. Obtention de l'octyl mannoside 6-fluor

À partir du composé **51**, une fluoration avec le DAST est réalisée dans le diglyme comme présenté précédemment et pour finir les alcools sont déprotégés avec du carbonate de potassium dans le méthanol pour obtenir le premier produit final, l'octyl 6-désoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside **75** en 4 étapes avec un rendement global de 20% (Schéma 31).

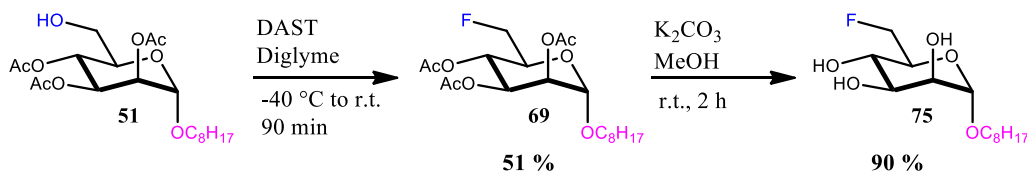


Schéma 31: Synthèse du composé fluoré **75**.

II.1.3. Obtention des octyl mannosides 6-sulfonamides

Afin d'obtenir l'amine primaire en position 6 nécessaire pour introduire le sulfonamide (cf. Schéma 22), l'alcool du composé **51** a été tosylé puis substitué en présence d'azoture de sodium pour donner le composé **77**.⁶¹ Une réduction de la fonction azido par hydrogénolyse pallado-catalysée pour obtenir l'amine a ensuite été tentée. Cependant, après plusieurs essais, le composé **78** n'a pas pu être isolé. Nous avons donc poursuivi sur le brut et après sulfonylation, nous nous sommes aperçus que nous obtenions le composé sulfonylé en position 4 **80**. Ainsi lorsque l'amine est générée, une migration de l'acétate de la position 4 vers la position 6 est observée (Schéma 32).

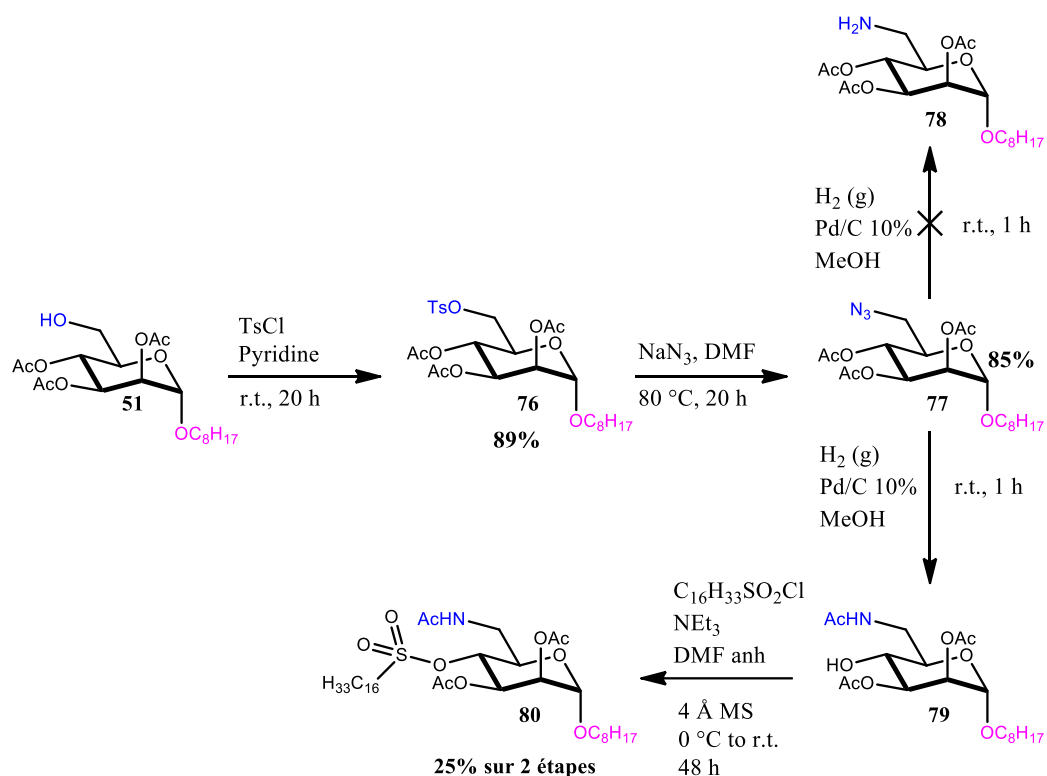


Schéma 32: Sulfonation en position 4.

Pour contrer ce problème, les acétates ont d'abord été déprotégés avant de réaliser la réduction de l'azoture et de pouvoir introduire le sulfonamide. Les composés **83** et **84** ont été obtenus en 7 étapes avec un rendement global de 10,7 % pour le composé en C₁₆ et 8,6 % pour le composé en C₁₄ (Schéma 33).

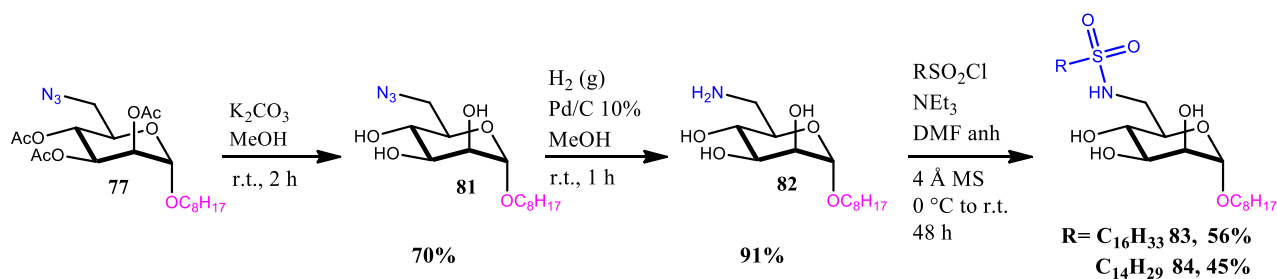


Schéma 33: Insertion du sulfonamide en position 6.

À noter qu'une tentative d'introduction de la chaîne octyle à un stade plus avancé de la synthèse a également été expérimentée (Schéma 34). Cependant, le rendement de synthèse du composé **81** avec la première méthode est de 21% contre 8% pour la seconde donc nous avons décidé de ne pas poursuivre dans cette voie.

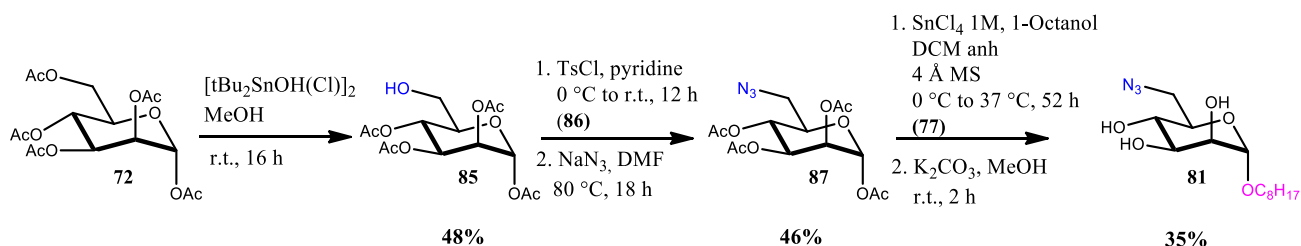


Schéma 34: Introduction de la chaîne octyle à un stade plus avancé.

II.1.4. Obtention de l'octyl mannoside 6-phosphonate

Comme évoqué précédemment, nous avons utilisé le phosphonochloridate d'éthyle **89** pour l'introduction du phosphonate en position 6 de notre sucre. Ce composé est placé en présence du sucre **51** et de triéthylamine dans le DCM anhydre en tube scellé à 40 °C pendant 24 heures pour synthétiser le dérivé **90** possédant la fonction phosphonate avec un rendement de 89%. Ensuite, le phosphonate est déprotégé par la méthode de McKenna,¹¹⁰ puis les alcools sont déprotégés à leur tour pour donner le composé final **92** (Schéma 35).

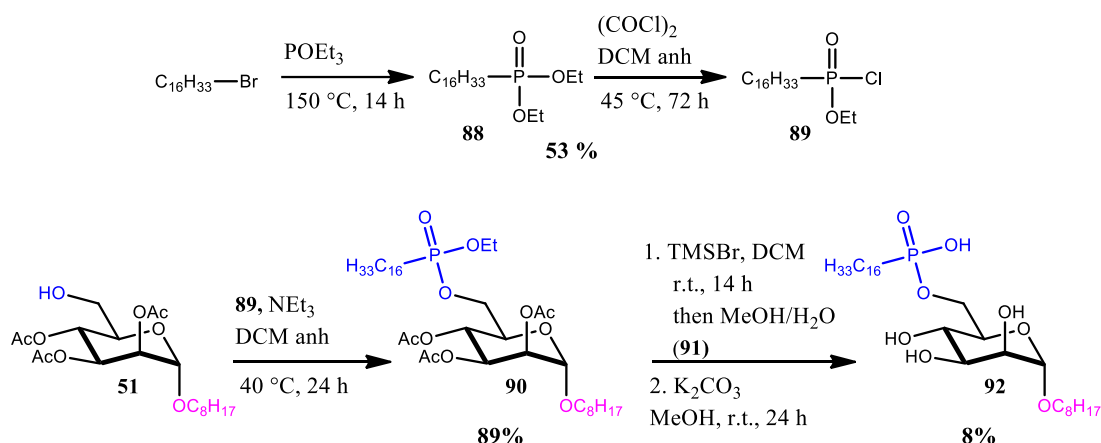


Schéma 35: Introduction du phosphonate par réaction du phosphonochloridate.

Cependant, nous pouvons remarquer un très faible rendement pour les deux dernières étapes de déprotection. Cela s'explique par le fait que la déprotection au TMSBr ne donne pas un produit propre, le suivi CCM est difficile et une étape de purification est nécessaire. Le problème est qu'une fois que l'on obtient l'acide monophosphonique, après colonne, ce dernier devient insoluble dans les solvants organiques. En effet, le proton de l'acide monophosphonique est facile à déprotéger. Il est donc nécessaire d'utiliser de l'acide chlorhydrique ou des résines acides régulièrement si nous voulons garder cette forme acide nécessaire à une meilleure solubilité du composé. Cependant, la faible

¹¹⁰ McKenna C. E. , Higa M. T. , Cheung N. H. , McKenna M.-C., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, (2), 155 – 158.

solubilité de ce composé complique énormément la manipulation de tels produits ainsi que leur purification, ce qui explique le très faible rendement observé.

Pour obtenir le monoester de phosphonate plus proprement après déprotection, nous avons donc envisagé d'utiliser le phosphonate de benzyle. En effet, le groupement benzyle se retire par hydrogénolyse pallado-catalysée ce qui nous donne un composé propre après filtration contrairement à la méthode de McKenna.¹⁰⁴ Cela nous a permis d'obtenir un meilleur rendement global et une procédure simplifiée sur les 3 dernières étapes. Le rendement de 21% lors de l'introduction du phosphonate s'explique par une migration partielle de l'acétate de la position 4 vers la position 6 lors de cette réaction (*Schéma 36*). Le produit **95** n'étant malheureusement pas pur, nous avons poursuivi la synthèse sans le caractériser. Nous avons uniquement réalisé la synthèse du composé en C₁₆ au vu des difficultés rencontrées. Le composé **92** a été obtenu avec un rendement global de 4% sur 5 étapes.

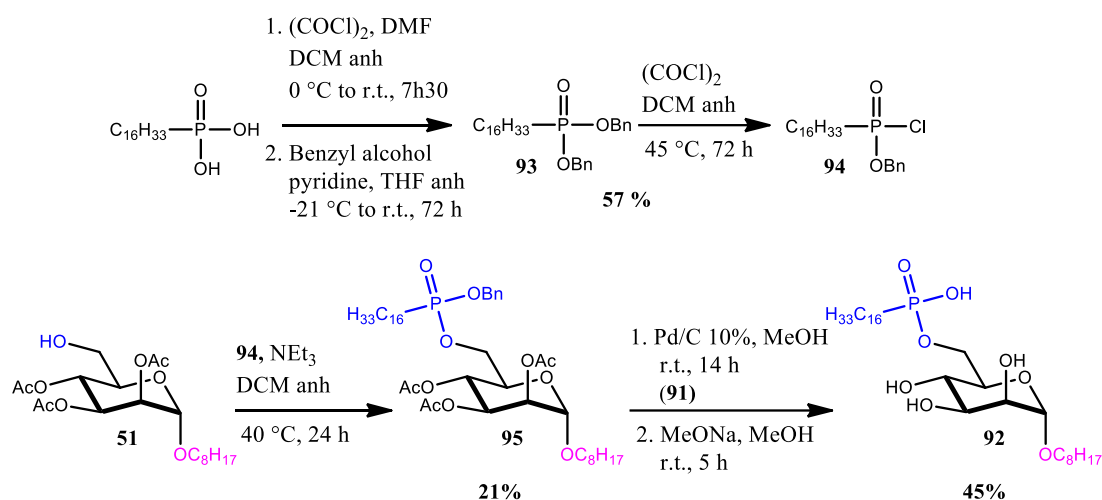


Schéma 36: Introduction du phosphonate par réaction du phosphonochloridate de benzyle sur le composé octyle.

Pour résumer, dans la série octyle, quatre composés ont été synthétisés. Le composé **75**, portant le fluor, a été obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 20%. Les composés **83** et **84**, portant les sulfonamides, ont été obtenus en sept étapes avec des rendements respectifs de 8,6% et 10,7%. Le composé **92**, portant le phosphonate, a été obtenu en cinq étapes avec un rendement global de 4%. Nous avons eu des difficultés à réaliser la liaison P-O et à manipuler les composés une fois le phosphonate en place.

II.2. SÉRIE CARBONATE

Dans cette partie, nous allons présenter la synthèse des mannoses comportant le groupe carbonate comme mime de phosphate sur l'aglycone.

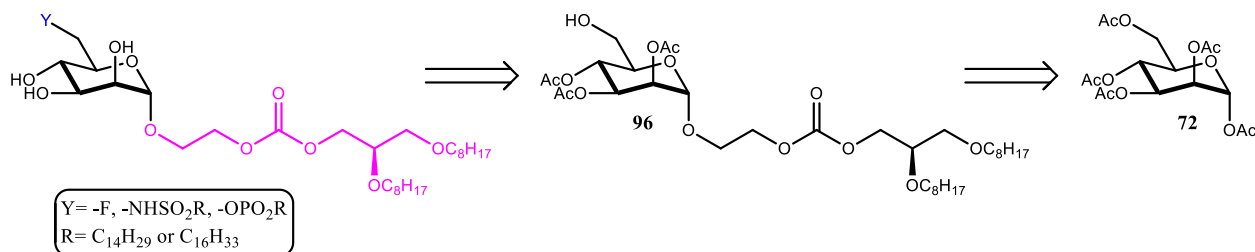


Schéma 37: Analyse rétrosynthétique générale pour la série carbonate.

Comme pour la série octyle précédemment présentée, notre stratégie a été de partir du mannose peracétylé commercial, d'introduire l'aglycone comportant le carbonate pour ensuite désacétyler sélectivement la position 6 et finalement travailler sur cette dernière pour pouvoir y insérer les groupes désirés (Schéma 37).

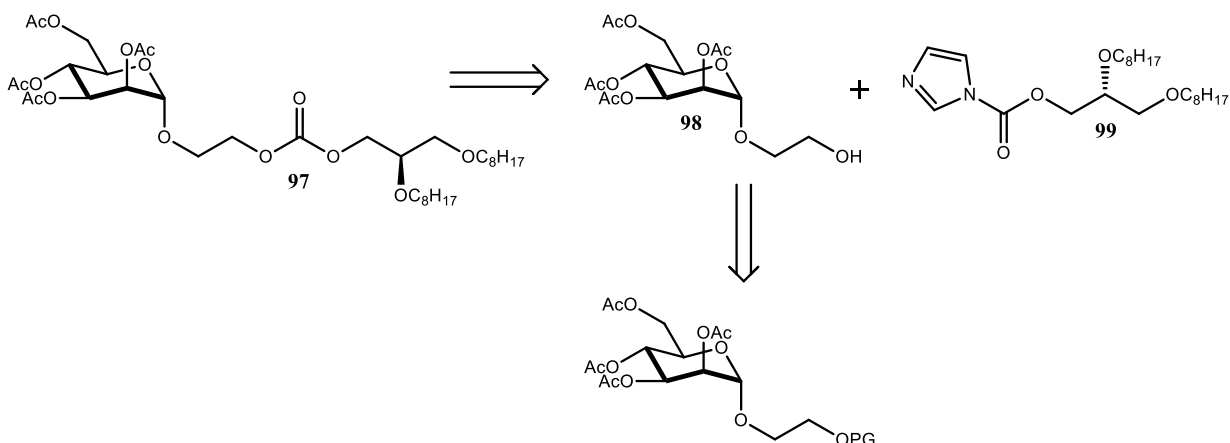


Schéma 38: Analyse rétrosynthétique pour l'introduction du carbonate.

Pour former le sucre intermédiaire acétylé avec le carbonate en aglycone **97**, nous avons envisagé premièrement de réaliser une glycosylation avec l'éthylène glycol mono protégé pour ensuite libérer cet hydroxyle. Ensuite, nous devons le faire réagir sur le carbamate d'imidazole portant le dioctylglycérol **99** pour former la fonction carbonate (Schéma 38).

II.2.1. Introduction de l'aglycone

Afin de glycosyler le mannose peracétylé **72** avec l'éthylène glycol mono protégé, l'éther de benzyle a été envisagé comme groupe protecteur orthogonal aux acétates du mannose avec la méthode de glycosylation qui avait fonctionné pour l'octyle.

Malheureusement, il s'est avéré que la glycosylation à l'aide de SnCl_4 n'a conduit à aucune conversion du réactif de départ (Schéma 39).

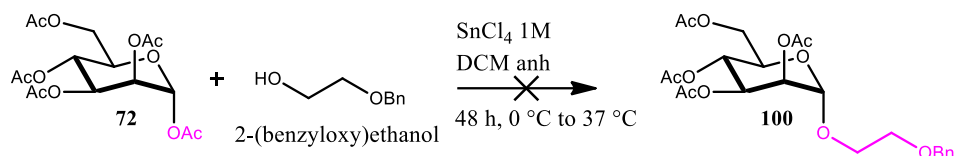


Schéma 39: Glycosylation de l'éthylène glycol mono benzylé avec SnCl_4 .

En nous tournant vers la littérature, il est apparu que le 2-benzyloxyéthyl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside **100** a déjà été synthétisé à partir du trichloroacétimidate avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme promoteur.¹¹¹ Ces conditions ont donc été reprises tout en diminuant drastiquement la quantité de promoteur introduite, en passant de 1,6 équivalents à 0,2 équivalent. Le composé désiré a été obtenu avec un rendement de 82% comme décrit dans la littérature. Nous avons également testé le TMSOTf comme promoteur mais ce dernier a donné de moins bons résultats avec seulement 54% de rendement (Schéma 40).

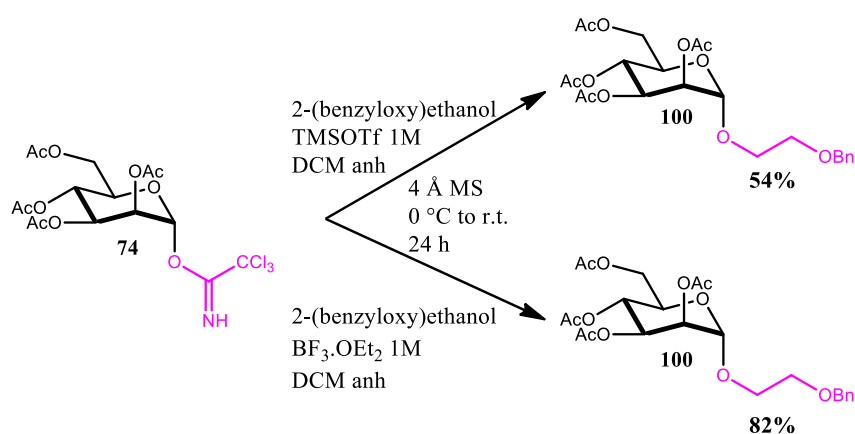


Schéma 40: Glycosylation de l'éthylène glycol mono benzylé à partir du trichloroacétimidate.

¹¹¹ Gloe T. E., Müller A., Ciuk A., Wrodnigg T. M., Lindhorst T. K., *Carbohydr. Res.*, **2016**, 425, 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.02.010>.

Une fois le composé **100** généré, la déprotection a été réalisée pour accéder à l'hydroxyle sur l'aglycone. Malheureusement, l'hydrogénéolyse a conduit à l'apparition de nombreux sous-produits observables par suivi CCM mais non caractérisés. Nous avons donc dû arrêter la réaction après 20 minutes. Après purification sur gel de silice, le produit désiré **98** a été obtenu avec un rendement de 50% (Schéma 41).

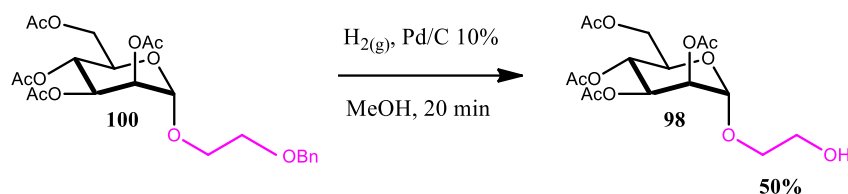


Schéma 41: Hydrogénéolyse du composé **100**.

En ce qui concerne les sous-produits générés, un mélange complexe de sucres débenzylés a pu être identifié présentant en RMN ^1H un massif désordonné de pics aux alentours de 2 ppm correspondant à la zone des CH_3 des acétates (Figure 35). Ce mélange étant plus polaire sur CCM que le composé **100**, nous avons supposé qu'il s'agissait d'un mélange de composés pour lesquels il manquait un ou plusieurs acétates.

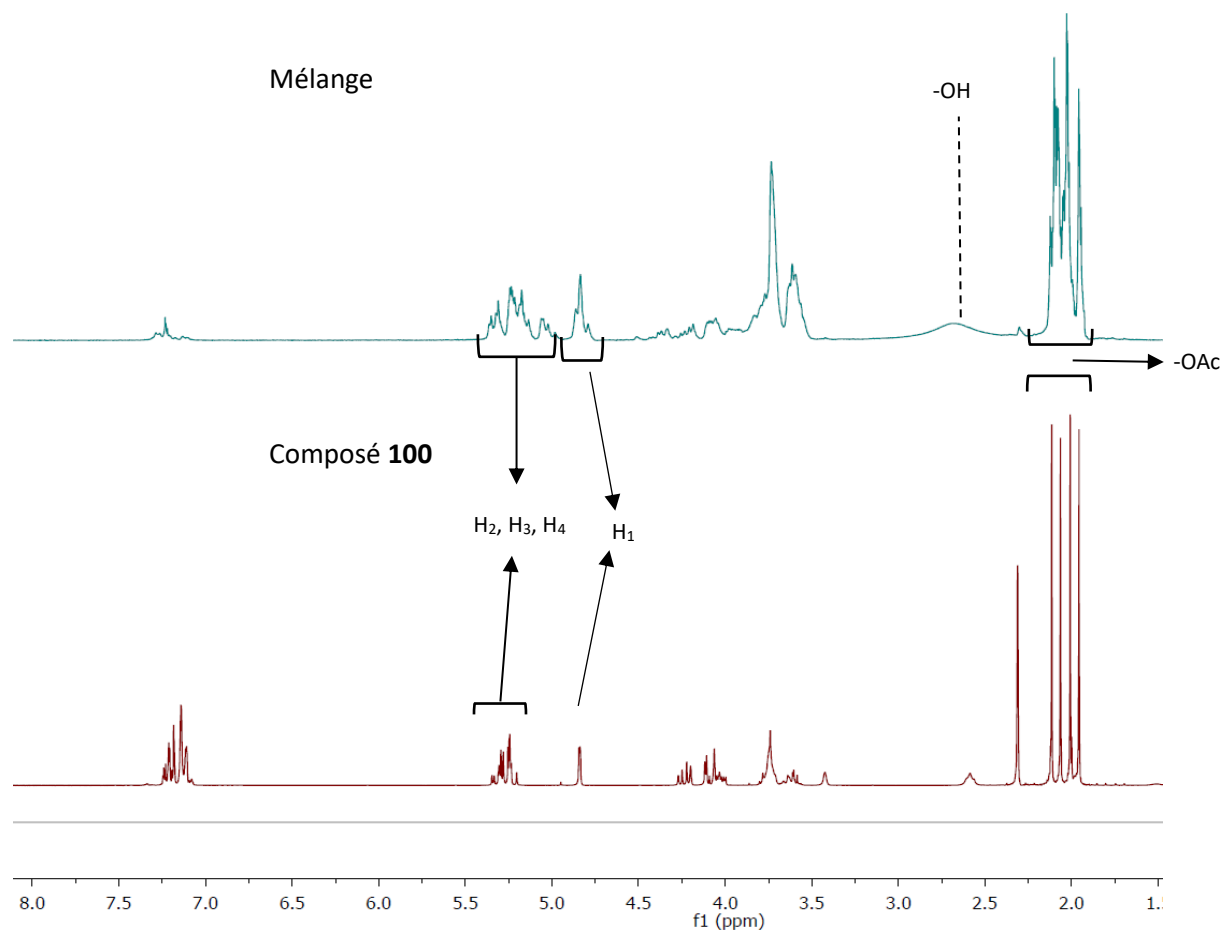


Figure 35: Comparaison des spectres de RMN ^1H entre **100** et le mélange obtenu.

Nous nous sommes alors mis en quête d'un autre groupe protecteur, orthogonal aux acétates et facile à retirer. Notre choix s'est porté sur les groupements silylés et plus particulièrement sur le TBDPS. Cette stratégie de glycosylation avait déjà été appliquée au glucose.¹¹² Nous l'avons donc transposée au mannose. Pour ce faire, il nous fallait l'éthylène glycol mono protégé par le TBDPS. Nous avons décidé de le synthétiser au laboratoire car ce composé était assez onéreux, en reprenant les conditions de la littérature (Schéma 42).¹¹³

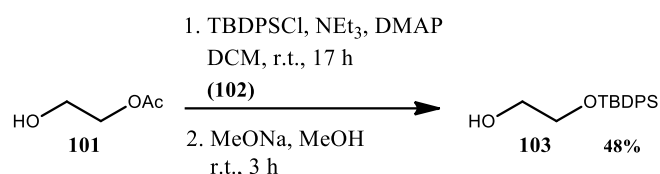


Schéma 42: Synthèse du 2-(tert-butyldiphénylsilyl)oxyéthanol.

La glycosylation se fait à partir du trichloroacétimidate avec le BF₃.OEt₂ comme promoteur dans le DCM anhydre. La réaction est stoppée au bout d'une heure à 0 °C pour donner le produit désiré avec un rendement de 89% après purification. Ensuite, le traitement au TBAF avec un peu d'acide acétique conduit au composé **98** (Schéma 43).

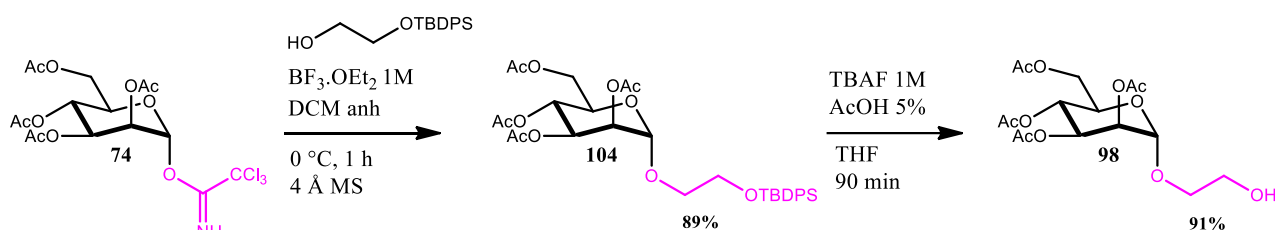


Schéma 43: Obtention de **98** à partir du dérivé silylé.

Pour introduire le carbonate, nous avons synthétisé le carbamate d'imidazole **99**. Durgam *et al.* ont rapporté la synthèse de l'alcool **107** à partir du (2*R*)-3-benzyloxy-1,2-propanediol **105** commercialement disponible.¹¹⁴ Leurs conditions opératoires ont été reprises mis à part le fait que nous avons réalisé la synthèse de Williamson avec l'iodure d'octyle et non pas avec le bromure d'octyle. Ensuite le carbamate d'imidazole a été obtenu par réaction de l'alcool **107** avec le 1,1'-

¹¹² Kuniyoshi H., Nakagawa D., Matsumoto T., Yoshimitsu Y., *WO2016068341A1*, **2016**.

¹¹³ Kuo T.-H., Shieh P.-C., Cheng M.-L., Fu C.-W., *WO2021249364A1*, **2021**.

¹¹⁴ Durgam G. G., Tsukahara R., Makarova N., Walker M. D., Fujiwara Y., Pigg K. R., Baker D. L., Sardar V. M., Parrill A. L., Tigyi G., Miller D. D., *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16 (3), 633–640.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.10.031>.

carbonyldiimidazole (CDI) dans le toluène comme Doz *et al.* l'ont rapporté sur des composés similaires (Schéma 44).¹¹⁵

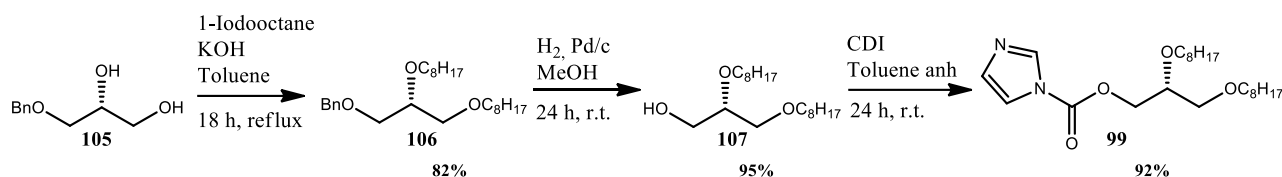


Schéma 44: Synthèse du composé **99**.

Pour finir, le composé **99** est mis en réaction avec le mannose **98** dans le toluène anhydre en présence de DBU pendant 18 h pour donner le composé **97** désiré avec un rendement de 81% par rapport au composé **99** (Schéma 45).

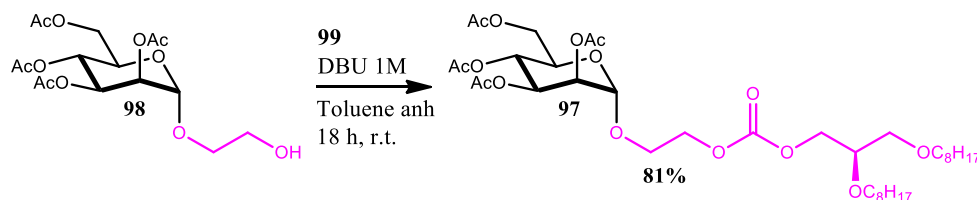


Schéma 45: Insertion du carbonate en aglycone.

II.2.2. Introduction du sulfonamide

Une fois le composé **97** obtenu, notre stratégie a été de désacétyler la position 6 à l'aide du catalyseur à l'étain puis d'introduire les différents groupes.

C'est ce que nous avons tenté de réaliser pour obtenir le composé avec le sulfonamide en position 6. Premièrement, la désacétylation sélective a été réalisée mais le rendement de cette étape était seulement de 25%. Cela s'explique par la coupure de l'aglycone observée. Il s'est avéré que la méthode de déprotection des esters à l'étain est également efficace pour couper le carbonate.

En effet, après purification, un dérivé du dioctyl glycérol qui semblerait être le carbonate de méthyle a été isolé (composé **108**)(Figure 36).

¹¹⁵ Doz E., Rose S., Court N., Front S., Vasseur V., Charron S., Gilleron M., Puzo G., Fremaux I., Delneste Y., Erard F., Ryffel B., Martin O. R., Quesniaux V. F. J., *J. Biol. Chem.*, **2009**, 284 (35), 23187–23196.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.037846>.

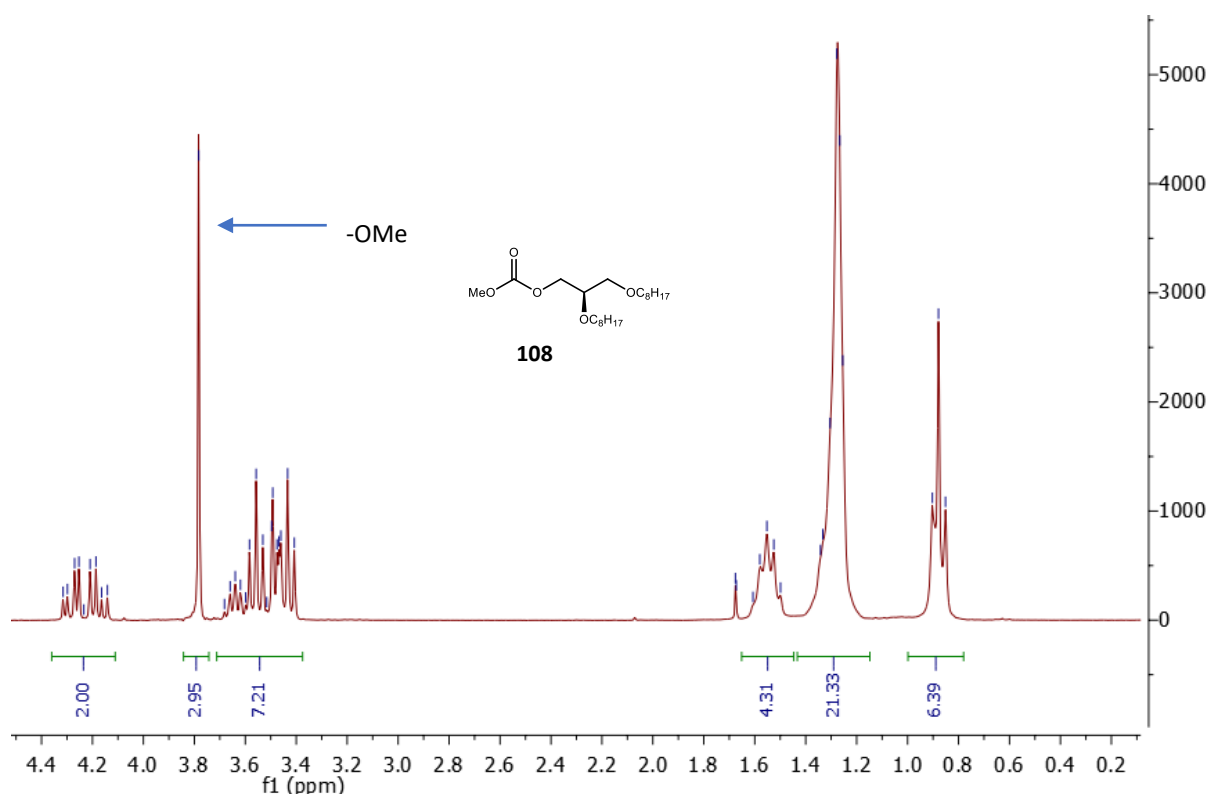


Figure 36: Coupure du carbonate.

Nous avons tout de même poursuivi sur ce composé en introduisant l'azido. Avant de générer l'amine correspondante, il a fallu désacétyler le mannose pour éviter la migration des acétates. Une méthode douce de désacétylation a été essayée avec l'emploi de carbonate de potassium à 0 °C afin d'éviter la réaction du groupement carbonate avec les réactifs nucléophiles utilisés classiquement, tels que le méthanolate de sodium. Le résultat escompté n'a pas été obtenu car le composé désacétylé a été obtenu avec un rendement de 37% (Schéma 46).

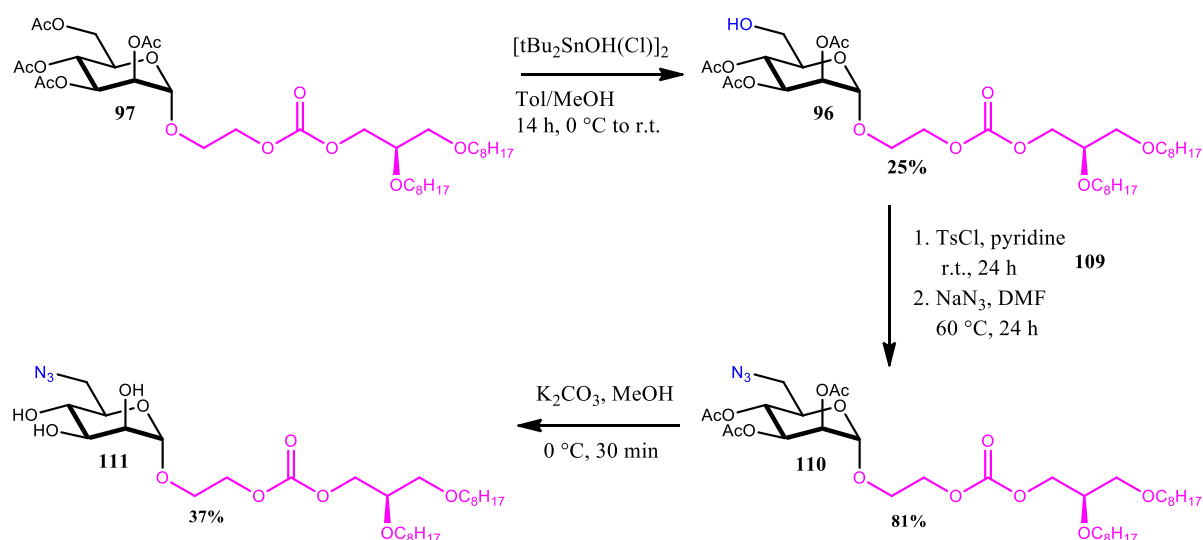


Schéma 46

Comme les deux étapes de déprotection occasionnent une coupure du groupement carbonate et que les rendements sont faibles, nous ne sommes pas allés plus loin avec ce produit car la quantité récupérée était trop faible pour poursuivre. Nous avons cherché une autre solution afin d'obtenir le composé désiré.

Au lieu d'introduire le carbonate au début de la synthèse, nous avons pensé à l'introduire à la fin afin d'éviter la coupure de ce dernier lors des différentes déprotections (*Schéma 47*).

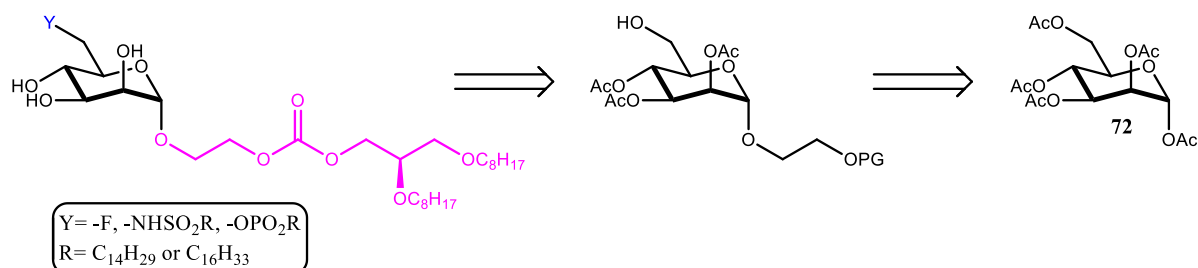


Schéma 47: Analyse rétrosynthétique pour introduire le carbonate en fin de synthèse.

La synthèse a été menée avec les deux groupements protecteurs sur l'éthylène glycol par souci de comparaison, malgré les problèmes rencontrés précédemment avec le benzyle (cf. *Figure 35*). À partir des composés **100** et **104**, la déprotection sélective de la position 6 a été réalisée puis l'azido a été inséré pour donner les composés **116** et **117**. La déprotection des acétates a permis d'obtenir les composés **118** et **119** (*Schéma 48*).

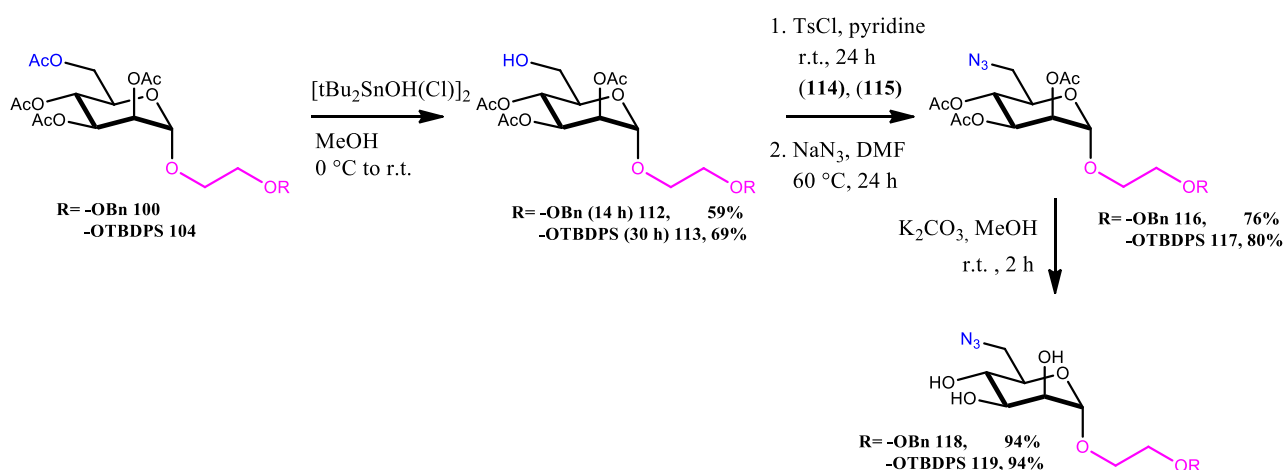


Schéma 48

En partant du composé benzylé **118**, une hydrogénolyse en milieu acide a permis d'obtenir directement le composé **120** après filtration. A cette étape, une coupure de la liaison glycosidique a pu être observée en faible proportion (*Figure 37*).¹¹⁶

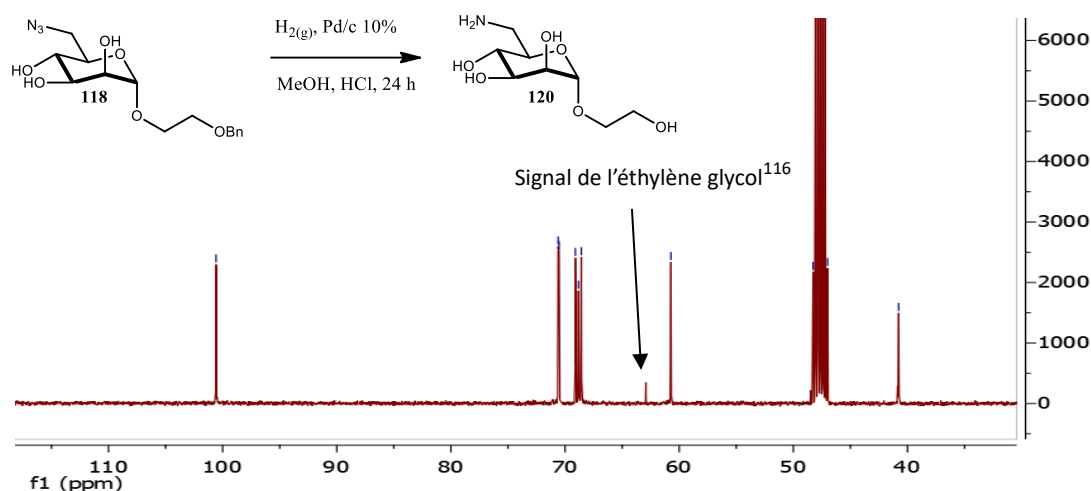


Figure 37: Spectre ^{13}C avec présence d'éthylène glycol.

Ensuite, l'introduction du sulfonamide se fait *via* le chlorure de sulfonyl pour obtenir le composé **123** avec un rendement de 37% sur deux étapes. La synthèse est un peu différente en partant du dérivé silylé. Après la réduction de l'azido en position 6 par hydrogénolyse, le sulfonamide **122** est obtenu par action du chlorure de sulfonyl avec un rendement de 54% sur deux étapes. Ensuite, la déprotection du groupement TBPDS avec le TBAF donne le composé **123** avec un rendement de 53% (*Schéma 49*).

¹¹⁶ Jones I.C., Sharman G.J., Pidgeon J., *Magn. Reson. Chem.*, **2005**, 43, 497-509.
<https://doi.org/10.1002/mrc.1578>

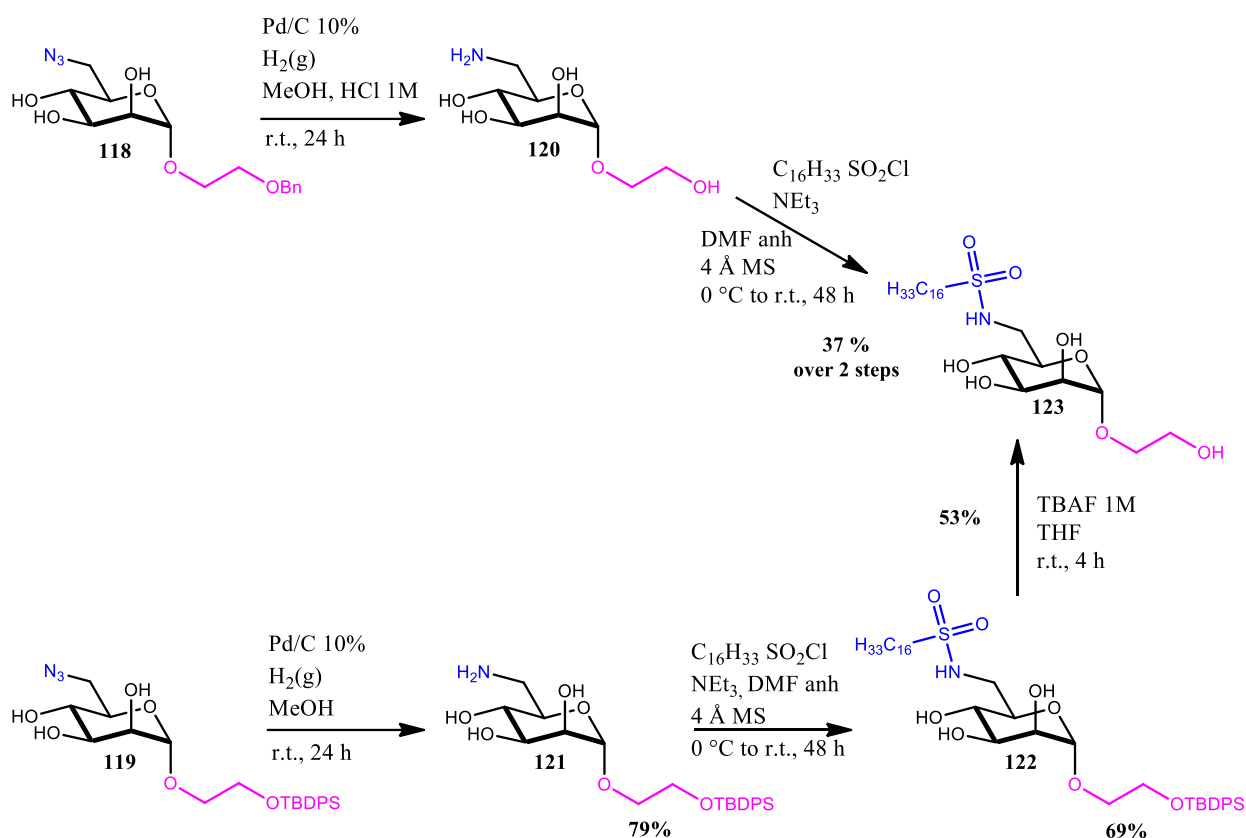


Schéma 49: Introduction du sulfonamide et déprotection de l'aglycone.

Pour finir, ce composé **123** précédemment obtenu est mis en réaction avec le carbamate d'imidazole **99** pour introduire le carbonate désiré. Le composé **124** recherché a été obtenu en faible quantité (5 mg, 4%) et un autre composé dicarbonaté **125** majoritaire (Schéma 50).

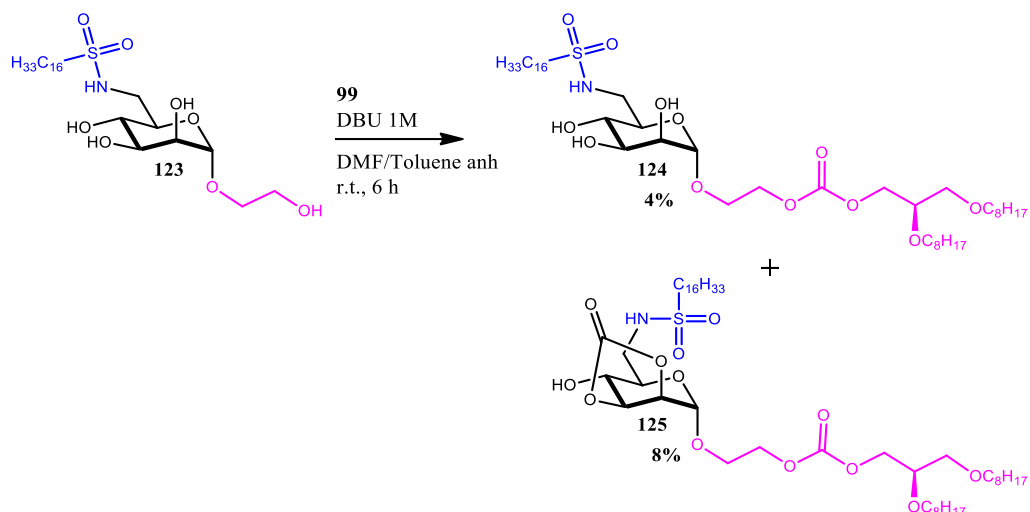


Schéma 50: Introduction du carbonate en fin de synthèse.

Il semblerait qu'introduire le carbonate en fin de synthèse, avec les hydroxyles libres sur le sucre, ne soit pas non plus une bonne stratégie. Les hydroxyles en position 2 et 3 du mannose peuvent réagir avec le carbamate d'imidazole. Dans un premier temps, nous avons essayé de diminuer le nombre

d'équivalents de **99** introduit. Mais un essai en utilisant 0,8 équivalent de **99** n'a pas permis d'observer de conversion.

Nous avons ensuite pensé à protéger les hydroxyles du mannose par des groupements para-méthoxybenzyles (PMB) pour éviter que ces derniers ne réagissent (*Schéma 51*).

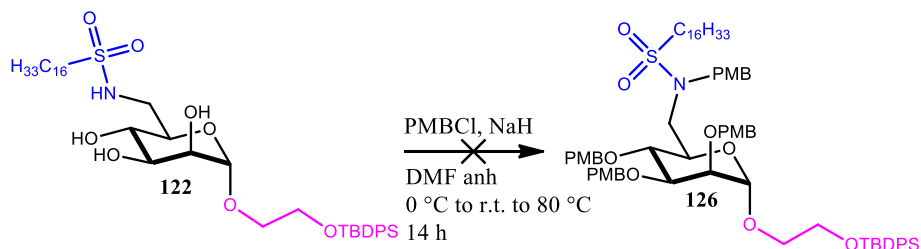


Schéma 51: Protection par des para-méthoxybenzyles.

Cependant, à la suite de cette réaction, l'analyse par CCM a montré l'obtention d'un mélange complexe qui ne nous a pas permis d'identifier les composés présents.

Pour résumer, nous avons essayé d'introduire le carbonate soit au début, soit à la fin de la synthèse, mais les deux stratégies ne se sont pas révélées concluantes. Nous avons alors tenté de l'introduire en milieu de synthèse. Cela permettait de ne pas réaliser la déprotection à l'étain sur le carbonate.

En partant du composé **117**, la déprotection du TBDPS a été réalisée et le carbonate a été introduit pour arriver au composé **110**. Ensuite, les groupements acétates ont été déprotégés en présence de carbonate de potassium dans le méthanol à 0°C pendant 1 heure pour limiter la coupure du carbonate. La réduction de l'azido en amine a alors été effectuée en présence de dihydrogène et d'hydroxyde de palladium sur charbon activé dans le méthanol, puis le sulfonamide a été introduit en position 6. Le rendement sur les deux dernières étapes est de 34% pour le composé en C₁₆ (**124**) et 26% pour le composé en C₁₄ (**129**). Au final, ces composés ont été obtenus au terme d'une synthèse de 11 étapes, avec un rendement global de 4% pour **124** et 3% pour **129** (*Schéma 52*).

Pour résumer, lorsque nous avons tenté d'insérer le carbonate en début de synthèse, nous ne sommes pas parvenus à atteindre le composé final **124**. Nous nous sommes arrêtés au composé **111** qui a été obtenu avec un rendement de 4% au bout de 9 étapes. Lorsque nous avons tenté l'insertion du carbonate en fin de synthèse, nous avons obtenu le composé désiré **124** avec un rendement global de 0,6% au bout de 11 étapes. Finalement, c'est la troisième tentative qui a été la plus prolifique. Lorsque nous avons inséré le carbonate en milieu de synthèse, le composé **124** a été obtenu avec un rendement de 4% au bout de 12 étapes.

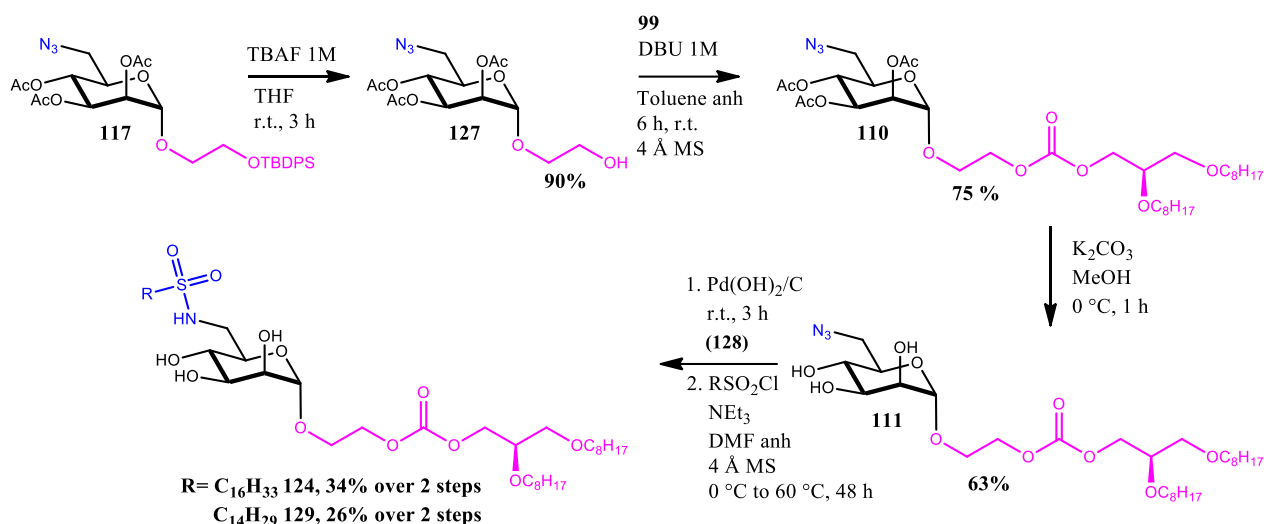


Schéma 52: Insertion du carbonate en milieu de synthèse.

II.2.3. Introduction du fluor

Pour le composé fluoré, nous avons procédé selon le schéma réactionnel ci-dessous. La position 6 du mannose **113** a été fluorée avec le DAST pour obtenir **130**. La déprotection du TBDPS permet d'accéder à **131**, qui est mis en réaction avec **99** pour obtenir le composé carbonaté **132**. Enfin, l'emploi de carbonate de potassium pour déprotéger les acétates permet d'accéder au composé final **133** au bout d'une synthèse de huit étapes avec un rendement global de 7% (Schéma 53).

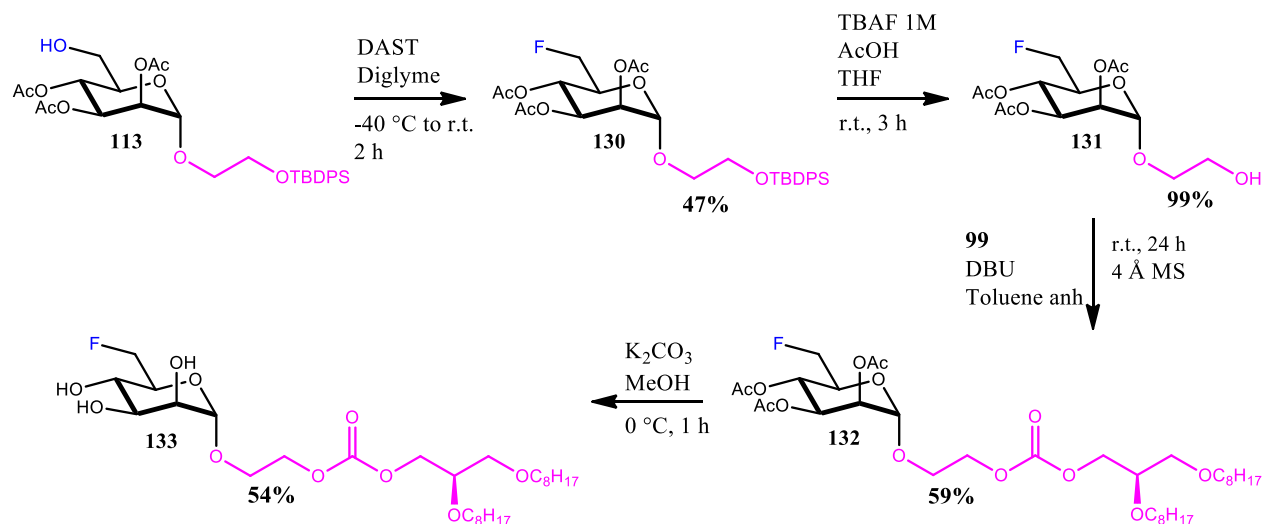


Schéma 53: Synthèse du composé fluoré portant le carbonate.

II.2.4. Introduction du phosphonate

Pour le phosphonate, les composés sont obtenus par réaction du saccharide **113** avec les phosphonochloridates d'éthyles **89** précédemment décrits, ou **135**. Le groupement TBDPS est ensuite déprotégé dans les conditions classiques. Pour la suite, au vu de la fragilité du carbonate, nous avons fait le choix de déprotéger le phosphonate pour générer l'acide monophosphonique d'abord pour ensuite introduire le carbonate. La déprotection du groupement éthyle a été réalisée avec le TMSBr en présence de 2,6-lutidine afin d'opérer en conditions douces et éviter la génération de HBr dans le milieu qui risquerait de désacétyler nos composés (Schéma 54).¹¹⁷

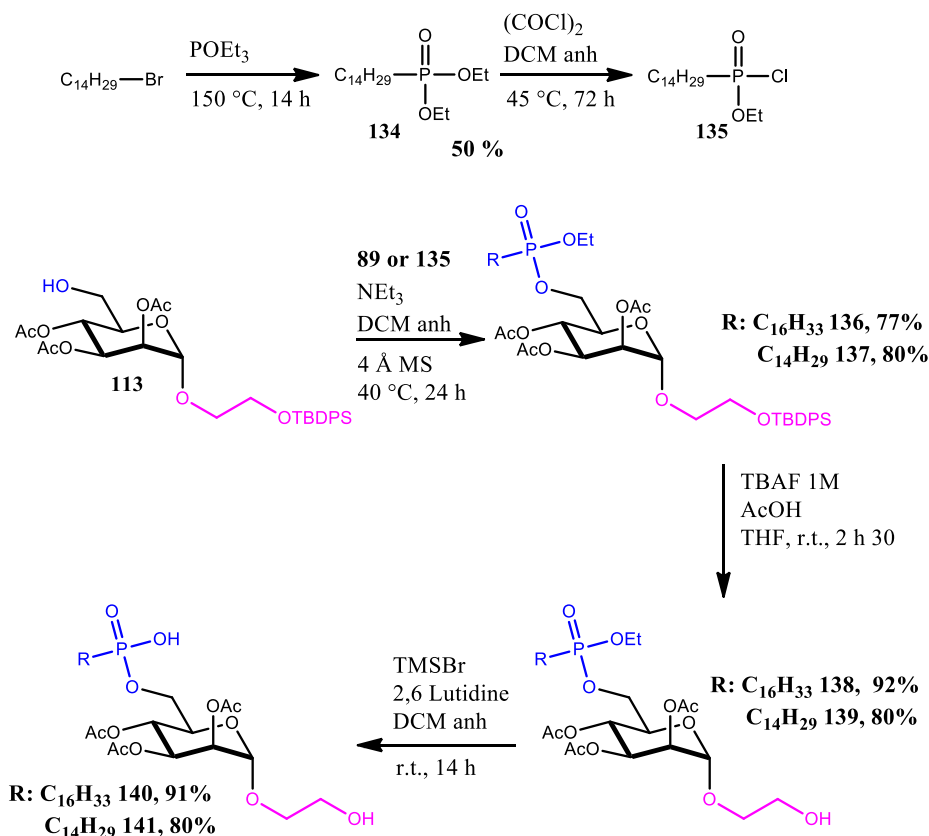


Schéma 54

Une fois les composés **140** et **141** obtenus, le carbonate a été introduit au moyen du carbamate d'imidazole. Malheureusement, le produit obtenu s'est révélé être très difficile à manipuler et à purifier, comme tous les produits sous forme de monoesters de phosphonate comportant les trois chaînes grasses. Nous avons quand même réussi à en isoler une infime quantité et avons pu confirmer

¹¹⁷ Mullins N.D., Maguire N.M., Ford A., Das K., Arnold E., Balzarini J., Maguire A.R., *Org Biomol Chem.*, **2016**, 14(8), 2454-2465. doi: 10.1039/c5ob02507a.

sa présence par HRMS (*Schéma 55*). Ne pouvant obtenir le composé désiré par cette voie de synthèse, nous en avons alors envisagé une autre.

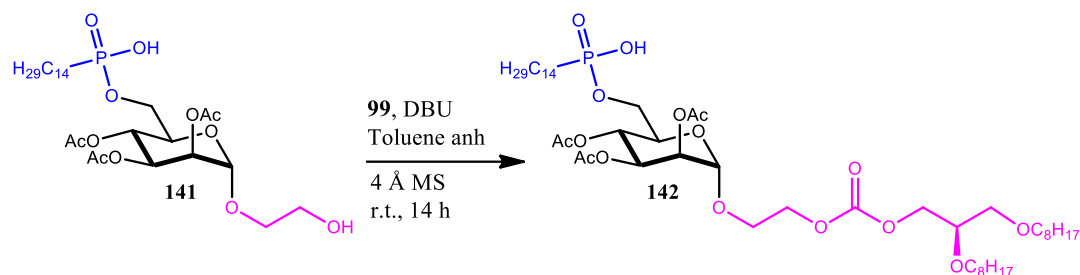


Schéma 55: Composé caractérisé par HRMS.

Comme pour la série octyle, nous avons décidé d'utiliser les phosphonates de benzyles pour lesquels la méthode de déprotection est compatible avec le carbonate contrairement au TMSBr précédemment employé. À partir de **113**, le phosphonate est introduit grâce au phosphonochloridate de benzyle **94** précédemment décrit avec un rendement de 80%. Puis l'alcool portant le groupement silylé est déprotégé pour pouvoir insérer le carbonate et obtenir le composé **145**. Il s'en suit une déprotection des alcools pour générer **146**.

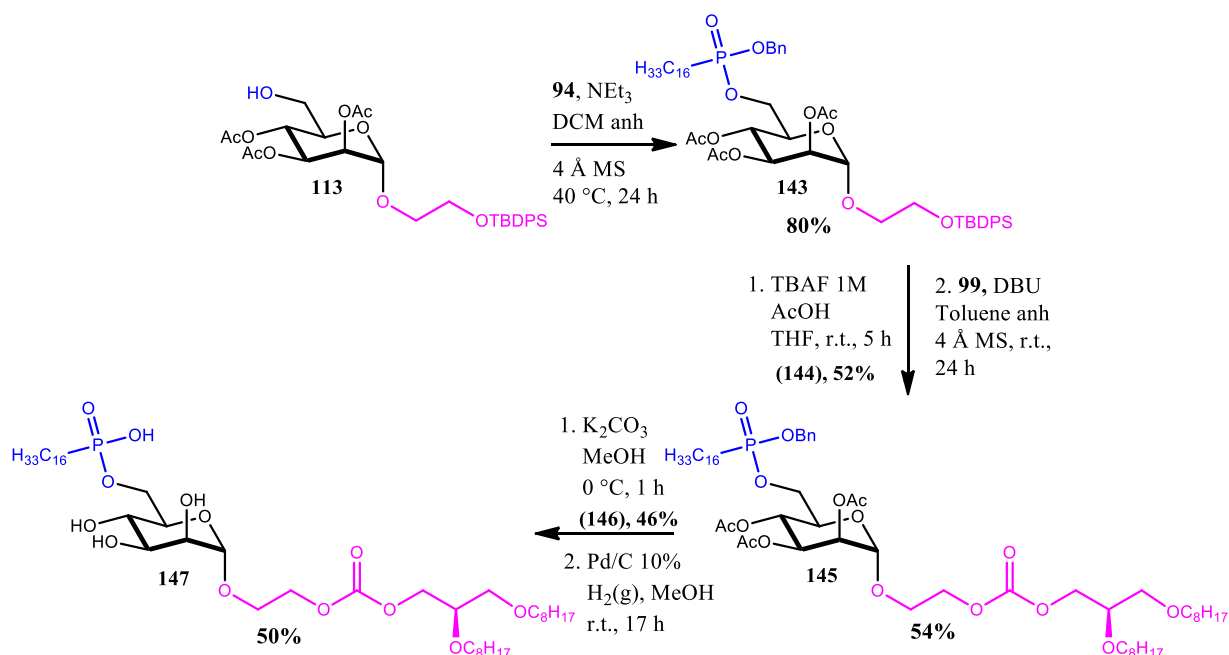


Schéma 56 Synthèse du phosphonate **149**.

Enfin, une hydrogénéolyse est réalisée pour obtenir le monoester de phosphonate **147**. Ce produit final est obtenu après neuf étapes avec un rendement global de 2% (*Schéma 56*).

Pour résumer, quatre composés ont été synthétisés dans la série carbonate. Le composé **133**, portant le fluor, a été obtenu en huit étapes avec un rendement global de 7%. Les composés **124** et **129**, portant les sulfonamides, ont été obtenus en onze étapes avec des rendements respectifs de 4% et 3%. La difficulté majeure pour leur synthèse a été de trouver la bonne stratégie pour l'insertion du carbonate. Le composé **147**, portant le phosphonate, a été obtenu en neuf étapes avec un rendement global de 2%. Les difficultés majeures étaient la réalisation de la liaison C-P et la manipulation des phosphonates.

II.3. SÉRIE CARBAMATE

Dans cette partie, nous allons présenter la synthèse des mannoses comportant le groupe carbamate comme mime du phosphate sur l'aglycone.

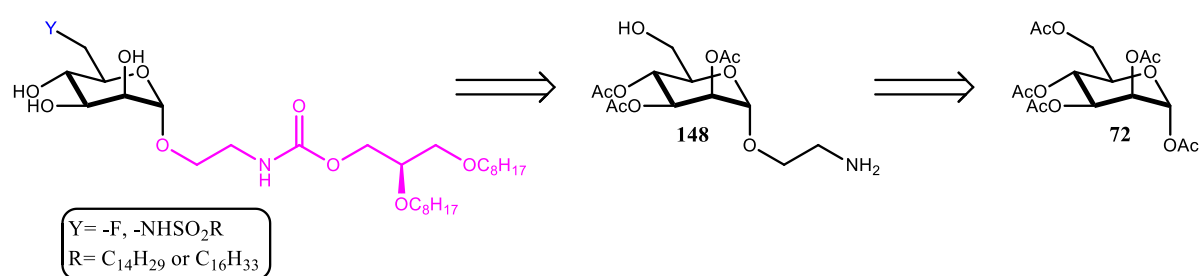


Schéma 57: Analyse rétrosynthétique générale pour la série carbamate.

La stratégie envisagée a été, en partant du mannose peracétylé, de synthétiser le composé **148** avec l'alcool en position 6 du mannose et l'amine primaire sur l'aglycone. Nous comptons sur la différence de réactivité entre l'amine et l'alcool pour pouvoir dans un premier temps introduire le carbamate et ensuite modifier la position 6 du mannose pour y insérer les groupes désirés (Schéma 57).

II.3.1. Introduction de l'amine en aglycone

Afin de synthétiser le composé clé **148** précédemment cité, une glycosylation avec le *N*-(2-hydroxyéthyl)carbamate de benzyle a été envisagée, suivie de la déprotection sélective de la position 6 du mannose et enfin de la déprotection de l'amine par hydrogénolyse pallado-catalysée (Schéma 58).

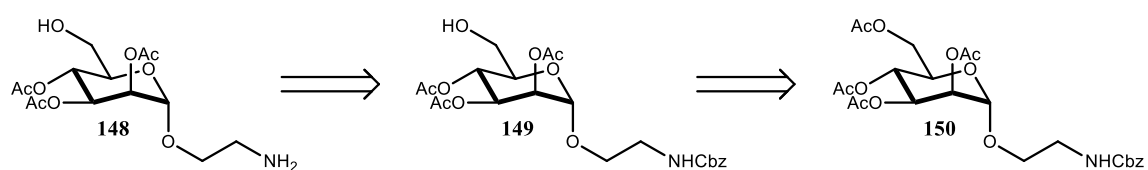


Schéma 58: Analyse rétrosynthétique pour l'obtention du composé **148**.

La synthèse du composé **150** a déjà été publiée dans la littérature. Kang *et al.* ont rapporté la glycosylation directement à partir de l'acétate anomère. Nous avons plutôt opté pour la stratégie de Li *et al.* qui a réalisé la glycosylation à partir du trichloroacétimide.^{118,119} Le composé **150** a été obtenu avec un rendement de 49% contre 62% pour Li. *et al.* Ensuite, la déprotection avec le catalyseur à l'étain a donné le composé **149** avec un rendement de 63%. Une hydrogénation pour générer l'amine libre a ensuite été tentée mais le produit **148** attendu n'a pas été obtenu. Nous avons récupéré ce qui semble être un mélange de produits issus de migrations d'acétates, comme le montre la multitude de signaux dans la zone des 2,0-2,2 ppm du spectre ¹H (Figure 38).

Nous nous sommes donc orientés vers une autre voie en déprotégeant le groupe Cbz en premier mais une nouvelle fois, une migration des groupes acétates peut être postulée par le massif de pics à 2 ppm sur le spectre RMN ¹H (Figure 38, Schéma 59). Bien que ce spectre ait été effectué après une simple filtration, la réaction d'hydrogénation est réputée propre donc l'allure du spectre du bas n'est pas attendue. Ce résultat était surprenant car, bien que sachant à nos dépens en début de projet que la

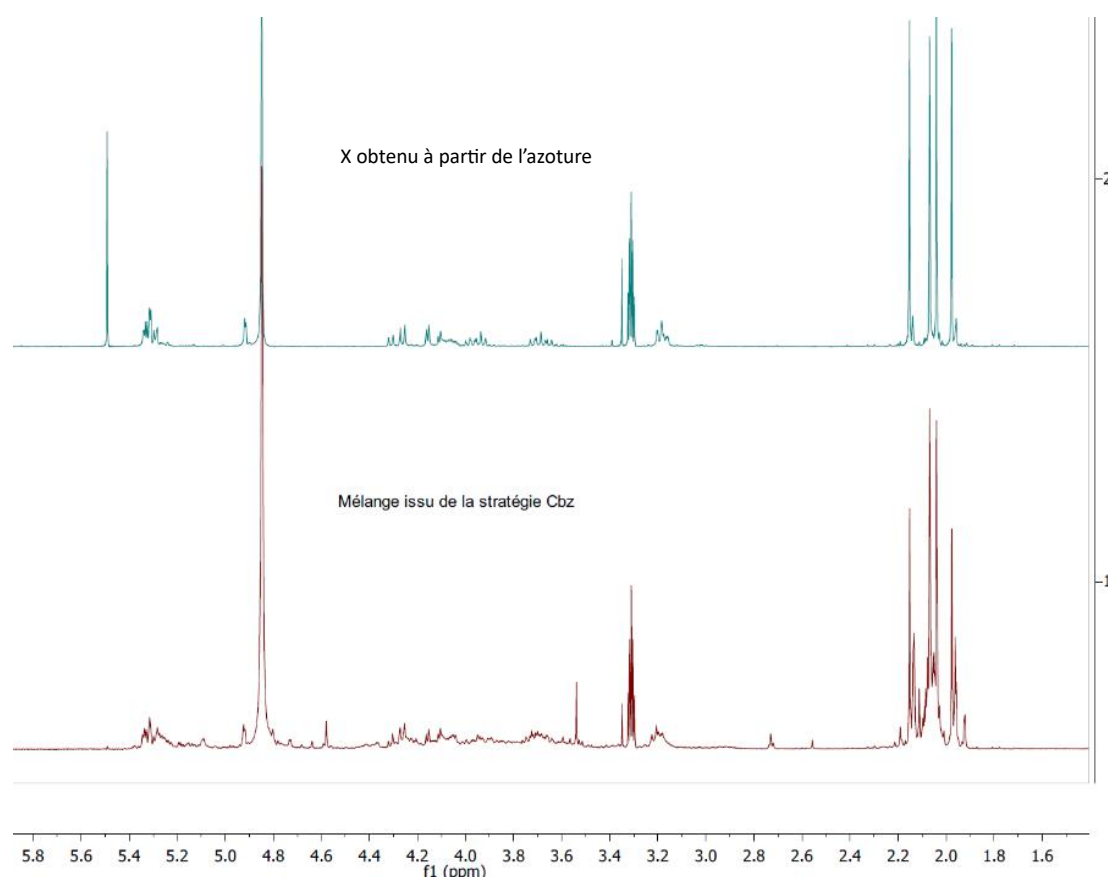


Figure 38 : Différence entre la méthode Cbz et azido.

¹¹⁸ Kang B., Okwieka P., Schöttler S., Winzen S., Langhanki J., Mohr K., Opatz T., Mailänder V., Landfester K., Wurm F. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54 (25), 7436–7440. <https://doi.org/10.1002/anie.201502398>.

¹¹⁹ Li M., Ye W., Fu K., Cui Z., Shi Y., Huang W., Chen W., Hu J., Jiang Z., Zhou W., *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 202, 112509. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112509>.

migration des acétates vers l'amine pouvait arriver, Li *et al.* ont synthétisé le composé **152a** en procédant de cette manière.¹¹⁹

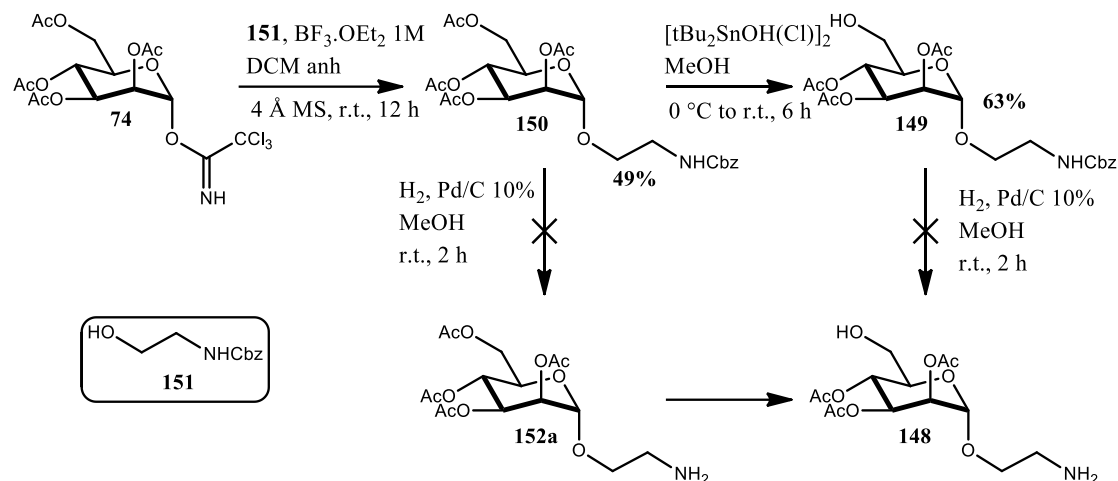


Schéma 59: Essais pour synthétiser **152a** ou **148**.

En regardant dans la littérature, nous nous sommes aperçus que le composé acétylé avec l'amine libre sur l'aglycone **152a** a aussi été synthétisé par Hayes *et al.* à partir de l'azido.¹²⁰ De plus, Chong *et al.* sont parvenus à obtenir un carbamate en aglycone d'un glucose acétylé en position 2 et 3 à partir également de l'azido.¹²¹ Nous avons donc essayé cette méthode.

Comme Hayes *et al.*, le bromoéthyle a été introduit en réalisant une glycosylation avec le 2-bromoéthanol. Contrairement à la littérature qui réalisait la glycosylation directement à partir du mannose peracétylé pour obtenir **153** avec un rendement de 49%, nous avons appliqué notre méthode à partir du trichloroacétimidate et le composé **153** a été obtenu avec un rendement de 86% (65% depuis le pentaacétate). Ensuite, une substitution nucléophile avec l'azoture de sodium a donné **154** et enfin la réduction de l'azoture a permis d'obtenir **152a**. Cette fois-ci, ce composé a pu être isolé, contrairement à la méthode avec le benzyloxycarbonyl (Schéma 60).

¹²⁰ Hayes W., Osborn H. M. I., Osborne S. D., Rastall R. A., Romagnoli B., *Tetrahedron*, **2003**, 59 (40), 7983–7996. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.08.011>.

¹²¹ Chong P. Y., Petillo P. A., *Org. Lett.*, **2000**, 2 (8), 1093–1096. <https://doi.org/10.1021/ol005648v>.

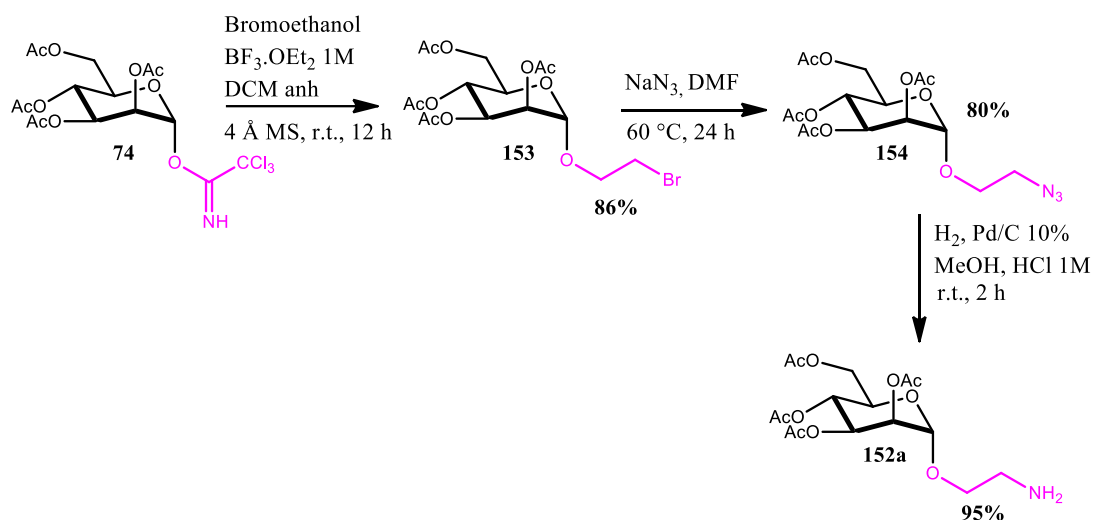


Schéma 60: Synthèse de **152a** à partir de l'azidoéthyle.

II.3.2. Synthèse du carbamate

Nous avons ensuite cherché à introduire le carbamate en réutilisant la même méthode qu'avec le carbonate, c'est-à-dire le carbamate d'imidazole **99** (Schéma 61).

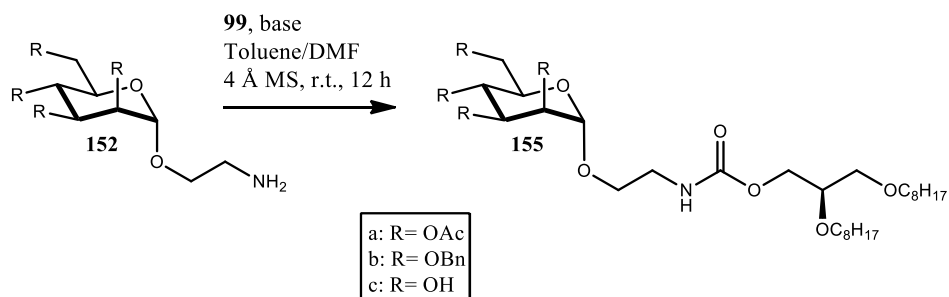


Schéma 61: Introduction du carbamate.

Réactifs	Produits	Bases	Rendements
152a	155a	-	-
152a	155a	NaH 1,1 equiv.	Traces RMN
152a	155a	DBU 0,1 equiv.	< 8 %
152b	155b	DBU 0,1 equiv. 1,1 equiv.	84% 97%
152c	155c	DBU 0,1 equiv.	2 %

Tableau 4: Conditions d'introduction du carbamate.

Lorsque nous avons repris les conditions utilisées pour l'introduction du carbonate, à savoir mettre le sucre **152a** en présence de **99** dans un mélange toluène/DMF avec le DBU, le composé **155a** portant le carbamate a été observé mais pas isolé car il y avait encore la présence du carbamate après purification. Le sucre n'ayant pas réagi a également été récupéré sous la forme d'un mélange ayant subi une migration d'acétates. Nous avons alors réessayé cette réaction sans ajouter de base en espérant que l'amine soit assez nucléophile pour s'additionner sur le carbamate d'imidazole mais aucune conversion n'a été observée. Une base plus forte non nucléophile a été essayée pour déprotoner l'amine sans toucher aux acétates. Cependant, aucune conversion satisfaisante n'a été observée avec l'utilisation de NaH.

De ce constat, nous avons alors essayé de réaliser cette synthèse sans groupements protecteurs sur le sucre, ce qui nous permettait de nous affranchir de cette migration. Cependant, le produit désiré **155c** n'a été isolé qu'à hauteur de 2% avec cette stratégie. Il est possible qu'un composé avec un carbonate cyclique soit obtenu comme nous l'avions déjà observé dans le cadre de la synthèse du composé avec le carbonate en aglycone, mais il n'a pas été isolé cette fois-ci. Finalement nous avons opté pour l'utilisation d'éthers de benzyles pour protéger les alcools, ce qui a eu pour effet d'augmenter considérablement le rendement de la réaction pour introduire le carbamate (90%). Ce résultat montre bien la nécessité de protéger les alcools du sucre pour réaliser une telle réaction et que le groupement acétate n'est pas adapté car il migre vers l'amine très favorablement (*Tableau 4*).

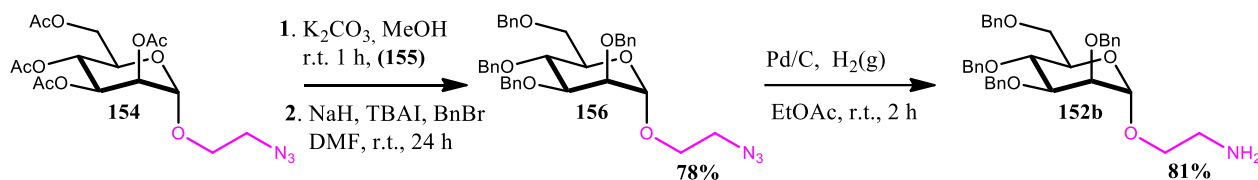


Schéma 62: Obtention de **152b**.

Pour obtenir le composé **152b**, deux conditions différentes ont été testées pour générer l'amine à partir de l'azido. Tout d'abord, une réduction de l'azido dans les conditions de Staudinger avec la triphénylphosphine dans le THF a été testée. La réaction a donné le composé **152b** avec un rendement de 79% au bout de 12 h. Le seul bémol de cette réaction est qu'elle génère de l'oxyde de triphénylphosphine qui est très difficile à séparer même sur colonne chromatographique. Nous avons donc tenté d'utiliser l'hydrogénolyse malgré la présence des benzyles. En effet, nous avons pensé que la vitesse de réduction de l'azido en amine serait plus rapide que l'hydrogénolyse des benzyles. De plus, une fois l'amine générée, elle empoisonnerait le palladium le rendant moins actif et donc les benzyles

seraient moins susceptibles d'être coupés. Cette stratégie a finalement été payante puisqu'elle nous a permis d'obtenir le composé **152b** pur après une simple filtration (Schéma 62, Tableau 5).

Méthode	Conditions	Temps [h]	Rendement[%]
Staudinger	PPh ₃ , THF	12	79
Hydrogénation	Pd/C 10% , H ₂ , EtOAc	0,5	51
		2	81

Tableau 5

II.3.3. Introduction du sulfonamide en position 6

À partir de **155b**, une hydrogénolyse en présence d'hydroxyde de palladium a été réalisée pour déprotéger les éthers de benzyles. Après filtration, le produit récupéré est directement engagé en réaction avec du chlorure de tosylo dans la pyridine. La réaction est réalisée à 0 °C et le temps de réaction est contrôlé par CCM pour éviter la tosylation sur d'autres alcools. Lors du premier essai, un rendement de 72% a été obtenu. Malheureusement, lorsque cette étape de tosylation sélective a été répétée, nous nous sommes aperçus que ce protocole n'était pas reproductible. En effet, l'apparition de produits polytosylés avant même que le substrat de départ ne soit entièrement consommé a été observé par CCM. Lors de ce second essai, un faible rendement de 30% a été obtenu (Schéma 63).

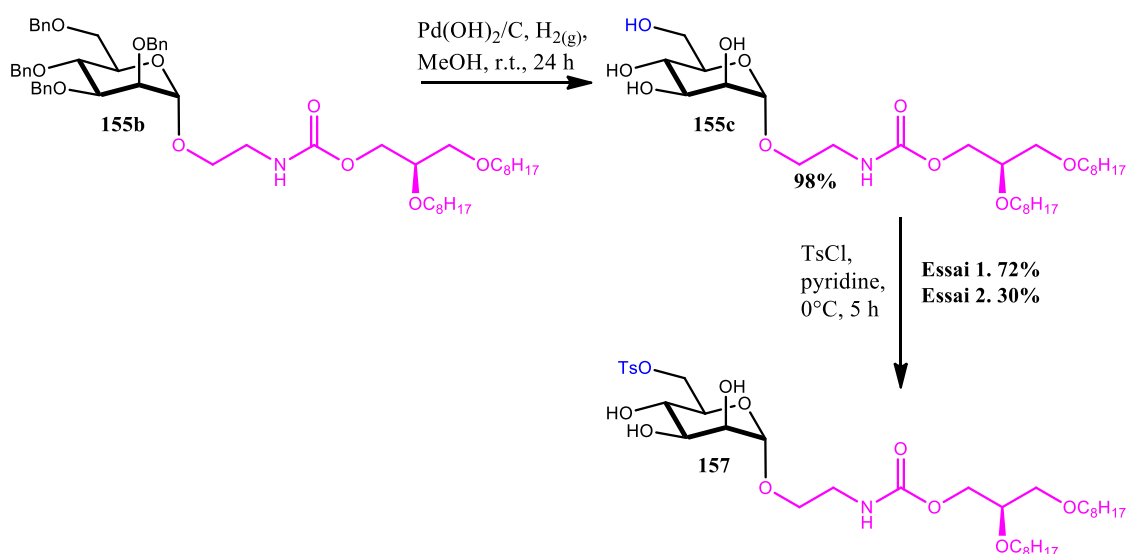


Schéma 63: Synthèse de **157**.

C'est pourquoi nous avons tenté d'accéder sélectivement à la position 6 en la protégeant par un TBDPS.

Puis, les autres alcools ont été acétylés pour ensuite déprotéger le groupement silylé. Le composé désiré n'a été obtenu qu'avec un rendement de 28%, puisque nous avons de nouveau été confronté à un problème de migration d'acétates (*Schéma 64*).

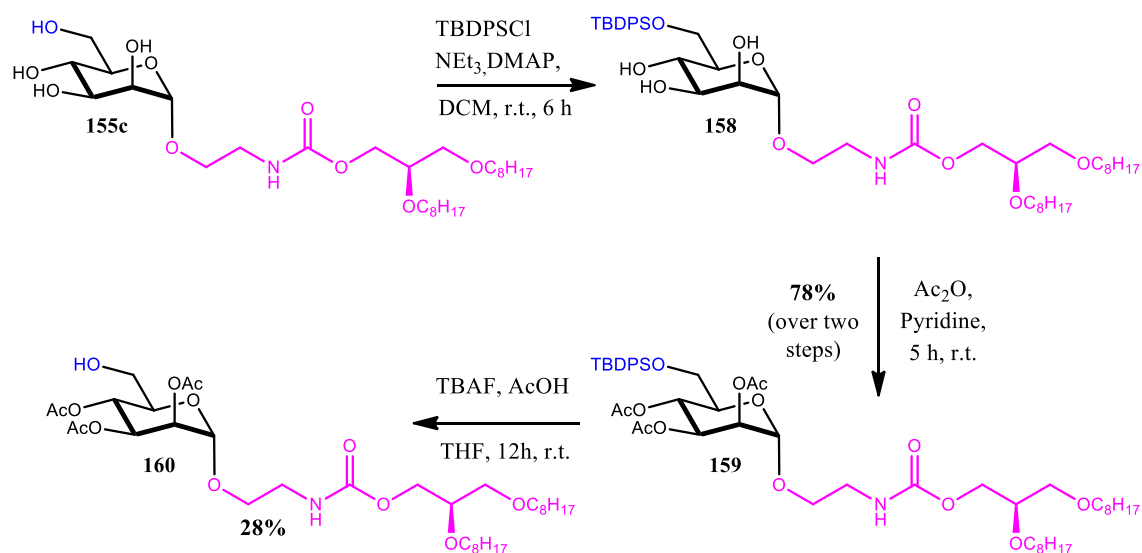


Schéma 64

Cependant, comme une quantité de matière suffisante du produit tosylé **157** a été isolée (*Schéma 63*), la synthèse a été poursuivie à partir de ce composé pour obtenir les composés finaux **163** et **164**.

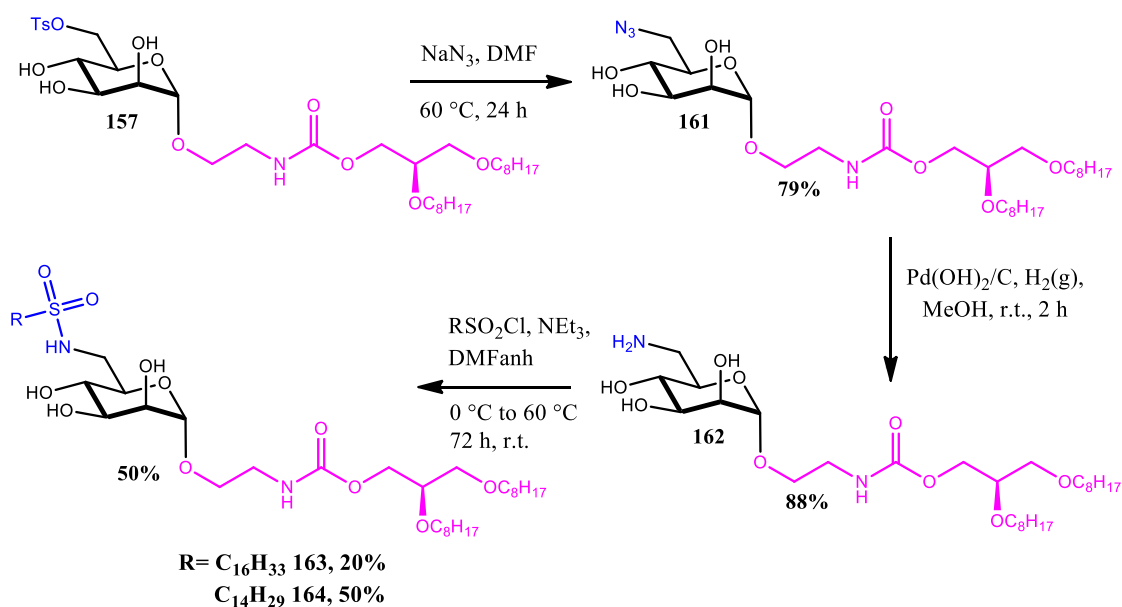


Schéma 65: Synthèse du sulfonamide en série carbamate.

A partir du composé **157**, l'azido a été mis en place par substitution nucléophile avec l'azoture de sodium pour donner le composé **161** avec un rendement de 79%. Ensuite, une hydrogénolyse du groupement azido a permis d'accéder à l'amine **162**. Enfin, après une simple filtration, cette dernière a été mise en réaction avec les chlorures de sulfonyles correspondants pour obtenir les composés **164** avec 50% de rendement et **163** avec 20% de rendement (Schéma 65).

La synthèse de ces composés comporte treize étapes. Nous avons obtenu en treize étapes avec un rendement global de 8% pour **164** et 3% pour **163**.

II.3.4. Introduction du fluor

À partir de **154**, une déprotection sélective à l'aide du catalyseur à l'étain a permis d'obtenir l'alcool libre en position 6 (**165**). Celui-ci a ensuite subi une fluoration au DAST pour générer **166** avec un rendement de 58%. Enfin, les alcools sont déprotégés avec le carbonate de potassium dans le méthanol, puis reprotégés avec des groupements benzyles, conformément à la stratégie développée pour le sulfonamide (Schéma 66).

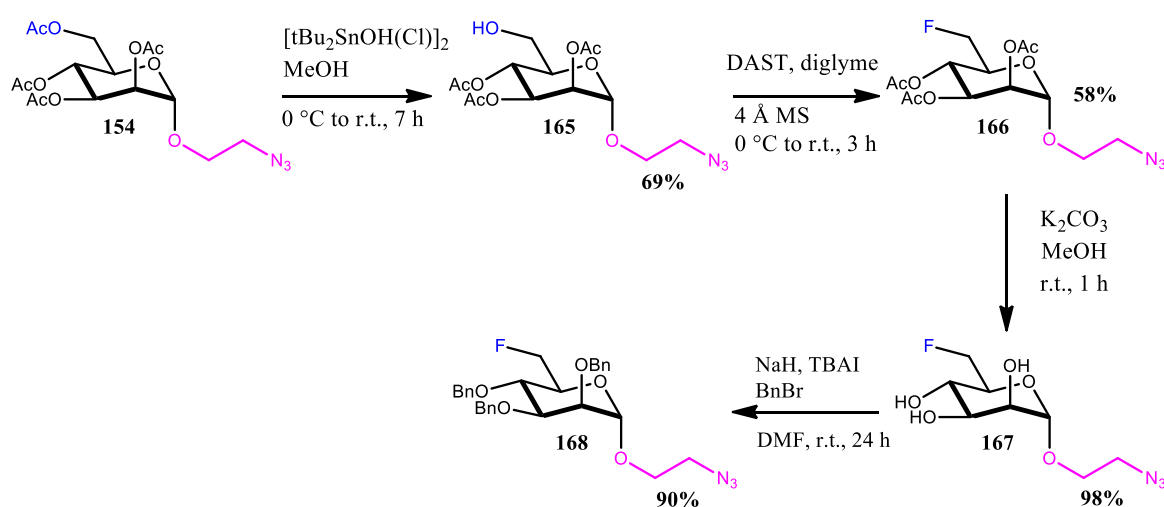


Schéma 66

Une fois le composé **168** obtenu, une hydrogénolyse a permis de générer l'amine **169**. Ensuite, le carbamate a été mis en place selon les conditions développées précédemment et les éthers de benzyles ont été coupés par hydrogénolyse pour fournir le composé final **171**. Ce composé a été obtenu avec un rendement global de 10% sur onze étapes (Schéma 67).

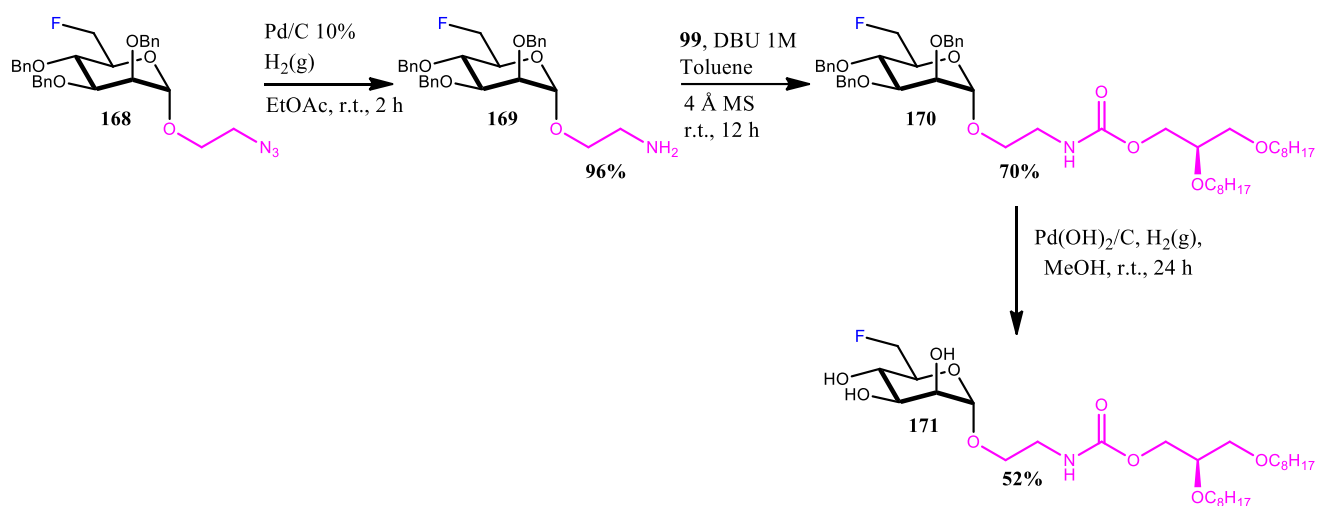


Schéma 67: Synthèse du composé fluoré **171**.

Pour résumer, trois composés ont été synthétisés dans la série carbamate. Les composés **163** et **164**, portant les sulfonamides, ont été obtenus en treize étapes avec des rendements respectifs de 3% et 8%. Le composé **171**, portant le fluor, a été obtenu en onze étapes avec un rendement global de 7%. La difficulté majeure de cette série a été l'insertion du carbamate dans des conditions optimales.

II.4. SÉRIE PHOSPHONATE

Dans cette partie, nous allons présenter la synthèse des mannoses comportant le groupe phosphonate comme mime du phosphate sur l'aglycone.

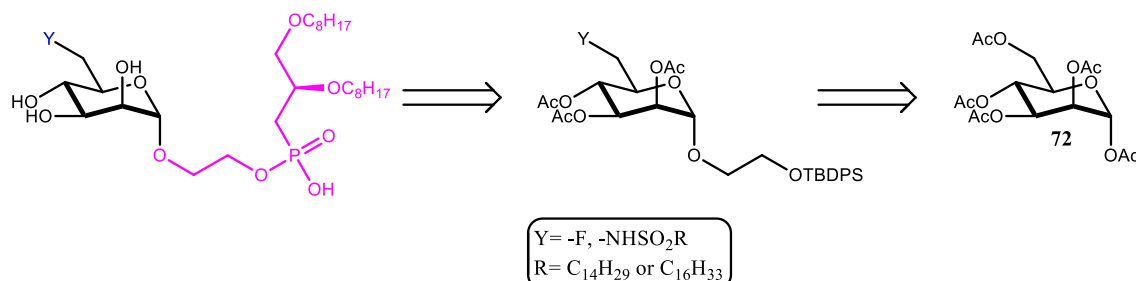


Schéma 68: Analyse rétro synthétique globale pour la série phosphonate.

L'idée a été d'introduire le phosphonate sur un mannose déjà travaillé pour éviter toute déconvenue possible lors de l'accès à la position 6-OH. Comme il a déjà été très difficile d'obtenir les phosphonates précédemment décrits, notamment en raison de la difficulté à les purifier et à les déprotéger, nous avons opté pour une introduction tardive dans la synthèse. De plus, nous avons voulu réutiliser les composés **127** et **131** déjà obtenus dans la série carbonate pour introduire le phosphonate. La mise en place du sulfonamide ou du fluor, suivie de la déprotection du groupement silylé devrait mener aux composés phosphonates. La déprotection des acétates et du groupe éthyle porté par le phosphonate conduira aux composés finaux acide monophosphonique (Schéma 68).

Pour ce qui est de la synthèse du phosphonochloridate **172** qui va servir à introduire le phosphonate, nous avons voulu suivre la démarche de Yadav *et al.* et réaliser une étherification de Williamson quand eux réalisent une estérification de Steglich (Schéma 69).¹²²

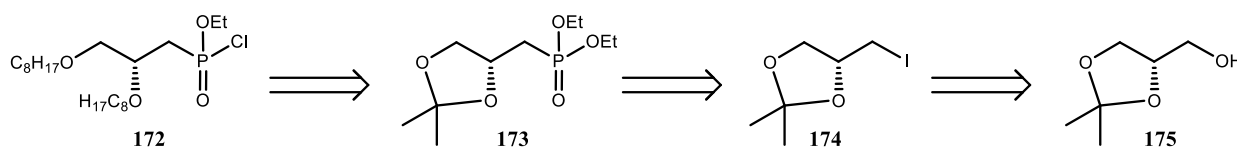


Schéma 69: Analyse rétrosynthétique du phosphonochloridate.

¹²² Yadav M., Raghupathy R., Saikam V., Dara S., Singh P. P., Sawant S. D., Mayor S., Vishwakarma R. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12 (7), 1163–1172. <https://doi.org/10.1039/c3ob42116c>.

II.4.1. Synthèse du phosphonochloridate

En suivant la méthodologie de Yadav *et al.*, l'iode est introduit sur le (S)-(+)-1,2-*O*-isopropylidèneglycérol en utilisant les conditions de Garegg-Samuelsson pour obtenir **174**.¹²³ Ensuite, une réaction de Michaelis-Arbuzov a été effectuée pour obtenir le phosphonate **173** et une déprotection de l'acétal pour arriver au diol **176**.¹²² Après cela, nous avons tenté d'introduire les deux fonctions éthers en utilisant la synthèse de Williamson déjà rencontrée dans ce manuscrit, mais un mélange de composés dont le phosphonate de dioctyle **177** issu de la transestérification des deux éthyles a été identifié par RMN sans obtenir le composé souhaité. Une synthèse de Williamson en plaçant le diol dans le DMF en présence de NaH et du iodooctane a été essayée mais sans succès (Schéma 70).

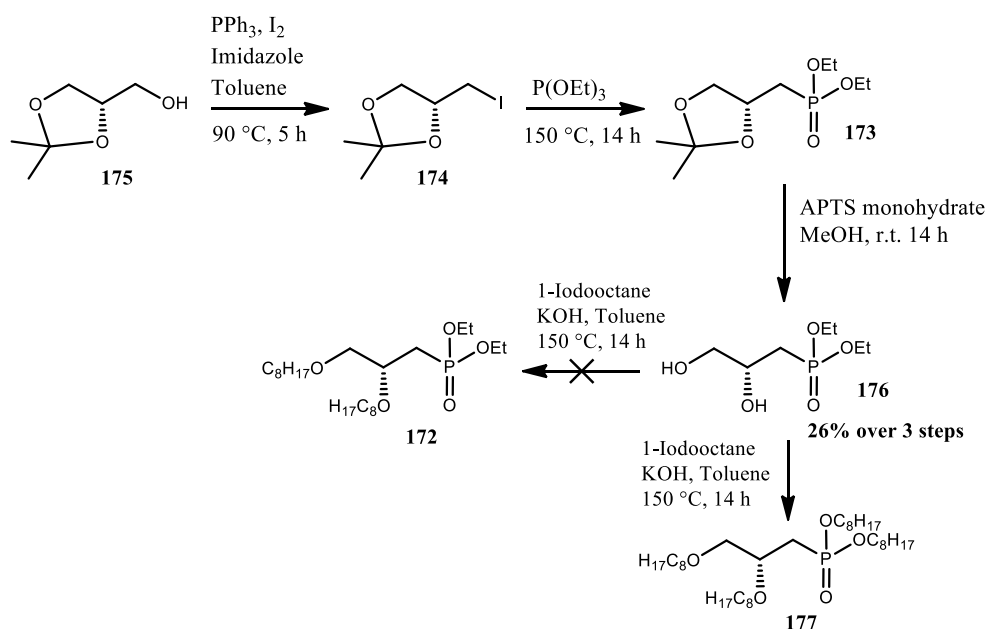


Schéma 70

Nous sommes donc repartis du composé **107** obtenu précédemment à partir du (2*R*)-3-benzyloxy-1,2-propanediol, sur lequel nous avons réalisé une réaction de Garegg qui nous a permis d'obtenir le composé **178** avec un rendement de 83%. Ensuite, le composé **172** a été obtenu en réalisant une réaction de Michaelis-Arbuzov, conduisant au phosphonate avec un rendement global de 57% sur quatre étapes à partir du propanediol protégé. Enfin, le phosphonochloridate **179** a été généré par action du chlorure d'oxalyle dans le DCM pendant 48h. Il sera ensuite directement engagé après évaporation du milieu sans aucune autre manipulation nécessaire (Schéma 71).

¹²³ Garegg P. J., Samuelsson B., *J Chem Soc, Chem Commun.*, **1979**, 978–980.

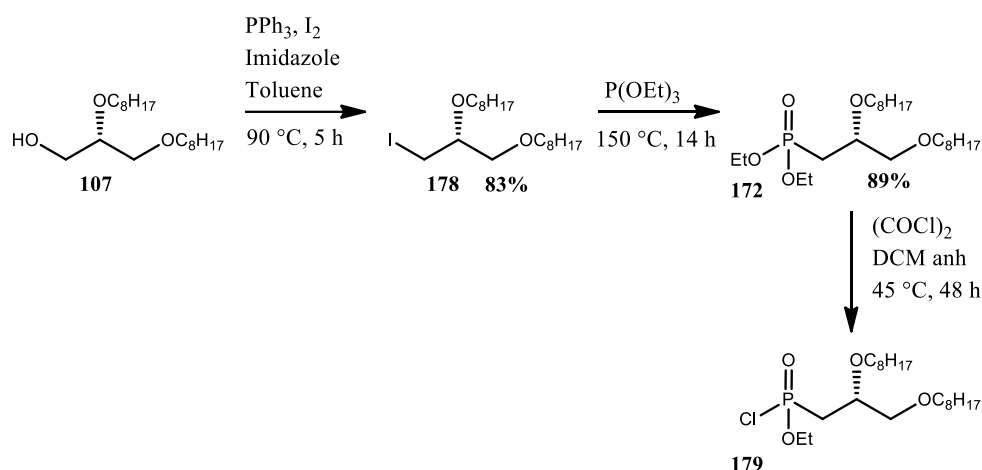


Schéma 71: Synthèse du phosphonochloridate **179**.

II.4.2. Synthèse du composé fluoré

Pour réaliser la synthèse du composé fluoré, nous sommes partis du composé **130** préalablement présenté. Après déprotection du TBDPS avec le TBAF, l'alcool **131** a été mis en réaction avec le phosphonochloridate **179** pour conduire au phosphonate **180**. Une déprotection des alcools avec le carbonate de potassium dans le méthanol a conduit sans difficulté au composé **181**. Enfin, la dernière étape consistait à déprotéger le phosphonate grâce à la méthode de McKenna pour accéder au composé final **182a**. Cependant, le produit **182a** recherché n'a pas été récupéré seul, mais un mélange de composés peu solubles dans les solvants organiques usuels ou bien même dans l'eau a été obtenu. Seul un mélange éthanol, HCl 2M (95/5) semblait solubiliser partiellement ce mélange. Ce mélange a été séparé par chromatographie en phase inverse ce qui a permis d'obtenir trois fractions et pour chacune d'elle, nous avons identifié par RMN et HRMS trois composés majoritaires. Le composé attendu est bien présent mais il est également obtenu une fraction contenant l'aglycone seul (**182b**) et, plus surprenant encore, une fraction contenant l'aglycone seul non déprotégé (**182c**). Cela suggère donc que la cinétique de la coupure de la liaison glycosidique est plus élevée que la cinétique de la réaction de déprotection du phosphonate (Schéma 72).

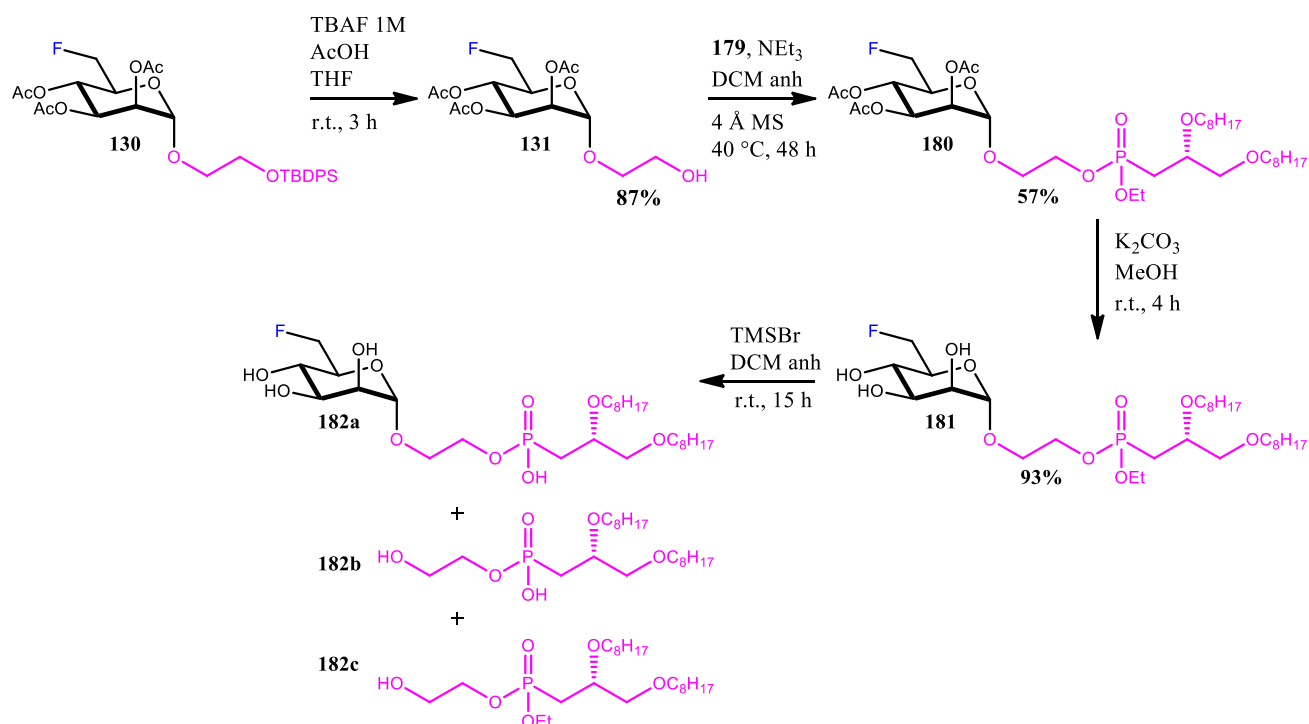


Schéma 72: Tentative d'accès au composé final **182a** avec le phosphonate d'éthyle.

N'ayant obtenu qu'une très faible quantité de produit impur, nous avons essayé de déprotéger à nouveau le composé **181** avec le TMSBr mais cette fois-ci en présence de 2,6-lutidine pour éviter la formation d'acide bromique dans le milieu. Cependant, nous n'avons pas pu isoler de produit suite à cette tentative en raison d'un mélange trop complexe à séparer.

Nous avons alors tenté d'utiliser le phosphonate de benzyle, dont la déprotection est plus propre qu'avec l'emploi de TMSBr, pour atteindre notre objectif. L'obtention du phosphonochloridate correspondant a été réalisée de la façon suivante : l'acide phosphonique **183** a été obtenu à partir du phosphonate de diéthyle par action du TMSBr dans le DCM anhydre. Après évaporation du mélange, l'acide **183** a été mis en réaction dans le DCM anhydre en présence de chlorure d'oxalyle et d'une quantité catalytique de DMF qui sert à générer le réactif de Vilsmeier, pour obtenir le dichlorure d'acide phosphonique **184**. Le milieu réactionnel a ensuite été évaporé et le composé **184** a été placé dans le THF anhydre à -21 °C en présence d'alcool benzylique et de pyridine pour donner le phosphonate de dibenzyle avec un rendement sur trois étapes de 50%. Le phosphonochloridate correspondant a ensuite été généré par action du chlorure d'oxalyle dans le DCM anhydre pendant 48 h. Le composé **186** a ensuite été directement engagé après évaporation du milieu réactionnel (Schéma 73).

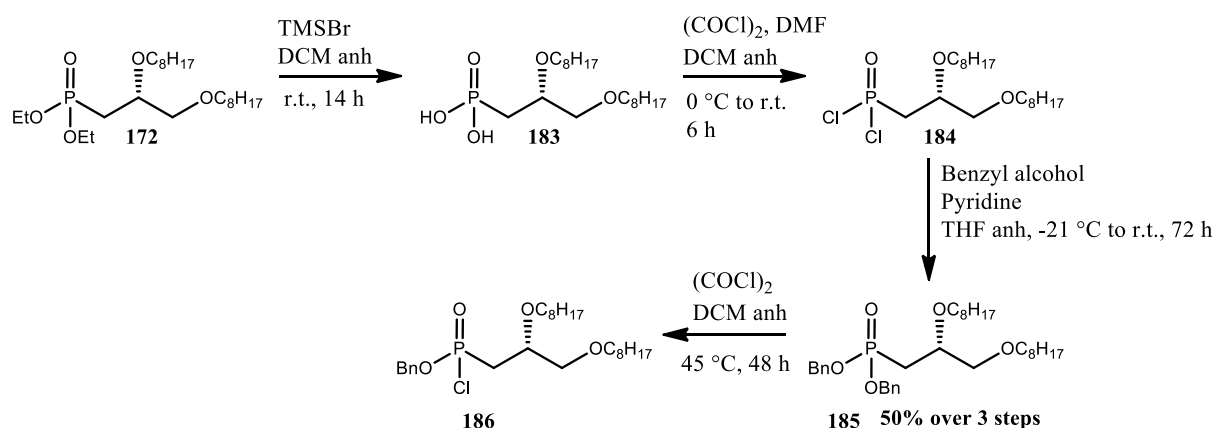


Schéma 73: Synthèse du phosphonochloridate **186**.

Le phosphonochloridate **186** a donc été mis en réaction avec le composé **131** pour obtenir le phosphonate **187**. Puis, comme nous l'avons fait précédemment (cf. *Schéma*), nous avons déprotégé les acétates en présence de carbonate de potassium dans le méthanol. À notre grande surprise, nous n'avons pas obtenu le composé attendu mais plutôt un mélange qui, après purification, a donné en majorité le sucre **188**, le reste étant un mélange de sucres portant le phosphonate de benzyle partiellement déprotégé. Cela montre que le phosphonate ne se comporte pas de la même manière selon qu'il est protégé par un groupement éthyle ou benzyle. Lorsque celui-ci porte le benzyle, il semble être sensible aux conditions basiques (*Schéma* 74).

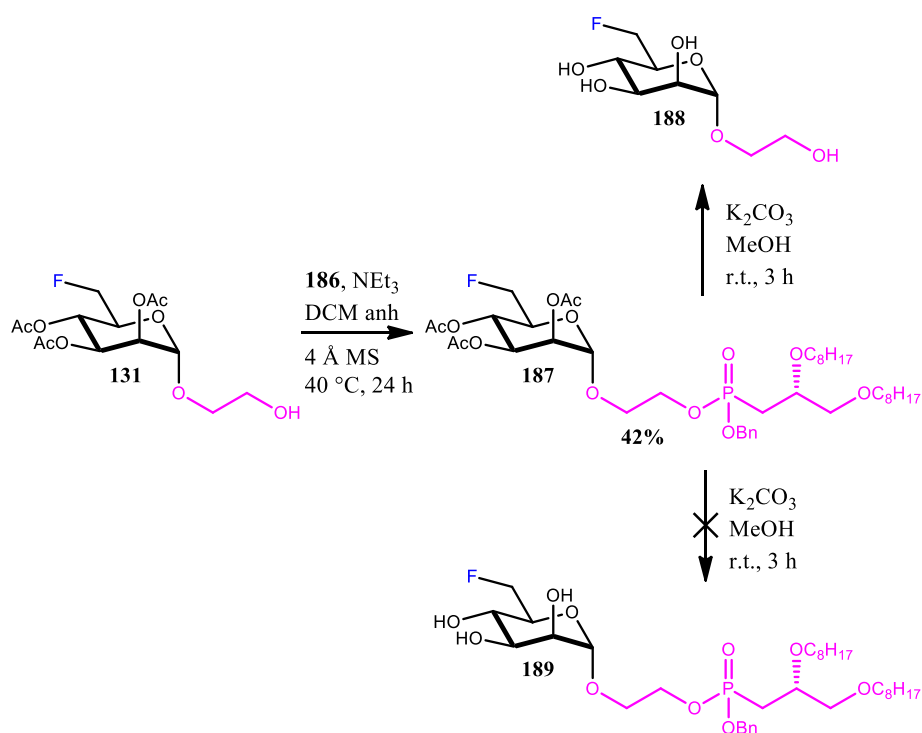


Schéma 74

Nous avons alors changé l'ordre des déprotections en réalisant en premier l'hydrogénolyse du benzyle pour obtenir le composé **190**. Puis, la déprotection des acétates avec la méthode de Zemplén a été réalisée pour obtenir le composé final **182a**. Nous ne pouvons pas utiliser la méthode avec le K_2CO_3 catalytique lorsque nous sommes en présence de l'acide monophosphonique car le proton acide consomme le carbonate et nous avons observé que cela donne lieu à des déprotections non complètes. On emploie donc dans ce cas un excès d'une base plus forte comme le méthanolate de sodium (*Schéma 75*).

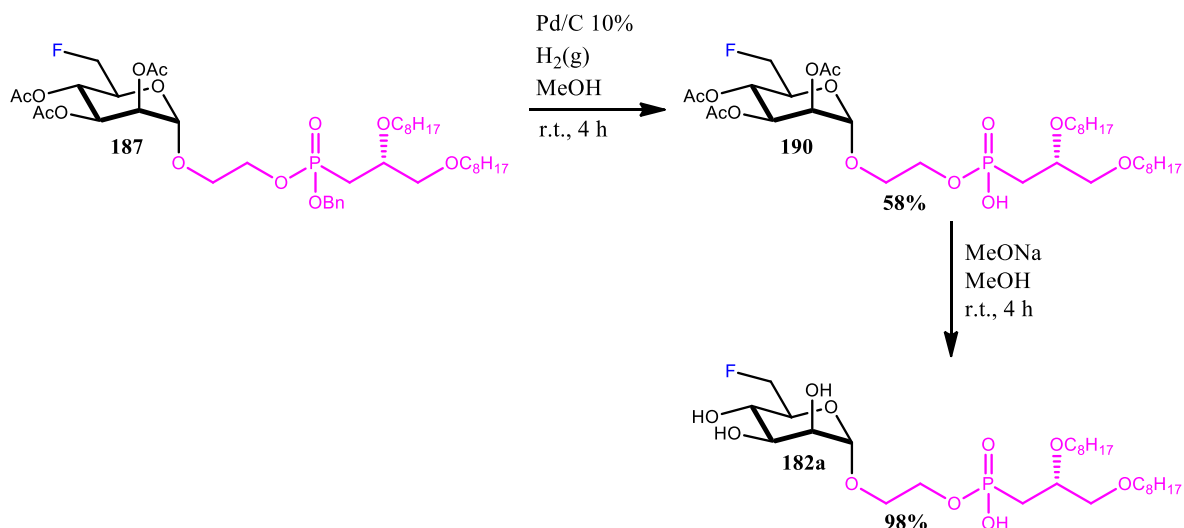


Schéma 75: Synthèse du composé fluoré final **182a**.

Le composé **182a** est obtenu avec un rendement global de 4% sur neuf étapes.

II.4.3. Introduction du sulfonamide

Pour réaliser la synthèse du composé portant le sulfonamide sur la position 6 du mannose, les fonctions alcools du composé **117** ont été déprotégées par la méthode de Zemplén et l'azido a été réduit pour conduire à l'amine **121** avec un rendement de 83%. Ensuite, le sulfonamide a été inséré puis le composé a été acétylé de nouveau pour obtenir le composé **192** avec un rendement de 32%. Le groupement silylé a par la suite été déprotégé pour donner l'alcool **193** correspondant, qui a été mis en réaction avec le phosphonochloridate **186** pour conduire au phosphonate de benzyle **194** avec un rendement de 27%. Enfin, une hydrogénolyse et une déprotection des alcools ont mené au composé final **196**. Les faibles rendements sur les étapes finales s'expliquent par une faible solubilité des composés ce qui rendait difficiles les purifications. De plus, les structures amphiphiles de ces composés rendent la manipulation de ces derniers compliquée. Le composé **196** a été obtenu en quatorze étapes avec un rendement global de 0,3% (*Schéma 76*).

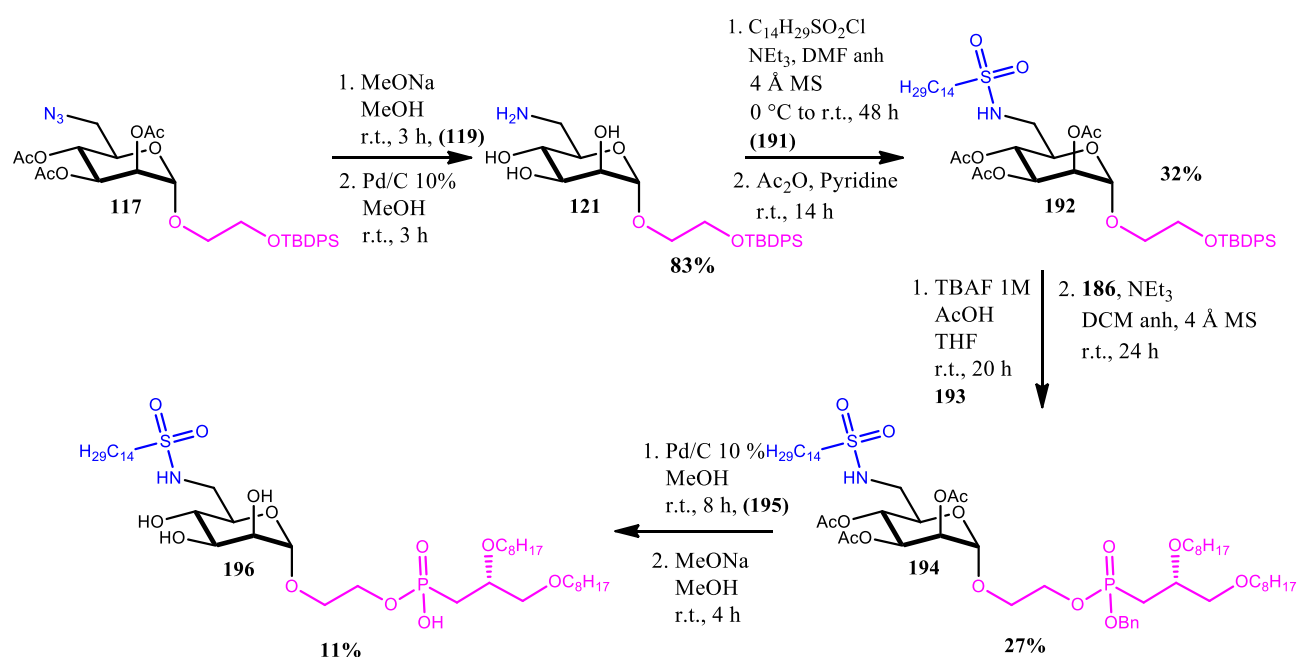


Schéma 76: Synthèse du composé final **196**.

La synthèse du sulfonamide en C₁₆ n'a pas pu être terminée suite à de faibles rendements obtenus dans les étapes finales. Nous n'avions alors pas suffisamment de matière pour poursuivre la synthèse et il nous a manqué du temps pour repartir depuis le début de la synthèse.

Pour résumer, deux composés ont été synthétisés dans la série phosphonate. Le composé **182a**, portant le fluor, a été obtenu en neuf étapes avec un rendement global de 4%. Le composé **196**, portant le sulfonamide, a été obtenu en quatorze étapes avec un rendement global de 0,3%. Les difficultés de cette série de molécules sont l'insertion du phosphonate et la manipulation du sucre portant le phosphonate.

II.5. SÉRIE TRIAZOLE

Dans cette partie, nous allons présenter la synthèse des mannoses comportant le triazole comme mime du phosphate sur l'aglycone. Comme nous l'avons exposé dans l'introduction, nous avons pour objectif de synthétiser les deux familles de triazoles 1,4-disubstitués. Une première avec l'azote provenant de la partie sucre que l'on appellera famille A et une deuxième avec l'azote provenant de la partie glycérol que l'on nommera famille B. La stratégie a été la même pour les deux familles, nous avons d'abord mis en place le triazole sur l'aglycone puis modifié le mannose pour insérer les différents groupes en position 6 (Schéma 77, Schéma 78).

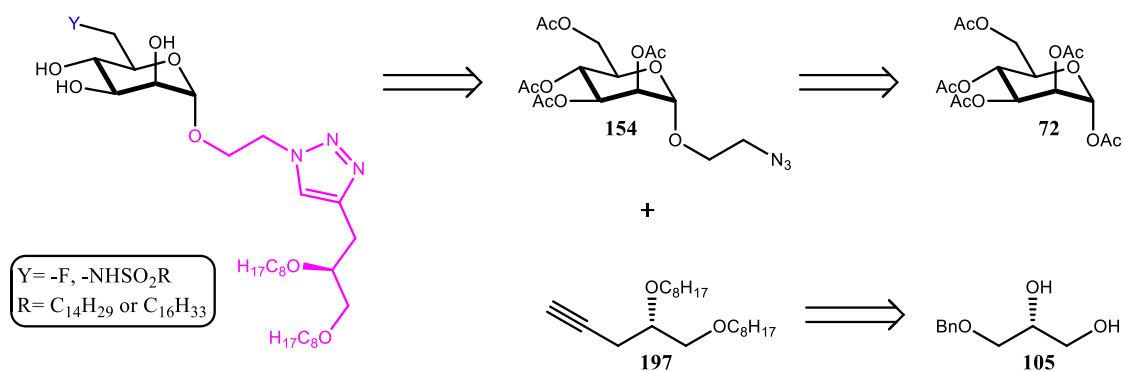


Schéma 77: Analyse rétrosynthétique générale pour la synthèse de la famille A.

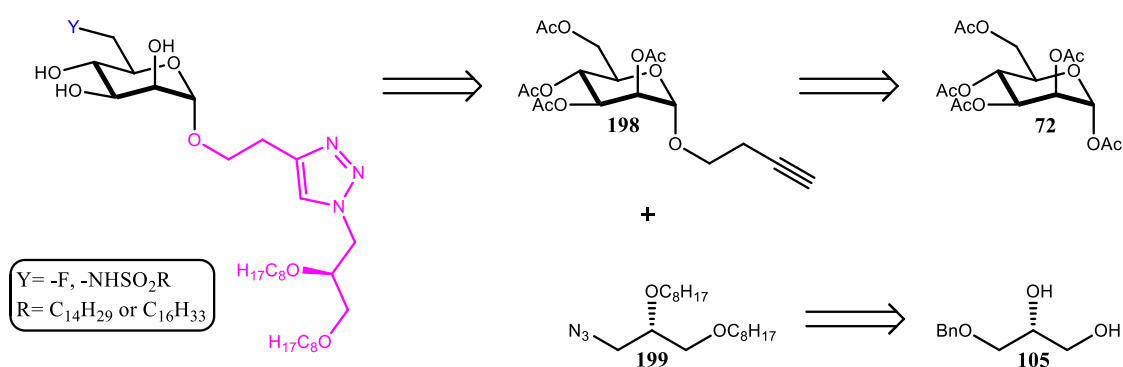


Schéma 78: Analyse rétrosynthétique générale pour la synthèse de la famille B.

Suite à une discussion avec notre collaborateur, le Pr Marcelo Guerin, nous avons également entrepris la synthèse d'un composé comportant la fonction triazole, comme mime du phosphate, ainsi que la partie glycérol sous forme de diol pour évaluer l'importance des chaînes aliphatiques dans la reconnaissance des molécules par l'enzyme. La stratégie de synthèse est similaire à celle présentée pour la famille B. Les fonctions alcools du glycérol sont protégées par un groupement isopropylidène (Schéma 79).

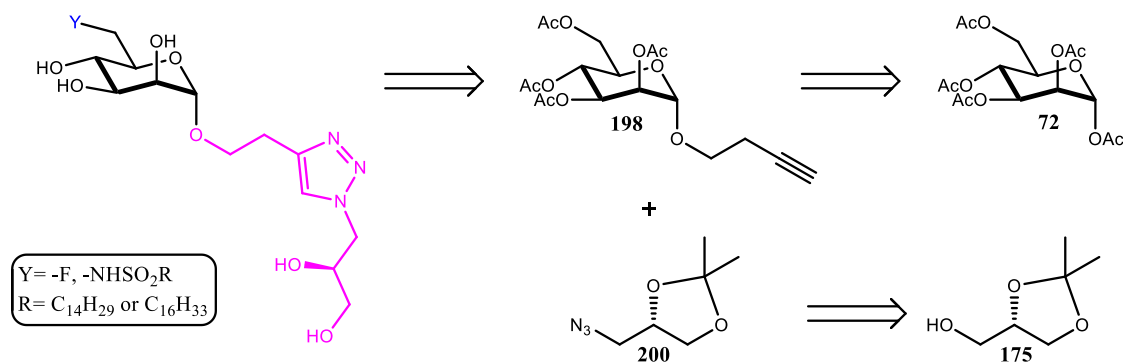


Schéma 79: Analyse rétrosynthétique générale pour la synthèse du composé portant le diol vicinal.

II.5.1. Synthèse des composés de la famille A

II.5.1.a) Synthèse du composé fluoré

Pour synthétiser le triazole, il est nécessaire d'obtenir le dérivé alcyne **197**. Pour ce faire, nous avons appliqué les conditions de Yang *et al.* qui, à partir d'un dérivé bromé, ont obtenu l'alcyne correspondant par action de l'acétylure de lithium dans le DMSO avec un rendement de 95%.¹²⁴ Le composé iodé **178** précédemment décrit a été repris pour obtenir l'alcyne souhaité **197** (Schéma 80).

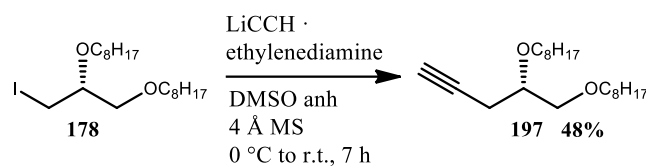
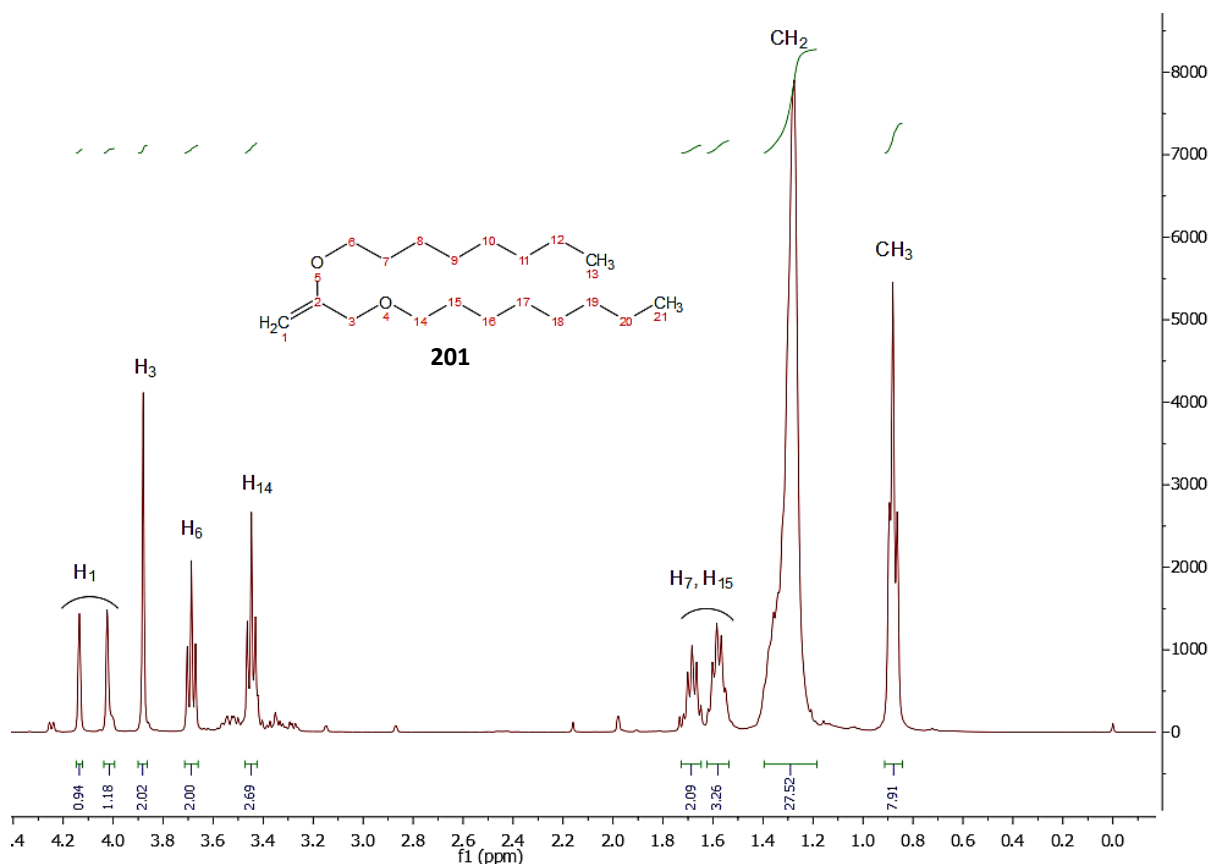


Schéma 80: Synthèse de l'alcyne **197**.

Le rendement obtenu est bien plus faible que celui obtenu par Yang *et al.*. Cela est dû à la formation du produit d'élimination **201** en proportion importante que nous avons pu caractériser par RMN (Figure 39).



¹²⁴ Yang B., Gu Y., Paternò G. M., Teyssandier J., Maghsoumi A., Barker A. J., Scotognella, F., Feyter S. De, Tommasini M., Feng X., Narita A., Müllen K., *Chem. Eur. J.*, **2023**, 29, e202203981.

La cycloaddition (3+2) de Huisgen a été réalisée dans les conditions décrites par Poláková *et al.*⁶¹ Cela a permis d'obtenir le triazole **202** souhaité avec un rendement de 73%. Ensuite, une déprotection des acétates et une protection sélective de l'alcool en position 6 avec le TBDPS ont permis d'obtenir **204** avec un rendement de 68%. Les trois alcools restants ont alors été protégés par des groupements benzoates pour limiter les problèmes de migration avec un rendement de 89%. L'accès à l'hydroxyle libre en position 6 est ensuite rendu possible par coupure du TBDPS (Schéma 81).

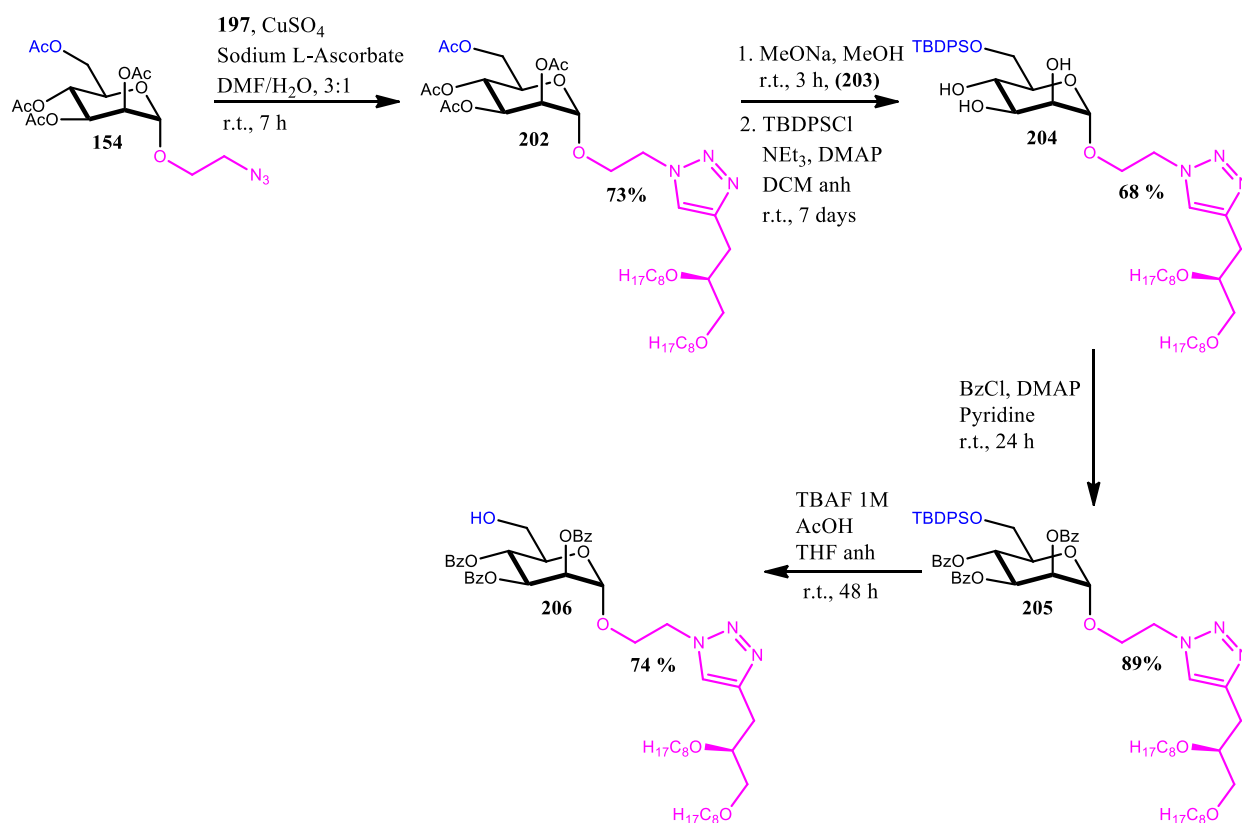


Schéma 81: Synthèse du composé **206**.

La synthèse se poursuit alors par une fluoruration de l'alcool libre au DAST pour arriver au composé **207**. Une déprotection des alcools avec la méthode de Zemplén a donné le composé final **208** avec un rendement global de 6% sur onze étapes (Schéma 82).

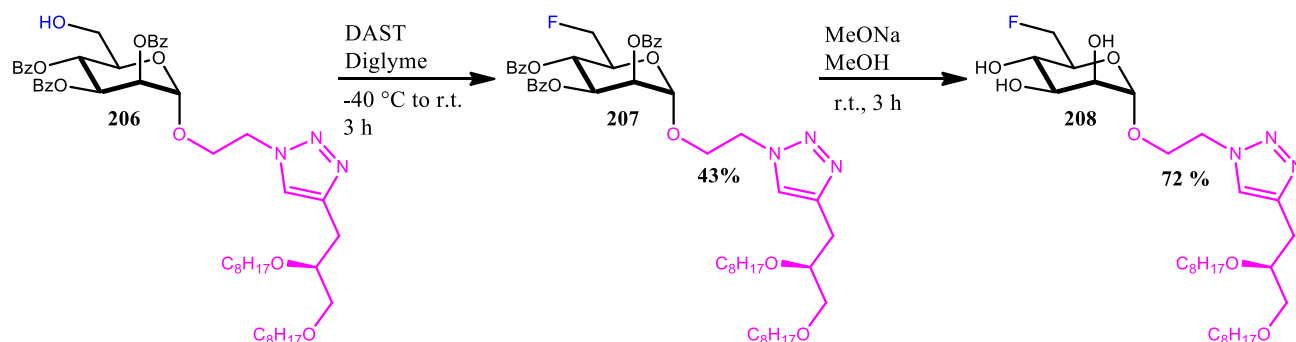


Schéma 82: Synthèse du composé fluoré **208**.

II.5.1.b) Insertion du sulfonamide

À partir du composé **206** précédemment obtenu, une tosylation puis une substitution avec l'azoture de sodium ont été réalisées pour obtenir le composé **210** avec un rendement de 77%. La déprotection des alcools suivie de la réduction de l'azido en amine nous a permis d'obtenir le composé **212** avec un rendement de 75%. Enfin, le sulfonamide a été introduit pour obtenir les composés **213** et **214** au bout de quatorze étapes. Le composé **213** a été obtenu avec un rendement global de 7% et le composé **214** avec un rendement global de 4% (Schéma 83).

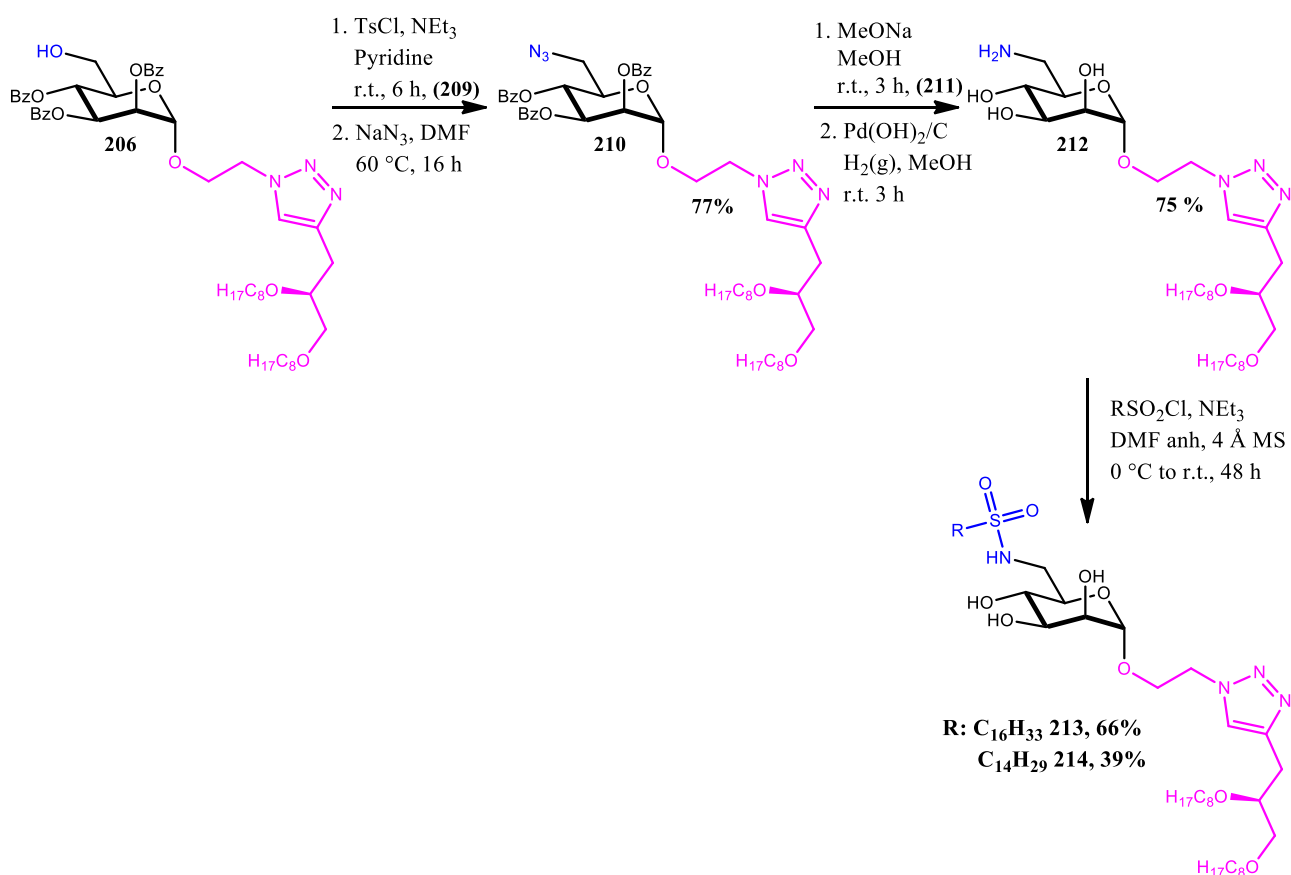


Schéma 83: Synthèse des composés finaux **213** et **214**.

II.5.2. Synthèse des composés de la famille B

II.5.2.a) Synthèse du composé fluoré

Pour synthétiser ce triazole, il faut dans un premier temps synthétiser le dérivé **199** du glycérol portant l'azido et dans un second temps le mannose portant l'alcyne **198**. Pour obtenir le premier composé, le dérivé iodé **178** a été synthétisé et le composé **199** souhaité a été obtenu par substitution nucléophile avec l'azoture de sodium avec un rendement de 92% (Schéma 84).

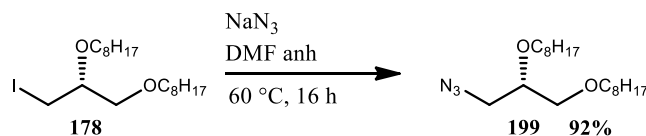


Schéma 84: Synthèse du composé **199**.

Pour synthétiser le mannose portant l'alcyne **198**, les conditions de Poláková *et al.*⁶¹ ont été reprises. Le composé **198** a été obtenu par glycosylation entre le mannose pentaacétate **72** et le butyn-1-ol avec un rendement de 74%. Ensuite, le schéma réactionnel est le même que pour la famille A. Le triazole **215** est obtenu à partir des composés **198** et **199** avec un rendement de 84%. Nous avons ensuite, par jeu de protections et déprotections orthogonales, eu accès au composé **219** avec l'alcool libre en position 6 (Schéma 85).

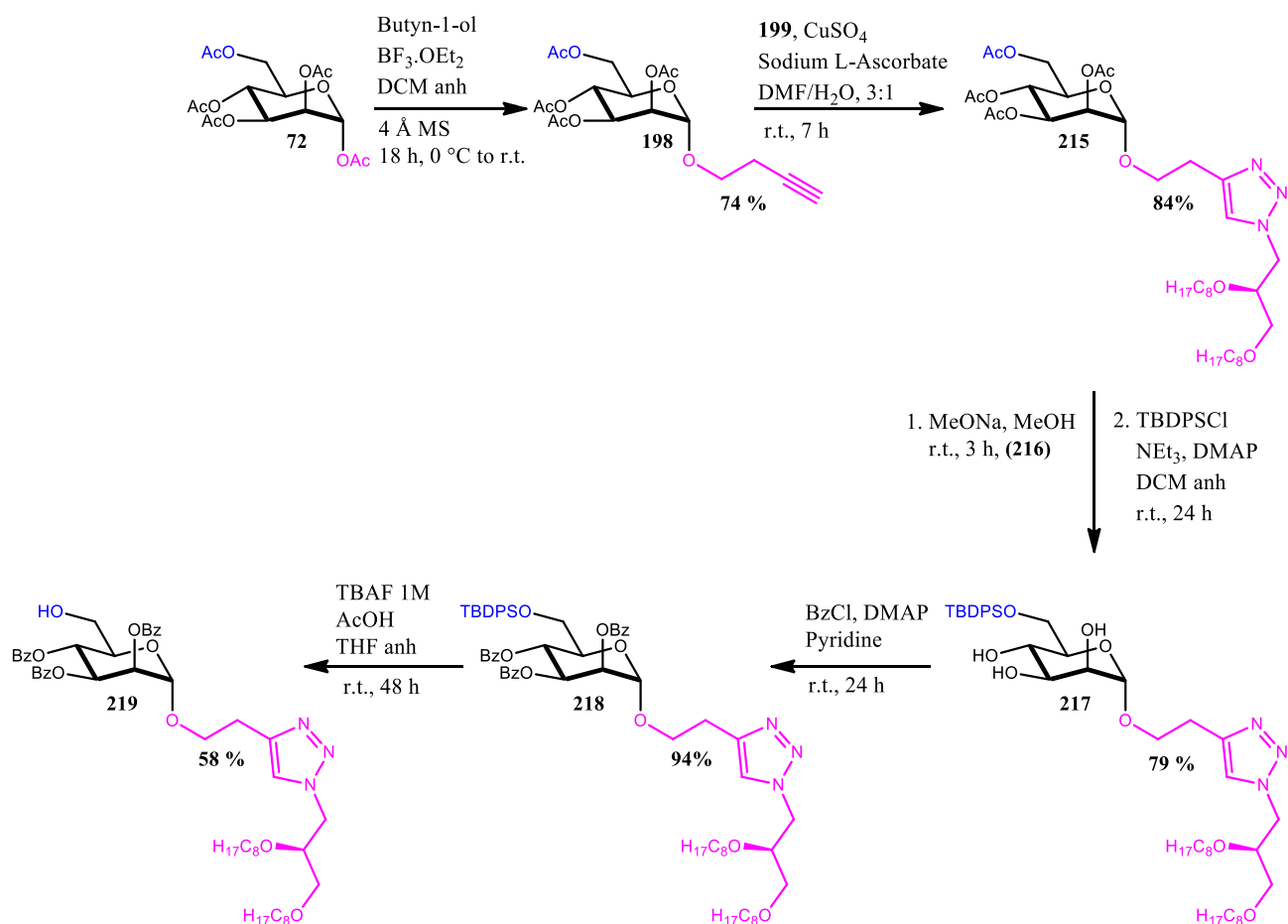


Schéma 85: Synthèse du composé **219**.

Ensuite, à partir de **219**, une fluoration au DAST a été réalisée et la déprotection des alcools permet d'obtenir le composé final **221** avec un rendement global de 6% sur huit étapes (Schéma 86).

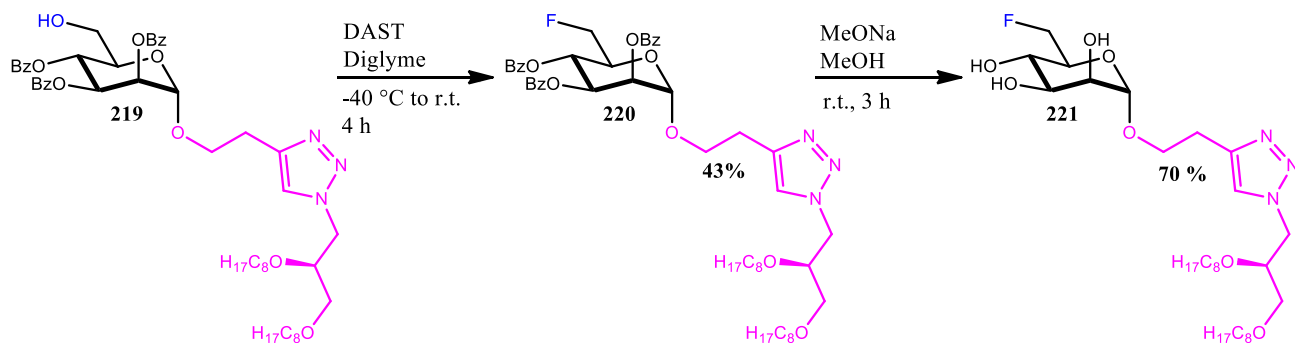


Schéma 86: Synthèse du composé fluoré **221**.

II.5.2.b) Insertion du sulfonamide

De la même manière que pour la famille A, à partir de **219**, l'azido est introduit après tosylation de l'alcool. Les alcools secondaires sont ensuite déprotégés avant d'effectuer la réduction de l'azido en amine et d'insérer le sulfonamide. Les composés finaux **226** et **227** ont été obtenus en onze étapes, avec des rendements globaux respectifs de 7% et de 5% (Schéma 87).

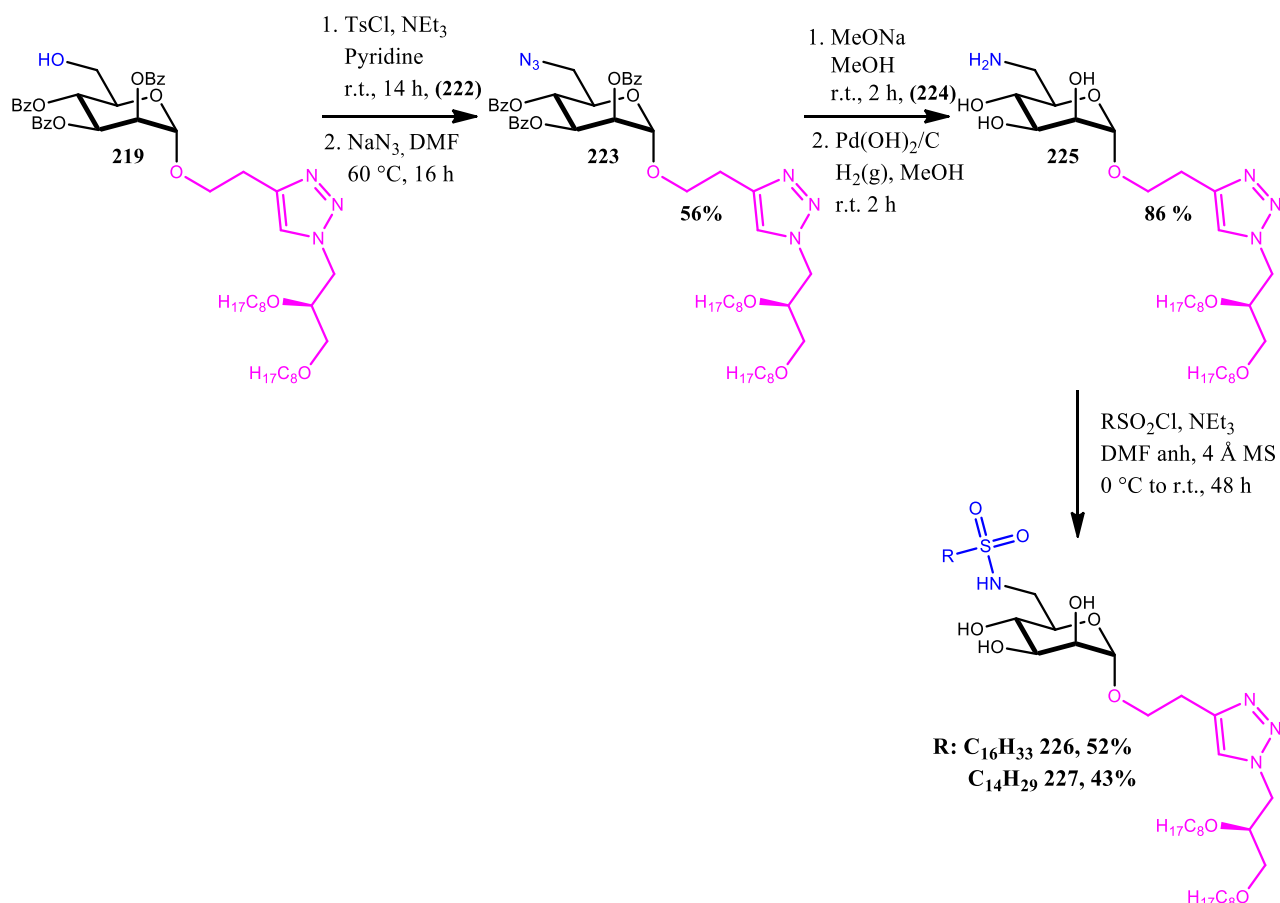


Schéma 87: Synthèse des composés finaux **226** et **227**.

II.5.3. Synthèse du diol vicinal

Pour réaliser la synthèse de ce composé, le diol vicinal doit rester protégé. Le composé iodé **174** précédemment décrit portant l'isopropylidène a été repris pour réaliser une substitution nucléophile avec l'azoture de sodium pour obtenir l'azido **200** (Schéma 88).

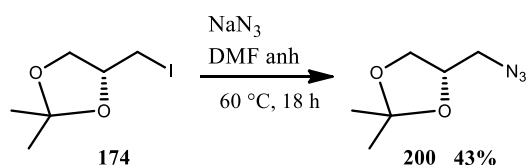


Schéma 88: Synthèse de l'azoture **200**.

La cycloaddition a ensuite été réalisée avec le mannose portant l'alcyne dans les mêmes conditions que précédemment pour obtenir le triazole **228** avec un rendement de 85%. Après coupure des acétates, la protection de l'hydroxyle primaire du mannose avec le TBDPS a été réalisée et celle des hydroxyles secondaires avec des benzoates. Une fois le mannose protégé, nous avons fait le choix de changer de groupement protecteur pour le diol vicinal car nous voulions éviter l'hydrolyse de l'isopropylidène lors de la déprotection au TBAF en présence d'acide acétique. Nous avons opté pour l'emploi de groupes acétates qui pourraient être coupés en même temps que les benzoates en fin de synthèse. Malheureusement, une migration des benzoates présents sur le sucre a été observée. Nous n'avons pas pu aller plus loin dans cette synthèse par manque de temps (*Schéma 89*).

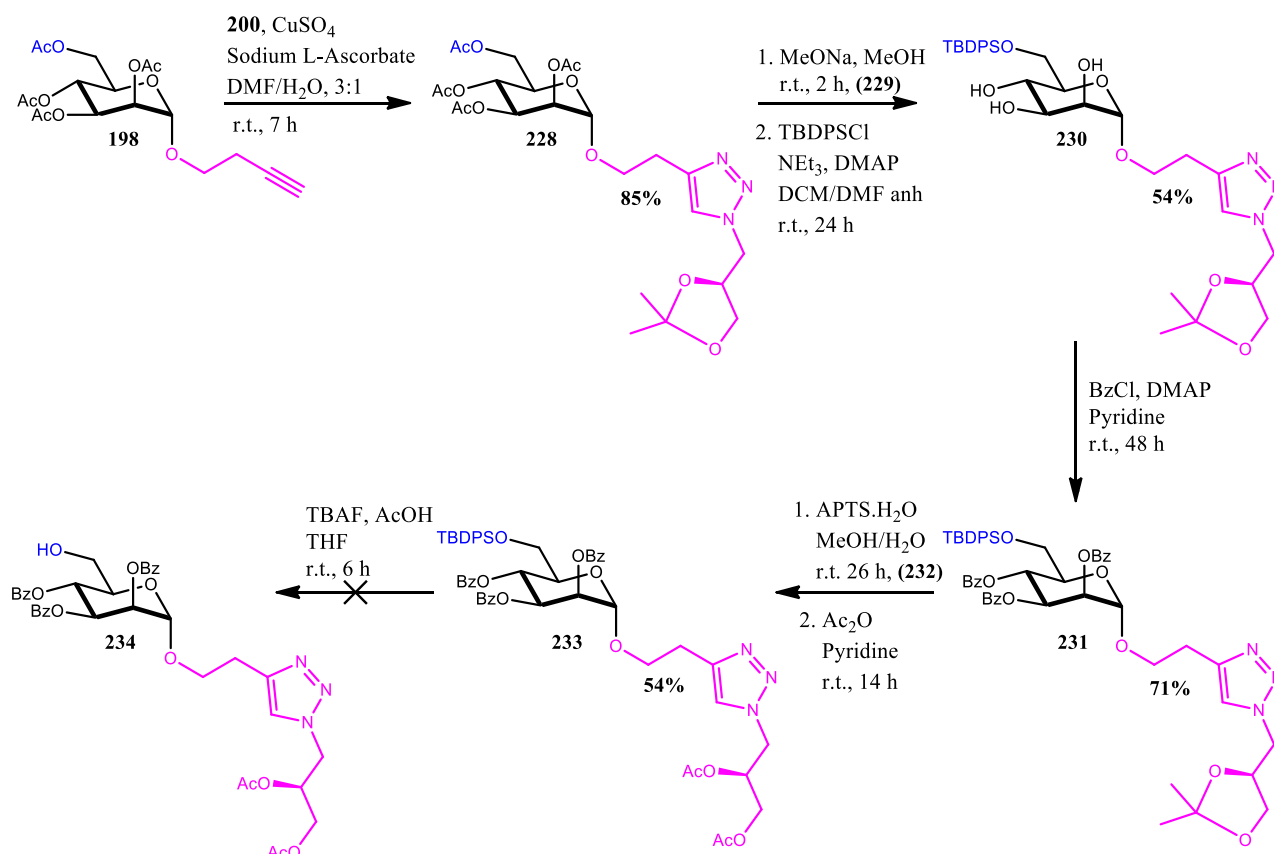


Schéma 89: Synthèse du composé portant le diol vicinal.

Pour résumer, dans la série triazole, six composés ont été synthétisés répartis en deux familles. Dans la famille A, le composé **208**, portant le fluor a été synthétisé en onze étapes avec un rendement global de 6%. Les composés **213** et **214**, portant les sulfonamides, ont été réalisés en quatorze étapes avec des rendements respectifs de 7% et 4%. Dans la famille B, le composé **221**, portant le fluor a été synthétisé en huit étapes avec un rendement global de 6%. Les composés **226** et **227**, portant les sulfonamides, ont été réalisés en onze étapes avec des rendements respectifs de 7% et 5%.

III. SYNTHÈSE D'UN DISACCHARIDE GALACTOSE-MANNOSE

Nous avons présenté en fin d'introduction les travaux de Dinev *et al.* utilisant un galactoside dans le but de mimer le *myo*-inositol, car les configurations des hydroxyles du galactose sont les mêmes que celles de l'inositol (cf. *Figure*).⁵² En s'inspirant de cette idée, nous avons envisagé d'accéder à un disaccharide avec le mannose branché en $\alpha(1\rightarrow4)$ avec le galactose afin de mimer l'enchaînement mannose-inositol que l'on retrouve dans le PIM1 (*Figure 40*).

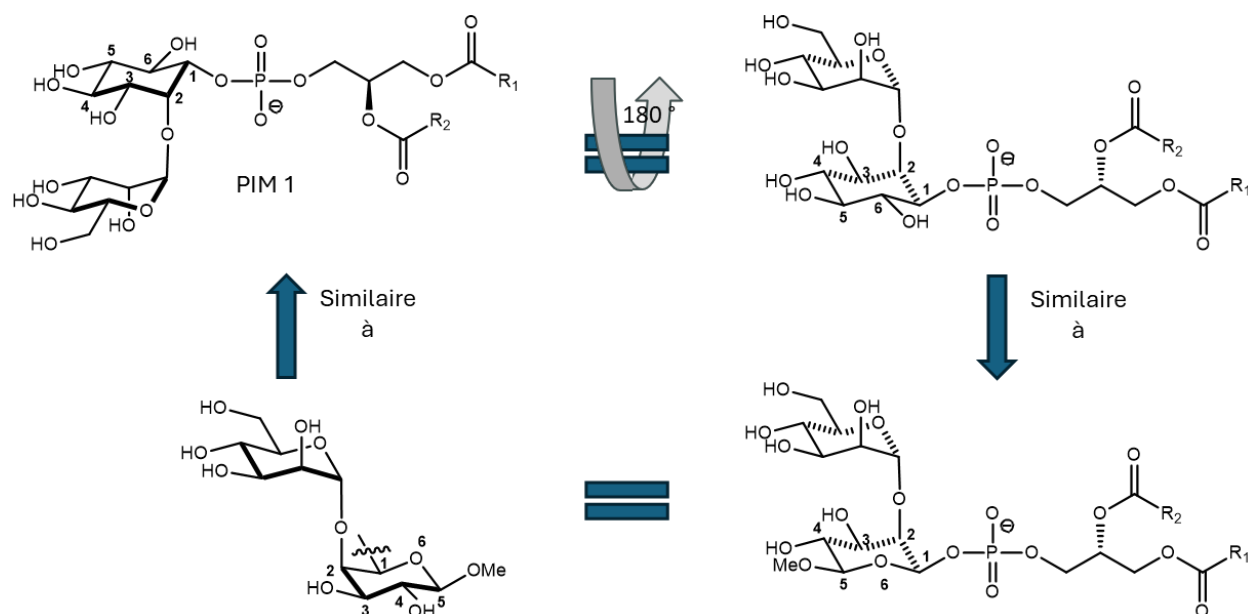


Figure 40: Conception du disaccharide à partir de PIM₁.

La synthèse d'un tel disaccharide avec cet enchainement mannose $\alpha(1\rightarrow4)$ galactose n'a été rapportée qu'une seule fois à notre connaissance. Sati *et al.* ont décrit la synthèse du méthyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-galactopyranoside en utilisant un fluorure de glycosyle comme partie donneur et un éther silylé comme partie accepteur par activation avec le tris(pentafluorophenyl) borane B(C₆F₅)₃ (*Schéma 90*).¹²⁵

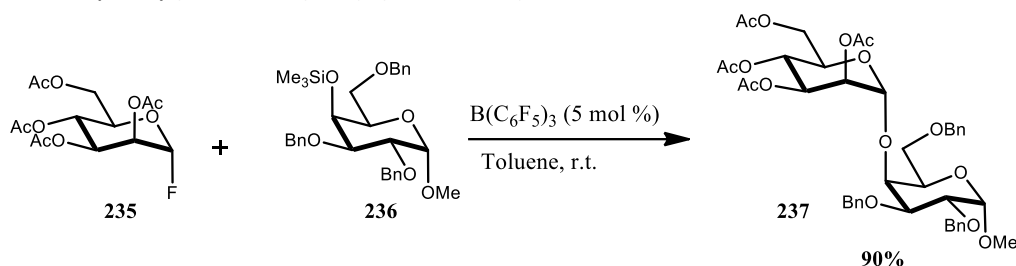


Schéma 90: Synthèse proposée par Sati *et al.*¹²⁵

¹²⁵ Sati G. C., Martin J. L., Xu Y., Malakar T., Zimmerman P. M., Montgomery J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142 (15), 7235–7242. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03165>.

Pour réaliser la synthèse de ce disaccharide qui, contrairement à la molécule synthétisée par Sati *et al.*, doit porter le groupement -OMe en position β , nous avons opté pour une glycosylation classique entre le mannose portant un trichloroacétimide et le galactose ayant un unique hydroxyle libre sur le C₄ en position axiale.

Bien que la formation d'un disaccharide peut être décrite comme l'union de deux monosaccharides, lier deux entités ne se fait pas toujours aisément et il faut parfois aider cet assemblage.¹²⁶ Il est connu que le C-4-OH axial du galactose est le moins réactif des 3 alcools secondaires ce qui fait de la molécule un accepteur de glycosyle faiblement nucléophile.^{126,127} Cette caractéristique du galactose a déjà été remarquée dans les années 1960 par Goodman *et al.* et Richardson *et al.*.^{128,129} La réactivité du C-4-OH axial par rapport au C-3-OH équatorial est plus faible dans le cadre d'une réaction de benzylation. Cependant, lors d'une réaction d'acétylation du 1,6-anhydro- β -D-galactopyranose, c'est le C-3-OH axial qui est moins réactif que le C-4-OH équatorial, d'après une publication de M.E. Chacon-Fuertes et M. Martin-Lomas datant de 1975.¹³⁰ Bien que plusieurs facteurs soient à prendre en compte, la position axiale du C-4-OH semble être un facteur dominant quant à la faible nucléophilie de ce dernier. Des stratégies ont alors été mises en place pour « doper » la réactivité du C-4-OH dont l'une d'elle consiste à contraindre le cycle par la synthèse d'un pont anhydro entre les positions 1 et 6. On passe alors d'une conformation chaise $^4C_1$ à une conformation chaise $^1C_4$ positionnant ainsi le C-4-OH originellement axial, en position équatoriale, le rendant ainsi plus nucléophile qu'auparavant.¹³¹ Une stratégie similaire a été utilisée par Codée *et al.* qui consiste à contraindre le galactose à adopter une conformation inversée de type $^1C_4$ en introduisant un pont silylidène encombré entre les carbones 3 et 6, pour forcer le C-4-OH à passer en position équatoriale (Schéma 91).¹²⁷

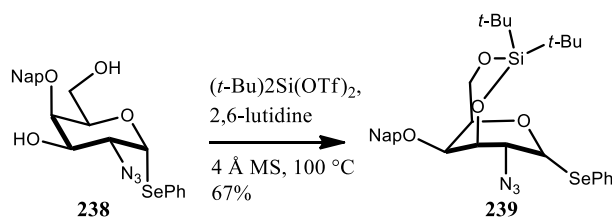


Schéma 91: Illustration du changement de conformation.¹²⁷

¹²⁶ van der Vorm S., van Hengst J. M. A., Bakker M., Overkleeft H. S., van der Marel G. A., Codée J. D. C., *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2018**, 57 (27), 8240–8244. <https://doi.org/10.1002/anie.201802899>.

¹²⁷ Wang Z., Poveda A., Zhang Q., Unione L., Overkleeft H. S., van der Marel G. A., Jesús J. B., Codée J. D. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145 (25), 14052–14063. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c03976>.

¹²⁸ Reist E. J., Spencer R. R., Calkins D. F., Baker B. R., Goodman L., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2312–2317.

¹²⁹ Williams J. M., Richardson A. C., *Tetrahedron*, **1967**, 23, 1369–1378.

¹³⁰ Chacon-Fuertes M. E., Martin-Lomas M., *Carbohydr. Res.*, **1975**, 42, C4–C5.

¹³¹ Cox D. D., Metzner E. K., Reist E. J., *Carbohydr. Res.*, **1978**, 62 (2), 245–252. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)80871-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)80871-X).

Cependant, sans avoir à inverser la conformation du galactose, il est possible de faire réagir correctement le C-4-OH axial du galactose. Flowers *et al.* ont réussi une condensation de Koenigs-Knorr avec l'hydroxyle en position 4 axiale du méthyl 2,3-di-*O*-benzyl-6-désoxy- α -D-galactopyranoside.¹³² Cela peut s'expliquer par le fait que ce galactopyranoside soit enrichi en électrons grâce aux groupements benzyles voisins de l'hydroxyle libre. Cette notion a été conceptualisée par Fraser-Reid dans les années 1990.¹³³ La glycosylation avec un galactoside armé étant possible, nous avons choisi de protéger notre accepteur avec des groupements benzyles électrodonneurs afin de renforcer la nucléophilie du C-4-OH axial. Cet accepteur découlera directement du méthyl 4,6-*O*-benzylidène- β -D-galactopyranoside (Schéma 92).

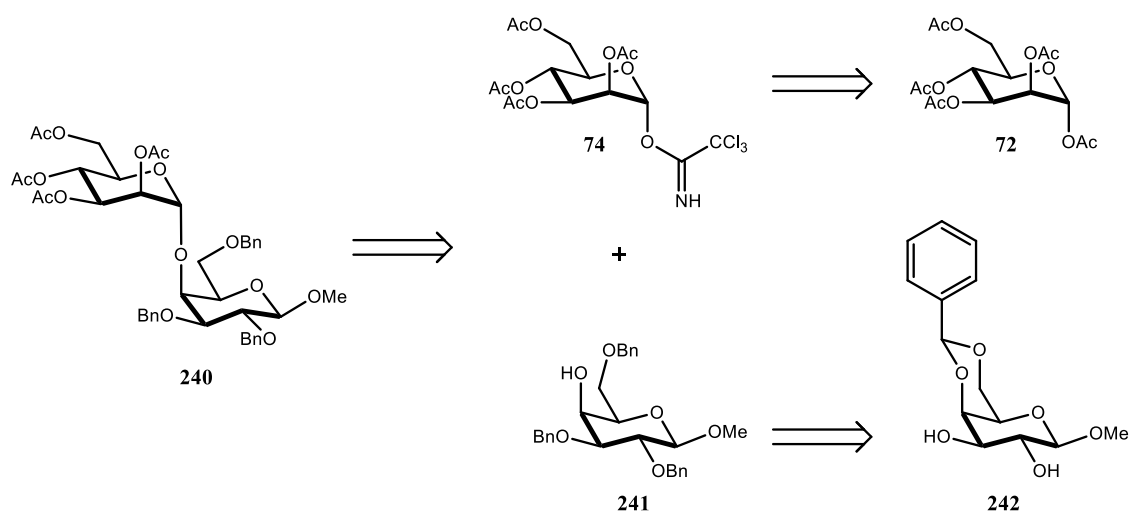


Schéma 92

III.1. SYNTHÈSE DU SYNTHON GALACTOSIDE

Pour synthétiser notre galactoside avec le C-4-OH axial, le 4,6-benzylidène doit être ouvert sélectivement. L'ouverture des acétals cycliques a été le sujet de nombreuses études et reste encore à ce jour partiellement mal comprise. Historiquement, ce sont Doukas et Fontaine qui ont publié pour la première fois en 1951 l'ouverture régiosélective par réduction d'un acétal cyclique.¹³⁴ En 1969, Bhattacharjee et Gorin ont transféré l'utilisation de cette ouverture sélective à la chimie des sucres.¹³⁵ Ce n'est que bien plus tard que Garegg a proposé une première explication mécanistique de cette réaction de réduction sur les acétals 4,6-*O*-benzylidène.¹³⁶ Dans ce modèle, l'acide de Lewis nécessaire

¹³² Dejter-Juszynski M., Flowers H. M., *Carbohydr. Res.*, **1975**, 41, 308-312.

¹³³ Fraser-Reid B., Wu Z., Andrews C. W., Skowrinski E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1434-1435.

¹³⁴ Doukas H. M., Fontaine T. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5917-5918.

¹³⁵ Bhattacharjee S. S., Gorin P. A. J., *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 1195-1206.

¹³⁶ Garegg, P. J., (1996). In Hanessian S., *Preparative Carbohydrate Chemistry* (1st ed.). CRC Press.

à cette réaction se coordonne en premier à un oxygène du cycle et ensuite a lieu la réduction du complexe (Schéma 93).

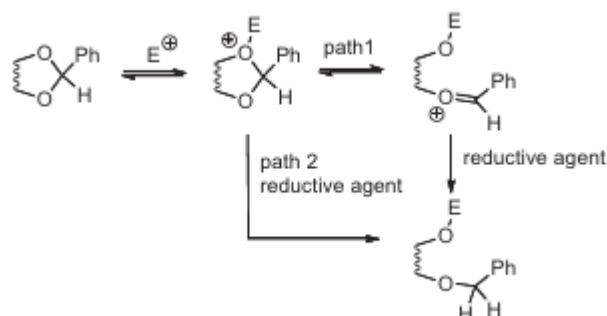


Schéma 93: Mécanisme général proposé par Garegg.¹³⁷

Garegg a également tenté d'apporter un raisonnement sur la différence entre les deux réactifs LiAlH_4 - AlCl_3 qui donne accès au C-6-OH et $\text{NaBH}_3\text{CN-HCl}$ qui donne accès au C-4-OH. Selon lui, la différence viendrait de l'encombrement de l'acide de Lewis. AlCl_3 étant volumineux, il se coordonne préférentiellement au O-6 primaire de l'acétal alors que le proton, plus petit, est capable de se coordonner au O-4 plus encombré (Schéma 94).¹³⁶

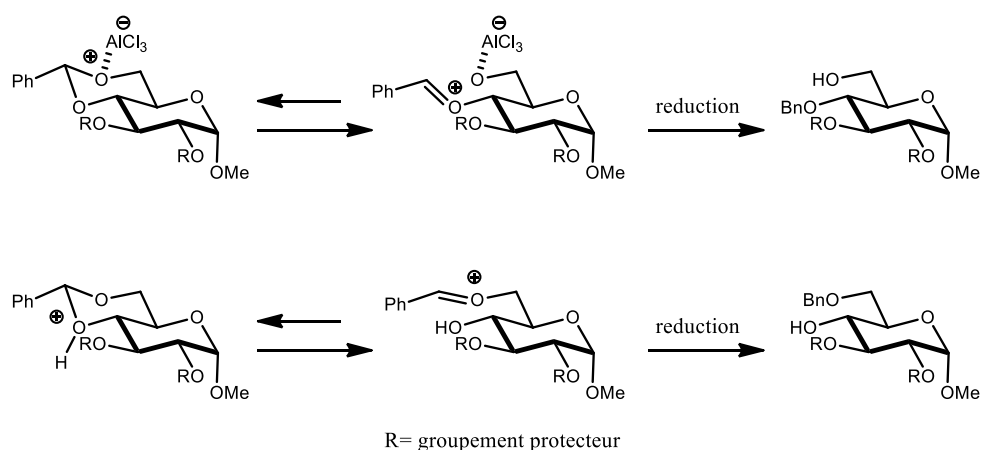


Schéma 94: Différence de réactivité en fonction du volume de l'acide de Lewis.¹³⁶

Le principal problème avec ce mécanisme simplifié est qu'il ne permet pas d'expliquer les différences de régiosélectivité montrées avec $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ et $\text{BH}_3\cdot\text{NMe}_3$ en combinaison avec AlCl_3 dans le THF (Schéma 95).

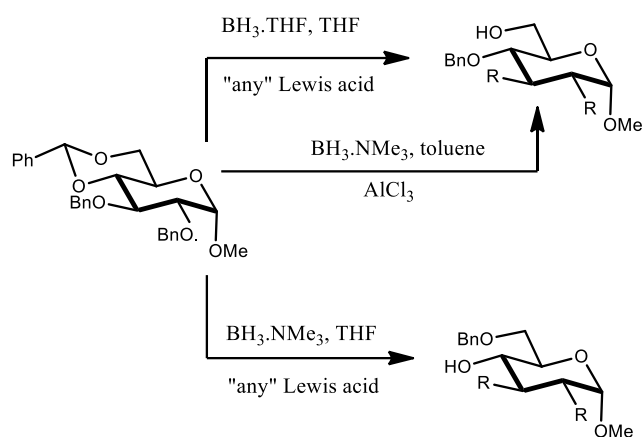


Schéma 95: Différence de réactivité en fonction du volume de l'acide de Lewis.¹³⁶

Des études plus récentes ont montré que les caractéristiques de nucléophilie des oxygènes de l'acétal et d'électrophilie des acides de Lewis sont à prendre en considération pour l'explication de la régiosélectivité.¹³⁷

Finalement, une multitude de réactifs ont été développés pour l'ouverture régiosélective des 4,6-O-benzylidènes. En voici un résumé (*Figure 41*).

¹³⁷ Ohlin M., Johnsson R., Ellervik U., *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346 (12), 1358–1370.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.03.032>.

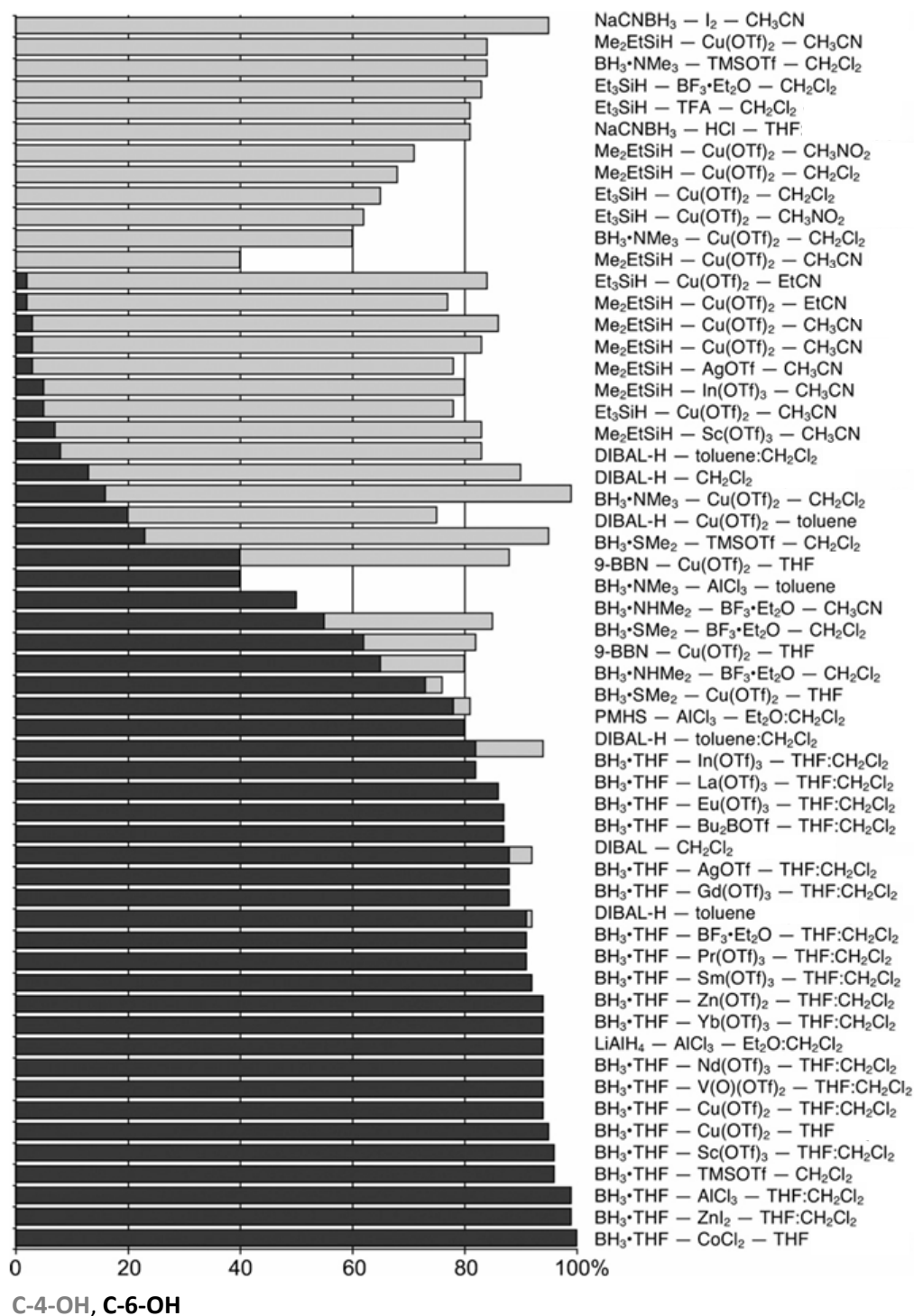


Figure 41: Résumé des réactifs pour l'ouverture de sucres 4,6-*O*-benzylidène.¹³⁷

Concernant notre synthèse, à partir du méthyl 4,6-*O*-benzylidène-β-D-galactopyranoside commercialement disponible, une benzylation des positions 2 et 3 a été réalisée pour obtenir **243**, puis

l'ouverture sélective du benzylidène permet d'obtenir le composé **242**. Le triéthylsilane et l'acide trifluoroacétique ont été utilisés dans le DCM comme l'ont fait Balmond *et al.* (Figure 41).¹³⁸

III.2. SYNTHÈSE DU DISACCHARIDE

III.2.1. Glycosylation

Ensuite, les composés **74** et **241** ont été mis en réaction dans le DCM anhydre pour réaliser la réaction de glycosylation (Schéma 96).

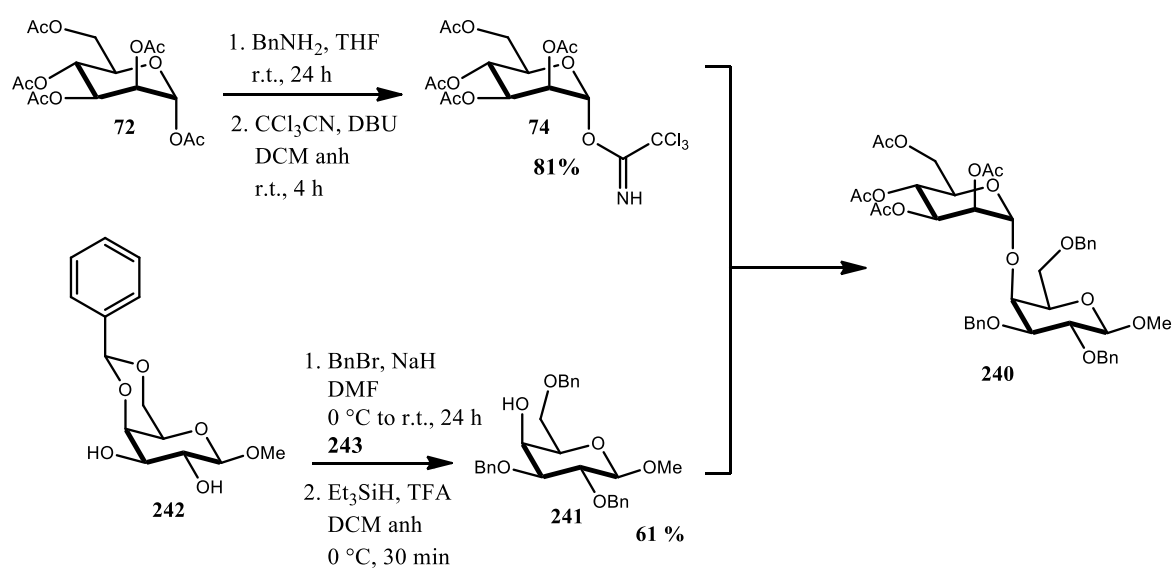


Schéma 96: Synthèse du disaccharide.

Plusieurs paramètres ont été testés (Tableau 6).

¹³⁸ Balmond E.I., Coe D.M., Galan M.C., McGarrigle E.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 9152-9155.
<https://doi.org/10.1002/anie.201204505>

Entrée	Accepteur	Promoteur (equiv.)	Glycosylation	Durée	Rendement
1	0,9	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Normale	20 h	20%
2	1,2	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Normale	20 h	24%
3	1,75	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Normale	20 h	27%
4	1,75	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Inverse	20 h	20%
5	1,75	TMSOTf (0,2)	Normale	20 h	5%
6	3	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Normale	7 h	29%
7	3	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Normale	20 h	38%
8 ^a	1,75	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Normale	20 h	38%
9 ^b	1,75	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Normale	20 h	38%
10 ^a	0.5	BF ₃ .OEt ₂ (0,2)	Normale	20 h	54%

Température : 0°C à t.a.; ^a -78°C à t.a.; ^b -78°C à t.a. sur 4 g de donneur.

Tableau 6: Paramètres de glycosylation.

Les deux promoteurs BF₃.OEt₂ et TMSOTf ont été testés pour cette glycosylation. Il est clair que l'utilisation de TMSOTf réduit drastiquement le rendement de la réaction (entrées 4 et 5). Le BF₃.OEt₂ a alors été conservé. Les deux monosaccharides ont également été introduits en différentes proportions. En fixant la proportion de donneur à 1, nous avons fait évoluer le nombre d'équivalents d'accepteur de 1,2 à 3 (entrées 2, 3 et 7). Une évolution positive du rendement est à observer, ce qui permet d'atteindre un rendement réactionnel de 38%. Suite à ce résultat, l'accepteur a été introduit en défaut. Lorsque nous avons ajouté 0,9 équivalent d'accepteur (entrée 1), cela a fait chuter le rendement à 20%. Cependant, lorsque la quantité d'accepteur est moitié moindre que celle du donneur (entrée 10), cela a eu un impact positif sur la réaction et un rendement de 54% a été obtenu. De plus, une procédure de glycosylation inverse a été essayée (donneur ajouté à un mélange accepteur+promoteur (entrée 4)), mais cela n'a pas eu d'impact positif. Le paramètre temps a été investigué et nous avons remarqué un meilleur rendement au bout de 20 h de réaction plutôt qu'au bout de 7 h (entrées 6 et 7). Cette réaction de glycosylation semble donc être lente. Enfin, l'impact de la température est sensible car en démarrant la réaction à -78 °C, avec 1,75 équivalents d'accepteur le même rendement qu'avec 3 équivalents a été obtenu (entrées 7 et 8). Les conditions retenues sont donc celles de l'entrée 10.

III.2.2. Modification des positions 6 du disaccharide

Une fois ce disaccharide **240** complètement protégé obtenu, différentes solutions se sont offertes à nous quant à la modification de cette molécule. La position 6 du mannose doit être modifiée afin d'y insérer un fluor ou un sulfonamide et modifier la position 6 du galactose afin d'y introduire un mime de la partie PI (cf *Figure*). Pour ce faire, nous avons choisi un groupement carbamate ou un triazole pour leur relative facilité d'introduction (*Figure 42*).

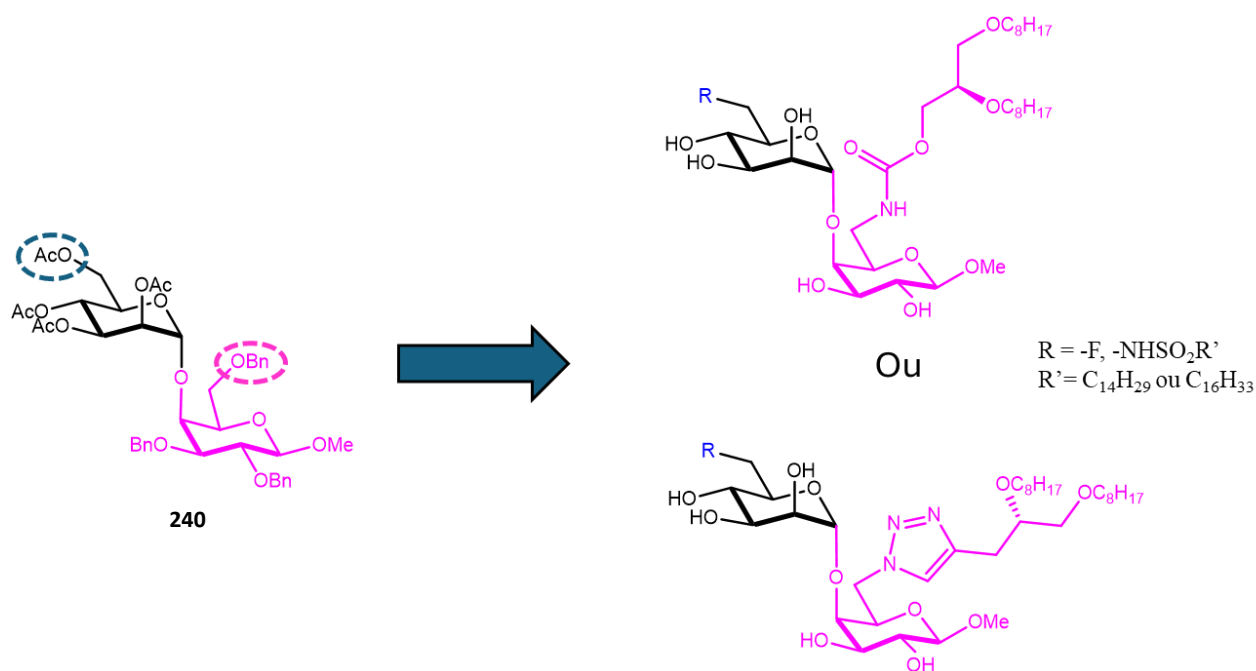


Figure 42

Pour entamer ces modifications, nous avons le choix de commencer soit par le mannose soit par le galactose. En premier lieu, une déprotection sélective de l'alcool en position 6 de l'unité mannose a été tentée avec le catalyseur à l'étain. Cette méthode a déjà été utilisée sur des oligosaccharides par Petitou *et al.* avec succès.⁸⁰ Cependant, un rendement de seulement 26% a été obtenu pour le composé **244** au bout de 24 h (*Schéma 97*), le reste étant le disaccharide qui n'a pas réagi (41% de réactif récupéré). Ce faible taux de conversion peut s'expliquer par l'encombrement stérique du galactoside benzylé situé sous le cycle du mannose, rendant ainsi difficile au catalyseur, déjà encombré, l'accès à la position 6.

Nous avons ensuite cherché à retirer les benzyles du galactoside en premier pour aboutir à **297** mais nous avons obtenu un mélange de plusieurs composés. Une première fraction correspondait au produit désiré et une seconde fraction semblait correspondre à un mélange de disaccharides ne portant plus de benzyles. Au regard des spectres RMN ^1H et ^{13}C , cela nous a fait penser à une migration des groupements acétyles ou à une coupure partielle de ces derniers. Pour vérifier cette hypothèse,

ce mélange a été engagé dans une réaction d'acétylation. Un unique composé qui correspondait au disaccharide totalement acétylé a été récupéré, ce qui confirme nos prédictions (Figure 43).

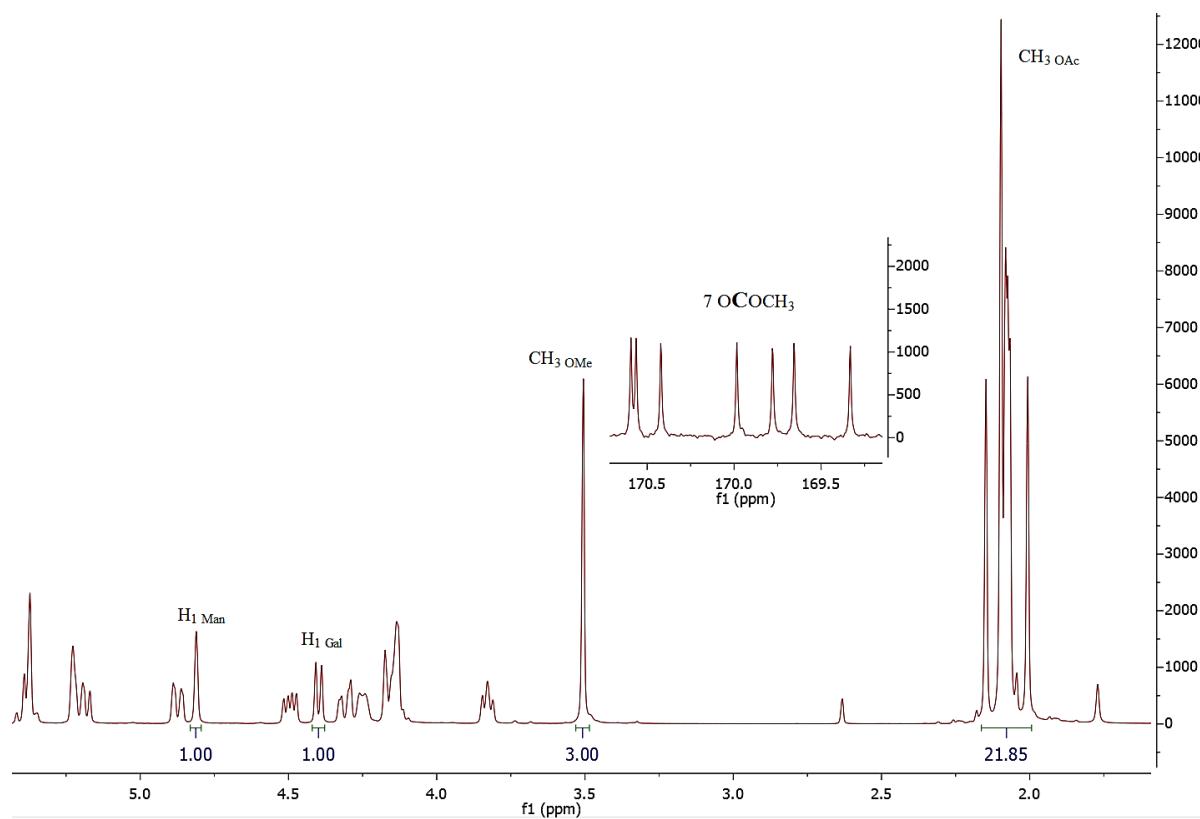


Figure 43: Spectre RMN ^1H et ^{13}C du disaccharide acétylé.

Enlever les benzyles en premier lieu n'est donc pas envisageable au vu de la perte de matière que cela a engendré avec les sous-produits précédemment mis en évidence. Nous avons alors décidé, à partir de ce résultat, de modifier le mannose avant de retirer les benzyles.

Le composé **240** a alors été déprotégé avec la méthode de Zemplén pour obtenir **245**. Ensuite, une tosylation directe sur l'unité mannose nue a été tentée, mais au bout de 7 h de réaction cela a mené à un mélange de produits tosylés que nous n'avons pas réussi à séparer. De plus, il restait encore une proportion non négligeable de substrat n'ayant pas réagi (vu sur CCM) (Schéma 97).

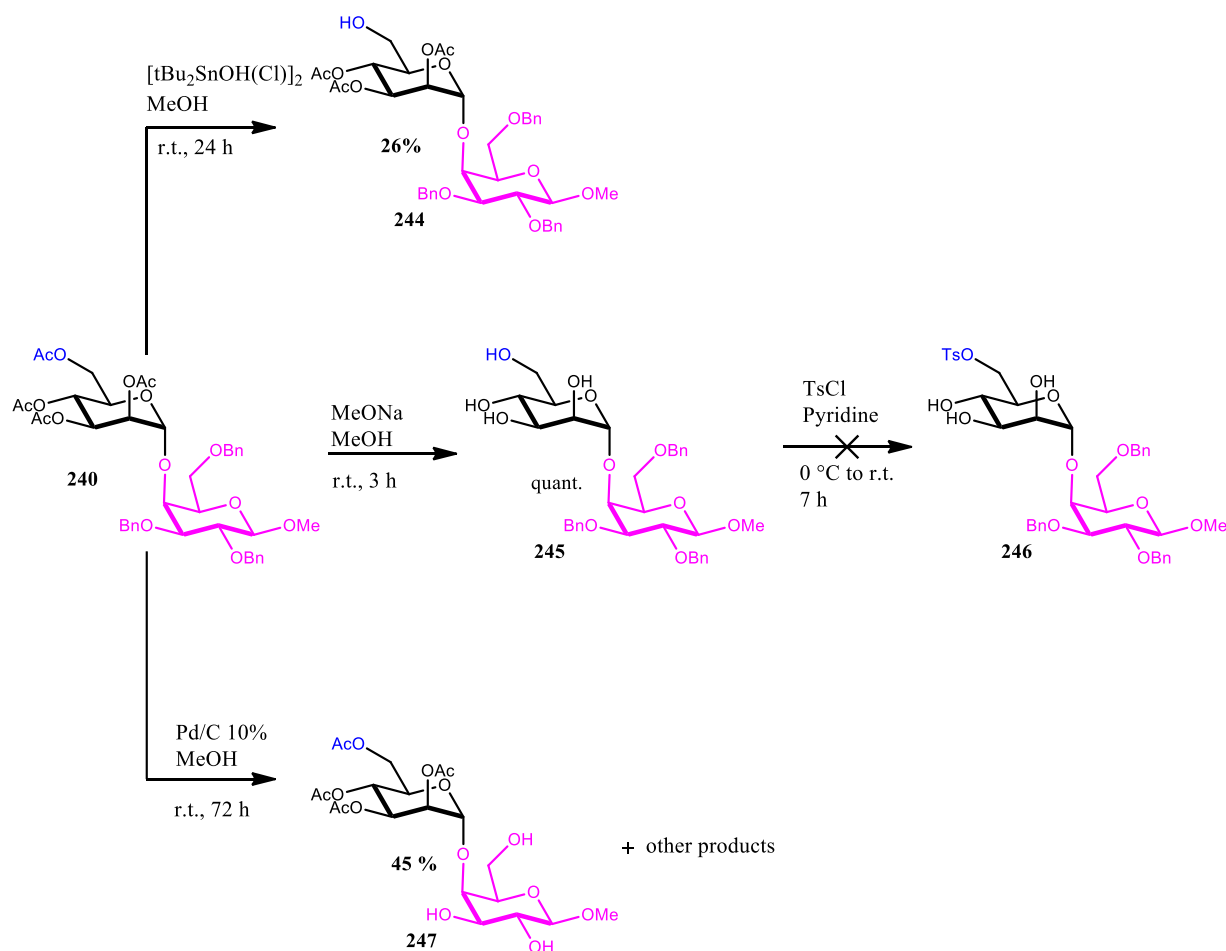


Schéma 97: Tentatives d'accès aux positions 6 du disaccharide.

Ces précédentes stratégies n'étant pas concluantes, nous nous sommes alors orientés vers l'introduction du groupement TBDPS sur l'alcool primaire puis de benzoates sur les alcools secondaires. Nous avons pu remarquer que l'introduction du TBDPS ne se fait pas sans mal puisque le composé **248** n'a pas pu être obtenu avec un rendement supérieur à 45%. La benzylation des alcools restants a conduit au composé **249** puis la déprotection du silylé a donné le composé **250** avec l'alcool libre en position 6. Cette déprotection a été nettement moins efficace que sur d'autres substrats précédemment présentés, ce qui nous conforte dans l'idée que l'unité galactoside benzylée sous le mannose apporte une gêne stérique importante (Schéma 98).

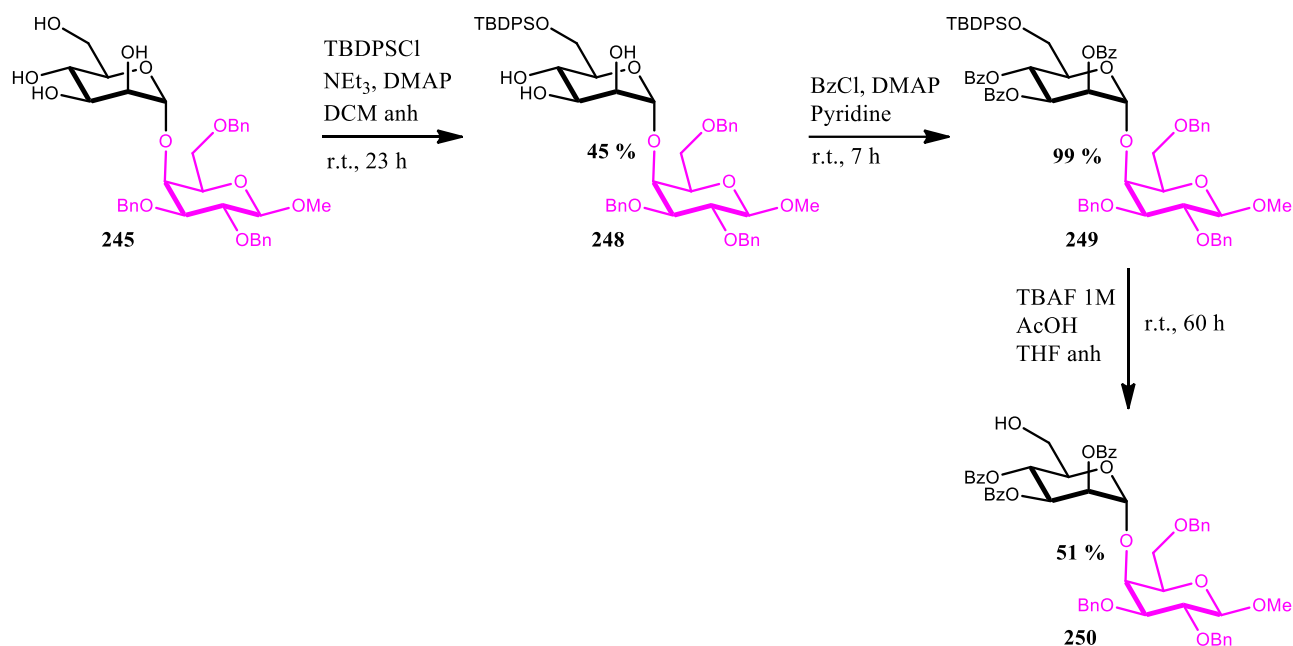


Schéma 98: Synthèse du composé **250**.

Une tosylation a ensuite été réalisée pour pouvoir introduire l'azido, puis les alcools ont été déprotégés pour à obtenir le composé **253**. Il s'en est suivi une réduction de l'azido puis l'introduction du sulfonamide pour donner le composé **255**. Malheureusement, le rendement global sur ces deux réactions était très faible ce qui a été un frein à la finalisation de la synthèse de ce composé. Les alcools du galactoside ont quand même été déprotégés pour arriver au composé **256**, qui a tout de même été testé sur la cible biologique (Schéma 99).

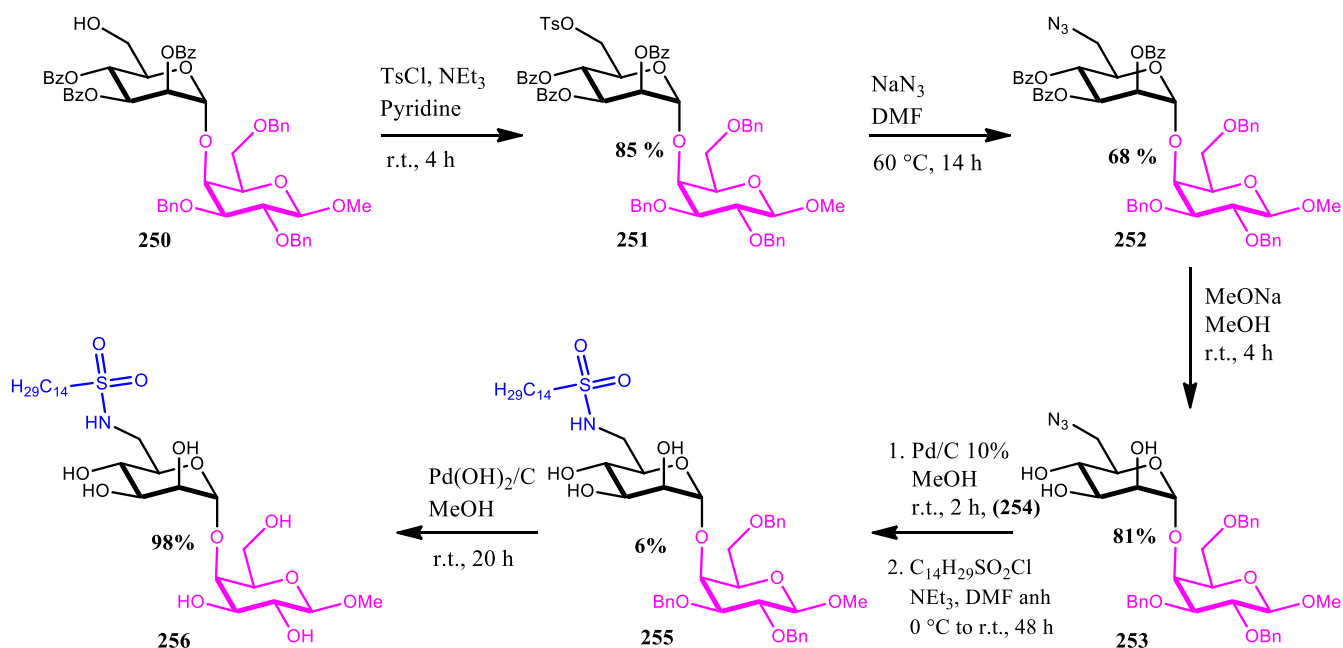


Schéma 99: Avancement dans la synthèse du disaccharide.

Le composé **256** a été obtenu en treize étapes avec un rendement global de 0,3%.

Au final, nous avons réalisé la synthèse de vingt composés originaux dont six contiennent un fluor, douze contiennent un sulfonamide et deux contiennent un phosphonate en position 6. A travers ces composés nous avons également pu explorer jusqu'à sept mimés de la partie phosphatidyl-*myo*-inositol. Ces derniers ont été testés sur l'enzyme PatA, ainsi que sur *Mycobacterium tuberculosis*. Nous allons maintenant discuter de ces résultats dans le prochain chapitre.

Chapitre III :

Evaluations biologiques

I. TESTS RÉALISÉS SUR PatA

Suite au travail de synthèse, j'ai eu l'opportunité de réaliser les tests d'inhibition sur PatA dans le laboratoire du Professeur Marcelo Guerin à l'IBMB de Barcelone. J'ai ainsi pu prendre part au processus de production de l'enzyme et aux développements des tests d'inhibition.

I.1. PRODUCTION DE L'ENZYME

La surexpression de l'enzyme PatA par *Mycobacterium smegmatis* avait déjà été réalisée à mon arrivée dans le laboratoire. Ma participation à ces travaux a donc commencé avec la purification de l'enzyme. Cette dernière s'est faite en deux étapes. Premièrement, une purification par colonne HisTrap a été effectuée. La colonne riche en ions Co^{2+} permet de retenir les motifs histidine (His) qui ont été ajoutés à notre protéine lorsque cette dernière est produite par les bactéries (par protéine recombinante). La protéine d'intérêt est alors dite marquée par ces motifs histidine et est piégée (Trap) sur la colonne. Après la lyse de la culture cellulaire, le mélange a été filtré et injecté sur une colonne TALON 5mL (Cytiva) au cobalt. Ensuite, la purification a été réalisée en passant un gradient d'une solution tampon contenant de l'imidazole afin de décrocher la protéine de la colonne (*Figure 44*).

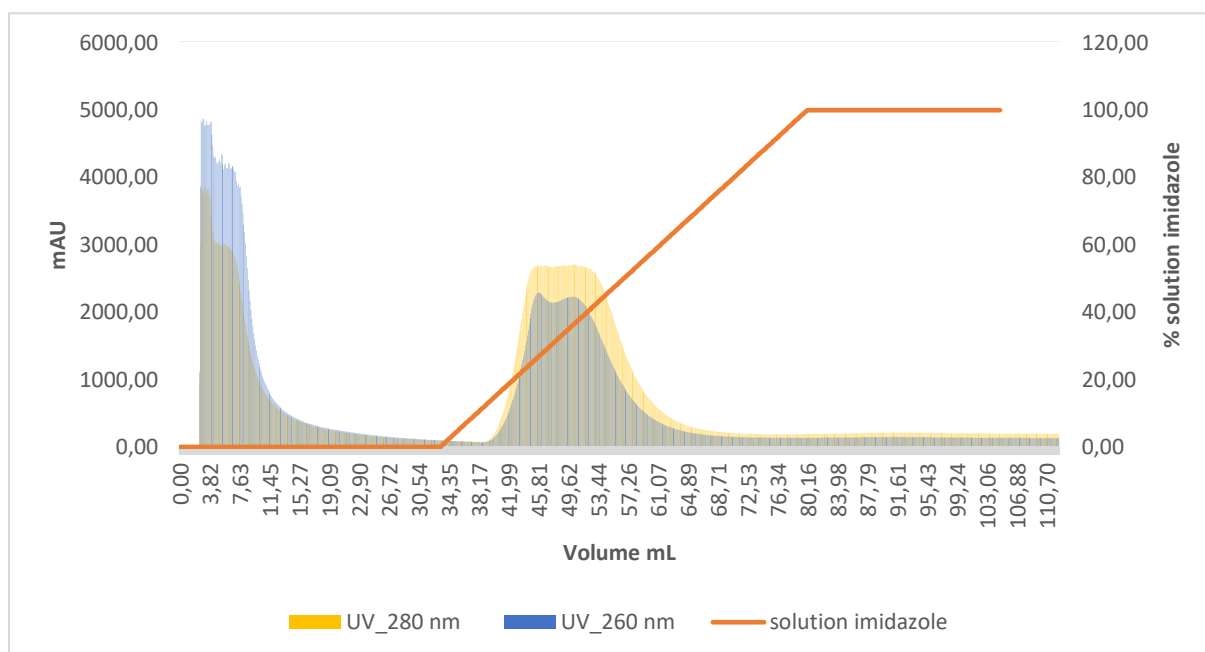


Figure 44: Profil de purification par HisTrap.

L'analyse des fractions récupérées par électrophorèse SDS-PAGE a montré une présence majoritaire de l'enzyme PatA (34 719 Da). Une deuxième purification du mélange par exclusion stérique a néanmoins été nécessaire (*Figure 44, Figure 45*). Les fractions contenant PatA ont été concentrées, congelées dans l'azote liquide et conservées à -80 °C en attente de la prochaine étape.

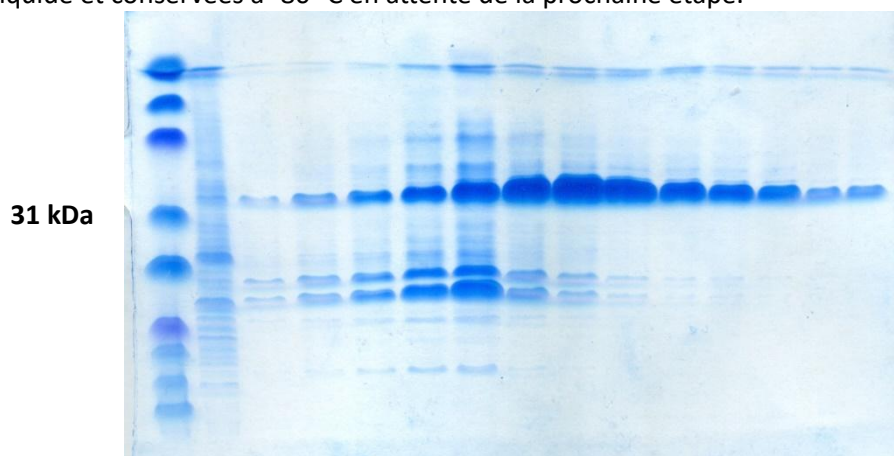


Figure 45: Electrophorèse SDS-PAGE après la purification par HisTrap.

La purification par exclusion stérique a ensuite été effectuée. Les fractions récupérées de la première purification ont d'abord été filtrées avec un filtre centrifugeable 0,22 µm puis injectées sur une colonne Superdex Increase 75 10/300 (Cytiva) et la protéine a été éluée pendant 1,2 CV (équivalent de colonne) (*Figure 46*). Les fractions pures visualisées par SDS-PAGE (*Figure 47*) ont ensuite été concentrées, aliquotées, congelées dans l'azote liquide et conservées à -80 °C.

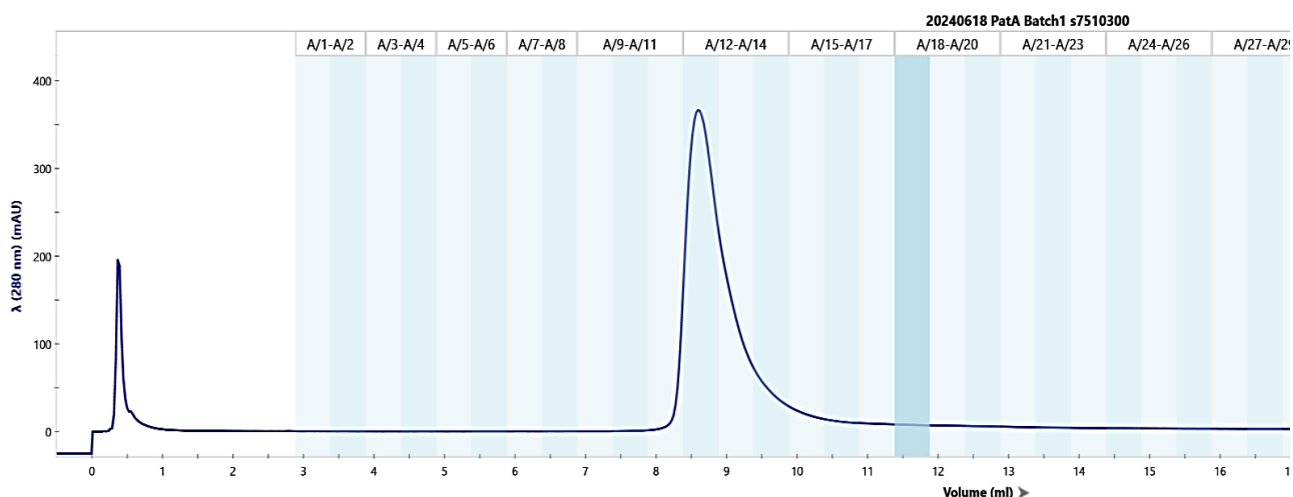


Figure 46: Profil de purification par exclusion stérique.

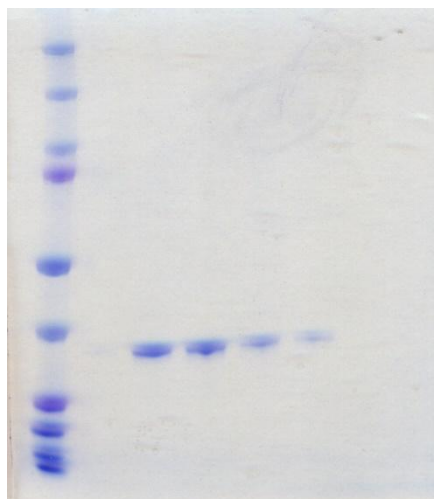


Figure 47: SDS-PAGE après la purification par exclusion.

I.2. TESTS D'ACTIVITÉ DE L'ENZYME PRODUITE

Avant de commencer les tests d'inhibition avec nos composés, il a fallu vérifier que l'enzyme produite était fonctionnelle et qu'elle tolérait la présence de DMSO dans le milieu réactionnel car nos composés sont peu ou pas solubles en milieu aqueux.

Pour ce faire, nous avons repris les données expérimentales publiées par Anso *et al.*²⁷ pour avoir une réaction de référence avec PatA. Le suivi de la réaction s'est fait par une méthode spectrométrique au DTNB (5,5'-dithiobis-(acide 2-nitrobenzoïque)). Effectivement, lorsque PatA transfère la chaîne acyle du C₁₆-CoA sur PIM₂, elle libère la coenzyme A (CoA) qui réagit par l'intermédiaire de sa fonction thiol avec le réactif d'Elmann (DTNB). Cette réaction génère alors du TNB²⁻ qui possède une longueur d'onde d'absorbance aux alentours de 420 nm ce qui permet ainsi de suivre indirectement la réaction d'acylation par spectrométrie UV-visible (*Figure 48*).

La réaction se déroule en milieu tamponné avec une solution de tris-HCl à pH=7,5 en présence de DOPC [1,2-Di(cis-9-octadecenoyl)-*sn*-glycero-3-phosphocholine], des 2 substrats de l'enzyme PIM₂ et C₁₆-CoA, de DTNB et de l'enzyme.

Comme exposé dans l'introduction, PatA est une enzyme transmembranaire avec une partie qui s'insère dans une membrane phospholipidique. Nous avons donc eu besoin de recréer cet environnement favorable à PatA en utilisant de petites vésicules unilamellaires (small unilamellar vesicles, SUVs) formées grâce au DOPC présent dans le milieu. De ce fait, à l'intérieur du milieu

réactionnel, PatA peut s'ancrer dans ces vésicules et adopter la conformation qu'elle aurait naturellement pour pouvoir acyler PIM₂ en utilisant le C₁₆-CoA.

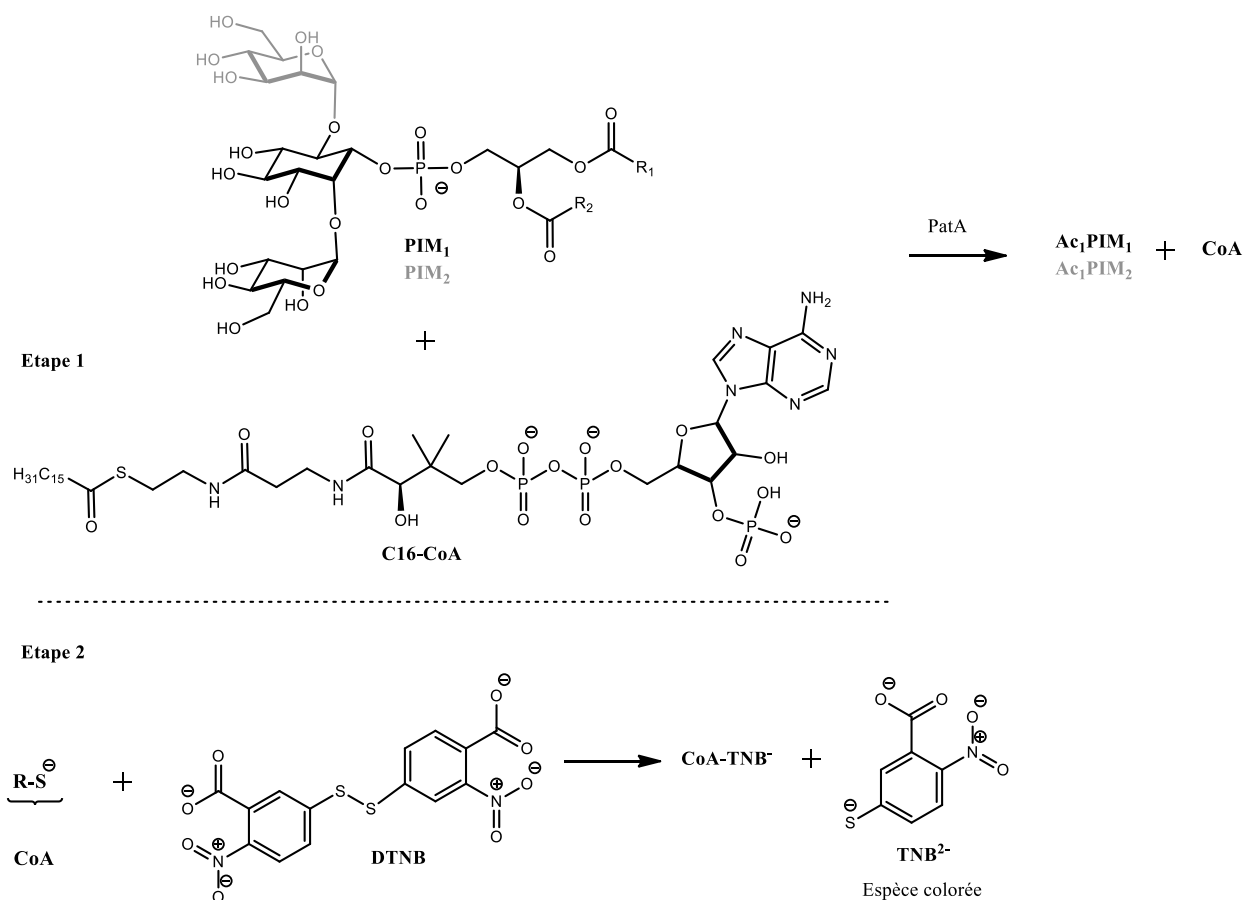


Figure 48: Réaction induite par PatA en présence de DTNB.

Un test d'activité de l'enzyme PatA a été réalisé dans les conditions précédemment décrites et avec différents pourcentages de DMSO pour connaître la valeur limite acceptée par l'enzyme.

Nous avons commencé par mesurer un blanc sans PatA dans le mélange réactionnel pour s'assurer qu'aucune réaction secondaire n'avait lieu et que l'absorbance mesurée du mélange réactionnel était uniquement due à la réaction d'acylation par PatA. Comme le montre la *Figure 49*, aucune absorbance n'a été mesurée au cours du temps, le blanc a donc été validé.

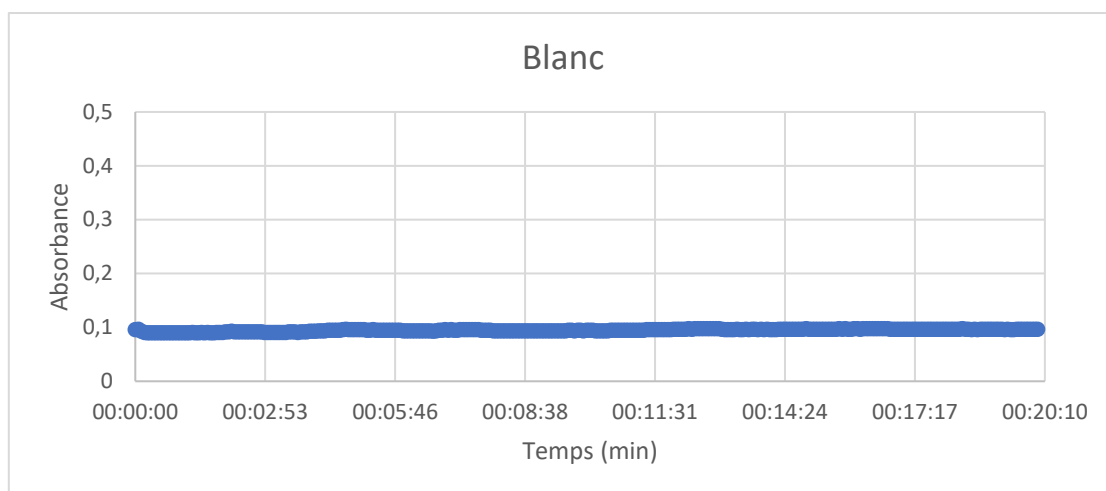


Figure 49: Blanc de la réaction sans PatA.

Ensuite, nous nous sommes assurés que l'enzyme produite était active. Une augmentation de l'absorbance a été observée sur la *Figure 50* ce qui signifie que PatA fonctionne et permet l'acylation de PIM₂.

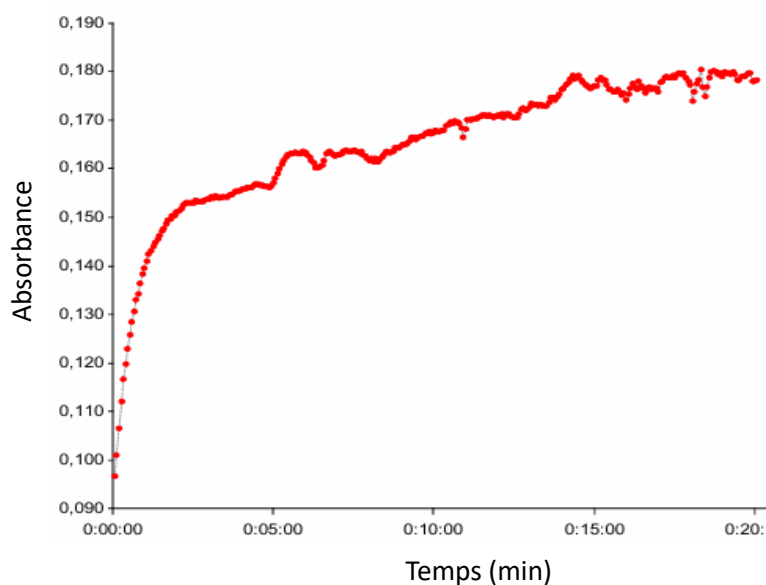


Figure 50: Suivi de la réaction d'acylation.

Enfin, nous avons testé l'activité de PatA en présence de DMSO à des pourcentages différents. Il s'est avéré que l'enzyme gardait une très bonne activité jusqu'à 15% de DMSO dans le milieu réactionnel. En regardant de plus près la pente de la courbe au début de la réaction, elle garde un caractère rectiligne ce qui valide la méthode (*Figure 51*). Ces conditions réactionnelles ont été conservées pour tester les inhibiteurs.

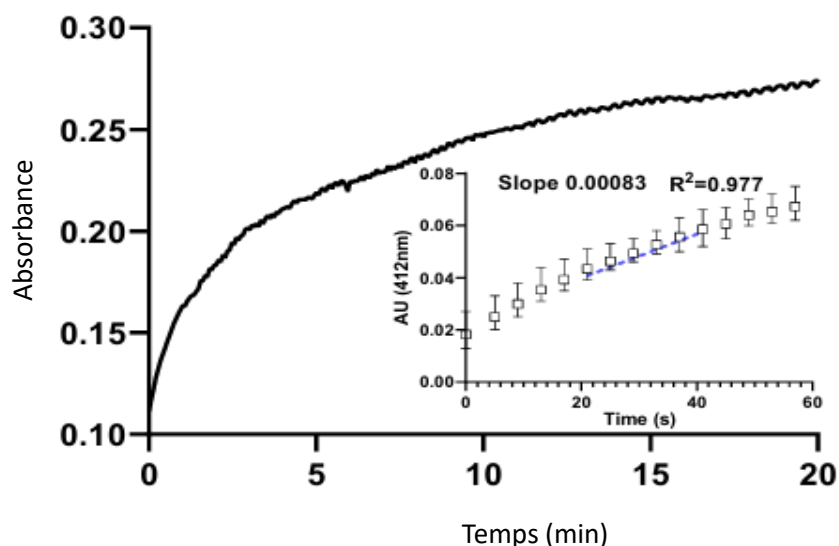


Figure 51: Suivi de la réaction d'acylation avec 15% de DMSO.

I.3. TESTS D'INHIBITION DE L'ENZYME

Les réactions d'acylation avec PatA en présence de nos composés ont été réalisées selon le mode opératoire décrit plus haut. Au mélange DOPC-SUVs/PIM₂, nous avons ajouté une solution du composé testé dans le DMSO. Le mélange a été agité au vortex. Ensuite, l'enzyme a été ajoutée et la solution a été incubée à température ambiante pendant 30 min. La réaction a ensuite été effectuée dans une plaque pour lecteur d'absorbance contenant 96 puits. Par puit, nous avons ajouté la solution de C₁₆-CoA et la solution de DTNB et nous avons complété avec le mélange PIM₂/PatA/inhibiteur précédemment préparé juste avant la lecture.

I.3.1. Tests à 500 μ M

Une première mesure des valeurs d'inhibition a été réalisée à une concentration de 500 μ M pour chaque composé afin d'écarter les molécules ayant une capacité inhibitrice nulle ou celles ayant une faible inhibition à cette concentration. En effet, nous n'avons qu'un stock limité de PIM₂ pour réaliser ces tests. Nous avons donc voulu nous concentrer sur les molécules les plus actives afin de pouvoir réaliser des tests à différentes concentrations et en duplicata ou triplicata par soucis de répétabilité.

La mesure de la valeur d'inhibition a été réalisée en prenant la valeur de la pente de la courbe dans les premiers instants de la mesure. C'est pendant cette phase où la courbe a un profil rectiligne que la réaction d'acylation catalysée par PatA a lieu avec une vitesse constante. Ensuite, la vitesse de la réaction ralentit et la courbe devient une ligne horizontale. Cela signifie que plus aucune transformation n'a lieu, que toute la quantité de PIM₂ a été convertie (Figure 52).

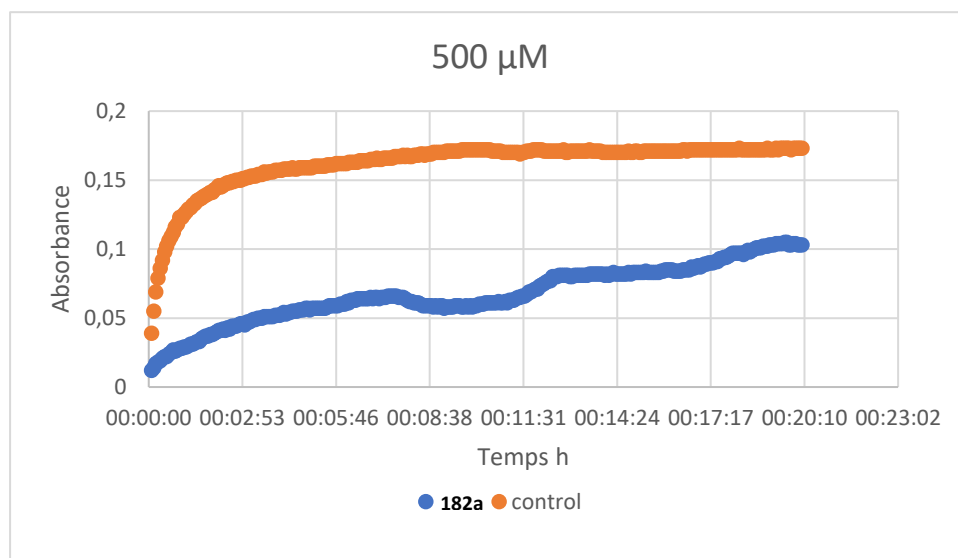


Figure 52: Test d'inhibition du composé **182a** à 500 µM.

Par exemple pour le composé **182a**, une baisse significative de la valeur de la pente de la droite par rapport à celle de la réaction sans inhibiteur a pu être observée, correspondant pour ce composé à un pourcentage d'inhibition de 83% à une concentration de 500 µM (Figure 53).

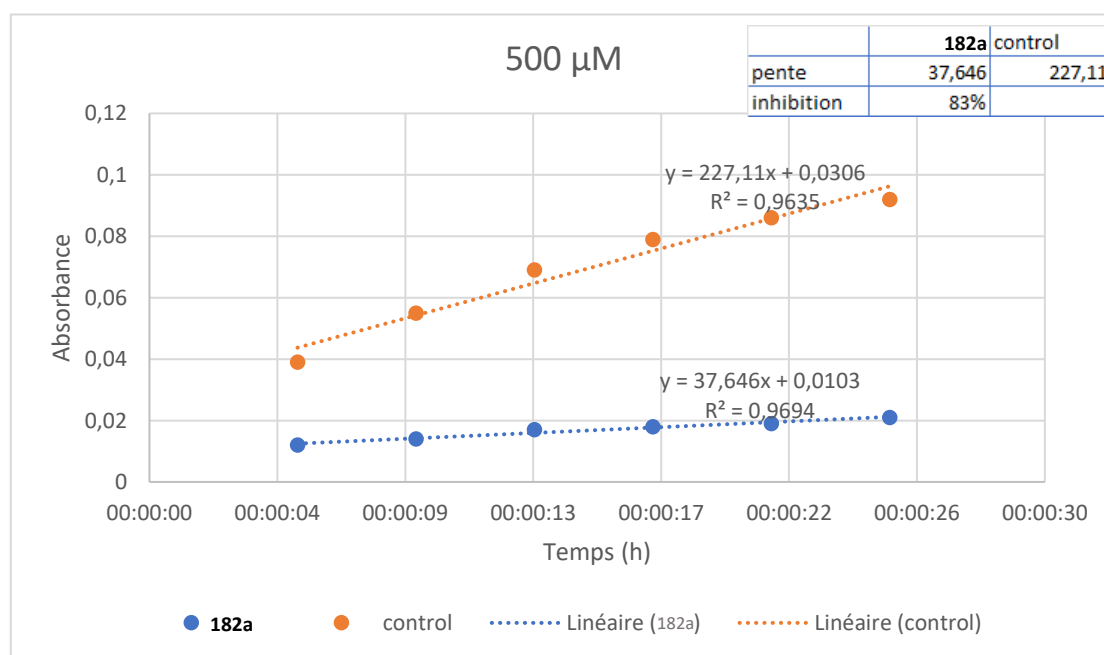


Figure 53: Zoom sur les premières secondes de l'inhibition du composé **182a** à 500 µM.

Cependant, tous les composés n'ont pas pu être testés correctement à cette concentration. Certains étaient trop peu solubles ce qui rendait le milieu réactionnel trouble à cette concentration. Cela a perturbé les mesures et nous n'avons pas pu déterminer de valeur pertinente (Figure 54).

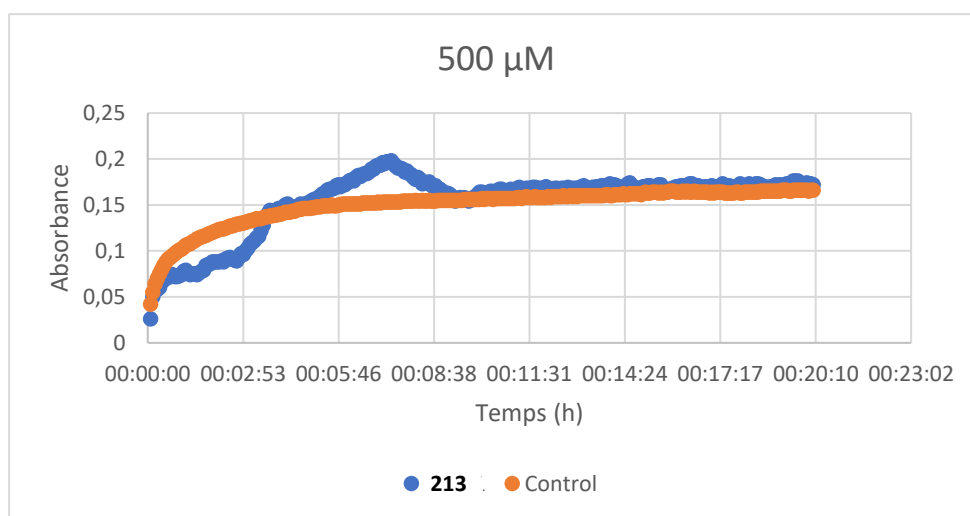


Figure 54: Test d'inhibition du composé **213** à 500 µM.

Nous avons alors réalisé des tests à des concentrations plus faibles (350 µM et 250 µM) pour pouvoir obtenir des mesures fiables et nous avons sélectionné sept composés pour lesquels des mesures en duplicata ou triplicata ont été réalisées à une concentration de 100 µM (Figure 55, Figure 56).

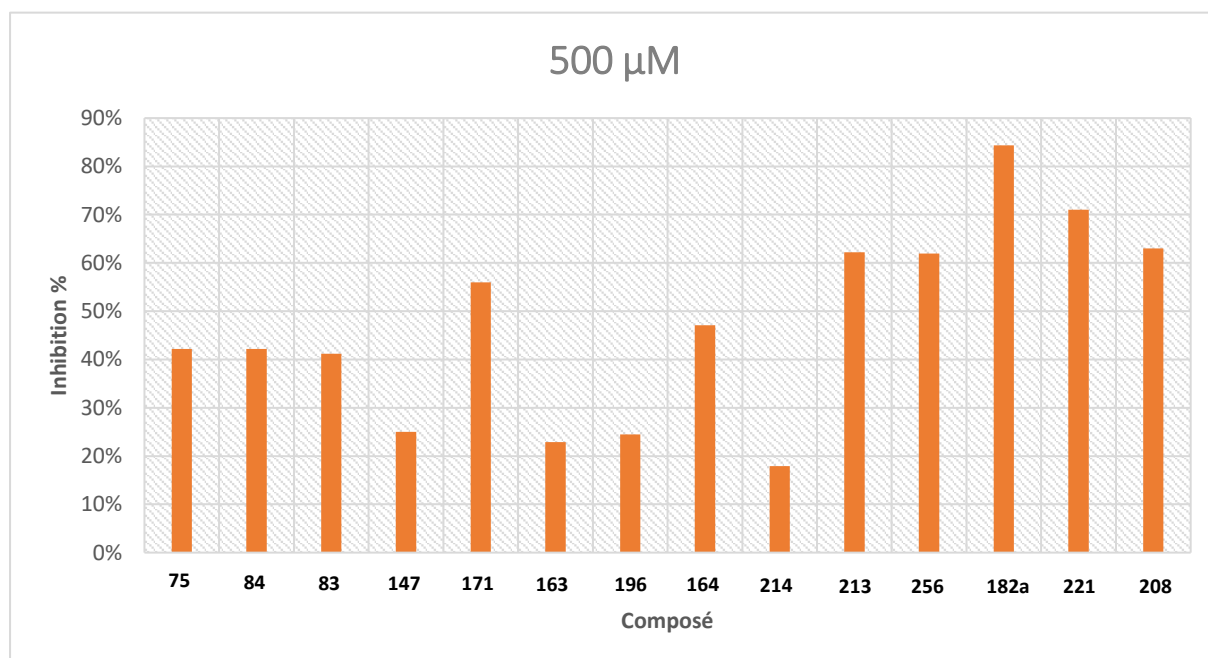


Figure 55: Résumé des valeurs d'inhibitions à 500 µM.

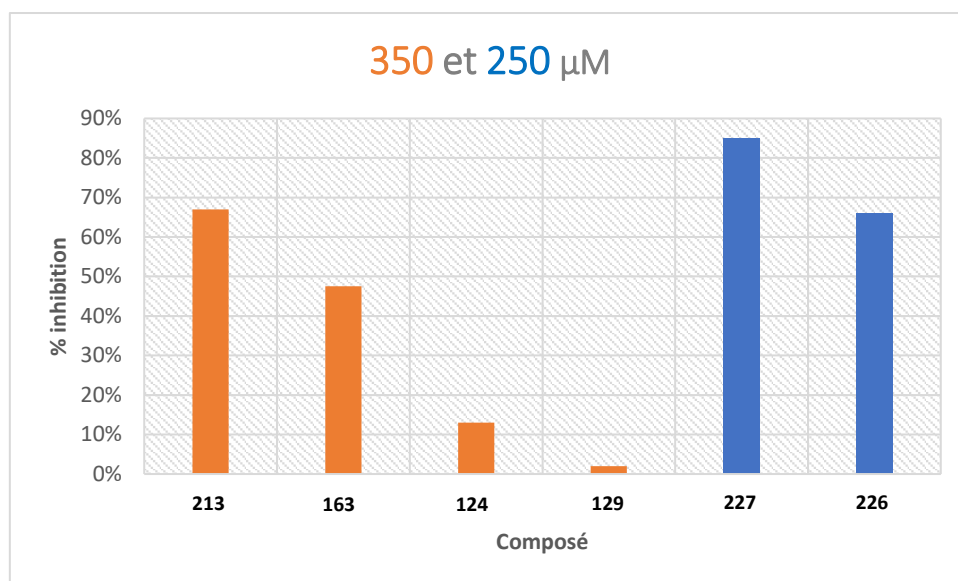


Figure 56: Résumé des valeurs d'inhibitions à 350 et 250 μ M.

I.3.2. Tests à 100 μM

Nous pouvons remarquer que les composés **213** et **227** ont de bons résultats d'inhibitions à 100 μM . D'autres composés, comme **208**, **214**, **221** ont des résultats similaires entre 30% et 40% d'inhibition (Figure 57). Le composé **256** n'a pas pu être testé à cette concentration par manque de substrat PIM₂. Cependant, nous pouvons également remarquer qu'il existe parfois des différences notables entre les duplicatas. Cette différence peut être expliquée par le fait que la réaction d'acylation dans nos conditions réactionnelles se déroule à une vitesse très élevée. En effet, la réaction servant de contrôle (sans inhibiteur) atteint son palier horizontal au bout de la première minute environ et la phase rectiligne d'augmentation de l'absorbance est terminée au bout des 30 premières secondes (Figure 58).

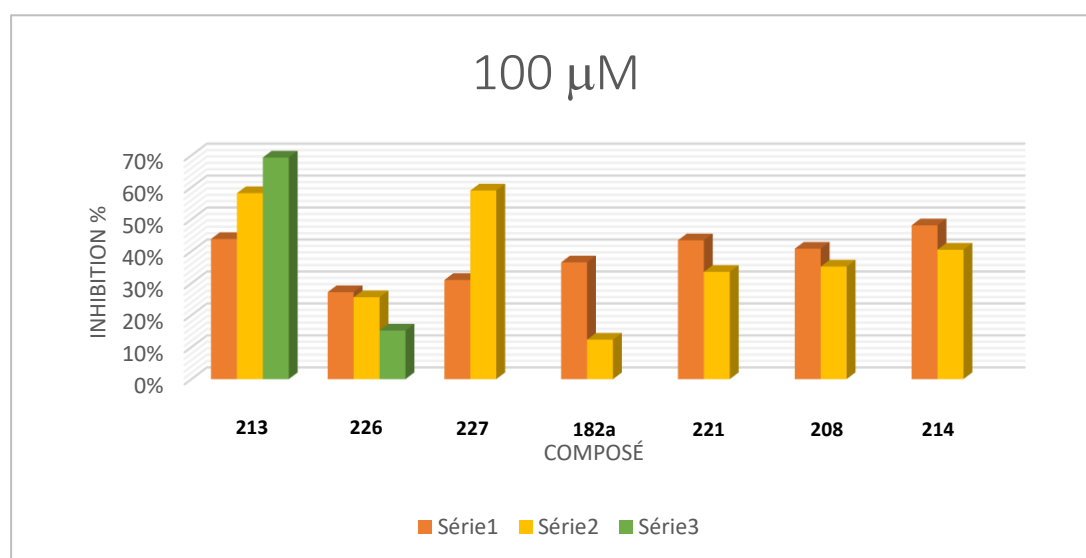


Figure 57: Pourcentages d'inhibition à 100 μM .

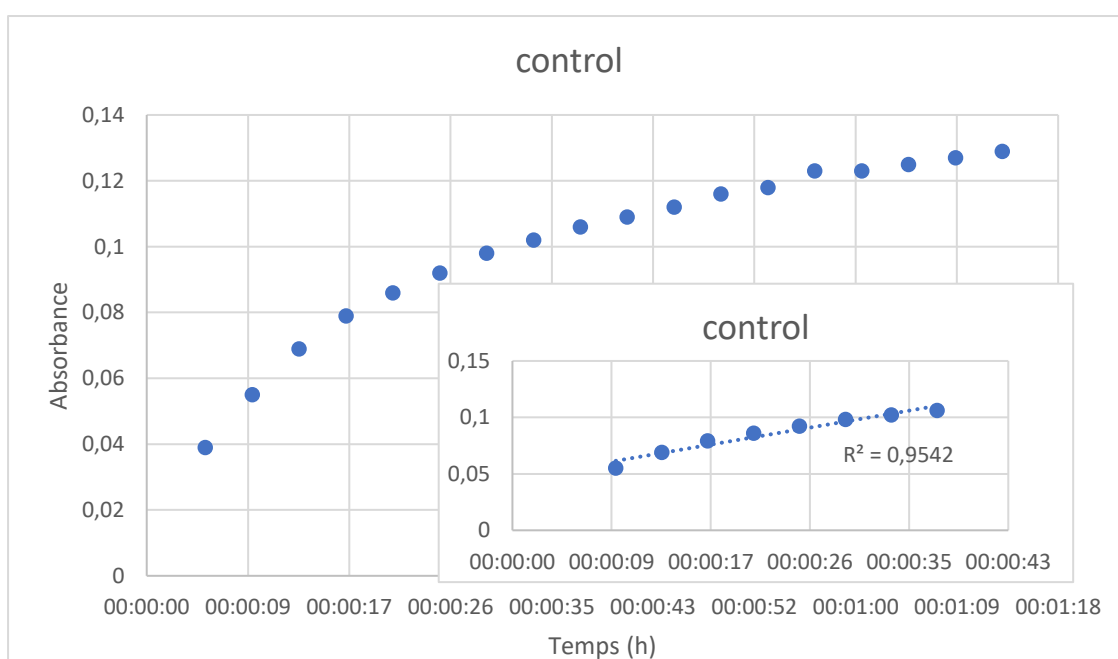


Figure 58: Focus sur le début du suivi de la réaction.

Le calcul de la pente pour définir le pourcentage d'inhibition ne peut alors se faire que sur un nombre limité de points (environs six) étant donné que nous étions limités par le lecteur de plaques qui ne pouvait réaliser les mesures que toutes les quatre secondes. Nous avons remarqué qu'en augmentant ou diminuant le nombre de points pris en compte pour le calcul de la valeur de la pente, cela donnait de grandes variations.

Afin de rendre nos mesures plus reproductibles, la concentration de PatA dans le milieu réactionnel a été diminuée pour abaisser la vitesse de la réaction d'acylation catalysée par PatA. Cela se traduit par une phase rectiligne de l'augmentation de l'absorbance plus longue, donc un nombre de points plus important sur lesquels la pente peut être calculée réduisant ainsi la déviation entre les valeurs d'inhibition mesurées (Figure 59).

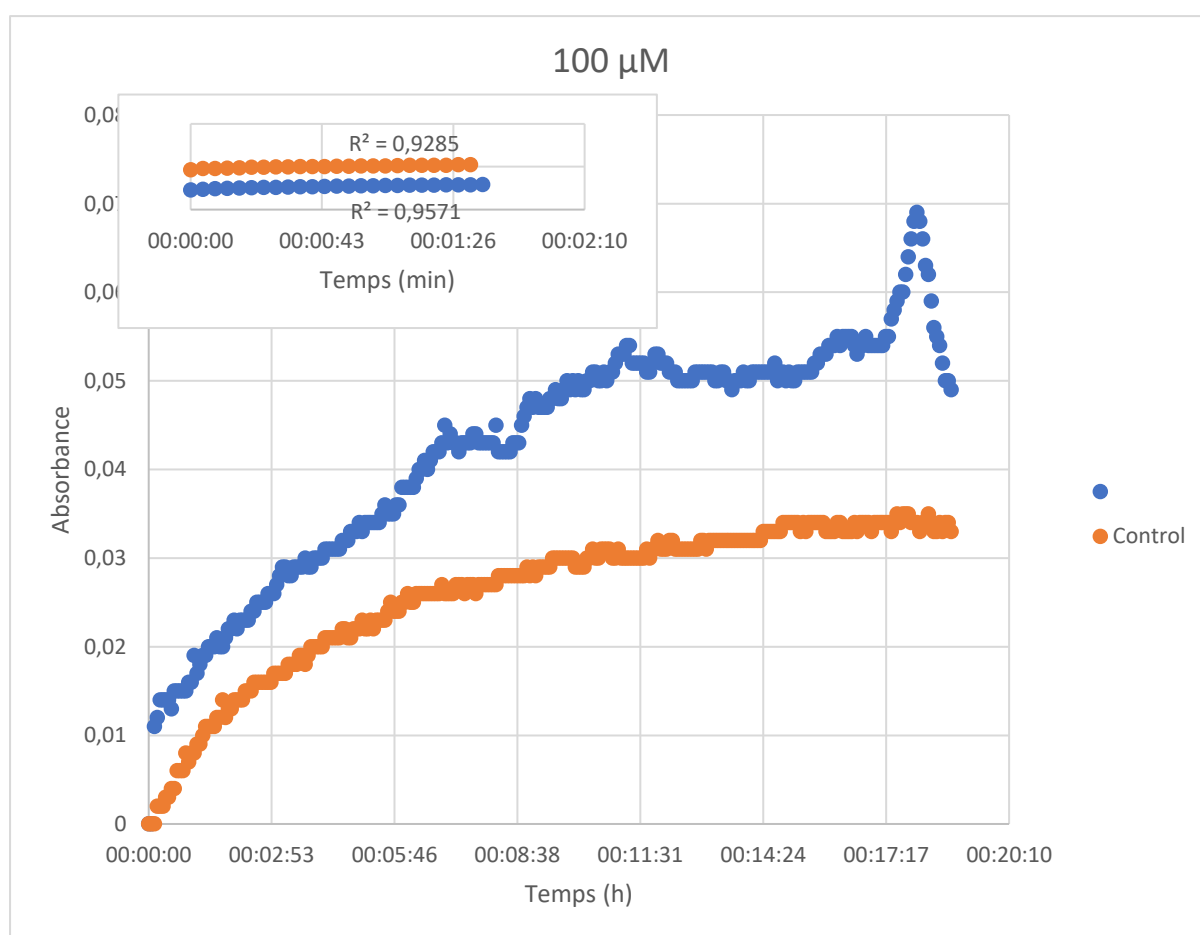


Figure 59: Test d'inhibition du composé **213** avec la concentration de PatA divisée par deux.

Comme prévu, avec une concentration de PatA divisée par deux, la réaction d'acylation est plus lente et donc la phase rectiligne au début de la courbe est plus longue avec, sur les deux premières minutes, un coefficient R^2 proche de 1 (*Figure 59*).

Sur ce test, la pente a été calculée avec plus de points et donc les valeurs d'inhibition étaient plus proches. Cependant, nous n'avons pas réussi à renouveler cette expérience correctement.

Les problèmes de reproductibilité rencontrés proviennent probablement d'imprécisions lors des différents pipetages, lors de la préparation des réactions et lorsque les fractions d'enzymes ont été aliquotées. La solubilité de nos composés peut également être mise en cause. En effet, la disponibilité de nos molécules dans les SUVs peut varier fortement si les composés sont peu solubles dans le milieu réactionnel.

Malheureusement, par faute de temps et de substrat PIM₂, les expérimentations n'ont pas pu être poursuivies pour obtenir des résultats plus fiables et des valeurs d'IC₅₀ pour les composés les plus prometteurs. Cependant, ces tests indiquent que certains des composés synthétisés sont effectivement des inhibiteurs de PatA.

II. CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES (MIC)

Les MIC de chacun de nos composés ont été déterminées par l'équipe du Professeur Mary Jackson à l'Université de l'Etat du Colorado aux Etats-Unis. Voici les résultats tels qu'ils nous ont été parvenus (Tableau 7):

Composé	MIC
75	> 80 μ M
84	> 80 μ M
83	> 80 μ M
92	> 80 μ M
133	> 80 μ M
129	> 80 μ M
124	> 80 μ M
147	> 80 μ M
171	> 80 μ M
164	> 80 μ M
163	> 80 μ M
196	> 80 μ M
182a	> 80 μ M
221	40 μM
226	>80 μ M
227	>80 μ M
208	80 μM
213	>80 μ M
214	>80 μ M
256	>80 μ M

Tableau 7: Valeurs des MIC sur *M.tb.*

Nous pouvons remarquer que les composés **221** et **208** sont les deux seuls composés qui se démarquent avec des MIC respectives de 40 et 80 μ M. Ce sont les deux composés portant le triazole sur l'aglycone et le fluor en position 6. En comparaison avec les tests d'inhibition qui ont été réalisés sur PatA, les deux composés qui avaient la meilleure activité (**227** et **213** portant le triazole sur l'aglycone et un sulfonamide en position 6) ne répondent pas positivement à ce test (Figure 60). L'explication peut provenir de la structure de ces composés et de leurs propriétés physico-chimiques. En effet, les deux composés qui se démarquent de par leurs valeurs de MIC sont les deux composés fluorés avec les triazoles sur l'aglycone tandis que les deux composés ayant les meilleurs résultats sur PatA sont deux composés possédant des groupements sulfonamides pourvus de longues chaînes carbonées. Etant donné que les composés comportant les sulfonamides à longues chaînes sont moins

solubles que les composés fluorés, il se peut qu'ils s'auto-arrangent pour former des agrégats dans le milieu utilisé pour la détermination des MIC et donc qu'ils deviennent moins disponibles dans le milieu.

La faible solubilité peut également être un frein au passage à travers la membrane de la bactérie.

De plus, les composés testés ont des structures pouvant s'apparenter à des tensioactifs ce qui peut expliquer leur auto-arrangement.

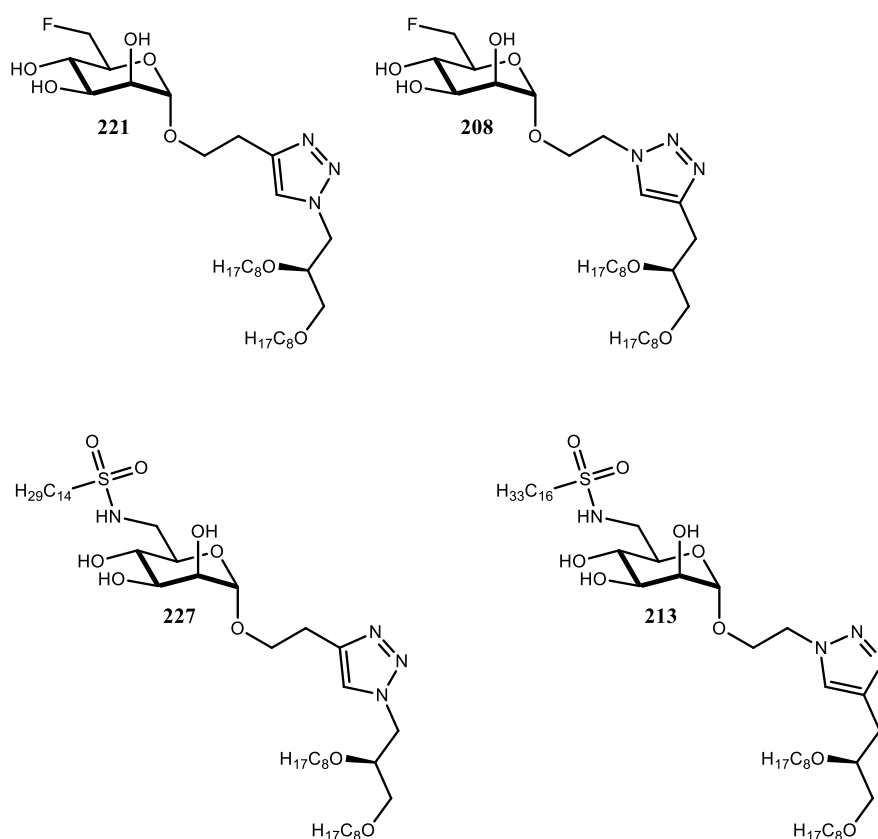


Figure 60: Structures des composés ayant une activité biologique prometteuse.

III. CONCLUSION

Nous sommes en mesure d'apporter une première conclusion quant à la relation structure/activité de nos composés.

Malgré les problèmes de reproductibilité des tests et de la mauvaise solubilité des composés synthétisés, ce qui ne nous permet pas d'avoir une valeur fiable, les résultats vont dans le même sens. Il apparaît que les composés ayant sur l'aglycone le triazole sont les plus actifs envers *M.tb* et PatA. De plus, il semblerait qu'une des familles de triazole soit plus active que l'autre au vu des valeurs de MIC bien que la différence ne soit pas réellement significative. Aucune valeur précise n'a pu être mesurée mais ces tests permettent d'orienter les futurs travaux sur ce sujet. Nous en discuterons dans la prochaine partie de ce manuscrit.

D'autres tests d'IC₅₀ par une autre méthode que celle au DTNB vont être effectués par l'équipe de Mary Jackson ce qui permettra de confirmer ou d'infirmer les résultats que nous avons obtenus jusqu'à présent.

Pour finir, des co-cristallisations de PatA avec les composés les plus actifs (si ces derniers ont une assez forte affinité avec PatA) pourront être effectuées. Cela pourrait nous permettre d'avoir accès à des données cristallographiques qui nous renseigneraient davantage sur le site actif de l'enzyme et qui nous permettraient d'améliorer la structure des inhibiteurs.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au cours du travail mené durant cette thèse de doctorat, nous nous sommes intéressés aux PIMs, une famille de molécules importantes de la paroi cellulaire des mycobactéries, ainsi qu'à l'enzyme PatA qui est nécessaire à la synthèse de ces PIMs. Des molécules originales dans le but d'inhiber cette enzyme ont été synthétisées, en nous basant sur la structure de ses substrats et de l'état de transition de la réaction qu'elle catalyse.

La structure de ces inhibiteurs est basée sur le motif mannopyranosyle auquel deux éléments structuraux importants ont été ajoutés. Il fallait d'une part introduire en aglycone du mannose un mème de la partie phosphatidylinositol (PI) suffisamment fidèle et efficace pour que les molécules synthétisées soient reconnues par l'enzyme, tout en étant plus simple à synthétiser que dans le substrat naturel. D'autre part, la position 6 du mannose, qui est la position sur laquelle PatA effectue la réaction d'acylation, devait être modifiée afin de bloquer la réaction.

Nous avons eu comme projet d'introduire trois groupements différents sur la position 6 (fluor, sulfonamide, phosphonate) et sept aglycones différents (octyle, carbonate, carbamate, phosphonate, triazole A, triazole B, galactoside).

Une problématique commune à la synthèse de tous les composés a été la migration des groupements protecteurs de type ester de la position 4 vers la position 6 du mannose. De plus en raison d'un problème de reproductibilité de la méthode de déprotection sélective de la position 6, nous avons dû changer de méthode d'accès à cette position en cours de projet sans pour autant pouvoir définitivement résoudre ce problème.

Dans la série octyle, nous avons réussi à synthétiser quatre composés différents : fluor, sulfonamides C₁₆ et C₁₄ et phosphonate C₁₆ (Figure 61). Le composé avec le phosphonate a été particulièrement compliqué à obtenir car il a fallu de nombreuses tentatives pour trouver la bonne méthode de synthèse. De plus, ces composés étaient difficiles à manipuler de par leur structure et leur solubilité.

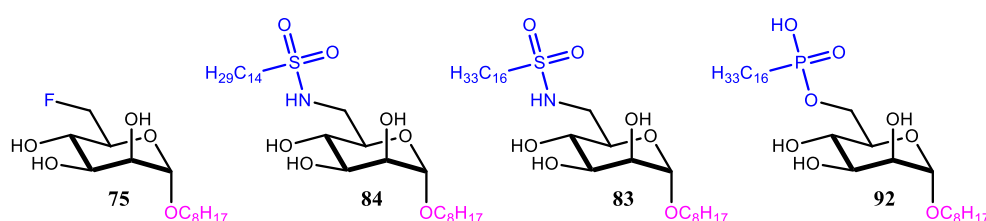


Figure 61: Structures des composés synthétisés dans la série octyle.

Dans la série carbonate, quatre composés différents ont été synthétisés : fluor, sulfonamides C₁₆ et C₁₄, et phosphonate C₁₆ (Figure 62). Les composés avec les sulfonamides ont été compliqués à obtenir car

il a fallu changer deux fois de stratégies de synthèse pour pouvoir introduire convenablement la fonction carbonate. Nous avons également dû faire face aux mêmes problèmes que précédemment pour le composé avec le phosphonate.

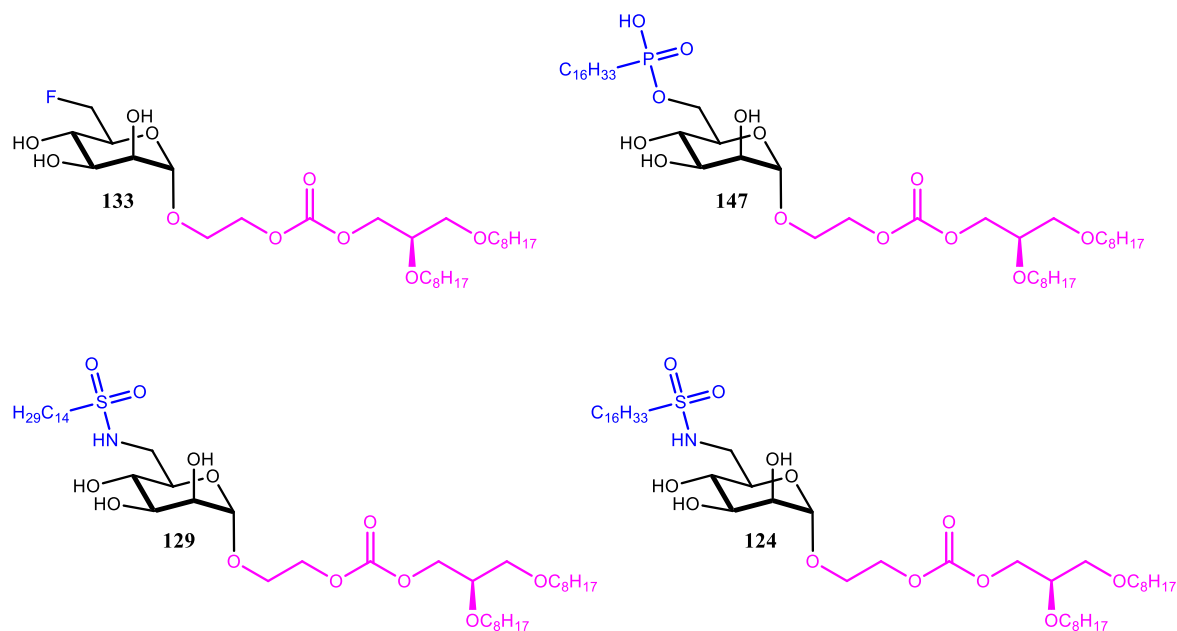


Figure 62: Structures des composés synthétisés dans la série carbonate.

Dans la série carbamate, trois composés différents ont été synthétisés : fluor, sulfonamides C₁₆ et C₁₄ (Figure 63). Les difficultés majeures de cette série ont été d'une part de générer l'amine sur l'aglycone et d'autre part d'introduire le carbamate. Après plusieurs essais et un changement de groupement protecteur (acétyle pour benzyle), les carbamates ont pu être synthétisés avec succès.

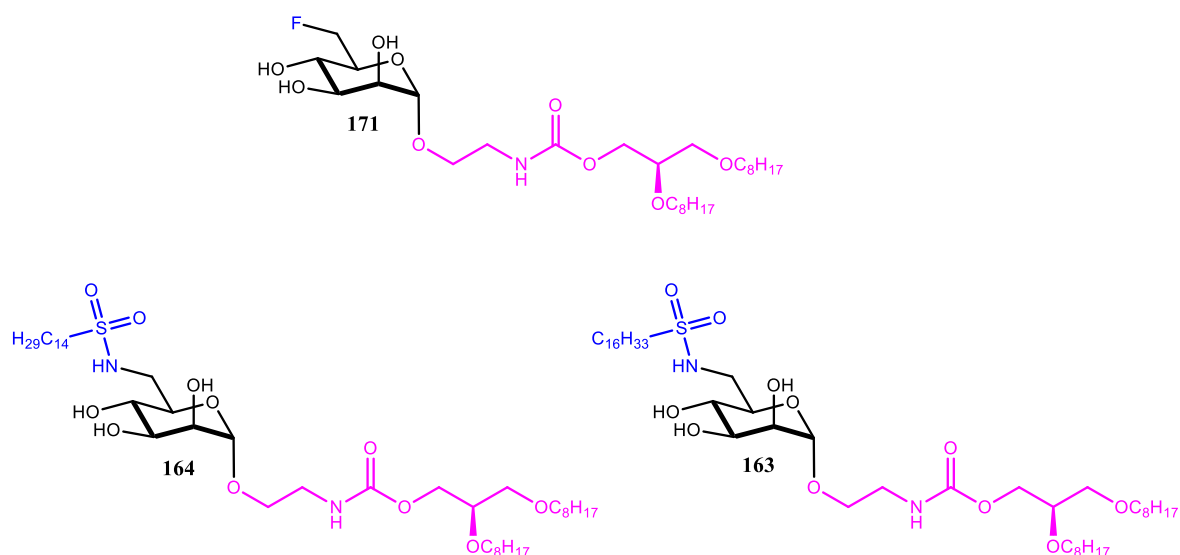


Figure 63: Structures des composés synthétisés dans la série carbamate.

Dans la série phosphonate, deux composés différents ont été synthétisés : fluor et sulfonamide C₁₄ (Figure 64). L'insertion du phosphonate et la manipulation des molécules, une fois que ce dernier a été introduit, a été certainement la plus grosse difficulté de ce travail de thèse. Cela explique pourquoi ce groupement est le moins représenté dans toutes les molécules synthétisées.

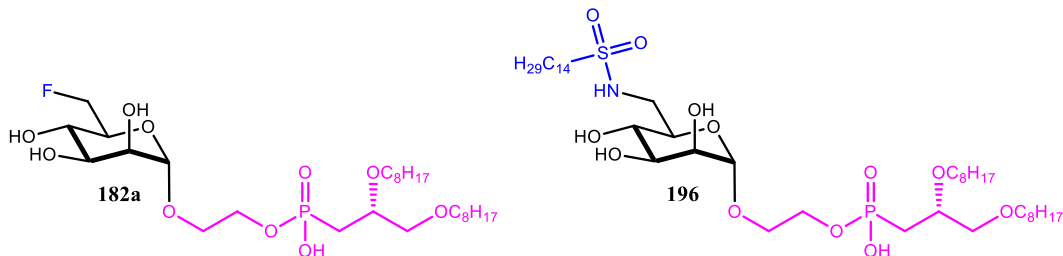


Figure 64: Structures des composés synthétisés dans la série phosphonate.

Dans la série triazole, trois composés différents ont réussi à être synthétisés : fluor, sulfonamides C₁₆ et C₁₄ dans les deux familles de triazole 1,4 disubstitués (famille A, famille B) (Figure 65). Aucune difficulté majeure ne s'est posée à nous durant la synthèse de ces composés.

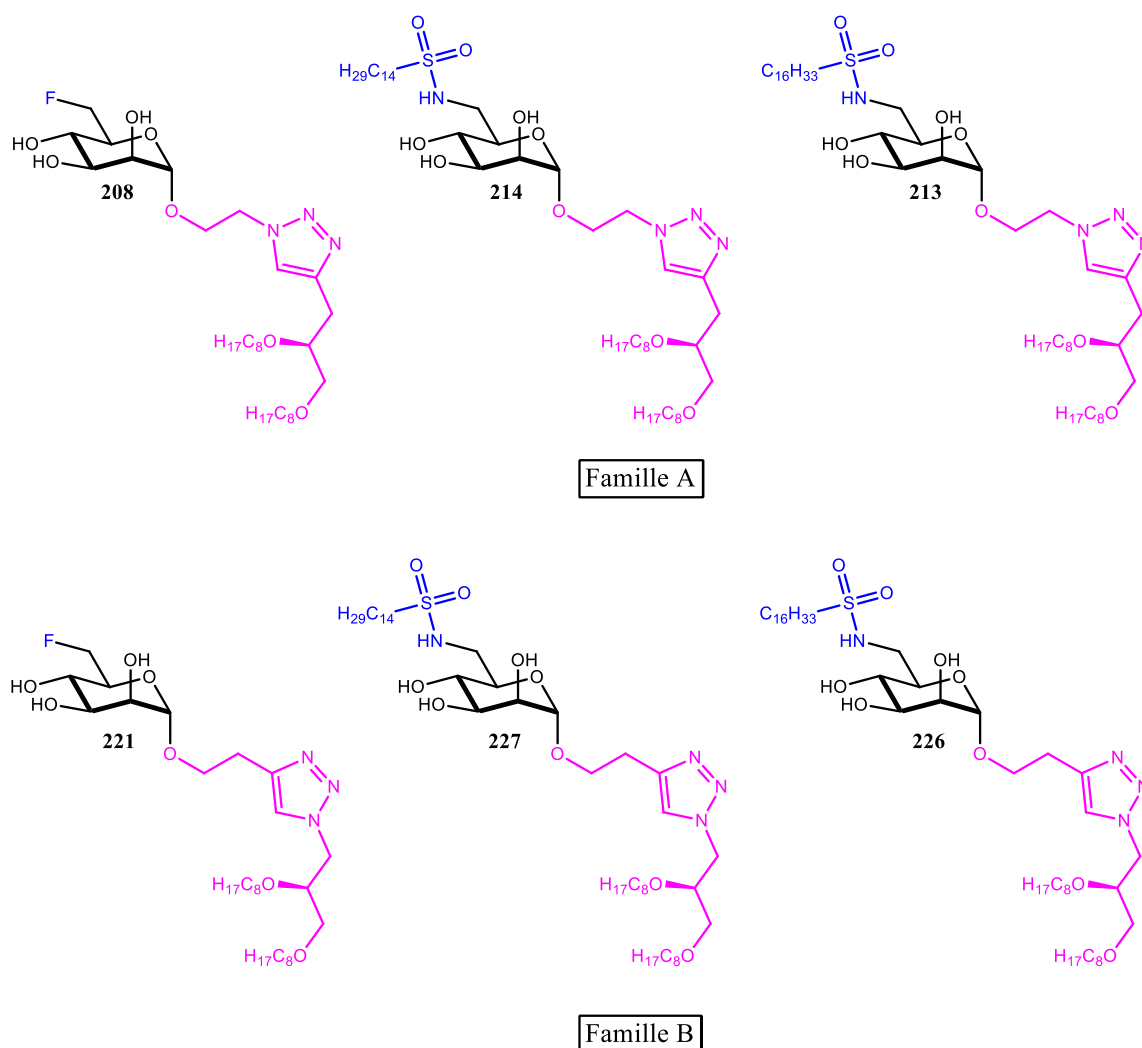


Figure 65: Structures des composés synthétisés dans la série triazole.

Enfin, dans le but d'avoir un meilleur mime de la partie PI, la synthèse d'un disaccharide composé d'un mannose et d'un galactose branchés en α 1 $\rightarrow$ 4 a été commencée (Figure 66). Nous avons réussi à réaliser la synthèse du disaccharide en utilisant une méthodologie de glycosylation optimisée pour cette réaction avec un accepteur de glycosylation présentant un hydroxyle en position axiale. Cependant, l'introduction du sulfonamide ne semble pas pouvoir se faire correctement en employant les conditions utilisées pour les monosaccharides. La stratégie de synthèse semble avoir besoin d'être adaptée pour ce composé. Par manque de temps, le mime de la partie phosphatidyle n'a pas pu être introduit en position 6 du galactose pour conduire au composé désiré.

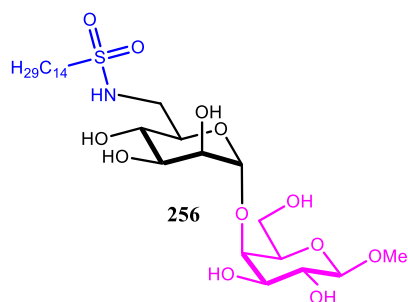


Figure 66: Disaccharide obtenu.

Ces composés ont été testés sur l'enzyme PatA dans l'équipe de notre collaborateur, le Pr. Marcelo Guerin, à l'IBMB à Barcelone. Ces tests ont été réalisés suivant une méthode de mesure indirecte par spectrophotométrie UV-visible. Pendant ces tests, plusieurs problèmes ont été rencontrés. Certains composés étaient très peu solubles en milieu aqueux, ce qui a affecté la fiabilité des tests. De plus, la réaction avec PatA s'étant avérée très rapide, nous avons été contraints de mesurer la vitesse de réaction sur un temps très court ce qui a engendré des erreurs de mesure ainsi qu'une incertitude notable sur les valeurs obtenues. Pour finir, nous avons été limités sur le nombre de tests à effectuer car nous ne disposions que d'une faible quantité de substrat PIM₂.

Cette méthode de test sur PatA nécessite donc d'être optimisée pour pouvoir obtenir des valeurs d'inhibition fiables et répétables. Il sera nécessaire de ralentir la vitesse de la réaction catalysée par PatA pour avoir une lecture plus précise en adaptant les proportions de chacun des composés présents. Peut-être qu'une étude sur la bonne incorporation des composés testés dans les SUVs permettrait d'identifier ou d'écarter une source d'erreur pour les mesures effectuées.

Nos composés ont également été envoyés dans l'équipe du Pr. Mary Jackson à l'Université de l'Etat du Colorado pour des mesures de MIC sur *M.tb.* et d'IC₅₀ sur PatA *via* une méthode différente de celle utilisée à Barcelone. Les résultats de MIC ont révélé que deux de nos composés sont actifs à une concentration inférieure à 100 µM. Nous sommes dans l'attente des résultats d'IC₅₀ pour pouvoir les comparer aux résultats obtenus à Barcelone et en tirer des conclusions plus solides.

Cependant, une première conclusion de ces tests peut être faite. Les résultats s'orientent vers une même direction : les molécules des séries triazoles semblent être les plus actives. Cette fonction semble donc importante pour l'activité de nos composés. Elle devrait être conservée pour la poursuite de ce projet.

En perspective de ce travail, il reste à finir la synthèse du disaccharide sur lequel il serait bénéfique d'insérer le triazole comme mime du phosphate (*Figure 67*).

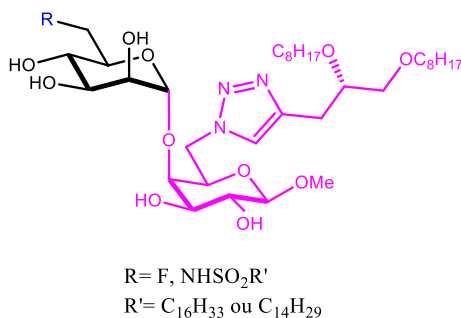


Figure 67: Disaccharides à synthétiser.

De tels composés devraient avoir une meilleure solubilité en milieu aqueux comparé aux monosaccharides du fait de la présence du deuxième sucre. Ils devraient également avoir une meilleure affinité avec l'enzyme du fait de l'ajout du galactoside mimant le cycle inositol.

D'autres variations peuvent être envisagées sur les molécules déjà synthétisées. Tout d'abord, un raccourcissement de la chaîne du sulfonamide pourrait être opéré, ce qui aurait pour intérêt d'améliorer la solubilité des composés, dans l'hypothèse où la longueur des chaînes carbonées n'auraient que peu d'influence sur l'activité biologique.

La longueur des chaînes carbonées des fonctions éthers pourrait également varier (plus longue ou plus courte) pour mesurer l'impact de ces dernières.

Au lieu de mimer les fonctions esters par des fonctions éthers, il peut être également judicieux de les mimer par des fonctions amides plus résistantes que les esters en milieu biologique.

D'autres modifications de la partie mimant le PI peuvent également être envisagées dans le but d'améliorer l'affinité des composés avec l'enzyme. Ces suggestions de modifications pourraient découler de résultats de modélisation moléculaire ou de co-cristallisation de PatA avec les composés synthétisés.

Pour finir, une autre stratégie pour inhiber la synthèse des PIMs pourrait être envisagée. Pour en comprendre l'origine, il faut revenir à la *Figure* de ce manuscrit. Le produit de l'acylation catalysée par PatA est Ac₁PIM₂. Comme son nom l'indique, cette molécule comporte deux unités de mannose. Ces deux unités de mannose sont nécessaires pour que les autres enzymes impliquées dans la biosynthèse

des PIMs reconnaissent les molécules qui découlent de Ac_1PIM_2 et poursuivent le processus, donc si cette seconde unité de mannose n'est pas présente, la biosynthèse des PIMs ne peut pas se poursuivre.

La synthèse des molécules analogues des meilleurs inhibiteurs reconnus par PatA, mais possédant une fonction alcool libre en position 6 du mannose pourrait être envisagée. Ces molécules, analogues du substrat PIM_1 , pourraient alors subir la réaction d'acylation catalysée par PatA et entrer en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, PIM_2 (Schéma 100). Une quantité inférieure de Ac_1PIM_2 serait donc produite par l'enzyme comparée à la situation normale, conduisant à une production moindre de Ac_2PIM_6 et donc de LM et LAM. La paroi cellulaire s'en retrouverait ainsi affaiblie. De plus, ces analogues de substrats acylés par PatA ne pourront pas être transformés par les autres enzymes du système, car ils ne possèdent pas l'inositol sur lequel PimB transfère le second mannose. Leur accumulation pourrait perturber le milieu et la croissance des mycobactéries. Ces molécules acylées pourraient également être des inhibiteurs des enzymes intervenant dans les réactions suivantes, notamment de la mannosyltransférase PimB (Figure 68).

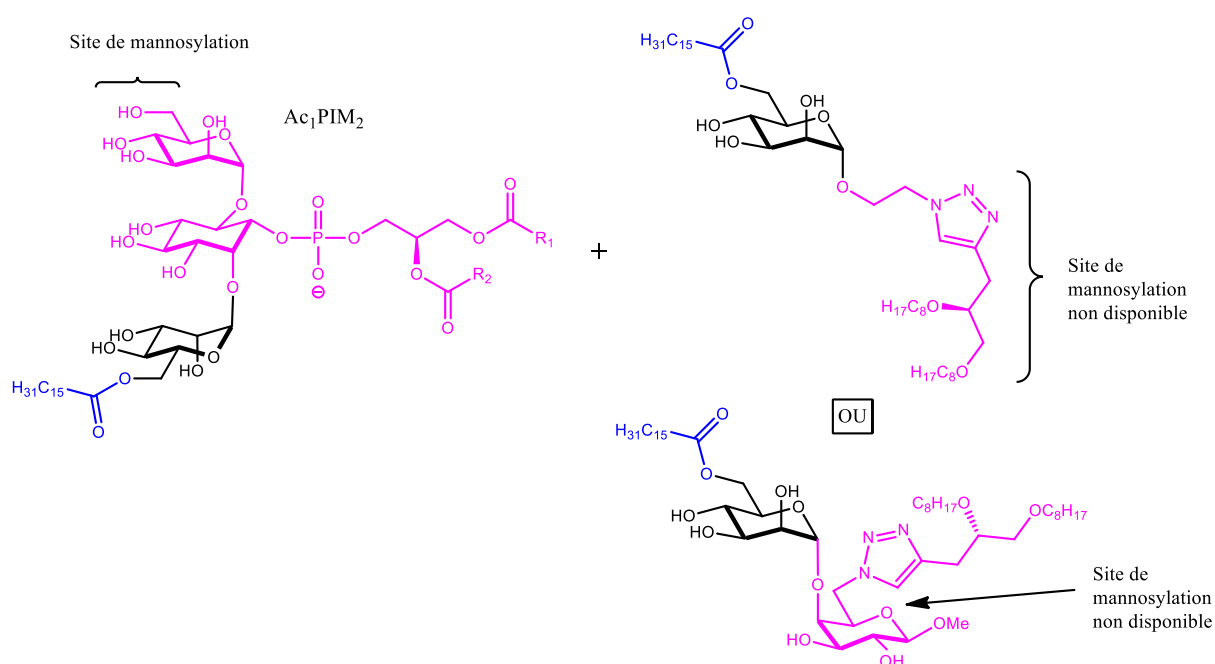


Schéma 100: Exemple de la réaction d'acylation en présence d'un composé.

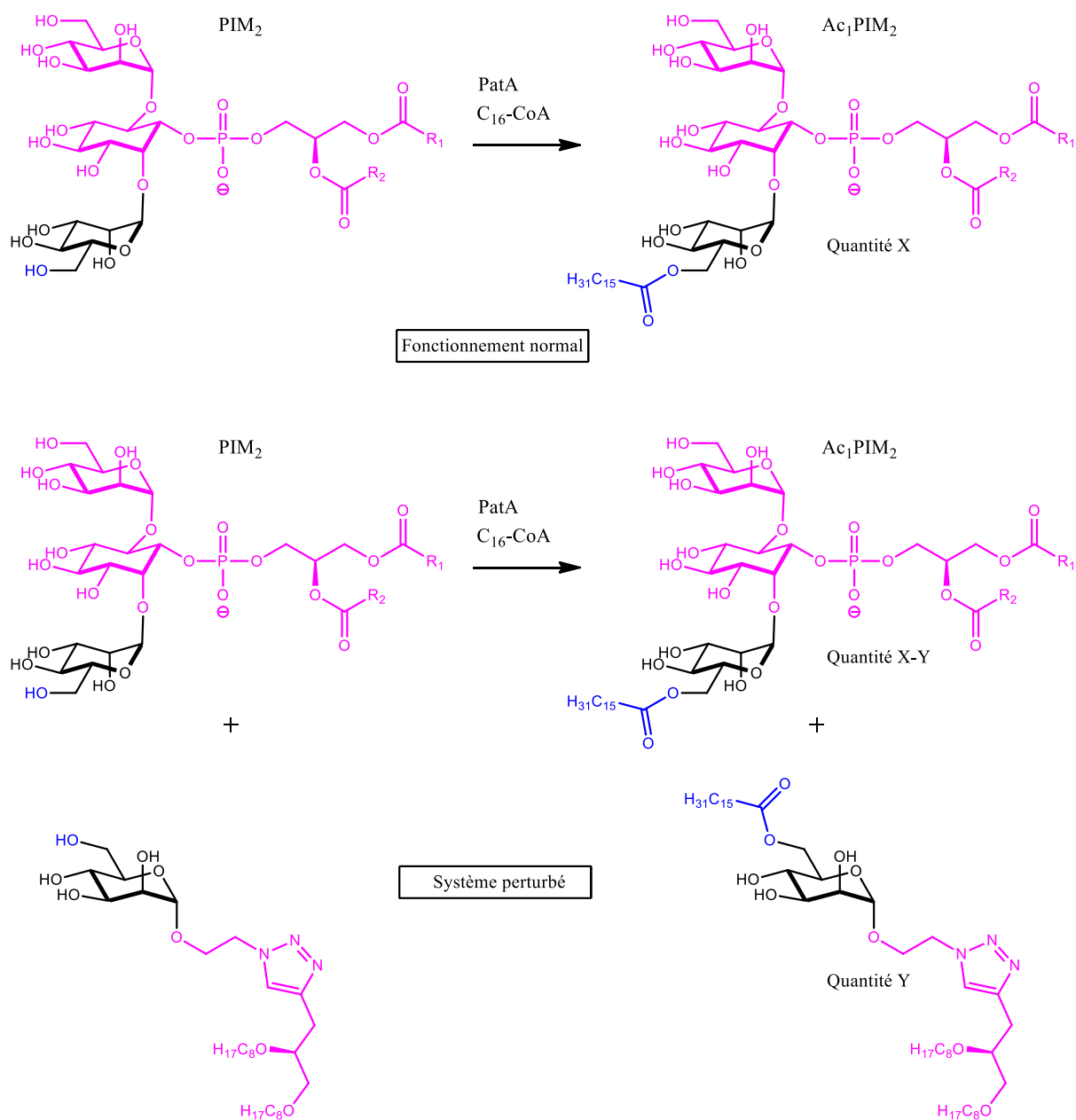


Figure 68: Produits de PatA pouvant perturber le système.

PARTIE EXPERIMENTALE

Materials and Methods.

All starting materials, reagent-grade chemicals and anhydrous solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received. THF was dried by passing it through a column containing activated alumina under nitrogen pressure (Dry Solvent Station GT S100, Glass Technology, Geneva, Switzerland) and dichloromethane was distilled from phosphorus pentoxide. Molecular sieves (4 Å, bead) were activated in an oven at 500°C overnight prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminum-backed silica gel plates (Merck, Kieselgel 60F₂₅₄ or 60 RP-18 F_{254S}). TLC spots were visualized under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with aqueous acidic ceric ammonium molybdate (470 mL H₂O, 28 mL concentrated H₂SO₄, 24 g ammonium molybdate, 0.5 g cerium sulfate). Product purifications by gravity column chromatography were performed using Merck Silica Gel 60 (40-63 µm). Product purifications by flash column chromatography were performed using a CombiFlash NextGen 300 System (Teledyne Isco).

Optical rotations were measured using a Jasco P2000 polarimeter thermostated at 20 °C with a 1 cm long cell and a sodium lamp. Infrared spectra were obtained from neat compounds, on a Thermo Scientific Nicolet iS10 FTIR spectrometer using an ATR (Attenuated Total Reflexion) module. The data are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance II (¹H: 250 MHz) or a Bruker Avance III HD nanobay (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz, ¹⁹F: 376 MHz, ³¹P: 162 MHz) spectrometer. Chemical shifts for ¹H spectra are values from tetramethylsilane in CDCl₃ or from residual solvent in CD₃OD (δ 3.31 ppm). Chemical shifts for ¹³C spectra are values from CDCl₃ (δ 77.16 ppm) or CD₃OD (δ 49.00 ppm). ¹H NMR spectra are reported as following: chemical shift (ppm), multiplicity (br: broad; s: singlet; d: doublet; dd: doublet of doublets; t: triplet; m: multiplet...), coupling constants (Hz) and integration. Proton and carbon signal assignments were established using COSY, HSQC and HMBC experiments. All ¹³C NMR, all ¹⁹F NMR and all ³¹P NMR are ¹H decoupled. For phosphonated compounds: All signals belong to both diastereoisomers unless indicated otherwise. d1, d2 = diastereoisomers 1 and 2. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Bruker Q-TOF MaXis spectrometer.

MIC measurements (REMA assay) against *M.tb. H37Rv mc2 6206* were performed in 7H9-OADC medium supplemented with 0.2% casamino acids, 48 µg/mL pantothenate, 50 µg/mL L-leucine and 0.05% tyloxapol.

Determination of percentage of inhibition of PatA: All the purification protocols in this work were performed using the liquid chromatography system ÄKTA FPLC (Cytiva).

Buffers' preparation:

Buffer 1: 20 mM Tris pH 7.5.

(Buffer 2 is prepared over buffer 1 after sonication)

Buffer 3: 20 mM Tris pH 7.5, 300 mM NaCl, 10% glycerol

Elution buffer: 20 mM Tris pH 7.5, 300 mM NaCl, 500 mM imidazole, 10% glycerol

Experiments buffer: 400 mM Tris pH 7.5, 3 M NaCl

All the buffers were filtered with 0.22 µm pore filters.

Immobilized metal affinity chromatography: We used a cobalt (Co) affinity column (TALON 5mL) (Cytiva). The cell lysate supernatant was filtered with a 0.22 µm centrifugal filter and injected into the column with 100% buffer 3. When all the sample was injected, the column was washed with buffer 3 until the UV profile was close to zero and stable. Afterwards, a gradient from 0% to 100% of elution buffer was applied. Finally, absorbance peaks in the chromatogram were analyzed by SDS-PAGE to confirm the presence of the protein of interest. The fractions containing the protein of interest were concentrated, aliquoted, flash-frozen in liquid N₂ and stored at -80 °C.

Size exclusion chromatography: The samples were filtered with a 0.22 µm centrifugal filter and injected into the column. A 1.2 CV run was performed with experiments buffer and the fractions containing the pure protein of interest were concentrated, aliquoted, flash-frozen in liquid N₂ and stored at -80 °C. The columns used were a Superdex Increase 75 10/300 (Cytiva).

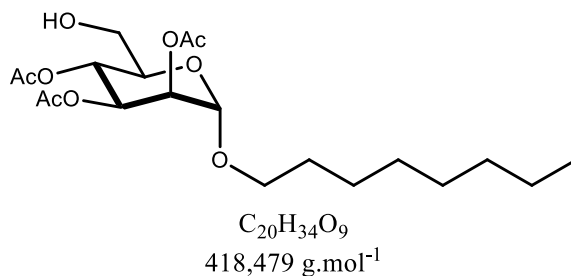
Generation of liposomes (SUVs): DOPC was dissolved in a mixture of 2:1 chloroform/methanol and aliquoted to reach 1 mM lipid in 1 mL solution aliquots. First, the chloroform was removed under nitrogen flow and then methanol was removed at the speed vacuum for 1 hour. Aliquots were stored at -20 °C.

Then, the 1 mM lipid film with 0.5 mL of 20 mM Tris pH 8.3 were shaken by vortex. A suspension is formed. The films were transformed into micelles by sonication (20 % amplitude, 5 sec. on, 5 sec. off during 5 minutes in ice, the process was repeated twice).

Inhibitions tests: 250 µL of DOPC-SUVs were added to an aliquot containing 1 µmol of PIM₂. The mixture was shaken by vortex (2 min. on, 2 min. off, 2 min. on, 10 min. off). For 1 reaction, 50 µL of DOPC-PIM₂, 5 µL of experiments buffer, 10 µL of PatA solution at 0.1 µM and 15 µL of DMSO solution containing our compound were shaken by vortex in a PCR tube. The mixture was incubated for 30 minutes.

Then in a well of the plate, 10 μL of $\text{C}_{16}\text{-CoA}$ solution (2 mM) and 10 μL of DTNB solution (6 mM) were added. The previous mix with PatA was quickly added in the well and the absorbance was measured.

Octyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-mannopyranoside (**51**)



To a cool solution of **50** (920 mg, 2.00 mmol) in methanol (10 mL) was added the catalyst [*t*Bu₂SnOH(Cl)]₂ (59 mg, 0.104 mmol, 0.05 equiv.). The mixture was stirred at r.t. during 20 h. Then, we added 10 mL of EtOAc and the mixture was filtered over a thin pad of SiO₂ to remove the catalyst, the organic phase was concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1 to 2:1) to give the desired product (596 mg, 1.425 mmol, 71%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.39 (dd, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H, **H**₃), 5.27 – 5.19 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 3.78 (ddd, *J* = 9.9, 4.2, 2.3 Hz, 1H, **H**₅), 3.73 – 3.59 (m, 3H, **H**₆, OCH_{2a}), 3.44 (dt, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H, OCH_{2b}), 2.67 (dd, *J* = 7.7, 5.9 Hz, 1H, O_H), 2.14 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.07 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.00 (s, 3H, CH₃ OAc), 1.60 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 1.39 – 1.22 (m, 10H, CH₂), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.58, 169.98, 169.74 (3C, C=O), 97.42 (**C**₁), 70.49 (**C**₅), 69.70 (**C**₂), 68.94 (**C**₃), 68.24 (OCH₂), 66.51 (**C**₄), 61.18 (**C**₆), 31.68, 29.21, 29.18, 29.07, 25.95, 22.51 (6 CH₂), 20.73, 20.58, 20.55 (3 OCOCH₃), 13.95 (CH₃).

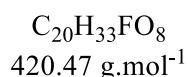
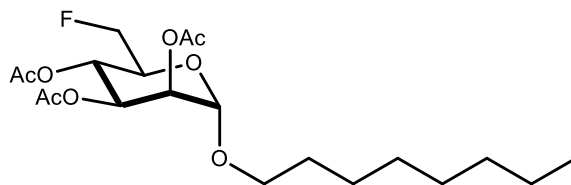
IR (ν, cm⁻¹): 2926, 2856 (C-H), 1747 (C=O), 1217-1039 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₃₅O₉ [M+H]⁺: 419.2275. Found: 419.2272.

R_f: 0.34 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1).

[α]_D: +41.8° (c=1.0, CHCl₃).

Octyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (69)



To a cool solution of **51** (276 mg, 0.659 mmol) in diglyme (7 mL) at -40°C under argon atmosphere was added DAST (0.21 mL, 1.58 mmol, 2.4 equiv.) dropwise and the solution was stirred 2h at r.t. Then, the reaction was quenched with MeOH (3 mL) at 0°C , the mixture was concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1) to give the desired product (142 mg, 0.338 mmol, 56%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.38 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, **H₃**), 5.28 (t, $J = 10.0$ Hz, **H₄**), 5.24 (dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, 1H, **H₂**), 4.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, **H₁**), 4.49 (ddd, $J = 47.5, 10.3, 4.5$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.46 (ddd, $J = 47.5, 10.3, 2.9$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.98 (dddd, $J = 22.7, 10.1, 4.5, 2.9$ Hz, 1H, **H₅**), 3.70 (dt, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 1H, **OCH_{2a}**), 3.45 (dt, $J = 9.6, 6.6$ Hz, 1H, **OCH_{2b}**), 2.15 (s, 3H, **CH₃ OAc**), 2.06 (s, 3H, **CH₃ OAc**), 2.00 (s, 3H, **CH₃ OAc**), 1.65 – 1.55 (m, 2H, **OCH₂CH₂**), 1.40 – 1.22 (m, 10H, **CH₂**), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.27, 170.05, 169.89 (3 **C=O**), 97.62 (**C₁**), 81.83 (d, $J = 175\text{Hz}$, **C₆**), 69.80 (**C₂**), 69.30 (d, $J = 18\text{Hz}$, **C₅**), 69.21 (**C₃**), 68.73 (**OCH₂**), 66.00 (d, $J = 7$ Hz, **C₄**), 31.93, 29.44, 29.40, 29.31, 26.17, 22.77 (6 **CH₂**), 21.03, 20.83 (3 **OCOCH₃**), 14.21 (**CH₃**).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -231.57 (s).

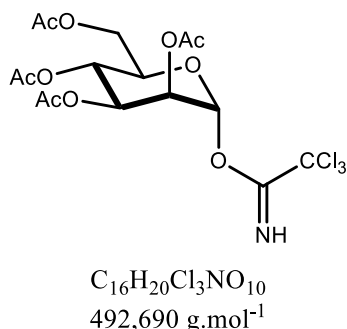
IR (v, cm^{-1}): 2927 (C-H), 1749 (C=O), 1243-1082 (C-C, C-O), 1045 (C-F).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{FNaO}_8$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 443.2052. Found: 443.2051.

Rf: 0.62 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_{\text{D}}$: $+57.28^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3).

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl trichloroacetimidate (74)



To a solution of α -D-mannose pentaacetate (20 g, 0.051 mol) in THF (200 mL) was added benzylamine (11.2 mL, 0.102 mol, 2 equiv.). The reaction was stirred at r.t. during 24 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum, diluted with DCM (500 mL), washed with HCl_{aq} 1M (2*150 mL), with a saturated solution of NaHCO₃ (2*200 mL) and finally with brine (200 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum.

The crude product was then directly engaged in the next step without purification. It was dissolved in dry DCM (110 mL). To this solution were added trichloroacetonitrile (57.6 mL, 0.574 mol, 11,3 equiv.) and DBU (2.12 mL, 14.2 mmol, 0.28 equiv.). The mixture turned dark brown after the addition of DBU. It was stirred for 3 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum at 20 °C and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1 to 2:1; with 5 % vol of NEt₃) to give the desired product (20.5 g, 0.042 mol, 82%) as a yellowish foam.

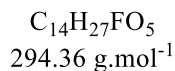
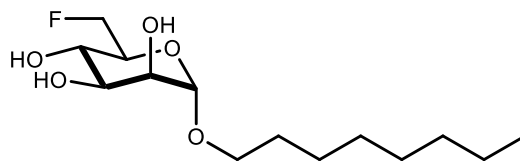
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.80 (s, 1H, NH), 6.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 5.49 – 5.46 (m, 1H, H₂), 5.43 – 5.37 (m, 2H, H₃, H₄), 4.28 (dd, *J* = 11.9, 4.7 Hz, 1H, H₆), 4.22 – 4.07 (m, 2H, H₅, H₆), 2.20 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.08 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.07 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.01 (s, 3H, CH₃ OAc).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.67, 169.91, 169.84, 169.73 (4 C=O), 159.87 (CN), 94.64 (C₁), 90.62 (CCl₃), 71.33 (C₅), 68.92 (C₂), 67.98 (C₃), 65.51 (C₄), 62.16 (C₆), 20.88, 20.79, 20.72 (4 OCOCH₃).

As described by Stanca-Kaposta *et al.*¹³⁹

¹³⁹ Stanca-Kaposta E. C., Gamblin D. P., Cocinero E. J., Frey J., Kroemer R. T., Fairbanks A. J., Davis B. G., Simons J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (32), 10691-10696. DOI: 10.1021/ja801892h.

Octyl 6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (75)



To a stirred solution of **69** (181 mg, 0.431 mmol) in MeOH (14 mL) was added K_2CO_3 (30 mg, 0.215 mmol, 0.5 equiv.). After 2h, the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtrated, concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 1:3) to give the desired product (114 mg, 0.387 mmol, 90%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, **H₁**), 4.67 – 4.53 (2m, 2H, **H₆**), 3.80 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H, **H₂**), 3.77 – 3.60 (m, 4H, **H₃**, **H₅**, **H₄**, **OCH_{2a}**), 3.42 (dt, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1H, **OCH_{2b}**), 1.63 – 1.54 (m, 2H, **OCH₂CH₂**), 1.42 – 1.26 (m, 10H, **CH₂**), 0.94 – 0.87 (m, 3H, **CH₃**).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 101.72 (**C₁**), 83.72 (d, $J = 169.7$ Hz, **C₆**), 73.33 (d, $J = 18$ Hz, **C₅**), 72.64 (**C₃**), 72.08 (**C₂**), 68.72 (**OCH₂**), 67.49 (d, $J = 7$ Hz, **C₄**), 32.99, 30.57, 30.47, 30.37, 27.33, 23.69 (6 **CH₂**), 14.42 (**CH₃**).

^{19}F NMR (376 MHz, Methanol- d_4) δ -234.15 (s).

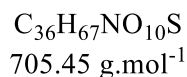
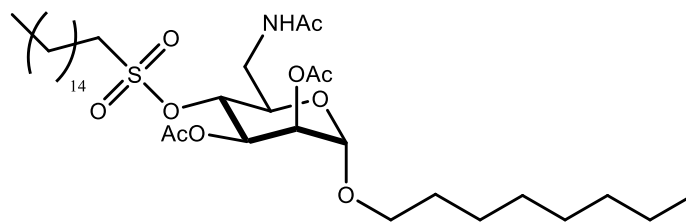
IR (v, cm^{-1}): 2927 (C-H), 1749 (C=O), 1243-1082 (C-C, C-O), 1045 (C-F).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{FNaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 317.1735. Found: 317.1736.

Rf: 0.62 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:3).

$[\alpha]_D$: +85.66° (c=0.5, MeOH).

Octyl 6-acetamido-2,3-di-O-acetyl-6-deoxy-4-O-hexadecylsulfonyl- α -D-mannopyranoside (80)



To a cool solution of 79 (35 mg, 0.084 mmol) in dry DMF (0.8 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt_3 (0.02 mL, 0.143 mmol, 1.8 equiv) and DMAP (5 mg, 0.042 mmol, 0.5 equiv). Then, hexadecylsulfonyl chloride (32 mg, 0.098 mmol, 1.2 equiv) in DMF (0.2 mL) was added dropwise and the solution was stirred at r.t during 24h. Then, the mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (10 mL). Because of the strong emulsion, brine (10 mL) was added to improve the separation. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (10 mL) and the organic layers were washed with brine (20 mL), dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1) to give the desired product (15 mg, 0.021 mmol, 25%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.94 (t, J = 6.4 Hz, 1H, **NH**), 5.41 (dd, J = 9.8, 3.6 Hz, 1H, **H**₃), 5.22 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 4.78 (t, J = 9.7 Hz, 1H, **H**₄), 4.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 3.88 (ddd, J = 9.5, 5.5, 3.2 Hz, 1H, **H**₅), 3.82 (ddd, J = 14.4, 6.4, 3.3 Hz, 1H, **H**_{6a}), 3.64 (dt, J = 9.7, 6.8 Hz, 1H, **OCH**_{2a}), 3.47 – 3.33 (m, 2H, **H**_{6b}, **OCH**_{2b}), 3.25 – 3.13 (m, 2H, **SCH**₂), 2.15 (s, 3H, **CH**₃ OAc), 2.06 (s, 3H, **CH**₃ OAc), 2.01 (s, 3H, **CH**₃ OAc), 1.92 – 1.80 (m, 2H, **CH**₂CH₂S), 1.68 – 1.52 (m, 4H, **CH**₂ octyl), 1.46 – 1.38 (m, 2H, **CH**₂CH₂CH₂S), 1.36 – 1.19 (m, 32H, **CH**₂), 0.97 – 0.80 (m, 6H, **CH**₃).

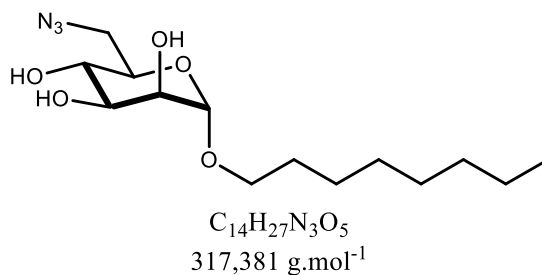
^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.16, 170.02, 169.94 (3C, **C=O**), 97.45 (**C**₁), 73.48 (**C**₄), 70.51 (**C**₂), 68.89 (**C**₅), 68.83 (**OCH**₂), 68.29 (**C**₃), 51.89 (**SCH**₂), 39.71 (**C**₆), 32.06 – 22.78 (20C, **CH**₂), 23.39, 21.03, 20.96 (3C, **OCOCH**₃), 14.25, 14.22 (2C, **CH**₃).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{67}\text{NO}_{10}\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 728.4378. Found: 728.4377.

R_f : 0.48 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

$[\alpha]_D$: +31° (c=1.0, CHCl_3).

Octyl 6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (**81**)



To a stirred solution of **77** (1.66 g, 3.74 mmol) in MeOH (150 mL) was added K_2CO_3 (207 mg, 1.50 mmol, 0.4 equiv.). After 2h, the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtered, concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1 to 3:7) to give the desired product (887 mg, 2.80 mmol, 70%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.74 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, **H**₁), 3.80 (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H, **H**₂), 3.74 (dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H, **OCH**_{2a}), 3.67 (m, 2H, **H**₅, **H**₃), 3.59 – 3.52 (m, 1H, **H**₄), 3.51 – 3.37 (m, 3H, **H**₆, **OCH**_{2b}), 1.60 (m, 2H, **OCH**₂**CH**₂), 1.46 – 1.27 (m, 10H, **CH**₂), 0.95 – 0.86 (m, 3H, **CH**₃).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 101.62 (**C**₁), 73.82 (**C**₅), 72.45 (**C**₃), 72.12 (**C**₂), 69.55 (**C**₄), 68.79 (**OCH**₂), 52.94 (**C**₆), 32.97, 30.56, 30.44, 30.35, 27.33, 23.68 (6 **CH**₂), 14.42 (**CH**₃).

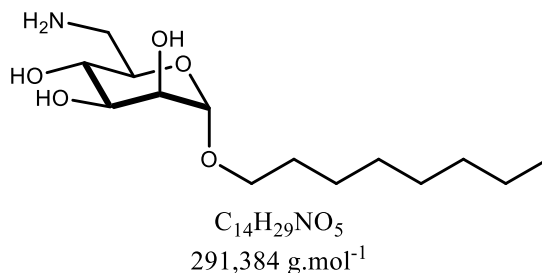
IR (ν , cm⁻¹): 3341 (O-H), 2923, 2855 (C-H), 2096 (N_3), 1277 (C-O), 1129, 1045 (C-C, C-N)

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{14}H_{27}N_3NaO_5$ [$M+Na$]⁺: 340.1843. Found: 340.1846.

Rf: 0.44 (DCM/MeOH, 9:1)

$[\alpha]_D$: +32.82° ($c=1$, MeOH)

Octyl 6-amino-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (**82**)



To a stirred solution of **81** (811 mg, 2.56 mmol) in degassed MeOH (26 mL) was added Pd/c 10 % (150 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 1 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (676 mg, 2.32 mmol, 91%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 3.79 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.70 (m, 2H, **H**₃, OCH_{2a}), 3.54 (t, J = 9.5 Hz, 1H, **H**₄), 3.49 – 3.37 (m, 2H, **H**₅, OCH_{2b}), 2.97 (dd, J = 13.4, 2.9 Hz, 1H, **H**_{6a}), 2.80 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H, **H**_{6b}), 1.59 (p, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 1.44 – 1.24 (m, 10H, CH₂), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 101.62 (**C**₁), 74.23 (**C**₅), 72.54 (**C**₃), 72.25 (**C**₂), 69.80 (**C**₄), 68.63 (OCH₂), 43.59 (**C**₆), 32.99, 30.62, 30.55, 30.38, 27.33, 23.70 (6 CH₂), 14.43 (CH₃).

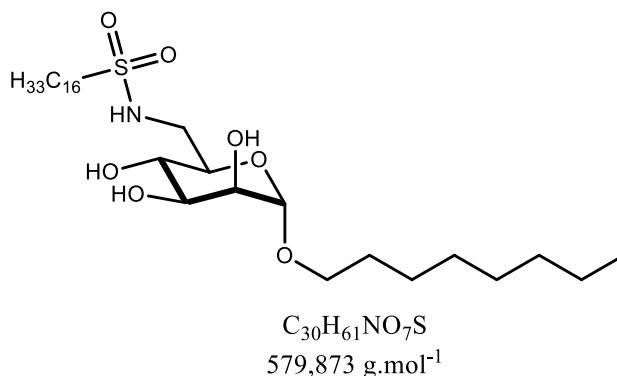
IR (ν , cm⁻¹): 3348 (O-H), 2917, 2850 (C-H), 1115-965 (C-C, C-O, C-N)

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₁₄H₂₉NNaO₅ [M+Na]⁺: 314.1938. Found: 340.1942.

R_f: 0.15 (DCM/MeOH, 9:1)

[α]_D: +58.44° (c =1, MeOH)

Octyl 6-deoxy-6-hexadecylsulfonylamido- α -D-mannopyranoside (83)



To a cool solution of **82** (291 mg, 0.999 mmol) in dry DMF (12 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt_3 (0.21 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv.). Then, hexadecylsulfonyl chloride (460 mg, 1.42 mmol, 1.4 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (50 mL) and washed with brine (3*10 mL). The organic layer was dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (DCM, MeOH 9:1) to give the desired product (339 mg, 0.585 mmol, 56%) as a yellowish amorphous solid.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, **H**₁), 3.79 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H, **H**₂), 3.74 (dt, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H, **OCH**_{2a}), 3.70 – 3.65 (m, 1H, **H**₃), 3.57 – 3.54 (m, 2H, **H**₄, **H**₅), 3.48 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, **H**_{6a}), 3.42 (dt, $J = 9.4, 6.4$ Hz, 1H, **OCH**_{2b}), 3.23 (dd, $J = 13.7, 6.5$ Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.08 (dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 2H, **SCH**₂), 1.79 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H, **SCH**₂**CH**₂), 1.60 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H, **OCH**₂**CH**₂), 1.49 – 1.24 (m, 36H, **CH**₂), 0.95 – 0.88 (m, 6H, **CH**₃).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 101.60 (**C**₁), 73.28 (**C**₅), 72.42 (**C**₃), 72.21 (**C**₂), 69.56 (**C**₄), 68.81 (**OCH**₂), 53.31 (**SCH**₂), 45.09 (**C**₆), 33.07, 33.03, 30.78, 30.76, 30.71, 30.66, 30.60, 30.55, 30.47, 30.44, 30.35, 29.45, 27.39 (17 **CH**₂), 24.79 (**SCH**₂**CH**₂), 23.73 (2 **CH**₂), 14.45, 14.43 (2 **CH**₃).

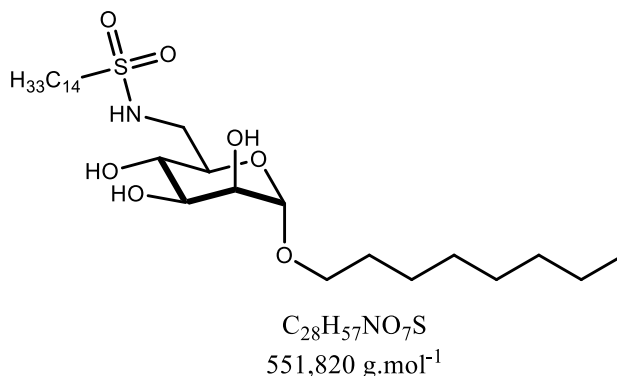
IR (ν , cm^{-1}): 3396 (O-H), 2921, 2852 (C-H), 1465 (C_{sp^3} -H *déformation*), 1316 (C-O), 1132, 1043 (C-C, C-N)

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{30}H_{61}NO_7S$ [$M+Na$]⁺: 602.4061. Found: 602.4058.

Rf: 0.53 (DCM/MeOH, 9:1)

$[\alpha]_D$: +25.33° ($c=1$, MeOH)

Octyl 6-deoxy-6-tetradecylsulfonylamido- α -D-mannopyranoside (84)



To a cool solution of **82** (291 mg, 0.999 mmol) in dry DMF (12 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt_3 (0.21 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv.). Then, tetradecylsulfonyl chloride (445 mg, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (50 mL) and washed with brine (3*10 mL). The organic layer was dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (DCM, MeOH 9:1) to give the desired product (250 mg, 0.453 mmol, 45%) as a yellowish amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.73 (s, 1H, **H**₁), 3.82 – 3.78 (m, 1H, **H**₂), 3.75 (dt, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H, **OCH**_{2a}), 3.71 – 3.66 (m, 1H, **H**₃), 3.60 – 3.53 (m, 2H, **H**₄, **H**₅), 3.48 (d, J = 13.6 Hz, 1H, **H**_{6a}), 3.41 (dt, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H, **OCH**_{2b}), 3.25 (dd, J = 13.8, 5.2 Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.08 (dd, J = 9.5, 6.3 Hz, 2H, **SCH**₂), 1.79 (p, J = 7.5 Hz, 2H, **SCH**₂**CH**₂), 1.65 (p, J = 6.6 Hz, 2H, **OCH**₂**CH**₂), 1.48 – 1.23 (m, 32H, **CH**₂), 0.99 – 0.86 (m, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 101.52 (**C**₁), 73.17 (**C**₅), 72.37 (**C**₃), 72.14 (**C**₂), 69.48 (**C**₄), 68.76 (**OCH**₂), 53.29 (**SCH**₂), 45.02 (**C**₆), 33.06, 33.01, 30.79, 30.77, 30.71, 30.63, 30.59, 30.56, 30.47, 30.42, 30.35, 29.45, 27.36 (15 **CH**₂), 24.76 (**SCH**₂**CH**₂), 23.72 (2 **CH**₂), 14.48 (2 **CH**₃).

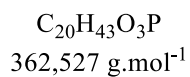
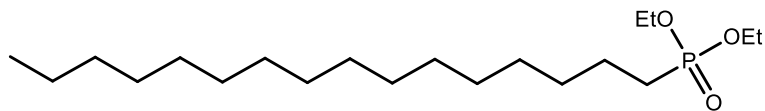
IR (ν , cm⁻¹): 3396 (O-H), 2921, 2852 (C-H), 1465 (C_{sp^3} -H *déformation*), 1316 (C-O), 1132, 1043 (C-C, C-N)

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{28}H_{57}NO_7S$ [$M+Na$]⁺: 574.3747. Found: 574.3746.

Rf: 0.5 (DCM/MeOH, 9:1)

[α]_D: +23.42° ($c=1$, MeOH)

Diethyl hexadecylphosphonate (88)

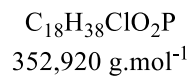
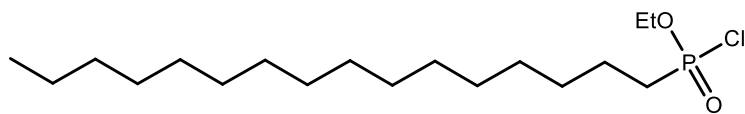


A mixture of hexadecyl bromide (4 mL, 13.1 mmol) in triethylphosphite (4 g, 24.07 mmol, 1.84 equiv.) was stirred at 150 °C during 36 h. Then, the mixture was evaporated and purified over silica gel (100% Petroleum Ether to 9:1, Petroleum Ether/EtOAc) to give the desired product (2.509 g, 6.92 mmol, 53%) as a colorless liquid.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.19 – 4.00 (m, 4H), 1.82 – 1.48 (m, 4H), 1.42 – 1.19 (m, 32H), 0.94 – 0.83 (m, 3H).

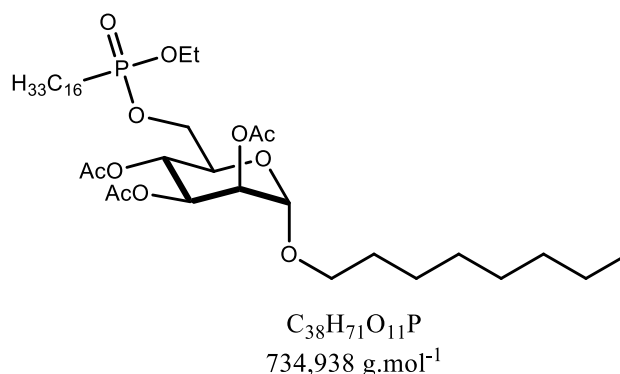
Rf: 0.33 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) white stain

Ethyl hexadecylphosphonochloridate (89)



To a solution of **88** (358 mg, 1.016 mmol) in dry DCM (3.2 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, was added oxalyl chloride (0.24 mL, 3.048 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred at 45 °C for 72 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum and the residue was instantly used in the next step without any purification because it was particularly air and moisture sensitive.

Octyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[ethoxy(hexadecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (90**)**



To a stirred solution of **51** (263 mg, 0.564 mmol) in dry DCM (1.8 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, with molecular sieves 4 Å, were added the phosphonochloridate freshly prepared **89** (1.016 mmol, 1.8 equiv.) and NEt₃ (0.14 mL, 1.016 mmol, 1.8 equiv.). The reaction was stirred at 40 °C for 24 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was extracted with DCM (30 mL) and washed with brine (30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Toluene/EtOAc/Acetone, 70:15:15) to give the desired product (368 mg, 0.501 mmol, 89%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.31 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H, **H**₃), 5.25 – 5.16 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.75 (s, 1H, **H**₁), 4.15 – 4.00 (m, 4H, **H**₆, POCH₂CH₃), 3.95 – 3.88 (m, 1H, **H**₅), 3.64 (dt, *J* = 9.0, 7.2 Hz, 1H, OCH_{2a}), 3.39 (dt, *J* = 9.0, 7.2 Hz, 1H, OCH_{2b}), 2.09 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.01 (s, 3H, CH₃ OAc), 1.95 (s, 3H, CH₃ OAc), 1.77 – 1.66 (m, 2H, PCH₂), 1.61 – 1.51 (m, 4H, OCH₂CH₂, PCH₂CH₂), 1.35 – 1.17 (m, 36H, CH₂, POCH₂CH₃), 0.88 – 0.80 (m, 6H, 2 CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.08, 170.05, 169.95, 169.75, 169.72 (6 C=O, d1 and d2), 97.47 (**C**₁), 69.90 (**C**₂), 69.52 (d, *J* = 6.8 Hz), 69.48 (d, *J* = 6.8 Hz) (**C**₅, d1 and d2), 69.34 (**C**₃), 68.52 (OCH₂), 66.30 (**C**₄), 63.81 (d, *J* = 6.0 Hz, **C**₆), 61.63 (d, *J* = 6.7 Hz), 61.52 (d, *J* = 6.7 Hz) (POCH₂CH₃, d1 and d2), 31.98, 31.88, 30.73 (d, *J* = 17.0 Hz), 29.75, 29.71, 29.68, 29.49, 29.41, 29.36, 29.27, 29.21, 26.17, 25.76 (d, *J* = 141.0 Hz), 25.68 (d, *J* = 141.0 Hz) (PCH₂, d1 and d2), 22.74, 22.71, 22.42 (d, *J* = 5.3 Hz) (21 CH₂), 20.91, 20.80, 20.74 (3 OCOCH₃), 16.54 (d, *J* = 6.1 Hz), 16.51 (d, *J* = 6.1 Hz) (POCH₂CH₃, d1 and d2), 14.16, 14.14 (2 CH₃).

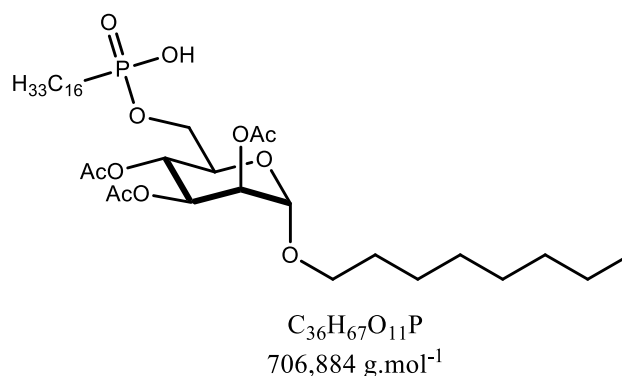
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 33.47 (s), 33.28 (s).

IR (v, cm⁻¹): 2922, 2853 (C-H), 1751 (C=O), 1242-1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₈H₇₂O₁₁P [M+H]⁺: 735.4807. Found: 735.4805.

Rf: 0.57 (Toluene/EtOAc/Acetone, 3:1:1).

Octyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[(hexadecyl)hydroxyphosphoryl]- α -D-mannopyranoside (91**)**



To a stirred solution of **95** (29 mg, 0.036 mmol) in degassed MeOH (3 mL) was added Pd/c 10 % (22 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 14 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH, 9:1) to give the desired product (12 mg, 0.017 mmol, 47%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 5.29 – 5.12 (m, 3H, **H**₂, **H**₃, **H**₄), 4.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H**₁), 3.99 – 3.87 (m, 3H, **H**₅, **H**₆), 3.76 (dt, *J* = 9.6, 6.7 Hz, 1H, OCH_{2a}), 3.47 (dt, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H, OCH_{2b}), 2.12 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.06 (s, 3H, CH₃ OAc), 1.96 (s, 3H, CH₃ OAc), 1.68 – 1.51 (m, 6H, CH₂), 1.43 – 1.24 (m, 36H, CH₂), 0.91 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 171.58, 171.56 (3 C=O), 98.65 (**C**₁), 71.37 (d, *J* = 7.1 Hz, **C**₅), 71.03, 70.99 (**C**₂, **C**₃), 69.25 (OCH₂), 67.73 (**C**₄), 64.00 (d, *J* = 4.6 Hz, **C**₆), 33.08, 33.04, 32.53 (d, *J* = 17.4 Hz), 30.88, 30.85, 30.82, 30.78, 30.62, 30.58, 30.49, 30.46, 28.20 (d, *J* = 139.6 Hz), 27.38, 24.82 (d, *J* = 4.6 Hz), 23.76, 23.74 (21 CH₂), 20.82, 20.73, 20.60 (3 OCOCH₃), 14.49, 14.46 (2 CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 25.35 (s).

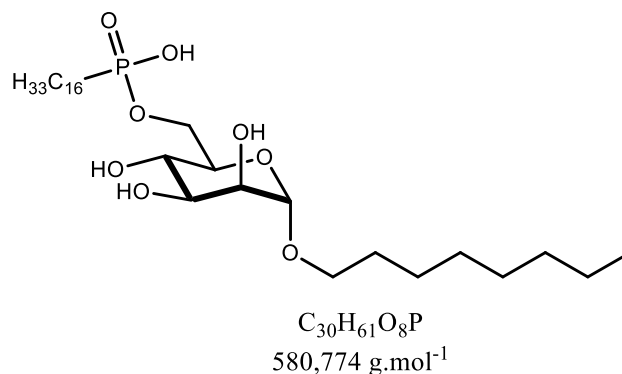
IR (ν , cm⁻¹): 2921, 2851 (C-H), 1754 (C=O), 1244-1047 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₆H₆₇NaO₁₁P [M+Na]⁺: 721.4650. Found: 721.4636.

Rf: 0.62 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1).

[α]_D: +47.31° (*c*=1.0, CHCl₃).

Octyl 6-O-[(hexadecyl)hydroxyphosphoryl]- α -D-mannopyranoside (**92**)



To a stirred solution of **91** (11.5 mg, 0.016 mmol) in MeOH (3 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.2 mL). After 5h, the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (9 mg, 0.015 mmol, 95%) as a white amorphous solid.

¹H NMR (250 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H, **H**₁), 4.32 – 4.25 (m, 1H, **H**_{6a}), 4.16 – 4.08 (m, 1H, **H**_{6b}), 3.79 (dd, J = 3.0, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.77 – 3.59 (m, 4H, **H**₃, **H**₄, **H**₅, OCH_{2a}), 3.41 (dt, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H, OCH_{2b}), 1.84 – 1.53 (m, 6H, CH₂), 1.46 – 1.22 (m, 36H, CH₂), 0.96 – 0.84 (m, 6H, 2 CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 101.63 (**C**₁), 73.37 (d, J = 6.6 Hz, **C**₅), 72.59 (**C**₃), 72.15 (**C**₂), 68.73 (OCH₂), 68.35 (**C**₄), 65.80 (d, J = 5.7 Hz, **C**₆), 33.06, 33.03, 31.81 (d, J = 16.8 Hz), 30.78, 30.74, 30.63, 30.58, 30.57, 30.45, 30.44, 30.35, 27.65, 27.42, 26.57, 23.78, 23.73, 23.72 (21 CH₂), 14.44, 14.42 (2 CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 32.52 (s).

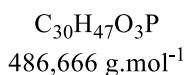
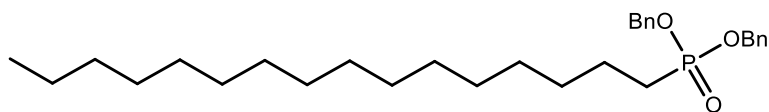
IR (v, cm⁻¹): 3256 (O-H), 2953-2851 (C-H), 1208-970 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₃₀H₆₁NaO₈P [M+Na]⁺: 603.3996. Found: 603.3994.

R_f: 0.41 (Petroleum Ether/EtOAc, 8:2)

[α]_D: +31.73° (c=0.5, CHCl₃)

Dibenzyl hexadecylphosphonate (93)



To a solution of commercial hexadecylphosphonic acid (215 mg, 0.702 mmol) in dry DCM (1.5 mL), at 0 °C under an argon atmosphere, was added oxalyl chloride (0.21 mL, 2.460 mmol, 3.5 equiv.) and then few drops of DMF. An off-gassing appeared. The reaction was stirred at r.t. for 7 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum to give a residue. To a stirred solution of this residue in THF (1.48 mL) was added benzyl alcohol (0.22 mL, 2.105 mmol, 3 equiv.) and pyridine (0.17 mL, 2.105 mmol, 3equiv.) at – 21 °C. The reaction was stirred at r.t. for 3 days. Then, the mixture was concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 95:5 to 85:15) to give the desired product (123 mg, 0.253 mmol, 57%) as a white amorphous solid.

Adapted from Yamagishi *et al.*¹⁴⁰

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.28 (m, 10H, **CH_{Bn}**), 5.05 (dd, *J* = 11.9, 8.4 Hz, 2H), 4.96 (dd, *J* = 11.9, 8.4 Hz, 2H) (**CH_{2Bn}**), 1.79 – 1.67 (m, 2H, **PCH₂**), 1.62 – 1.49 (m, 2H, **PCH₂CH₂**), 1.35 – 1.16 (m, 26H, **CH₂**), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, **CH₃**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 136.69 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 **C_{qBn}**), 128.67, 128.43, 127.98 (10 **CH_{Bn}**), 67.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 **CH_{2Bn}**), 32.05, 30.63 (d, *J* = 17.1 Hz), 29.81, 29.78, 29.75, 29.69, 29.48, 29.46, 29.14, 26.14 (d, *J* = 139.7 Hz), 22.81, 22.39 (d, *J* = 5.3 Hz) (15 **CH₂**), 14.24 (**CH₃**).

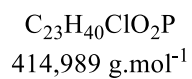
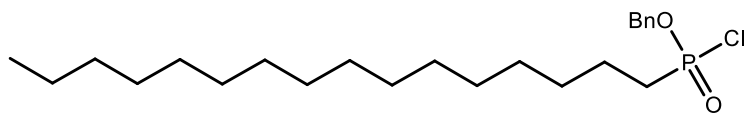
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 33.83 (s).

IR (ν, cm⁻¹): 2915-2846 (C-H), 1462 (C=C Ph), 1240 (P=O), 1078-970 (C-C).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₀H₄₇NaO₃P [M+Na]⁺: 509.3155 Found: 509.3142.

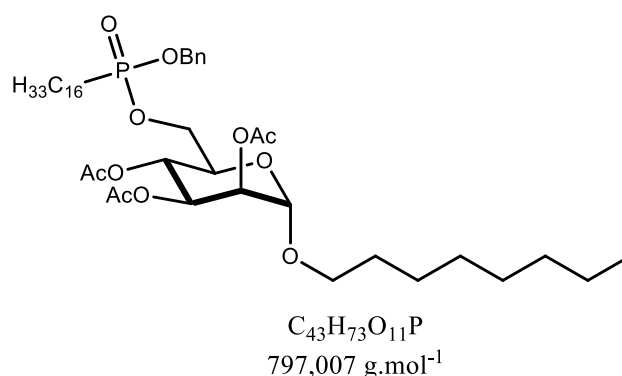
¹⁴⁰ Yamagishi T., Fujii K., Shibuya S., Yokomatsu T., *Tetrahedron*, **2006**, 62 (1), 54–65.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.126>.

Benzyl hexadecylphosphonochloridate (**94**)



To a solution of **93** (123 mg, 0.253 mmol) in dry DCM (1.1 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, was added oxalyl chloride (0.06 mL, 0.758 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred at 45 °C for 72 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum and the residue was instantly used in the next step without any purification because it was particularly air and moisture sensitive.

Octyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[benzyloxy(hexadecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (95**)**



To a stirred solution of **51** (70 mg, 0.168 mmol) in dry DCM (0.5 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, with molecular sieves 4 Å, were added the phosphonochloridate freshly prepared **94** (0.253 mmol, 1.5 equiv.) and NEt₃ (0.03 mL, 0.253 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at 40 °C for 24 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was extracted with DCM (30 mL) and washed with brine (30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Toluene/EtOAc/Acetone, 70:15:15) to give a mixture containing our desired product and an impurity that we were not able to remove at this step. It is removed easily at the next step. So we engaged the whole fraction of 29 mg into the next step.

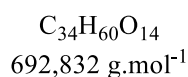
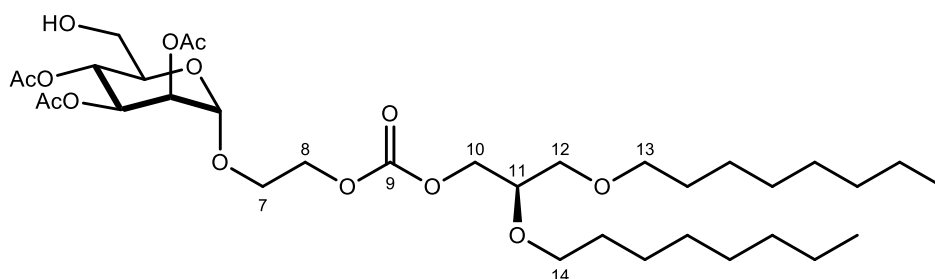
Due to the impurity, only the NMR could be described.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 – 7.29 (m, 5H, CH_{Bn}), 5.34 (dd, *J* = 9.9, 3.5 Hz, 1H, H₃), 5.27 – 5.19 (m, 2H, H₂, H₄), 5.13 – 5.02 (m, 2H, CH_{2Bn}), 4.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 4.17 – 4.10 (m, 1H, H_{6a}), 4.07 – 3.99 (m, 1H, H_{6b}), 3.97 – 3.9 (m, 1H, H₅), 3.70 – 3.62 (m, 1H, OCH_{2a}), 3.47 – 3.35 (m, 1H, OCH_{2b}), 2.12 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.01 (s, 3H, CH₃ OAc), 1.99 (s, 3H, CH₃ OAc), 1.82 – 1.70 (m, 2H, PCH₂), 1.64 – 1.53 (m, 4H, OCH₂CH₂, PCH₂CH₂), 1.35 – 1.21 (m, 36H, CH₂), 0.91 – 0.85 (m, 6H, 2 CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.16, 170.04, 169.78 (3 C=O), 136.64 (d, *J* = 6.3 Hz, C_{qBn}), 128.67, 128.45, 127.98 (5 CH_{Bn}), 97.50 (C₁), 69.92 (C₂), 69.46 (d, *J* = 7.0 Hz, C₅), 69.37 (C₃), 68.58 (OCH₂), 67.14 (d, *J* = 6.4 Hz, CH_{2Bn}), 66.30 (C₄), 63.91 (d, *J* = 6.2 Hz, C₆), 32.04, 31.94, 30.75 (d, *J* = 17.2 Hz), 29.81, 29.80, 29.77, 29.73, 29.53, 29.48, 29.40, 29.33, 25.95 (d, *J* = 140.1 Hz), 26.21, 22.81, 22.77, 22.40 (d, *J* = 5.3 Hz) (21 CH₂), 20.99, 20.84, 20.82 (3 OCOCH₃), 14.23, 14.21 (2 CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 33.99 (s), 33.81 (s).

[(2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy]carbonyloxyethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-mannopyranoside (96**)**

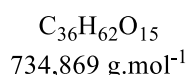
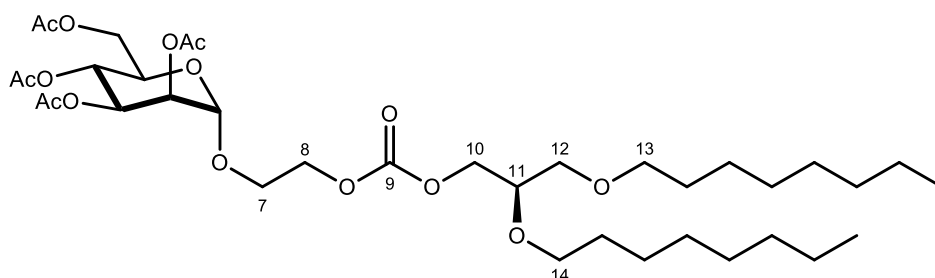


To a solution of **97** (645 mg, 0.878 mmol) in MeOH (3.2 mL) was added [*t*Bu₂SnOH(Cl)]₂ (25 mg, 0.044 mmol, 0.05 equiv.). The mixture was stirred during 14 h under an argon atmosphere, then concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3 to 1:1) to give the desired product as a colorless oil (152 mg, 0.219 mmol, 25%).

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.37 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H, **H**₃), 5.28 – 5.25 (m, 1H, **H**₂), 5.21 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, **H**₄), 4.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, **H**₁), 4.28 (ddd, *J* = 8.8, 4.9, 2.8 Hz, 3H, **H**₈, **H**_{10a}), 4.16 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.93 – 3.60 (m, 5H, **H**₅, **H**₆, **H**₇, **H**₁₁), 3.54 (td, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 2H, **H**₁₄), 3.49 – 3.37 (m, 4H, **H**₁₂, **H**₁₃), 2.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, **OH**), 2.12 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.05 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.98 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.57 – 1.43 (m, 4H, **CH**₂), 1.35 – 1.19 (m, 20H, **CH**₂), 0.90 – 0.80 (m, 6H, **CH**₃).

Rf: 0.64 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[(2R)-2,3-Dioctoxypropoxy]carbonyloxyethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (97)



To a solution of **98** (1.263 g, 3.219 mmol, 2.98 equiv.) and **99** (446 mg, 1.080 mmol) in dry toluene (32 mL), with 4 Å molecular sieves, was added DBU 1M in toluene (0.1 mL, 0.1 equiv.). The mixture was stirred during 23 h under an argon atmosphere. Then the solvent was evaporated under vacuum, the crude product was diluted with 100 mL of DCM and washed twice with brine. The solution was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 75:25 to 25:75) to give the desired product (645 mg, 0.877 mmol, 81%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.29 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H, **H**₃), 5.27 – 5.20 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.81 (s, 1H, **H**₁), 4.30 – 4.22 (m, 4H, **H**_{6a}, **H**₈, **H**_{10a}), 4.16 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H, **H**_{10b}), 4.06 (dd, J = 12.4, 2.3 Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.99 (ddd, J = 7.8, 5.2, 2.2 Hz, 1H, **H**₅), 3.85 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.73 (dt, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H, **H**_{7b}), 3.61 (p, J = 5.5 Hz, 1H, **H**₁₁), 3.52 (td, J = 6.7, 2.3 Hz, 2H, **H**₁₄), 3.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H, **H**₁₂), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H, **H**₁₃), 2.11 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.06 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.00 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.94 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.51 (m, 4H, **CH**₂), 1.33 – 1.16 (m, 20H, **CH**₂), 0.83 (m, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.57, 169.93, 169.77, 169.71 (4 **C=O**), 155.08 (**C**₈), 97.86 (**C**₁), 76.46 (**C**₁₁), 71.84, 70.78 (**C**₁₃, **C**₁₄), 70.06 (**C**₁₂), 69.48 (**C**₂), 69.02 (**C**₃), 68.78 (**C**₅), 67.83 (**C**₁₀), 66.27, 66.13, 66.06 (**C**₇, **C**₈, **C**₄), 62.40 (**C**₆), 31.87, 30.04, 29.68, 29.46, 29.31, 26.13, 26.06, 22.68 (12C, **CH**₂), 20.86, 20.72, 20.70, 20.66 (4 **OCOCH**₃), 14.11 (2 **CH**₃).

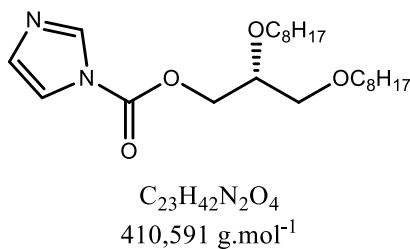
IR (ν , cm⁻¹): 2995-2855 (C-H), 1747 (C=O), 1221-1049 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₃₆H₆₂NaO₁₅ [**M**+Na]⁺: 757.3986. Found: 757.3981.

Rf: 0.76 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +25.5° (c =0.5, CHCl₃).

(2R)-2,3-dioctoxypropylimidazole-1-carboxylate (99)



107 (630 mg, 2.01 mmol) and CDI (1.15 g, 7.05 mmol, 3.5 equiv.) were stirred in anhydrous toluene (25 mL) at room temperature, under an argon atmosphere, with 4 Å molecular sieves for 24 h. After that solvent was removed under reduced pressure and DCM (40 mL) was added. Organic phase was washed with brine (3*30 mL). Organic layers were combined, dried with MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified over silica gel (EP/EtOAc, 85:15) to give the desired product (756 mg, 92%) as a colourless liquid.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d) δ 8.14 (dd, J = 0.9, 1.3 Hz, 1H, NCHN), 7.42 (dd, J = 1.6, 1.3 Hz, 1H, CHNCO), 7.07 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H, CHN), 4.58 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H, CH_{2a}OCO), 4.43 (dd, J = 11.4, 6.1 Hz, 1H, CH_{2b}OCO), 3.74 (tdd, J = 6.1, 4.9, 3.9 Hz, 1H, CHO), 3.64 – 3.40 (m, 6H, OCH₂), 1.55 (p, J = 7.0 Hz, 4H, OCH₂CH₂), 1.26 (m, 20H, CH₂), 0.86 (t, J = 5.8 Hz, 6H, CH₃)

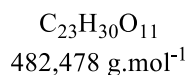
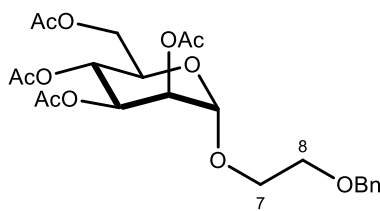
¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 148.63 (CO), 137.08 (NCHN), 130.66 (CHN), 117.08 (CHN), 76.07 (CHO), 71.91, 70.78, 69.57 (3 CH₂O), 67.68 (CH₂OCO), 31.80, 31.79, 29.93, 29.56, 29.38, 29.35, 29.23, 29.22, 26.06, 26.00, 22.63, 22.62 (12 CH₂), 14.06 (2 CH₃).

IR (ν , cm⁻¹): 3124, 2780, 2609 (C-H), 1746 (C=O), 1134-1046 (C-C).

Rf: 0.75 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1)

[α]_D: +20.8 (c = 1.4, CHCl₃).

2-Benzyloxyethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (100)

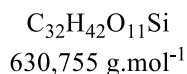
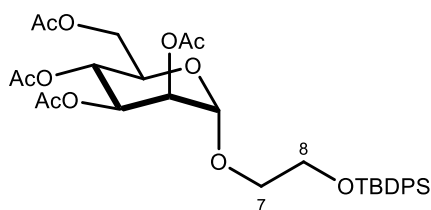


To a stirred solution of **74** (3.81 g, 7.74 mmol) in dry DCM (97 mL) under an argon atmosphere, at 0 °C with molecular sieves 4 Å, were added 2-benzyloxyethanol (1.33 mL, 9.29 mmol, 1.2 equiv.) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 1M solution (1.5 mL, 1.5 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was stirred at r.t. during 24 h. Then, the mixture was extracted with DCM (200 mL) and washed with HCl_{aq} 1M (2*50 mL), with a saturated solution of NaHCO_3 (2*50 mL) and with finally with brine (50 mL). The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Toluene/EtOAc, 4:1) to give the desired product (3.075 g, 6.37 mmol, 82%) as a colorless oil.

^1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.29 (m, 5H, CH_{Bn}), 5.39 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H, H_3), 5.33 – 5.21 (m, 2H, H_2, H_4), 4.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.28 – 4.18 (m, 1H, H_{6a}), 4.13 – 4.00 (m, 2H, $\text{H}_5, \text{H}_{6b}$), 3.90 – 3.78 (m, 1H, H_7), 3.75 – 3.61 (m, 3H, H_7, H_8), 2.15 (s, 3H, $\text{CH}_3 \text{ OAc}$), 2.08 (s, 3H, $\text{CH}_3 \text{ OAc}$), 2.03 (s, 3H, $\text{CH}_3 \text{ OAc}$), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3 \text{ OAc}$).

As described in the literature.¹¹¹

**2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranoside
(104)**



To a solution of **74** (10.2 g, 20.7 mmol) in dry DCM was added **103** (8.9 g, 29.6 mmol, 1.2 equiv.). The solution was stirred under argon atmosphere at 0 °C with 4 Å molecular sieves. Then was added a solution of BF₃.OEt₂ 1M in toluene (4.95 mL, 4.95 mmol, 0.2 equiv.) and the mixture was stirred at r.t. during 3 h. The mixture was quenched with 2.11 mL of NEt₃, evaporated under vacuum and purified over silica gel (Toluene/EtOAc, 2:1) to give the desired product (11.636 g, 18.447 mmol, 89%) as a yellow syrup.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d) δ 7.74 – 7.66 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.43 (m, 6H, CH_{Ph}), 5.42 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.36 – 5.23 (m, 2H, H₂, H₄), 4.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 4.27 (dd, *J* = 11.8, 4.6 Hz, 1H, H_{6a}), 4.18 – 4.01 (m, 2H, H₅, H_{6b}), 3.90 – 3.72 (m, 3H, H_{7a}, H₈), 3.67 – 3.52 (m, 1H, H_{7b}), 2.16 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.09 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.00 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.06 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 170.71, 170.05, 169.84, 169.79 (4 C=O), 135.64 (4 CH_{Ph}), 133.33 (2 C_{qPh}), 129.87, 129.85, 127.88 (6 CH_{Ph}), 97.59 (C₁), 69.58 (C₂), 69.30 (C₃), 69.00 (C₇), 68.36 (C₅), 66.24 (C₄), 62.89 (C₈), 62.52 (C₆), 26.86 (3 CH₃), 20.94, 20.80, 20.77, 20.74 (4 OCOCH₃), 19.21 (C_q_{t-but}).

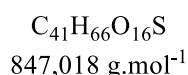
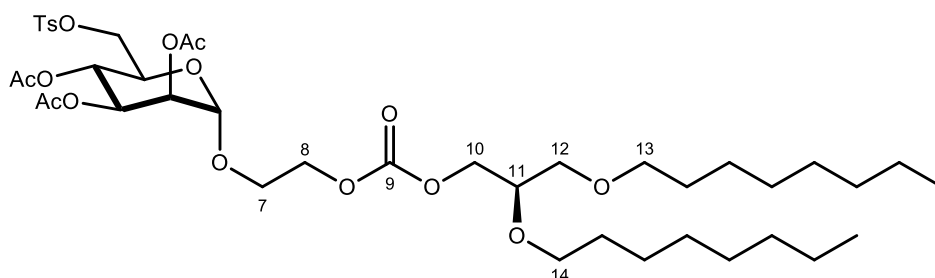
IR (ν, cm⁻¹): 2925, 2854 (C-H), 1746 (C=O), 1428 (C=C aromatique), 1367 (CH₃ déformation), 1217, 1134-1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₂H₄₂NaO₁₁Si [M+Na]⁺: 653.2388. Found: 653.2382.

Rf: 0.62 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +27.88° (c=1, CHCl₃).

[(2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy]carbonyloxyethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-tosyl- α -D-mannopyranoside (109)



To a solution of **96** (108 mg, 0.156 mmol) in pyridine (1.6 mL) was added TsCl (89 mg, 0.468 mmol, 3 equiv). The mixture was stirred at r.t. during 24 h, then quenched with MeOH and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) to give the desired product (98 mg, 0.156 mmol, 74%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ph}), 5.30 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.22 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H₂), 5.16 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H₄), 4.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 4.33 – 4.18 (m, 4H, H₈, H₁₀), 4.17 – 4.08 (m, 2H, H₆), 4.03 (ddd, *J* = 9.0, 5.2, 3.1 Hz, 1H, H₅), 3.82 (dt, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H, H_{7a}), 3.72 – 3.63 (m, 2H, H₇, H₁₁), 3.57 (td, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 2H, H₁₄), 3.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H₁₂), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₃), 2.45 (s, 3H, CH_{3OTs}), 2.12 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.98 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.97 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.60 – 1.51 (m, 4H, CH₂), 1.38 – 1.21 (m, 20H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.94, 169.76, 169.73 (3 C=O), 155.08 (C₉), 145.04, 132.89 (2 C_q), 129.88, 128.15 (CH_{Ph}), 97.61 (C₁), 76.47 (C₁₁), 71.86, 70.81 (C₁₃, C₁₄), 70.12 (C₁₂), 69.33 (C₂), 68.85 (C₃), 68.63 (C₅), 68.17 (C₆), 67.85 (C₁₀), 66.27 (C₄), 66.22 (C₈), 65.96 (C₇), 31.90, 30.06, 29.70, 26.15, 26.08, 22.71 (12 CH₂), 21.70 (CH_{3OTs}), 20.87, 20.67, 20.64 (3 OCOCH₃), 14.15 (2 CH₃).

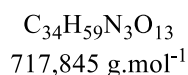
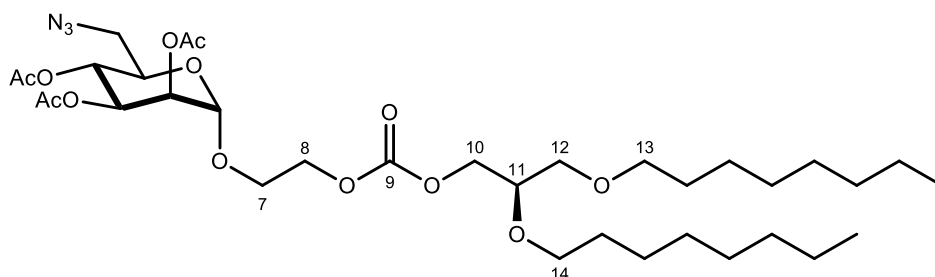
IR (ν , cm⁻¹): 2926-2856 (C-H), 1749 (C=O), 1598 (C=C), 1367 (CH₃ *déformation*), 1262-1218, 1078-1046 (C-O, C-C).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₁H₆₆NaO₁₆S [M+Na]⁺: 869.3969. Found: 869.4409.

Rf: 0.72 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +30.6° (*c*=1, CHCl₃).

((2R)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl) 2,3,4-tri-O-acetyl-6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (110)



To a solution of **127** (697 mg, 1.857 mmol, 2 equiv.) and **99** (389 mg, 0.947 mmol) in dry toluene (28 mL), with 4 Å molecular sieves, was added DBU 1M in toluene (0.11 mL, 0.1 equiv.). The mixture was stirred during 23 h under an argon atmosphere. Then, the mixture was filtered and evaporated under vacuum. The crude product was diluted with 100 mL of EtOAc and washed twice with brine (2*20 mL). The solution was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) to give the desired product (507 mg, 0.706 mmol, 75%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.34 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H, **H**₃), 5.29 – 5.22 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, **H**₁), 4.36 – 4.27 (m, 4H, **H**₈, **H**_{10a}), 4.20 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H, **H**_{10b}), 4.00 (ddd, *J* = 9.4, 5.8, 3.1 Hz, 1H, **H**₅), 3.97 – 3.89 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.83 – 3.75 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.66 (p, *J* = 5.5 Hz, 1H, **H**₁₁), 3.57 (td, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 2H, **H**₁₄), 3.53 – 3.48 (m, 2H, **H**₁₂), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H**₁₃), 3.39 – 3.29 (m, 2H, **H**₆), 2.16 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.05 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.99 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.60 – 1.49 (m, 4H, **CH**₂), 1.38 – 1.21 (m, 20H, **CH**₂), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.04, 169.89, 169.85 (3 **C=O**), 155.14 (**C**₉), 97.64 (**C**₁), 76.50 (**C**₁₁), 71.90 70.84 (**C**₁₃, **C**₁₄), 70.22 (**C**₅), 70.10 (**C**₁₂), 69.45 (**C**₂), 68.82 (**C**₃), 67.84 (**C**₁₀), 67.19 (**C**₄), 66.33 (**C**₈), 66.15 (**C**₇), 51.10 (**C**₆), 31.92, 30.08, 29.72, 29.52, 29.51, 29.35, 26.17, 26.11, 22.74 (12 **CH**₂), 20.92, 20.79, 20.74 (3 **OCOCH**₃), 14.17 (2 **CH**₃).

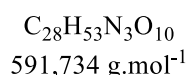
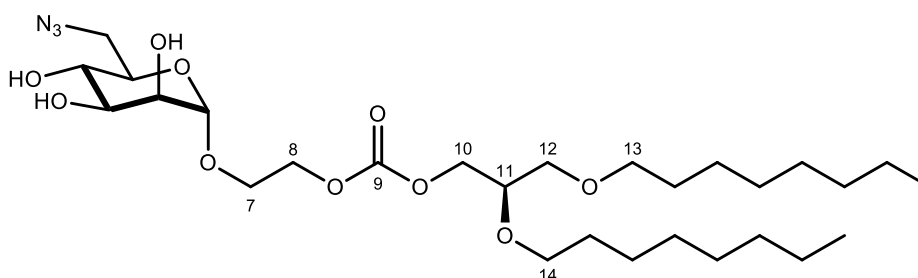
IR (ν, cm⁻¹): 2925-2856 (**C**_{sp3}-H), 2100 (C-N₃), 1749 (C=O), 1239-1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₄H₅₉N₃NaO₁₃ [**M**+Na]⁺: 740.3940. Found: 740.3938.

Rf: 0.65 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:2).

[α]_D: +32.2° (c=0.8, CHCl₃).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl 6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (111**)**



To a solution of **110** (100 mg, 0.139 mmol) in MeOH (5.5 mL) was added K₂CO₃ (9 mg, 0.070 mmol, 0.5 equiv.). The mixture was stirred at 0 °C during 1 h. Then the mixture was neutralised with Amberlite IR 120 H⁺ to reach approximately pH=6, concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (52 mg, 0.088 mmol, 63%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.35 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, **H**₈), 4.30 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H, **H**_{10a}), 4.19 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.97 (dt, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.86 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.81 – 3.67 (m, 4H, **H**₃, **H**₄, **H**_{7b}, **H**₁₁), 3.66 – 3.58 (m, 3H, **H**₅, **H**₁₄), 3.57 – 3.43 (m, 5H, **H**₆, **H**₁₂, **H**₁₃), 1.59 (m, 4H, **CH**₂), 1.50 – 1.20 (m, 20H, **CH**₂), 0.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 156.64 (**C**₉), 101.80 (**C**₁), 77.89 (**C**₁₁), 73.98 (**C**₅), 72.67 (**C**₁₂), 72.28 (**C**₃), 71.91 (**C**₂), 71.58, 71.05 (**C**₁₃, **C**₁₄), 69.36 (**C**₄), 68.44 (**C**₁₀), 68.02 (**C**₈), 66.65 (**C**₇), 52.93 (**C**₆), 33.02, 33.01, 31.06, 30.72, 30.54, 30.45, 27.26, 27.18, 23.73 (12 **CH**₂), 14.44 (2C, **CH**₃).

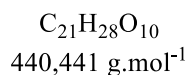
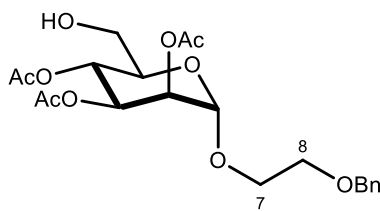
IR (ν, cm⁻¹): 3378 (O-H), 2924-2855 (C-H), 2097 (N₃), 1749 (C=O), 1456 (C_{sp3}-H *déformation*), 1378 (CH₃ *déformation*), 1258-1056 (C-O, C-C).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₈H₅₃N₃NaO₁₀ [M+Na]⁺: 609.4069. Found: 609.4063.

R_f: 0.42 (DCM/MeOH, 94:6).

[α]_D: +13.68° (c=1, MeOH).

2-Benzyloxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (**112**)



To a cool solution of **100** (1.6 g, 3.316 mmol) in methanol (13 mL) was added the catalyst $[\text{tBu}_2\text{SnOH}(\text{Cl})]_2$ (94 mg, 0.166 mmol, 0.05 equiv.). The mixture was stirred at r.t. during 14 h and then concentrated under vacuum. The mixture was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 4:1 to 3:2) to give the desired product (856 mg, 1.943 mmol, 59%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 7.24 (m, 5H, CH_{Bn}), 5.43 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H, H_3), 5.32 – 5.28 (m, 1H, H_2), 5.23 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H_4), 4.89 (s, 1H, H_1), 4.56 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 3.91 – 3.79 (m, 3H, H_5 , H_{7a}), 3.75 – 3.60 (m, 4H, H_{6a} , H_{7b} , H_8), 3.60 – 3.50 (m, 1H, H_{6b}), 2.34 (dd, $J = 8.3, 5.8$ Hz, 1H, OH), 2.14 (s, 3H, CH_3 OAc), 2.06 (s, 3H, CH_3 OAc), 2.00 (s, 3H, CH_3 OAc).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.95, 170.17, 169.96 (3 $\text{C}=\text{O}$), 138.19 (C_{qBn}), 128.57, 127.82 (5 CH_{Bn}), 97.85 (C_1), 73.39 ($\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 70.67 (C_5), 69.81 (C_2), 69.09 (C_8), 69.05 (C_3), 67.45 (C_7), 66.73 (C_4), 61.39 (C_6), 21.00, 20.86, 20.84 (3 OCOCH_3).

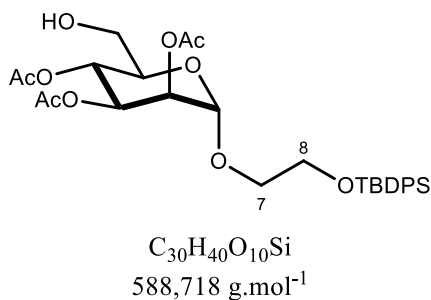
IR (ν , cm^{-1}): 3466 (O-H), 2926 (C-H), 1741 (C=O), 1220-976 (C-O, C-C).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 463.1575. Found: 463.1573.

Rf: 0.43 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +21.0° ($c=1$, CHCl_3).

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-mannopyranoside (113)



To a solution of **104** (400 mg, 0.634 mmol) in MeOH (3 mL) was added [*t*Bu₂SnOH(Cl)]₂ (36 mg, 0.064 mmol, 0.1 equiv.). The mixture was stirred during 30 h under an argon atmosphere, then concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 8:2) to give the desired product as a colorless oil (256 mg, 0.435 mmol, 69%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 – 7.66 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.46 – 7.36 (m, 6H, CH_{Ph}), 5.46 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.34 – 5.31 (m, 1H, H₂), 5.26 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₄), 4.91 (s, 1H, H₁), 3.94 – 3.88 (m, 1H, H₅), 3.87 – 3.77 (m, 3H, H_{7a}, H₈), 3.72 – 3.64 (m, 1H, H_{6a}), 3.63 – 3.53 (m, 2H, H_{6b}, H_{7b}), 2.52 (s, 1H, OH), 2.14 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.03 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.05 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.82, 170.02, 169.77 (3 C=O), 135.56 (4C, CH_{Ph}), 133.30, 133.25 (2C, C_q), 129.77, 129.75, 127.79 (6 CH_{Ph}), 97.55 (C₁), 70.39 (C₅), 69.55 (C₂), 69.03 (C₃), 68.83 (C₇), 66.50 (C₄), 62.89 (C₈), 61.17 (C₆), 26.80 (3 CH₃), 20.83, 20.70 (3 OCOCH₃), 19.13 (C_q-*t*-but).

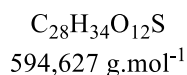
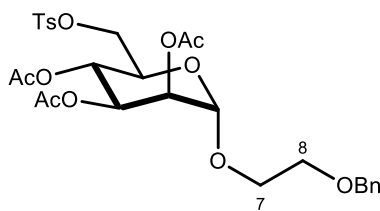
IR (ν , cm⁻¹): 3400 (O-H), 2930, 2857 (C-H), 1748 (C=O), 1428 (C=C aromatique), 1369 (CH₃ déformation), 1218, 1111, 1040 (C-C, C-O)

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₀H₄₀NaO₁₀Si [M+Na]⁺: 611.2282. Found: 611.2271.

Rf: 0.5 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +23.42° (*c*=1, CHCl₃).

2-Benzzyloxyethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-tosyl- α -D-mannopyranoside (**114**)



To a solution of **112** (1.664 g, 3.978 mmol) in pyridine (41.6 mL) was added TsCl (2.275 g, 11.933 mmol, 3 equiv.). The mixture was stirred during 24 h at r.t., then quenched with MeOH and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 3:2) to give the desired product (2.025 g, 3.536 mmol, 89%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **CH_{OTs}**), 7.38 – 7.25 (m, 7H, **CH_{OTs}**, **CH_{Bn}**), 5.34 (dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H, **H₃**), 5.24 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H, **H₂**), 5.16 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H, **H₄**), 4.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, **H₁**), 4.59 – 4.49 (m, 2H, **CH_{2Bn}**), 4.13 – 4.06 (m, 1H, **H₅**), 4.06 – 4.02 (m, 2H, **H₆**), 3.83 – 3.72 (m, 1H, **H_{7a}**), 3.69 – 3.56 (m, 3H, **H_{7b}**, **CH₈**), 2.42 (s, 3H, **CH_{3OTs}**), 2.10 (s, 3H, **CH_{3OAc}**), 1.97 (s, 3H, **CH_{3OAc}**), 1.96 (s, 3H, **CH_{3OAc}**).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.87, 169.72, 169.58 (3 **C=O**), 144.89, 138.08, 132.73 (3 **C_q**), 129.75, 128.37, 128.02, 127.63, 127.60 (5C, **CH_{OTs}**, **CH_{Bn}**), 97.44 (**C₁**), 73.07 (**CH_{2Bn}**), 69.41 (**C₂**), 68.94 (**C₃**), 68.82 (**C₈**), 68.21 (**C₅**), 68.14 (**C₆**), 67.28 (**C₇**), 66.25 (**C₄**), 21.54 (**CH_{3OTs}**), 20.75, 20.58, 20.52 (3 **OCOCH₃**).

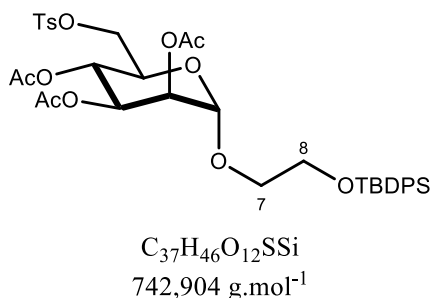
IR (v, cm⁻¹): 2900 (C-H), 1747 (C=O), 1365 (Ph-O), 1215, 1176 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₈H₃₄KO₁₂S [M+K]⁺: 633.1402. Found: 633.1405.

Rf: 0.71 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +53.4° (c=0.2, CHCl₃).

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-tosyl- α -D-mannopyranoside (115**)**



To a solution of **113** (1.149 g, 1.952 mmol) in pyridine (13.5 mL) was added tosyl chloride (1.115 g, 5.848 mmol, 3 equiv.). The mixture was stirred during 24 h at room temperature, then concentrated under vacuum and directly purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) to give the desired product as a colourless oil (1.377 mg, 1.854 mmol, 95%).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.82 – 7.62 (m, 6H), 7.46 – 7.27 (m, 8H) (CH_{Ph}), 5.36 (dd, $J = 10.0, 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 5.25 (dd, $J = 3.5, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 5.17 (t, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 4.81 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 4.15 – 4.04 (m, 3H, H_5 , H_7), 3.85 – 3.71 (m, 3H, H_{6a} , H_8), 3.53 (ddd, $J = 9.6, 5.3, 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H_{6b}), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OTs}}$), 2.11 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 1.99 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 1.94 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 1.05 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.08, 169.86, 169.78 (3 C=O), 145.00 (C_{qOTs}), 135.70, 135.68 (4 CH_{Ph}), 133.42, 133.34, 132.93 (3 C_{q}), 129.89, 128.23, 127.93, 127.91 (10 CH_{Ph}), 97.44 (C_1), 69.48 (C_2), 69.16 (C_3), 68.97 (C_6), 68.25, 68.23 (C_5 , C_8), 66.40 (C_4), 62.92 (C_9), 26.91 (3 CH_3), 21.75 ($\text{CH}_{3\text{OTs}}$), 20.96, 20.79, 20.69 (3 OCOCH_3), 19.26 ($\text{C}_{\text{q-t-but}}$).

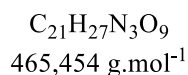
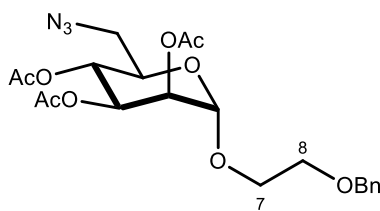
IR (ν , cm^{-1}): 2931, 2858 (C-H), 1749 (C=O), 1428 (C=C aromatique), 1366 (CH_3 déformation), 1243-1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{NaO}_{12}\text{SSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 765.2371. Found: 765.2364.

Rf: 0.82 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +15.37° ($c=1$, CHCl_3).

2-Benzyloxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (**116**)



To a solution of **114** (848 mg, 1.426 mmol) in DMF (20 mL) was added NaN_3 (463 mg, 7.122 mmol, 5 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C during 20 h, then 50 mL of water was added. The extraction was realized with 250 mL of EtOAc and the organic layer was washed with brine (5*50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) to give the desired product (568 mg, 1.220 mmol, 86%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.21 (m, 5H, CH_{Bn}), 5.38 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H, H_3), 5.30 – 5.20 (m, 2H, H_2 , H_4), 4.89 (s, 1H, H_1), 4.58 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.07 – 4.00 (m, 1H, H_5), 3.88 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H, H_{7a}), 3.79 – 3.63 (m, 3H, H_{7b} , H_8), 3.37 – 3.18 (m, 2H, H_6), 2.15 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 2.03 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.14, 169.98, 169.95 (3 C=O), 138.24 (C_{qBn}), 128.56, 127.81 (5 CH_{Bn}), 97.60 (C_1), 73.37 ($\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 70.01 (C_5), 69.69 (C_2), 69.04, 69.01 (C_3 , C_8), 67.55, 67.43 (C_4 , C_7), 51.21 (C_6), 20.98, 20.84, 20.81 (3 OCOCH_3).

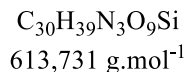
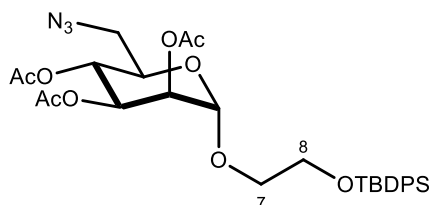
IR (ν , cm^{-1}): 2930 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2098 (N_3), 1746 (C=O), 1367 (Ph-O), 1241-1214, 1071-1041 (C-C , C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_9$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 488.1640. Found: 488.1635.

Rf: 0.57 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +80.40° ($c=1$, CHCl_3).

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (117**)**



To a solution of **115** (1.437 g, 1.934 mmol) in DMF (27 mL) was added NaN₃ (629 mg, 9.671 mmol, 5 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C during 20 h, then 50 mL of water was added. The extraction was realized with 250 mL of EtOAc and the organic layer was washed with brine (5*50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 4:1) to give the desired product (1.005 g, 1.637 mmol, 85%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 – 7.66 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.46 – 7.39 (m, 6H, CH_{Ph}), 5.41 (dd, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.31 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H, H₂), 5.26 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H, H₄), 4.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 4.10 (ddd, *J* = 9.9, 6.2, 2.9 Hz, 1H, H₅), 3.90 – 3.78 (m, 3H, H_{7a}, H₈), 3.66 – 3.61 (m, 1H, H_{7b}), 3.36 – 3.24 (m, 2H, H₆), 2.16 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.00 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.06 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.07, 169.90, 169.85 (3 C=O), 135.67 (4 CH_{Ph}), 133.37, 133.34 (2 C_q), 129.84, 129.82, 127.87 (6 CH_{Ph}), 97.38 (C₁), 69.86 (C₅), 69.51 (C₂), 69.06 (C₃, C₇), 67.30 (C₄), 62.95 (C₈), 51.12 (C₆), 26.87 (3 CH₃), 20.93, 20.78, 20.76 (3 OCOCH₃), 19.22 (C_q_{t-but}).

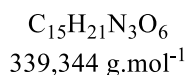
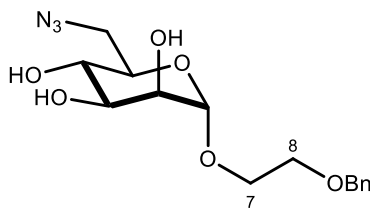
IR (v, cm⁻¹): 2930, 2858 (C-H), 2099 (N₃), 1750 (C=O), 1544 (C=C aromatique), 1366 (CH₃ déformation), 1234-1043 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₀H₃₉N₃NaO₉Si [M+Na]⁺: 636.2348. Found: 636.2348.

Rf: 0.71 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +34.03° (*c*=1, CHCl₃).

2-Benzyloxyethyl 6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (**118**)



To a stirred solution of **116** (670 mg, 1.439 mmol) in MeOH (28 mL) was added K_2CO_3 (102 mg, 0.741 mmol, 0.5 equiv.). After 2h, the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (456 mg, 1.344 mmol, 94%) as a white foam.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.40 – 7.19 (m, 5H, OCH_{Bn}), 4.81 (s, 1H, H_1), 4.56 (s, 2H, OCH_2Bn), 3.92 – 3.83 (m, 2H, H_2 , H_{7a}), 3.76 – 3.64 (m, 5H, H_3 , H_5 , H_{7b} , H_8), 3.59 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_4), 3.50 – 3.38 (m, 2H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 139.56 (C_{qBn}), 129.38, 128.83, 128.68 (5 CH_{Bn}), 101.85 (C_1), 74.07 (CH_2Bn), 73.78, 72.33 (C_3 , C_5), 71.97 (C_2), 70.34 (C_8), 69.44 (C_4), 67.97 (C_7), 52.91 (C_6).

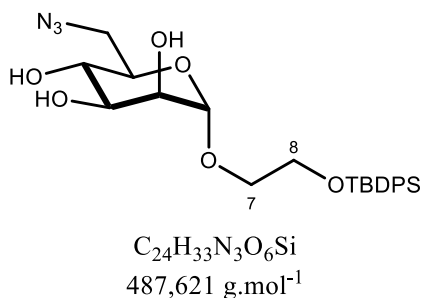
IR (v, cm^{-1}): 3365 (O-H), 2921 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2096 (N_3), 1453 (Ph-O), 1279, 1050 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 362.1322. Found: 362.1322.

Rf: 0.46 (DCM/MeOH, 9:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +36.23° (c=1, MeOD).

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (**119**)



To a stirred solution of **117** (308 mg, 0.502 mmol) in MeOH (19 mL) was added K₂CO₃ (35 mg, 0.251 mmol, 0.5 equiv.). After 2h, the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (230 mg, 0.472 mmol, 94%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.73 – 7.67 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.45 – 7.38 (m, 6H, CH_{Ph}), 4.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₁), 3.87 – 3.80 (m, 4H, H₂, H_{7a}, H₈), 3.75 – 3.68 (m, 2H, H₃, H₅), 3.65 – 3.55 (m, 2H, H₄, H_{7b}), 3.45 – 3.40 (m, 2H, H₆), 1.04 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 136.70 (4 CH_{Ph}), 134.71 (C_q), 130.87, 128.80 (6 CH_{Ph}), 101.95 (C₁), 73.81 (C₅), 72.44 (C₃), 72.03 (C₂), 70.01 (C₇), 69.47 (C₄), 64.43 (C₈), 52.91 (C₆), 27.32 (3 CH₃), 20.00 (C_q-*t*-but).

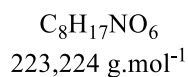
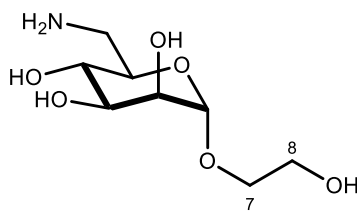
IR (v, cm⁻¹): 3367 (O-H), 2930, 2857 (C-H), 2097 (N₃), 1427 (C=C aromatique), 1103-1051 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₃₃N₃NaO₆Si [M+Na]⁺: 510.2031. Found: 510.2026.

R_f: 0.55 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +20.96° (c=1, CHCl₃).

2-Hydroxyethyl 6-amino-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (**120**)



To a stirred solution of **118** (100 mg, 0.295 mmol) in degassed MeOH (3.3 mL) with HCl_{aq} 1M (0.33 mL) was added Pd/c 10% (26 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 24 h under a $\text{H}_2(\text{g})$ atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give a residue. This residue was dissolved in MeOH (5 mL) and treated with Amberlite IRA-400 HO^- to give the desired product (66 mg, 0.295 mmol, quant.) as a white amorphous solid.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.80 (s, 1H, **H**₁), 3.86 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, **H**₂), 3.82 – 3.66 (m, 4H, **H**₃, **H**_{7a}, **H**₈), 3.57 – 3.49 (m, 3H, **H**₄, **H**₅, **H**_{7b}), 3.07 – 3.00 (m, 1H, **H**_{6a}), 2.83 (dd, J = 13.4, 6.1 Hz, 1H, **H**_{6b}).

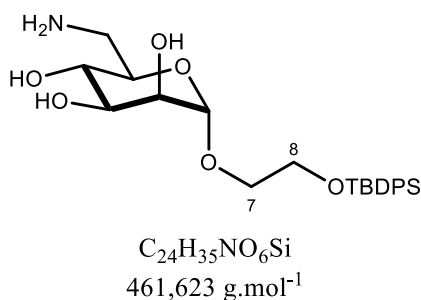
^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 101.82 (**C**₁), 73.77 (**C**₅), 72.37 (**C**₃), 72.04 (**C**₂), 70.01 (**C**₇), 69.96 (**C**₄), 62.09 (**C**₈), 43.42 (**C**₆).

IR (ν , cm^{-1}): 3297 (O-H), 2919 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2096 (N_3), 1132, 1042 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NNaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 246.0948. Found: 246.0945.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +68.55° ($c=0.3$, MeOH).

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 6-amino-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (**121**)



To a stirred solution of **119** (294 mg, 0.603 mmol) in degassed MeOH (6 mL) was added Pd/c 10 % (35 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 24 h under a $\text{H}_2(\text{g})$ atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (220 mg, 0.477 mmol, 79%) as a white foam.

^1H NMR (250 MHz, Methanol- d_4) δ 7.73 – 7.65 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.47 – 7.34 (m, 6H, CH_{Ph}), 4.82 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 3.86 (dd, $J = 3.4, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 3.85 – 3.73 (m, 4H, H_3 , H_{7a} , H_8), 3.65 – 3.45 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_{7b}), 2.95 (dd, $J = 13.4, 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H_{6a}), 2.80 (dd, $J = 13.4, 6.1 \text{ Hz}$, 1H, H_{6b}), 1.04 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 136.62 (4 CH_{Ph}), 134.67, 134.65 (2 C_q), 130.84, 130.83, 128.76 (6 CH_{Ph}), 101.90 (C_1), 74.06 (C_5), 72.50 (C_3), 72.09 (C_2), 69.79, 69.64 (C_4 , C_7), 64.45 (C_8), 43.41 (C_6), 27.34 (3 CH_3), 19.97 ($\text{C}_{q\text{-t-but}}$).

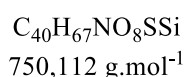
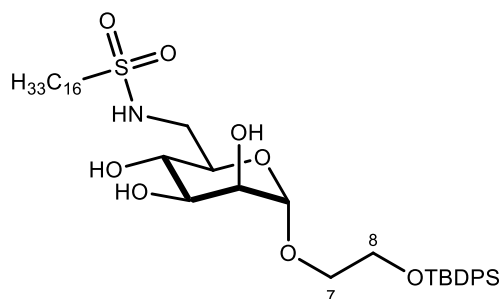
IR (ν , cm^{-1}): 3360 (O-H), 2929, 2857 (C-H), 1427 (C=C aromatique), 1133-1050 (C-C, C-O).

HRMS (ESI $^{+}$): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NNaO}_6\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$: 484.2126. Found: 484.2115.

R_f: 0.4 (DCM/MeOH, 8:2).

$[\alpha]_D$: +43.82° ($c=1$, MeOH).

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 6-deoxy-6-(hexadecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (122**)**



To a cool solution of **121** (220 mg, 0.477 mmol) in dry DMF (5.7 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt₃ (0.1 mL, 0.715 mmol, 1.5 equiv.). Then, hexadecylsulfonyl chloride (232 mg, 0.715 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (30 mL) and washed with brine (4*30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (DCM, MeOH 9:1) to give the desired product (249 mg, 0.332 mmol, 69%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.62 – 7.55 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.36 – 7.26 (m, 6H, CH_{Ph}), 4.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₁), 3.76 – 3.68 (m, 4H, H₂, H_{7a}, H₈), 3.67 – 3.59 (m, 1H, H₃), 3.53 – 3.45 (m, 3H, H₄, H₅, H_{7b}), 3.37 – 3.30 (m, 1H, H_{6a}), 3.15 (dd, *J* = 13.7, 4.7 Hz, 1H, H_{6b}), 2.95 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 2H, SCH₂), 1.66 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 1.35 – 1.25 (m, 2H, CH₂), 1.25 – 1.12 (m, 22H, CH₂), 0.94 (s, 9H, CH₃), 0.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 136.66 (4 CH_{Ph}), 134.69, 134.67 (2 C_q), 130.87, 130.86, 128.82, 128.80 (6 CH_{Ph}), 101.89 (C₁), 73.10 (C₅), 72.38 (C₃), 72.04 (C₂), 69.96 (C₇), 69.32 (C₄), 64.45 (C₈), 53.24 (SCH₂), 44.93 (C₆), 33.04, 30.77, 30.76, 30.73, 30.67, 30.51, 30.45, 30.31, 29.39, 27.38, 24.73, 23.71 (12 CH₂, 3 CH_{3t-but}), 20.02 (C_{qt-but}), 14.47 (CH₃).

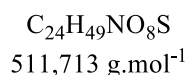
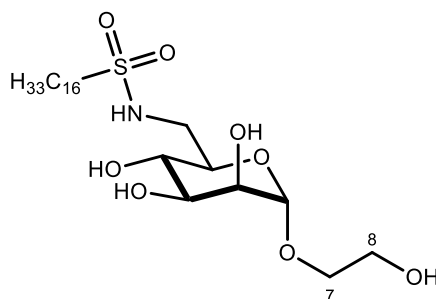
IR (ν, cm⁻¹): 3411 (O-H), 2922, 2853 (C-H), 1427 (C=C aromatique), 1135-1045 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₀H₆₇NNaO₈SSi [M+Na]⁺: 772.4249. Found: 772.4240.

R_f: 0.68 (DCM/MeOH, 92:8).

[α]_D: +47.68° (c=1, MeOH).

**2-Hydroxyethyl 6-deoxy-6-(hexadecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside
(123)**



To a solution of **122** (249 mg, 0.332 mmol) in THF (3.7 mL) was added TBAF 1M in THF (0.66 mL, 0.66 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at r.t. during 4 h. Then, the solvent was removed under vacuum and the crude product was purified over silica gel (DCM/MeOH, 9:1 to 7:3) to give the desired product (90 mg, 0.176 mmol, 53%) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.91 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 4.83 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, OH), 4.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH), 4.62 (s, 2H, OH, H₁), 3.68 – 3.58 (m, 2H, H₂, H_{7a}), 3.54 – 3.43 (m, 3H, H₃, H₈), 3.42 – 3.26 (m, 5H, OH, H₄, H₅, H_{6a}, H_{7b}), 3.03 – 2.91 (m, 3H, H_{6b}, SCH₂), 1.64 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 1.39 – 1.15 (m, 22H, CH₂), 0.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 100.05 (C₁), 72.05 (C₅), 70.51 (C₃), 70.23 (C₂), 68.45 (C₇), 68.05 (C₄), 60.03 (C₈), 51.40 (SCH₂), 44.07 (C₆), 31.27, 29.03, 28.99, 28.97, 28.83, 28.68, 28.62, 27.68, 23.16, 22.07 (12 CH₂), 13.93 (CH₃).

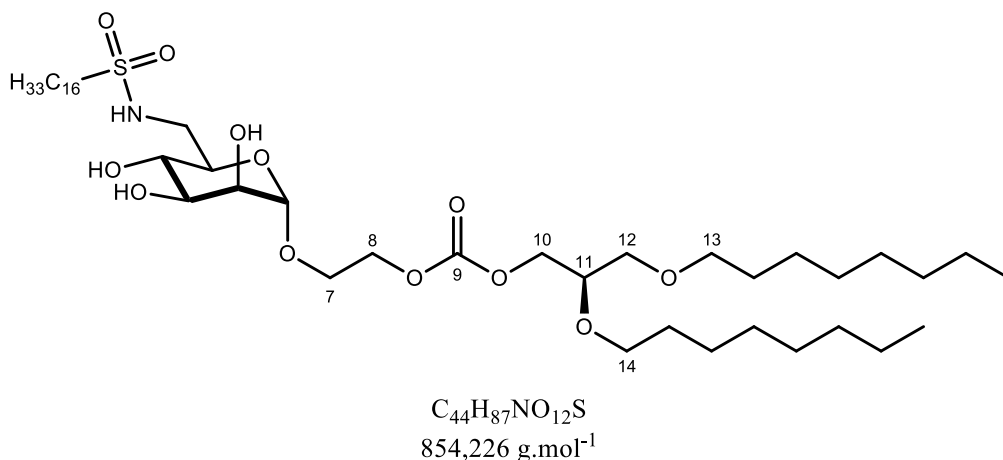
IR (v, cm⁻¹): 3372 (O-H), 2917, 2849 (C-H), 1134, 1052 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₄₉NNaO₈S [M+Na]⁺: 534.3071 Found: 534.3066.

Rf: 0.38 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +26.47° (c=1, MeOH).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl 6-deoxy-6-(hexadecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (124**)**



To a stirred solution of **111** (245 mg, 0.414 mmol) in degassed MeOH (4.7 mL) was added Pd(OH)₂ (23 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 3 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give a residue. The residue was directly engaged without purification.

To a cool solution of the residue (102 mg, 0.180 mmol) in dry DMF (4 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt₃ (0.04 mL, 0.270 mmol, 1.5 equiv.). Then, hexadecylsulfonyl chloride (117 mg, 0.360 mmol, 2 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at 60 °C during 48 h. We added 1 equivalent of hexadecylsulfonyl chloride and 1 equivalent of NEt₃, and we heat the reaction for 48 h more at 80 °C. The mixture was filtered, concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (10 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (DCM, MeOH 95:5) to give the desired product (53 mg, 0.062 mmol, 34%) as a yellowish oil.

¹H NMR (250 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.34 – 4.23 (m, 3H, **H**₈, **H**_{10a}), 4.15 (dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.99 – 3.88 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.82 (dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.77 – 3.64 (m, 3H, **H**₃, **H**_{7b}, **H**₁₁), 3.62 – 3.55 (m, 4H, **H**₄, **H**₅, **H**₁₄), 3.54 – 3.43 (m, 5H, **H**_{6a}, **H**₁₂, **H**₁₃), 3.29 – 3.19 (m, 1H, **H**_{6b}), 3.14 – 3.03 (m, 2H, SCH₂), 1.87 – 1.71 (m, 2H, SCH₂CH₂), 1.64 – 1.49 (m, 4H, CH₂), 1.49 – 1.22 (m, 46H, CH₂), 0.97 – 0.83 (m, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 156.61 (**C**₉), 101.71 (**C**₁), 77.88 (**C**₁₁), 73.38 (**C**₅), 72.69 (**C**₁₂), 72.24 (**C**₃), 71.95 (**C**₂), 71.58 (**C**₁₄), 71.10 (**C**₁₃), 69.33 (**C**₄), 68.48 (**C**₁₀), 68.03 (**C**₈), 66.53 (**C**₇), 53.32 (SCH₂), 44.99 (**C**₆), 33.08, 33.04, 31.09, 30.80, 30.75, 30.72, 30.57, 30.48, 30.47, 30.36, 29.45, 27.28, 27.20, 24.79, 23.74 (26 CH₂), 14.48, 14.46, 14.45 (3 CH₃).

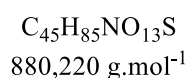
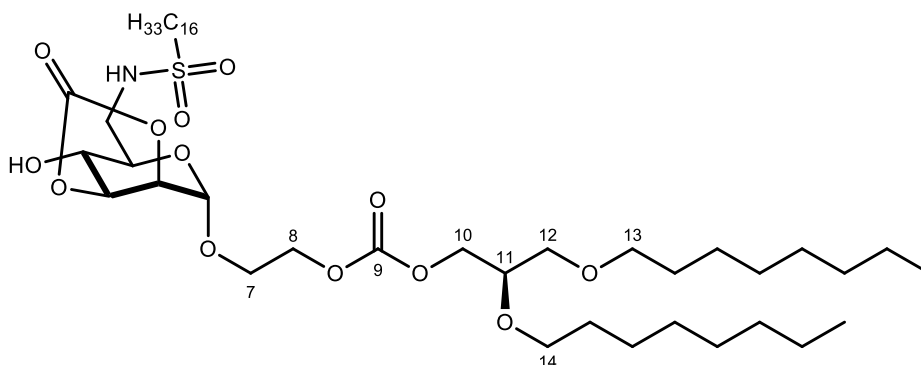
IR (ν, cm⁻¹): 3367 (O-H), 2921-2852 (C_{sp3}-H), 1749 (C=O), 1259-1050 (C-C, C-N, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₄H₈₇NNaO₁₂S [M+Na]⁺: 876.5841. Found: 876.5839.

R_f: 0.38 (DCM/MeOH, 95:5).

[α]_D: +27.26° (c=0.5, MeOH).

((2R)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl 2,3-O-carbonyl-6-deoxy-6-(hexadecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (125**)**



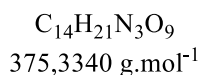
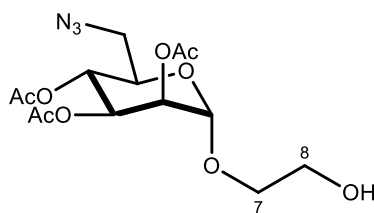
To a solution of **123** (82 mg, 0.160 mmol) in dry toluene (32 mL), with 4 Å molecular sieves, was added DBU 1M in toluene (0.1 mL, 0.1 equiv.). Then, the compound **99** (131 mg, 0.321 mmol, 2 equiv.) dissolved in 1 mL of dry toluene was added. The mixture was stirred during 23 h under an argon atmosphere. Then the solvent was evaporated under vacuum, the crude product was diluted with 30 mL of EtOAc and washed with water. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH, 99:1) to give the product (12 mg, 0.014 mmol, 8%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 5.23 (s, 1H, **H**₁), 4.82 – 4.68 (m, 2H, **H**₂, **H**₃), 4.36 (dt, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 2H, **H**₈), 4.31 (dd, *J* = 11.3, 4.0 Hz, 1H, **H**_{10a}), 4.19 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H, **H**_{10b}), 4.05 (ddd, *J* = 11.7, 5.9, 3.3 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.84 (ddd, *J* = 11.7, 5.9, 3.3 Hz, 1H, **H**_{7b}), 3.76 (ddd, *J* = 9.8, 6.7, 2.5 Hz, 1H, **H**₅), 3.72 – 3.68 (m, 1H, **H**₁₁), 3.65 – 3.45 (m, 8H, **H**₄, **H**_{6a}, **H**₁₂, **H**₁₃, **H**₁₄), 3.27 (dd, *J* = 14.3, 6.7 Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.10 (td, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 2H, SCH₂), 1.81 (p, 2H, SCH₂CH₂), 1.64 – 1.54 (m, 4H, CH₂), 1.52 – 1.25 (m, 42H, CH₂), 0.97 – 0.89 (m, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 156.57, 155.53 (2 **C**_q), 96.45 (**C**₁), 81.20, 77.91 (**C**₂, **C**₃), 77.86 (**C**₁₁), 72.70, 71.58, 71.05 (**C**₁₂, **C**₁₃, **C**₁₄), 69.98, 69.90 (**C**₄, **C**₅), 68.53 (**C**₁₀), 67.78 (**C**₈), 66.74 (**C**₇), 53.52 (SCH₂), 44.40 (**C**₆), 33.07, 33.02, 31.08, 30.78, 30.75, 30.69, 30.55, 30.52, 30.46, 30.33, 29.41, 27.26, 27.18, 24.80, 23.73 (24 CH₂), 14.46, 14.45, 14.44 (3 CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₅H₈₅NNaO₁₃S [M+Na]⁺: 902.5634. Found: 902.5626.

2-Hydroxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (**127**)



To a solution of **117** (861 mg, 1.403 mmol) in THF (15.6 mL) was added AcOH (0.14 mL, 5 % vol /vol TBAF) and TBAF 1M in THF (2.8 mL, 0.962 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at r.t. during 3 h. Then, the solvent was removed under vacuum and the crude product was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1) to give the desired product (446 mg, 1.188 mmol, 90%) as a colourless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.36 (dt, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H, **H**₃), 5.30 – 5.20 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H, **H**₁), 4.05 – 3.97 (m, 1H, **H**₅), 3.89 – 3.78 (m, 3H, **H**_{7a}, **H**₈), 3.70 – 3.63 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.43 – 3.28 (m, 2H, **H**₆), 2.17 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.05 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.77 (s, 1H, **OH**).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.20, 170.11, 169.97 (3 **C=O**), 97.84 (**C**₁), 70.24 (**C**₅), 70.21 (**C**₈), 69.58 (**C**₂), 68.95 (**C**₃), 67.32 (**C**₄), 61.75 (**C**₈), 51.30 (**C**₆), 20.99, 20.85, 20.82 (3 **OCOCH**₃).

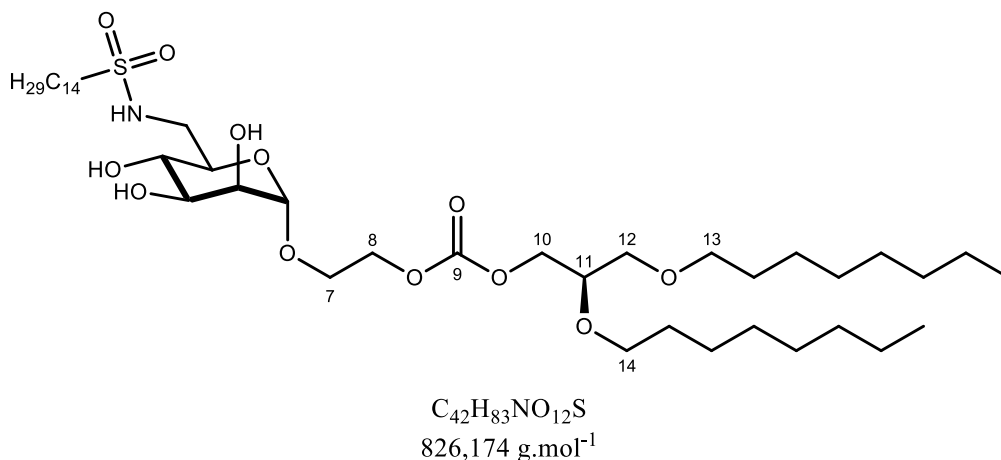
IR (ν , cm^{-1}): 3486 (O-H), 2935 (**C**_{sp3}-H), 2099 (C-N₃), 1744 (C=O), 1214-1039 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_9$ [**M**+Na]⁺: 398.1170. Found: 398.1165.

R_f: 0.37 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +59.13° (c =1, CHCl_3).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl 6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (129**)**



To a stirred solution of **111** (245 mg, 0.414 mmol) in degassed MeOH (4.7 mL) was added Pd(OH)₂ (23 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 3 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give a residue. The residue was directly engaged without purification.

To a cool solution of the residue (148 mg, 0.262 mmol) in dry DMF (5.8 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt₃ (0.06 mL, 0.393 mmol, 1.5 equiv.). Then, tetradecylsulfonyl chloride (156 mg, 0.524 mmol, 2 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at 60 °C during 48 h. The mixture was filtered, concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (10 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (DCM, MeOH 95:5) to give the desired product (57 mg, 0.069 mmol, 26%) as a yellowish oil.

¹H NMR (250 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.34 – 4.23 (m, 3H, **H**₈, **H**_{10a}), 4.15 (dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.99 – 3.88 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.82 (dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.77 – 3.64 (m, 3H, **H**₃, **H**_{7b}, **H**₁₁), 3.62 – 3.55 (m, 4H, **H**₄, **H**₅, **H**₁₄), 3.54 – 3.43 (m, 5H, **H**_{6a}, **H**₁₂, **H**₁₃), 3.29 – 3.19 (m, 1H, **H**_{6b}), 3.14 – 3.03 (m, 2H, SCH₂), 1.87 – 1.71 (m, 2H, SCH₂CH₂), 1.64 – 1.49 (m, 4H, CH₂), 1.49 – 1.22 (m, 42H, CH₂), 0.97 – 0.83 (m, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 156.61 (**C**₉), 101.71 (**C**₁), 77.88 (**C**₁₁), 73.38 (**C**₅), 72.69 (**C**₁₂), 72.24 (**C**₃), 71.95 (**C**₂), 71.58 (**C**₁₄), 71.10 (**C**₁₃), 69.33 (**C**₄), 68.48 (**C**₁₀), 68.03 (**C**₈), 66.53 (**C**₇), 53.32 (SCH₂), 44.99 (**C**₆), 33.08, 33.04, 31.09, 30.80, 30.75, 30.72, 30.57, 30.48, 30.47, 30.36, 29.45, 27.28, 27.20, 24.79, 23.74 (24 CH₂), 14.48, 14.46, 14.45 (3 CH₃).

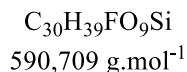
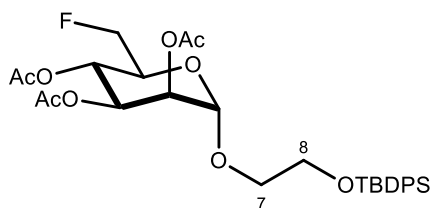
IR (ν , cm⁻¹): 3367 (O-H), 2921-2852 (C_{sp3}-H), 1749 (C=O), 1259-1050 (C-C, C-N, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₂H₈₃NNaO₁₂S [M+Na]⁺: 848.5528. Found: 848.5540.

R_f: 0.38 (DCM/MeOH, 95:5).

[α]_D: +33.60° (*c*=0.5, MeOH).

2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (130)



To a solution of **113** (565 mg, 0.960 mmol) in diglyme (12 mL) at -40 °C was added dropwise DAST (0.3 mL, 2.296 mmol, 2.4 equiv.). The reaction was stirred during 2 h at room temperature under an argon atmosphere and then quenched with MeOH. The mixture was evaporated under vacuum, then co-evaporated with H₂O to remove the diglyme and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) to give the desired product (244 mg, 0.413 mmol, 47%) as a colourless oil.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d) δ 7.74 – 7.64 (m, 4H, **CH_{Ph}**), 7.50 – 7.35 (m, 6H, **CH_{Ph}**), 5.44 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, **H₃**), 5.35 – 5.23 (m, 2H, **H₂**, **H₄**), 4.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, **H₁**), 4.43 – 4.51 (m, 2H, **H₆**), 4.13 (ddt, *J* = 23.5, 10.0, 3.4 Hz, 1H, **H₅**), 3.91 – 3.72 (m, 3H, **H_{7a}**, **H₈**), 3.68 – 3.54 (m, 1H, **H_{7b}**), 2.15 (s, 3H, **CH_{3OAc}**), 2.01 (s, 6H, **CH_{3OAc}**), 1.05 (s, 9H, **CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 170.14, 169.92, 169.83 (3 **C=O**), 135.69 (4 **CH_{Ph}**), 133.41, 133.37 (2 **C_q**), 129.88, 129.86, 127.91 (6C, **CH_{Ph}**), 97.54 (**C₁**), 81.67 (d, *J* = 174.9 Hz, **C₆**), 69.54 (**C₂**), 69.26 (**C₃**), 69.24 (d, *J* = 19 Hz, **C₅**), 69.05 (**C₇**), 65.85 (d, *J* = 6.9 Hz, **C₄**), 62.97 (**C₈**), 20.97, 20.82, 20.77 (3 **OCOCH₃**), 19.25 (**C_q-t-but**).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -232.01 (s).

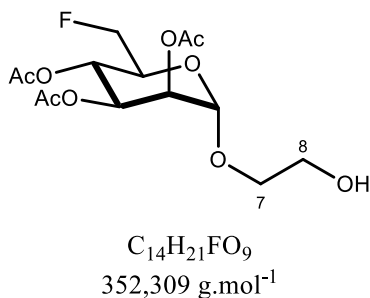
IR (ν , cm⁻¹) : 2932, 2858 (C_{sp3}-H), 1749 (C=O), 1472, 1428 (C=C aromatique), 1368-1076 (C-C, C-O), 1045 (C-F).

HRMS (ESI⁺) : *m/z* calcd for C₃₀H₃₉FN₁O₉Si [**M**+Na]⁺: 613.2240. Found: 613.2239.

R_f : 0.54 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: +136.61° (c=0.2, CHCl₃).

2-Hydroxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (**131**)



To a solution of **130** (284 mg, 0.481 mmol) in THF (5.35 mL) was added AcOH (0.05 mL, 5 % vol /vol TBAF) and TBAF 1M in THF (0.96 mL, 0.962 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at r.t. during 3 h. Then, the solvent was removed under vacuum and the crude product was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 3:7) to give the desired product (167 mg, 0.474 mmol, 99%) as a colourless oil.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d) δ 5.39 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H, **H**₃), 5.33 – 5.23 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H, **H**₁), 4.60 – 4.37 (m, 2H, **H**₆), 4.06 (ddt, J = 22.2, 9.9, 3.7 Hz, 1H, **H**₅), 3.88 – 3.76 (m, 3H, **H**_{7a}, **H**₈), 3.72 – 3.60 (m, 1H, **H**_{7b}), 2.16 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.07 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.94 (s, 1H, **OH**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 170.21, 170.13, 169.85 (3 **C=O**), 98.00 (**C**₁), 81.77 (d, J = 174.5 Hz, **C**₆), 70.26 (**C**₇), 69.67 (d, J = 19 Hz, **C**₅), 69.58 (**C**₂), 69.12 (**C**₃), 65.83 (d, J = 7.1 Hz, **C**₄), 61.77 (**C**₈), 20.97, 20.80 (3 **OCOCH**₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -231.47 (s).

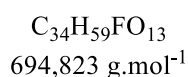
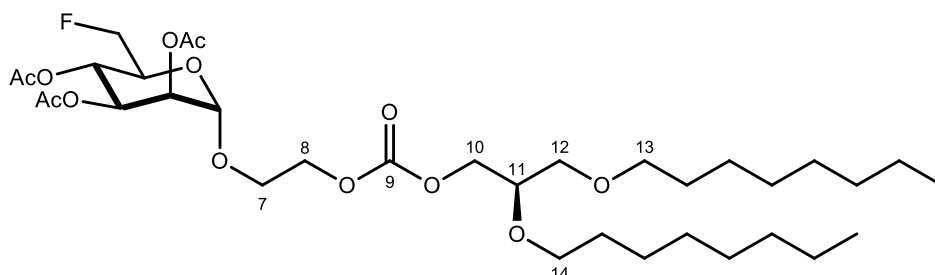
IR (ν , cm⁻¹): 3486 (O-H), 2938 (C_{sp3}-H), 1743 (C=O), 1510, 1434 (C_{sp3}-H), 1370-1086 (C-C, C-O), 1043 (C-F).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₁₄H₂₁FNaO₉ [**M**+Na]⁺: 375.1062. Found: 375.1051.

Rf: 0.53 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:7).

[α]_D: +70.93° (c=0.2, CHCl₃).

((2R)-2,3-Dioctoxypoxy)carbonyloxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (132)



To a solution of **131** (263 mg, 0.746 mmol, 1.5 equiv.) and **99** (187 mg, 0.498 mmol) in dry toluene (14 mL), with 4 Å molecular sieves, was added DBU 1M in toluene (0.05 mL, 0.1 equiv.). The mixture was stirred during 23 h under an argon atmosphere. Then the mixture was filtered and evaporated under vacuum. The crude product was diluted with 40 mL of EtOAc and washed twice with brine (2*20 mL). The solution was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 3:2) to give the desired product (190 mg, 0.292 mmol, 59%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.37 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H, **H**₃), 5.33 – 5.26 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.87 (s, 1H, **H**₁), 4.48 (dd, J = 47.3, 3.4 Hz, 2H, **H**₆), 4.34 – 4.25 (m, 3H, **H**₈, **H**_{10a}), 4.20 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H, **H**_{10b}), 4.09 – 3.97 (m, 1H, **H**₅), 3.94 – 3.87 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.83 – 3.74 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.70 – 3.62 (m, 1H, **H**₁₁), 3.59 – 3.54 (m, 2H, **H**₁₄), 3.51 – 3.48 (m, 2H, **H**₁₂), 3.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H, **H**₁₃), 2.15 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.06 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.00 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.60 – 1.50 (m, 4H, **CH**₂), 1.36 – 1.21 (m, 20H, **CH**₂), 0.91 – 0.81 (m, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 170.10, 169.91, 169.80 (3 **C=O**), 155.14 (**C**₉), 97.84 (**C**₁), 81.59 (d, J = 174.9 Hz, **C**₆), 76.52 (**C**₁₁), 71.93 (**C**₁₂), 70.86 (**C**₁₄), 70.11 (**C**₁₃), 69.52 (d, J = 19.3 Hz, **C**₅), 69.47 (**C**₂), 69.02 (**C**₃), 67.86 (**C**₁₀), 66.38 (**C**₈), 66.21 (**C**₇), 65.74 (d, J = 6.8 Hz, **C**₄), 31.95, 30.10, 29.75, 29.55, 29.53, 29.39, 29.37, 26.20, 26.13, 22.77 (12 **CH**₂), 20.94, 20.79, 20.77 (3 **OCOCH**₃), 14.19 (2 **CH**₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -232.12 (s).

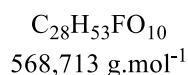
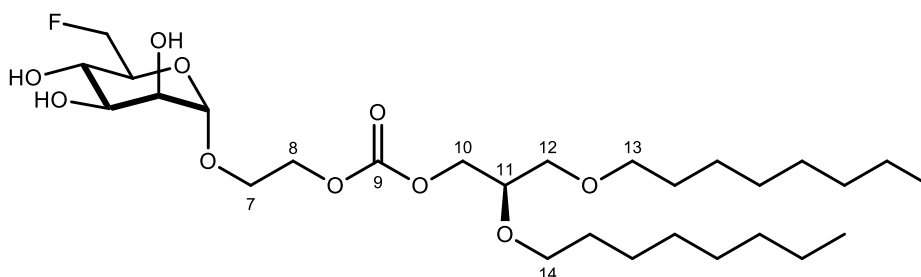
IR (ν , cm⁻¹): 2926, 2856 (**C**_{sp3}-H), 1748 (**C=O**), 1242-1047 (**C-C**, **C-O**).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₃₄H₅₉FNaO₁₃ [**M**+**Na**]⁺: 717.3832. Found: 717.3843.

Rf: 0.8 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1)

[α]_D: +35.25° (c =1, CHCl₃).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl 6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (133**)**



To a solution of **132** (190 mg, 0.292 mmol) in MeOH (9.8 mL) was added K₂CO₃ (4 mg, 0.029 mmol, 0.1 equiv.) at 0 °C during 80 min. Then the mixture was neutralised with Amberlite IR 120 (H⁺) to reach approximately pH=6, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (DCM, 100% to DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (90 mg, 0.158 mmol, 54%) as a colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, Methanol-d₄) δ 4.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.61 (dd, *J* = 47.9, 2.8 Hz, 2H, **H**₆), 4.35 – 4.20 (m, 3H, **H**₉, **H**₁₁), 4.14 (dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H, **H**₁₁), 3.95 – 3.84 (m, 1H, **H**₈), 3.84 – 3.81 (m, 1H, **H**₂), 3.77 – 3.62 (m, 5H, **H**₃, **H**₄, **H**₅, **H**₈, **H**₁₂), 3.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, OCH_{2a}), 3.53 – 3.42 (m, 4H, OCH_{2b}, **H**₁₃), 1.65 – 1.48 (m, 4H, CH₂), 1.31 (s, 20H, CH₂), 0.95 – 0.85 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, Methanol-d₄) δ 156.58 (**C**₁₀), 101.87 (**C**₁), 83.61 (d, *J* = 171.0 Hz, **C**₆), 77.86 (**C**₁₂), 73.45 (d, *J* = 17.9 Hz, **C**₅), 72.65 (**C**₁₃), 72.47 (**C**₃), 71.84 (**C**₂), 71.54, 71.03 (**C**₁₃, **C**₁₄), 68.40 (**C**₁₁), 68.01 (**C**₉), 67.33 (d, *J* = 7.2 Hz, **C**₄), 66.58 (**C**₈), 33.01, 33.00, 31.05, 30.71, 30.53, 30.44, 27.24, 27.17, 23.71 (12C, CH₂), 14.46, 14.45 (2 CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Methanol-d₄) δ -234.59 (s).

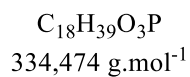
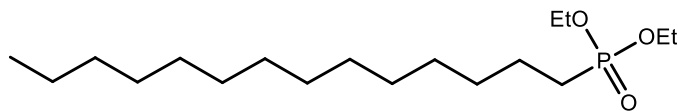
IR (v, cm⁻¹): 3405 (O-H), 2924-2855 (C_{sp3}-H), 1748 (C=O), 1258-1004 (C-C, C-O, C-F).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₈H₅₄FO₁₀ [M+H]⁺: 569.3696. Found: 569.3695.

R_f: 0.62 (DCM/MeOH, 9:1)

[α]_D: +96.26° (c=0.5, MeOH).

Diethyl tetradecylphosphonate (134)

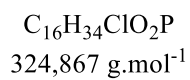
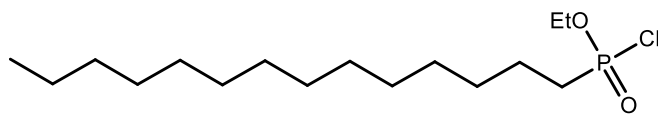


A mixture of tetradecyl bromide (3.63 g, 13.08 mmol) in triethylphosphite (4 g, 24.07 mmol, 1.84 equiv.) was stirred at 150 °C during 36 h. Then, the mixture was evaporated and purified over silica gel (100% Petroleum Ether to 9:1, Petroleum Ether/EtOAc) and over C₁₈ silica (MeOH/H₂O, 95:5) to give the desired product (2.182 g, 6.52 mmol, 50%) as a colorless liquid.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.19 – 4.00 (m, 4H), 1.82 – 1.48 (m, 4H), 1.42 – 1.19 (m, 27H), 0.94 – 0.83 (m, 3H).

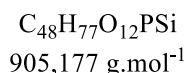
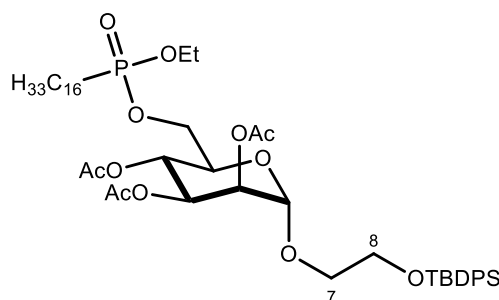
Rf: 0.31 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) white stain

Ethyl tetradecylphosphonochloridate (**135**)



To a solution of **134** (393 mg, 1.211 mmol) in dry DCM (3.2 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, was added oxalyl chloride (0.29 mL, 3.633 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred at 45 °C for 72 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum and the residue was instantly used in the next step without any purification because it was particularly air and moisture sensitive.

2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[ethoxy(hexadecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (136**)**



To a stirred solution of **113** (366 mg, 0.622 mmol) in dry DCM (1.98 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, with molecular sieves 4 Å, were added the phosphonochloridate freshly prepared **89** (1.119 mmol, 1.8 equiv.) and NEt₃ (0.16 mL, 1.119 mmol, 1.8 equiv.). The reaction was stirred at 40 °C for 24 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was extracted with DCM (30 mL) and washed with brine (30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Toluene/EtOAc/Acetone, 8:1:1) to give the desired product (435 mg, 0.481 mmol, 77%) as a colorless oil and as a 65/35 mixture of *P*-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d) δ 7.70 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.47 – 7.36 (m, 6H, CH_{Ph}), 5.42 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.35 – 5.23 (m, 2H, H₂, H₄), 4.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 4.20 – 4.01 (m, 5H, H₅, H₆, POCH₂), 3.89 – 3.74 (m, 3H, H_{7a}, H₈), 3.59 (dt, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H, H_{7b}), 2.35 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.02 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.85 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.36 – 1.29 (m, 3H, POCH₂CH₃), 1.26 (m, 26H, CH₂), 1.05 (s, 9H, CH_{3t-but}), 0.92 – 0.83 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 170.04, 170.02 (d1 and d2), 169.94, 169.73 (3 C=O), 135.69 (4 CH_{Ph}), 133.39, 133.37 (C_q), 129.89, 129.87, 127.92 (6C, CH_{Ph}), 97.56, 97.53 (C₁) (d1 and d2), 69.71 (C₂), 69.48, 69.44, 69.35, 69.29 (C₃, C₅), 68.93 (C₇), 66.14 (C₄), 63.74 (d, *J* = 5.7 Hz, C₆), 62.96 (C₈), 61.65 (d, *J* = 7.0 Hz, POCH₂), 32.04, 30.88, 30.72, 29.81, 29.77, 29.74, 29.56, 29.48, 29.27 (12C, CH₂), 26.91 (CH_{3t-but}), 25.81 (d, *J* = 140.7 Hz, PCH₂), 25.74 (d, *J* = 140.7 Hz, PCH₂) (d1 and d2), 22.81 (CH₂), 22.47 (d, *J* = 5.2 Hz, PCH₂CH₂), 20.95, 20.83 (3 OCOCH₃), 19.25 (C_{qt-but}), 16.60 (d, *J* = 6.3 Hz, POCH₂CH₃), 16.58 (d, *J* = 6.3 Hz, POCH₂CH₃) (d1 and d2), 14.23 (CH₃).

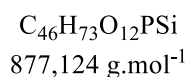
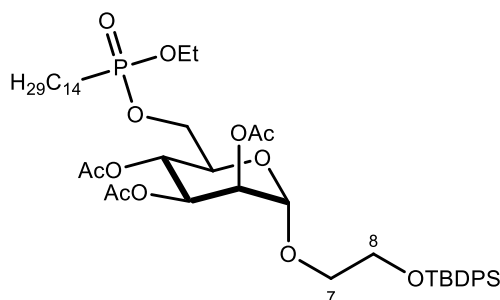
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) δ 33.39 (s), 33.42 (s).

IR (v, cm⁻¹): 2924, 2853 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1752 (C=O), 1462 (C_{sp3}-H), 1428 (C=C aromatique), 1369 (C-O), 1243 (P=O), 1218-1045 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₈H₇₈O₁₂PSi [M+H]⁺: 905.4995. Found: 905.4987.

Rf: 0.72 (Toluene/EtOAc/Acetone, 3:1:1).

2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[ethoxy(tetradecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (137**)**



To a stirred solution of **113** (396 mg, 0.673 mmol) in dry DCM (2.14 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, with molecular sieves 4 Å, were added the phosphonochloridate freshly prepared **135** (1.211 mmol, 1.8 equiv.) and NEt₃ (0.17 mL, 1.211 mmol, 1.8 equiv.). The reaction was stirred at 40 °C for 24 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was extracted with DCM (30 mL) and washed with brine (30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Toluene/EtOAc/Acetone, 8:1:1) to give the desired product (475 mg, 0.673 mmol, 80%) as a colorless oil and as a 75/25 mixture of *P*-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d) δ 7.72 – 7.64 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.46 – 7.37 (m, 6H, CH_{Ph}), 5.41 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.34 – 5.24 (m, 2H, H₂, H₄), 4.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 4.19 – 4.02 (m, 5H, H₅, H₆, POCH₂), 3.87 – 3.74 (m, 3H, H_{7a}, H₈), 3.64 – 3.51 (m, 1H, H_{7b}), 2.13 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.02 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.84 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.36 – 1.29 (m, 2H, POCH₂CH₃), 1.25 (s, 22H, CH₂), 1.05 (s, 9H, CH_{3t-but}), 0.92 – 0.83 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 170.04 170.02 (d1 and d2), 169.96, 169.75 (3 C=O), 135.72 (4C, CH_{Ph}), 133.41, 133.43 (C_q), 129.91, 129.89, 127.94 (6 CH_{Ph}), 97.59, 97.56 (C₁) (d1 and d2), 69.74 (C₂), 69.48, 69.44, 69.35, 69.29 (C₃, C₅), 68.96 (C₈), 66.17 (C₄), 63.71 (t, *J* = 5.8 Hz, C₆ or POCH₂) 62.99 (C₈), 61.61 (t, *J* = 7.4 Hz, C₆ or POCH₂), 32.06, 30.80 (d, *J* = 16.9 Hz), 29.81, 29.77, 29.74, 29.58, 29.49, 29.29 (10C, CH₂), 26.94 (CH_{3t-but}), 25.83 (d, *J* = 140.6 Hz, PCH₂), 22.83 (CH₂), 22.49 (d, *J* = 5.1 Hz, PCH₂CH₂), 20.97, 20.85 (3 OCOCH₃), 19.28 (C_{qt-but}), 16.60 (d, *J* = 6.2 Hz, POCH₂CH₃), 14.25 (CH₃).

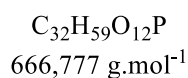
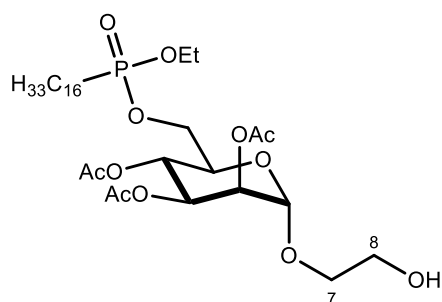
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) δ 33.43 (s), 33.37 (s).

IR (ν , cm⁻¹): 2925, 2854 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1752 (C=O), 1462 (C_{sp3}-H), 1428 (C=C aromatique), 1243 (P=O), 1217-1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₆H₇₄O₁₂PSi [M+H]⁺: 877.4682. Found: 877.4666.

Rf: 0.68 (Toluene/EtOAc/Acetone, 3:1:1).

2-Hydroxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[ethoxy(hexadecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (138**)**



To a solution of **136** (408 mg, 0.451 mmol) in THF (5 mL) was added AcOH (0.04 mL, 5 % vol / TBAF) then TBAF 1M in THF (0.9 mL, 0.902 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere during 3 h. After completion, the mixture is evaporated under vacuum and purified on silica gel (Toluene/EtOAc/Acetone, 2:3:3) to give the desired product (278 mg, 0.417 mmol, 92%) as a colourless oil as a 71/29 mixture of P-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d) δ 5.42 – 5.33 (m, 1H, **H₃**) (d1 and d2), 5.30 – 5.16 (m, 2H, **H₂**, **H₄**) (d1 and d2), 4.89 – 4.84 (m, 1H, **H₁**) (d1 and d2), 4.21 – 4.01 (m, 5H, H5, H6, POCH₂), 3.87 – 3.73 (m, 3H, **H₈**, **H₉**), 3.71 – 3.61 (m, 1H, **H₈**), 2.81 (s, 1H, OH), 2.14 (s, 3H, CH₃OAc), 2.06 (s, 3H, CH₃OAc), 2.00 (s, 3H, CH₃OAc), 1.84 – 1.67 (m, 2H, CH₂), 1.67 – 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.32 (m, 3H, POCH₂CH₃), 1.25 (s, 24H, CH₂), 0.93 – 0.83 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 170.12, 170.04, 169.95 (3 C=O), 98.02, 97.95 (**C₁**) (d1 and d2), 70.58, 70.57 (**C₇**) (d1 and d2), 69.78, 69.76, 69.74 (**C₂**, **C₅**) (d1 and d2), 69.21, 69.19 (**C₃**) (d1 and d2), 66.68 (**C₄**), 64.43 (**C₆**), 62.10, 62.03, 61.85, 61.82 (**C₈**, POCH₂) (d1 and d2), 32.07, 30.86, 30.69, 29.84, 29.80, 29.75, 29.56, 29.50, 29.28, 29.27, 25.86 (d, J = 140.9 Hz), 22.83, 22.49, 22.44 (d, J = 5.3 Hz) (15 CH₂), 20.98, 20.87, 20.82 (3 OCOCH₃), 16.59 (d, J = 5.9 Hz, POCH₂CH₃), 14.25 (CH₃).

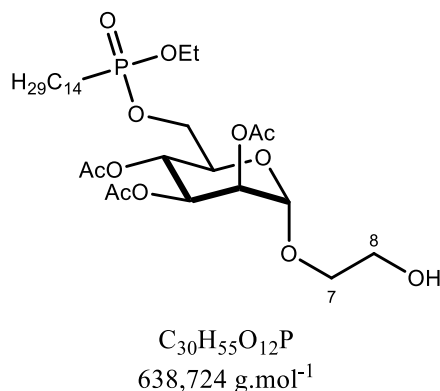
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) δ 33.53 (s), 33.49 (s).

IR (v, cm⁻¹): 3390 (O-H), 2922, 2853 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1750 (C=O), 1463 (C_{sp3}-H), 1369 (C-O), 1243 (P=O), 1217-1044 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for C₃₂H₅₉NaO₁₂P [M+Na]⁺: 689.3636. Found: 689.3630.

Rf: 0.77 (Toluene/EtOAc/Acetone, 2:3:3).

2-Hydroxyethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-[ethoxy(tetradecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (139**)**



To a solution of **137** (441 mg, 0.503 mmol) in THF (5.5 mL) was added AcOH (0.05 mL, 5 % vol / TBAF) then TBAF 1M in THF (1 mL, 1.0 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere during 3 h. After completion, the mixture is evaporated under vacuum and purified on silica gel (Toluene/EtOAc/Acetone, 2:3:3) to give the desired product (259 mg, 0.406 mmol, 80%) as a colourless oil as a 65/35 mixture of P-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.42 – 5.33 (m, 1H, **H**₃) (d1 and d2), 5.31 – 5.17 (m, 2H, **H**₂, **H**₄) (d1 and d2), 4.89 – 4.84 (m, 1H, **H**₁) (d1 and d2), 4.21 – 4.00 (m, 5H, **H**₅, **H**₆, POCH₂), 3.89 – 3.75 (m, 3H, **H**_{7a}, **H**₈), 3.71 – 3.63 (m, 1H, **H**₈), 2.91 – 2.47 (m, 1H, OH) (d1 and d2), 2.13 (s, 3H, CH₃OAc), 2.04 (s, 3H, CH₃OAc), 1.99 (s, 3H, CH₃OAc) (d1 and d2), 1.89 – 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.68 – 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.36 – 1.29 (m, 3H, POCH₂CH₃), 1.28 (m, 22H, CH₂), 0.93 – 0.83 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.12, 170.10, 170.05, 169.93, 169.86 (3 C=O) (d1 and d2), 97.99, 97.92 (**C**₁) (d1 and d2), 70.52, 70.50 (**C**₇) (d1 and d2), 69.87, 69.81, 69.76, 69.70 (**C**₂, **C**₅) (d1 and d2), 69.22, 69.20 (**C**₃) (d1 and d2), 66.62, 66.47 (**C**₄) (d1 and d2), 64.35 (d, *J* = 6.4 Hz, **C**₆), 64.14 (d, *J* = 6.4 Hz, **C**₆) (d1 and d2), 62.07, 62.01, 61.90, 61.83, 61.79, 61.76 (**C**₈, POCH₂) (d1 and d2), 32.05, 30.84, 30.67, 29.81, 29.80, 29.77, 29.73, 29.54, 29.47, 29.25, 25.82 (d, *J* = 140.8 Hz), 25.72 (d, *J* = 140.8 Hz) (d1 and d2), 22.81, 22.44 (d, *J* = 5.3 Hz) (13 CH₂), 20.95, 20.85, 20.80 (3 OCOCH₃), 16.59 (d, *J* = 5.9 Hz, POCH₂CH₃), 14.23 (CH₃).

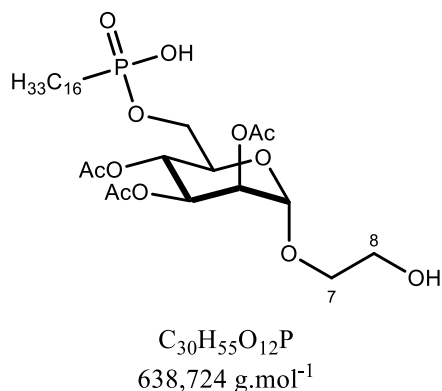
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 33.54 (s), 33.51 (s).

IR (v, cm⁻¹): 3375 (O-H), 2923, 2853 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1750 (C=O), 1462 (C_{sp3}-H), 1369 (C-O), 1243 (P=O), 1216-1044 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₀H₅₆O₁₂P [M+H]⁺: 639.3504. Found: 639.3503.

Rf: 0.75 (Toluene/EtOAc/Acetone, 2:3:3).

2-Hydroxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[(hexadecyl)hydroxyphosphoryl]- α -D-mannopyranoside (140**)**



To a stirred solution of **138** (214 mg, 0.321 mmol) in dry DCM (3.4 mL), under an argon atmosphere, with 2,6 Lutidine (0.11 mL, 0.923 mmol, 3 equiv.) was added TMSBr (0.13 mL, 0.923 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred during 14 h and quenched with MeOH. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified over silica gel (DCM/MeOH, 9:1 to DCM/MeOH/Acetone/Water, 64:15:15:6) to give the desired product (186 mg, 0.291 mmol, 91%) as a white amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 5.33 (dd, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H, **H**₃), 5.29 – 5.21 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.89 – 4.83 (m, 1H, **H**₁), 4.10 – 4.02 (m, 1H, **H**₅), 4.02 – 3.88 (m, 2H, **H**₆), 3.83 (dt, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.74 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, **H**₈), 3.58 (dt, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 1H, **H**_{7b}), 2.13 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.06 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.96 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.65 – 1.52 (m, 4H, **CH**₂), 1.43 – 1.22 (m, 26H, **CH**₂), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 171.56, 171.51 (3 **C=O**), 99.02 (**C**₁), 71.12 (d, *J* = 7.5 Hz, **C**₅), 71.02, 70.87, 70.70 (**C**₂, **C**₃, **C**₇), 67.75 (**C**₄), 64.04 (d, *J* = 5.1 Hz, **C**₆), 61.94 (**C**₈), 33.05, 32.41 (d, *J* = 17.5 Hz), 30.84, 30.81, 30.79, 30.79, 30.74, 30.57, 30.45, 27.98 (d, *J* = 138.9 Hz), 24.67 (d, *J* = 4.6 Hz), 23.71 (15 **CH**₂), 20.85, 20.74, 20.61 (3 **OCOCH**₃), 14.44 (**CH**₃).

³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 25.04 (s).

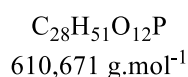
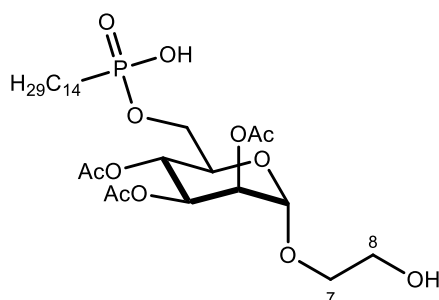
IR (ν , cm⁻¹): 3375 (O-H), 2923, 2853 (**C**_{sp3}-H, **C**_{sp2}-H), 1750 (**C=O**), 1462 (**C**_{sp3}-H), 1369 (C-O), 1243 (P=O), 1216-1044 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₀H₅₅NaO₁₂P [**M**+Na]⁺: 661.3323. Found: 661.3315.

Rf: 0.45 (DCM/MeOH/Acetone/Water, 64:15:15:6).

[α]_D: +29.33° (*c*=0.5, MeOH).

2-Hydroxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[hydroxy(tetradecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (141**)**



To a stirred solution of **139** (60 mg, 0.094 mmol) in dry DCM (1 mL), under an argon atmosphere, with 2,6 Lutidine (0.03 mL, 0.282 mmol, 3 equiv.) was added TMSBr (0.04 mL, 0.282 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred during 14 h and quenched with MeOH. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified over silica gel (DCM/MeOH, 9:1 to DCM/MeOH/Acetone/Water, 64:15:15:6) to give the desired product (46 mg, 0.075 mmol, 80%) as a white amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 5.32 (dd, *J* = 10.1, 3.2 Hz, 1H, **H**₃), 5.29 – 5.19 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.86 (s, 1H, **H**₁), 4.09 – 4.01 (m, 1H, **H**₅), 4.00 – 3.86 (m, 2H, **H**₆), 3.83 (dt, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.76 – 3.69 (m, 2H, **H**₈), 3.58 (dt, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 1H, **H**_{7b}), 2.12 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.05 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.95 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.65 – 1.50 (m, 4H, **CH**₂), 1.29 (s, 22H, **CH**₂), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 171.56, 171.52 (3 **C=O**), 99.01 (**C**₁), 71.17 (d, *J* = 7.3 Hz, **C**₅), 71.04, 70.88, 70.70 (**C**₂, **C**₃, **C**₇), 67.79 (**C**₄), 64.02 (d, *J* = 4.0 Hz, **C**₆), 61.95 (**C**₈), 33.05, 32.44 (d, *J* = 17.2 Hz), 30.83, 30.80, 30.75, 30.57, 30.45, 28.06 (d, *J* = 139.4 Hz), 24.72 (d, *J* = 4.6 Hz), 23.71 (13 **CH**₂), 20.84, 20.73, 20.60 (3 **OCOCH**₃), 14.44 (**CH**₃).

³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 24.81 (s).

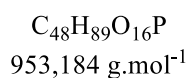
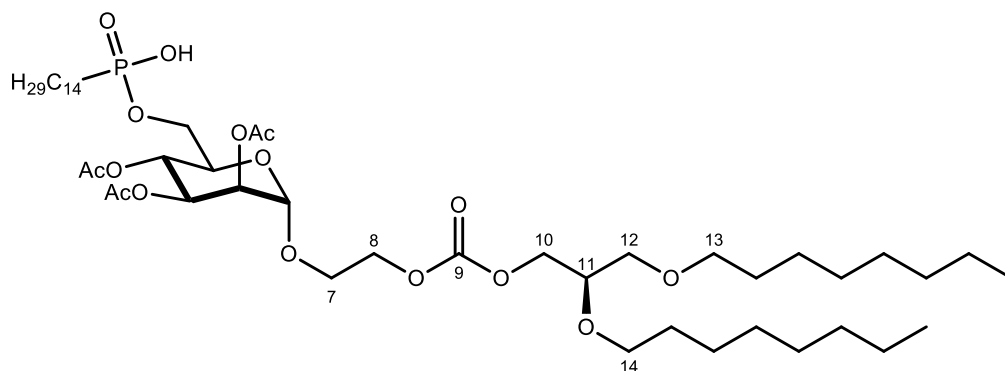
IR (ν , cm⁻¹): 3399 (O-H), 2923, 2853 (**C**_{sp3}-H, **C**_{sp2}-H), 1750 (C=O), 1369 (C-O), 1243 (P=O), 1216-1044 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for $C_{28}H_{51}NaO_{12}P$ [**M**+Na]⁺: 633.3010. Found: 633.3006.

R_f: 0.42 (DCM/MeOH/Acetone/Water, 64:15:15:6).

[α]_D: +30.23° (*c*=0.5, MeOH).

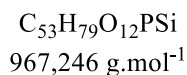
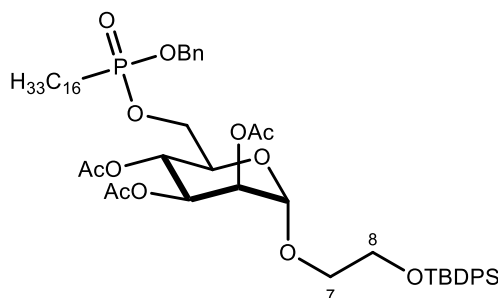
((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-[hydroxy(tetradecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (142**)**



To a solution of **141** (46 mg, 0.075 mmol) and **199** (31 mg, 0.083 mmol, 1.1 equiv.) in dry toluene (2 mL), with 4 Å molecular sieves, was added DBU 1M in toluene (5 μ l, 0.1 equiv). The mixture was stirred during 14 h under an argon atmosphere. Then, the mixture was filtered, evaporated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH, 9:1 to 85:15) to give the desired product (5 mg, 0.005 mmol, 7%) as a colorless oil.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{89}\text{NaO}_{16}\text{P}$ [M+Na]⁺: 975.5780. Found: 975.5797.

2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[benzyloxy (hexadecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (143**)**



To a stirred solution of **113** (745 mg, 1.265 mmol) in dry DCM (3.75 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, with molecular sieves 4 Å, were added the phosphonochloridate freshly prepared **94** (1.897 mmol, 1.5 equiv.) and NEt₃ (0.26 mL, 1.897 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at 40 °C for 24 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was extracted with DCM (30 mL) and washed with brine (30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Toluene/EtOAc/Acetone, 70:15:15) to give the desired product (978 mg, 1.011 mmol, 80%) as a colorless oil and as a 75/25 mixture of *P*-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.72 – 7.65 (m, 4H, CH_{Bn}), 7.46 – 7.28 (m, 11H, CH_{Ph}), 5.39 (dt, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H, H₃), 5.32 – 5.25 (m, 2H, H₂, H₄), 5.12 – 5.02 (m, 2H, CH₂), 4.86 (s, 1H, H₁), 4.17 – 3.97 (m, 3H, H₅, H₆), 3.86 – 3.72 (m, 3H, H_{7a}, H₈), 3.60 – 3.49 (m, 1H, H_{7b}), 2.11 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.00 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.97 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.84 – 1.72 (m, 2H, PCH₂), 1.65 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.36 – 1.16 (m, 24H, CH₂), 1.04 (s, 9H, CH_{3t-but}), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.06, 169.97, 169.71 (3 C=O), 135.71 (4 CH_{Ph}), 133.38, 133.36 (2 C_q), 129.91, 129.88, 128.70, 128.69, 128.44, 128.01, 127.93, 127.84 (11 CH_{Ph}, C_q), 97.49 (C₁), 69.68 (C₂), 69.46 (C₃), 69.25 (d, *J* = 6.3 Hz, (C₅), 68.91 (C₇), 67.10 (d, *J* = 6.3 Hz, CH_{2Bn}), 66.08 (C₄), 63.78 (d, *J* = 5.7 Hz, C₆), 63.60 (d, *J* = 5.7 Hz, C₆) (d1 and d2), 62.94 (C₈), 32.07, 30.78 (d, *J* = 17.5 Hz), 30.75 (d, *J* = 17.5 Hz), 29.84, 29.80, 29.75, 29.56, 29.50, 29.25, 26.92, 25.96 (d, *J* = 140.1 Hz), 22.83, 22.42 (d, *J* = 5.2 Hz) (15 CH₂, 3 CH₃), 20.99, 20.86, 20.83 (3 OCOCH₃), 19.26 (C_{qt-but}), 14.26 (CH₃).

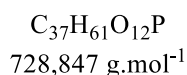
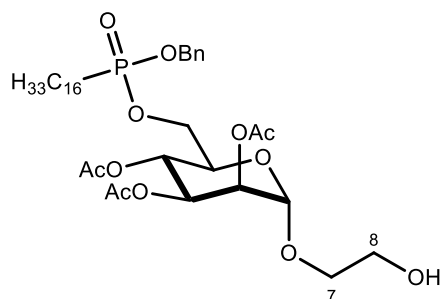
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 33.94 (s), 33.87 (s).

IR (v, cm⁻¹): 2923, 2853 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1751 (C=O), 1369 (C-O), 1242 (P=O), 1217-1044 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₃H₇₉NaO₁₂PSi [M+Na]⁺: 989.4971. Found: 989.4975.

Rf: 0.8 (Toluene/EtOAc/Acetone, 70:15:15).

2-Hydroxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[benzyloxy(hexadecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (144)



To a solution of **143** (378 mg, 0.391 mmol) in THF (4 mL) was added AcOH (0.05 mL, 5 % vol / TBAF) then TBAF 1M in THF (1.17 mL, 1.17 mmol, 3 equiv.). The mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere during 5 h. After completion, the mixture is evaporated under vacuum and purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (147 mg, 0.202 mmol, 52%) as a colourless oil as a 65/35 mixture of P-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.29 (m, 5H, CH_{Bn}), 5.39 – 5.32 (m, 1H, H_3), 5.27 – 5.23 (m, 1H, H_2), 5.23 – 5.15 (m, 1H, H_4), 5.10 – 5.04 (m, 2H, CH_{2Bn}), 4.85 – 4.81 (m, 1H, H_1), 4.17 – 4.09 (m, 2H, H_5 , H_{6a}), 4.08 – 3.95 (m, 1H, H_{6b}), 3.83 – 3.69 (m, 3H, H_{7a} , H_8), 3.65 – 3.58 (m, 1H, H_{7b}), 2.72 (s, OH), 2.50 (s, OH) (d1 and d2), 2.12 (s), 2.08 (s), 2.03 (s), 1.98 (s), 1.97 (s) (3 CH_{3OAc}) (d1 and d2), 1.84 – 1.70 (m, 2H, PCH_2), 1.63 – 1.50 (m, 2H, CH_2), 1.35 – 1.18 (m, 26H, CH_2), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.13, 170.11, 170.09, 170.04, 169.88, 169.82 (3 $C=O$) (d1 and d2), 136.51 (dd, J = 6.1 Hz) (C_q) (d1 and d2), 128.74, 128.54, 127.99, 127.96 (5 CH_{Bn}), 97.97, 97.88 (C_1) (d1 and d2), 70.45 (C_7), 69.78, 69.71, 69.69, 69.67, 69.61 (C_2 , C_5) (d1 and d2), 69.19, 69.15 (C_3) (d1 and d2), 67.44 (d, J = 6.3 Hz, CH_{2Bn}), 67.29 (d, J = 6.4 Hz, CH_{2Bn}) (d1 and d2), 66.49, 66.35 (C_4) (d1 and d2), 64.35 (d, J = 6.4 Hz, C_6), 64.11 (d, J = 6.4 Hz, C_6) (d1 and d2), 61.74 (C_8), 32.05, 30.70 (d, J = 17.3 Hz), 29.80, 29.78, 29.77, 29.72, 29.51, 29.48, 29.21, 25.95 (d, J = 140.0 Hz), 25.88 (d, J = 140.0 Hz) (d1 and d2), 22.81, 22.37 (d, J = 5.3 Hz) (15 CH_2), 20.96, 20.92, 20.86, 20.81, 20.80 (3 $OCOCH_3$) (d1 and d2), 14.24 (CH_3).

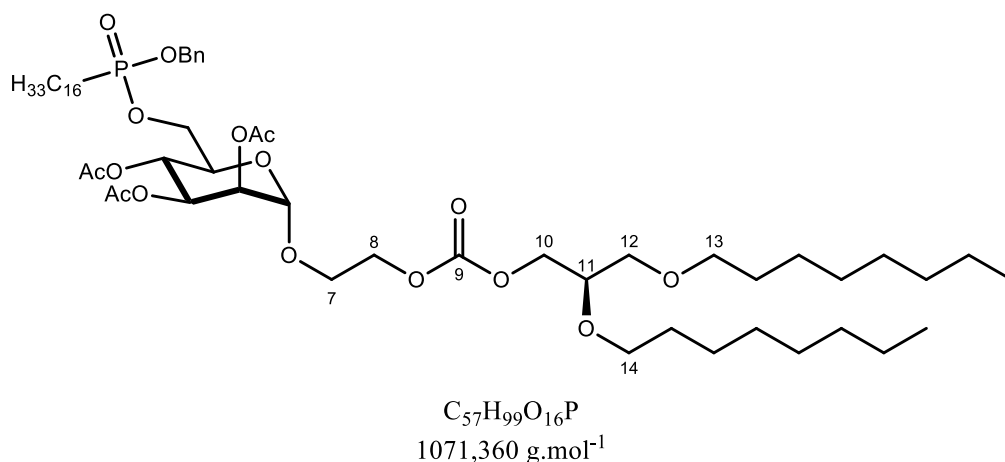
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 34.05 (s), 33.96 (s).

IR (ν , cm⁻¹): 3383 (O-H), 2922, 2852 (C_{sp^3} -H, C_{sp^2} -H), 1749 (C=O), 1369 (C-O), 1245 (P=O), 1216-980 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{37}H_{61}NaO_{12}P$ [$M+Na$]⁺: 751.3793. Found: 751.3796.

Rf: 0.4 (DCM/MeOH, 95:5).

((2R)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[benzyloxy(hexadecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (145**)**



To a solution of **144** (140 mg, 0.192 mmol) and **99** (119 mg, 0.289 mmol, 1.5 equiv.) in dry toluene (4 mL), with 4 Å molecular sieves, was added DBU 1M in toluene (0.02 mL, 0.019 mmol, 0.1 equiv.). The mixture was stirred during 24 h under an argon atmosphere. Then, the mixture was filtered and evaporated under vacuum. The residue was dissolved in EtOAc (40 mL), washed with brine (2*20 mL), dried with MgSO₄, filtered and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 2:1) to give the desired product (111 mg, 0.104 mmol, 54%) as a colorless oil as a 65/35 mixture of P-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H, CH_{Bn}), 5.33 – 5.28 (m, 1H, H₃), 5.28 – 5.21 (m, 2H, H₂, H₄), 5.08 – 5.03 (m, 2H, CH_{2Bn}) (d1 and d2), 4.81 – 4.78 (m, 1H, H₁), 4.30 – 4.21 (m, 3H, H₈, H_{10a}), 4.21 – 4.07 (m, 2H, H_{6a}, H_{10b}), 4.07 – 3.99 (m, 1H, H_{6b}), 3.99 – 3.90 (m, 1H, H₅), 3.87 – 3.79 (m, 1H, H_{7a}), 3.71 – 3.60 (m, 2H, H_{7b}, H₁₁), 3.58 – 3.50 (m, 2H, H₁₄), 3.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H₁₂), 3.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₃), 2.10 (s), 2.06 (s), 2.02 (s), 1.99 (s), 1.96 (s) (3 CH_{3OAc}) (d1 and d2), 1.75 (ddd, *J* = 17.7, 9.6, 6.0 Hz, 2H, PCH₂), 1.61 – 1.48 (m, 6H, CH₂), 1.34 – 1.17 (m, 46H, CH₂), 0.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.96, 169.93, 169.88, 169.67, 169.66 (3 C=O) (d1 and d2), 155.12 (C₉), 136.64 (t, *J* = 6.0 Hz, C_q), 163.62 (t, *J* = 6.0 Hz, C_q) (d1 and d2), 128.68, 128.65, 128.45, 128.42, 127.94, 127.88 (5 CH_{Bn}) (d1 and d2), 97.75, 97.71 (C₁) (d1 and d2), 76.49 (C₁₁), 71.89 (C₁₃), 70.85 (C₁₄), 70.13 (C₁₂), 69.69, 69.65, 69.59 (C₅) (d1 and d2), 69.52 (C₂), 69.12 (C₃), 67.83 (C₁₀), 67.11 (d, *J* = 6.3 Hz), 67.09 (d, *J* = 6.3 Hz) (d1 and d2), 66.25 (C₈), 66.00, 65.95, 65.85 (C₄, C₇) (d1 and d2), 63.71 (d, *J* = 6.1 Hz, C₆), 63.54 (d, *J* = 6.2 Hz, C₆) (d1 and d2), 32.01, 31.93, 30.70 (d, *J* = 17.2 Hz), 30.67 (d, *J* = 17.2 Hz) (d1 and d2), 30.08, 29.79, 29.74, 29.70, 29.53, 29.52, 29.50, 29.45, 29.37, 29.36, 29.20, 26.14 (d, *J* = 7.3 Hz), 25.87 (d, *J* = 140.3 Hz), 25.82 (d, *J* = 140.3 Hz) (d1 and d2), 22.78, 22.75, 22.36 (d, *J* = 5.2 Hz) (27 CH₂), 20.90, 20.85, 20.81, 20.78, 20.75 (3 OCOCH₃) (d1 and d2), 14.20, 14.18 (3 CH₃).

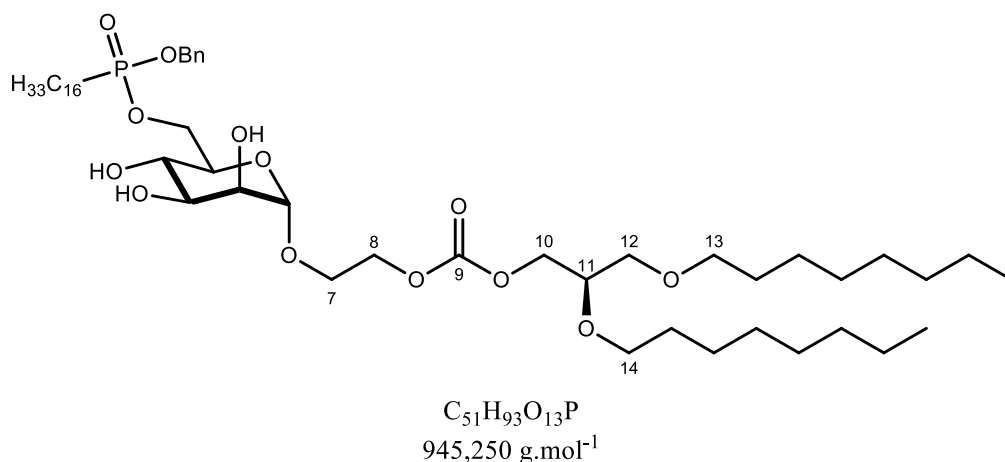
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 34.01 (s), 33.92 (s).

IR (ν , cm^{-1}): 2923, 2853 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1750 (C=O), 1369 (C-O), 1245 (P=O), 1217-980 (C-C , C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{99}\text{NaO}_{16}\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1093.6563. Found: 1093.6559.

Rf: 0.36 (Ether/EtOAc, 2:1).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonyloxyethyl 6-O-[benzyloxy(hexadecyl)phosphoryl]- α -D-mannopyranoside (146**)**



To a solution of **145** (110 mg, 0.103 mmol) in MeOH (4.2 mL) was added K₂CO₃ (7 mg, 0.051 mmol, 0.5 equiv.) at 0 °C during 1 h. Then the mixture was neutralised with Amberlite IR 120 (H⁺) to reach approximately pH=6, filtrated, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (DCM, 100% to DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (45 mg, 0.048 mmol, 46%) as a colorless oil as a 65/35 mixture of P-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.46 – 7.29 (m, 5H, 5 CH_{Bn}), 5.14 – 5.07 (m, 2H, CH_{2Bn}), 4.80 – 4.76 (m, 1H, H₁) (d1 and d2), 4.40 – 4.09 (m, 6H, H₆, H₈, H₁₀), 3.91 – 3.80 (m, 2H, H₂, H_{7a}), 3.74 – 3.61 (m, 5H, H₃, H₄, H₅, H_{7b}, H₁₁), 3.60 – 3.54 (m, 2H, H₁₄), 3.52 – 3.42 (m, 4H, H₁₂, H₁₃), 1.91 – 1.77 (m, 2H, PCH₂), 1.64 – 1.50 (m, 6H, CH₂), 1.41 – 1.21 (m, 46H, CH₂), 0.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 156.57 (C₉), 137.91 (d, *J* = 6.2 Hz, C_q), 129.65, 129.47, 129.45, 129.11, 129.01 (5 CH_{Ph}), 101.92 (C₁), 77.88 (C₁₁), 73.37 (d, *J* = 5.6 Hz, C₅), 73.32 (d, *J* = 5.6 Hz, C₅) (d1 and d2), 72.69 (C₁₂ or C₁₃), 72.42 (C₃), 71.85 (C₂), 71.57 (C₁₄), 71.09 (C₁₂ or C₁₃), 68.56 (d, *J* = 6.7 Hz, CH_{2Bn}), 68.45 (C₁₀), 68.38 (d, *J* = 6.7 Hz, CH_{2Bn}), 68.01, 67.98 (C₄, C₈), 66.79 (d, *J* = 6.6 Hz, C₆), 66.57 (C₇), 33.08, 33.04, 33.03, 31.55 (d, *J* = 16.6 Hz), 31.10, 30.81, 30.78, 30.76, 30.74, 30.57, 30.55, 30.49, 30.22, 27.24 (d, *J* = 7.8 Hz), 26.10 (d, *J* = 140.3 Hz), 26.05 (d, *J* = 140.3 Hz) (d1 and d2), 23.75, 23.38, 23.33, 23.29 (27 CH₂), 14.49, 14.48, 14.47 (3 CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 34.60 (s), 34.54 (s).

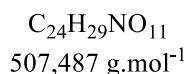
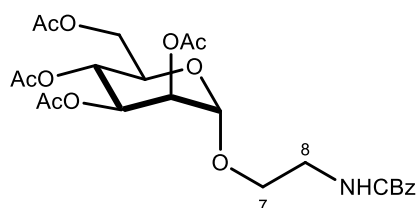
IR (ν, cm⁻¹): 3370 (O-H), 2922, 2853 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1749 (C=O), 1456 (C=C), 1259 (P=O), 1217-980 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₁H₉₃NaO₁₃P [M+Na]⁺: 967.6246. Found: 967.6244.

R_f: 0.65 (DCM/MeOH, 95:5).

The chemical structure shows a lipid molecule. On the left, a glucose molecule is in its cyclic pyranose form. Attached to the C1 position of the glucose is a phosphate group, which is further linked to a long alkyl chain labeled $H_{33}C_{16}$. The glucose ring has hydroxyl groups at C2, C3, and C4. The C5 position of the glucose is connected via an oxygen atom to a chain of atoms labeled 7, 8, and 9. Atom 9 is part of a carbonyl group ($C=O$). This carbonyl is linked via an oxygen atom to atom 10, which is connected to atom 11. Atom 11 is a chiral center, indicated by a wedge bond to a hydrogen atom and a dashed bond to an oxygen atom. This oxygen atom is part of an ether linkage to a long alkyl chain labeled 14. The chain continues from atom 11 through atoms 12 and 13 to another long alkyl chain.

2-*N*-Benzyloxycarbonylaminoethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranoside (150)

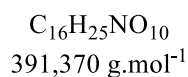
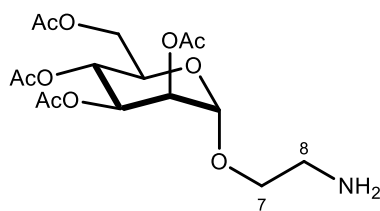


To a stirred solution of **74** (5.45 g, 11.1 mmol) in dry DCM (34 mL) was added benzyl (2-hydroxyethyl)carbamate (2.59 g, 13.3 mmol, 1.2 equiv.). The solution was stirred under argon atmosphere at 0 °C with 4 Å molecular sieves. After 30 minutes, a solution of 1M BF₃·OEt₂ in toluene (2.2 mL, 2.2 mmol, 0.2 equiv.) was added and the mixture was left for stirring at room temperature for 24 h. Then, the reaction was quenched with triethylamine (0.2 mL), filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1) to give the desired product (2.87 g, 5.461 mmol, 49%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H, CH_{Ph}), 5.35 – 5.21 (m, 3H, H₂, H₃, H₄), 5.20 – 5.07 (m, 3H, CH_{2Ph}, NH), 4.82 (s, 1H, H₁), 4.25 (dd, *J* = 12.3, 5.9 Hz, 1H, H_{6a}), 4.17 – 4.05 (m, 1H, H_{6b}), 4.01 – 3.92 (m, 1H, H₅), 3.81 – 3.73 (m, 1H, H_{7a}), 3.63 – 3.53 (m, 1H, H_{7b}), 3.52 – 3.35 (m, 2H, H₈), 2.16 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.08 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.04 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.00 (s, 3H, CH_{3OAc}).

As described in the literature.^{118,119}

2-Aminoethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (**152a**)

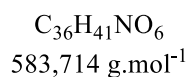
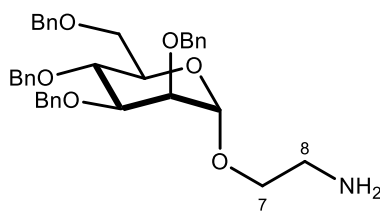


To a stirred solution of **154** (293 mg, 0.70 mmol) in degassed MeOH (3 mL) with HCl_{aq} 1M (0.3 mL) was added Pd/c 10 % (75 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 24 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered, evaporated under vacuum and the residue was purified on silica gel (DCM/MeOH, 9:1) to give the desired product (294 mg, 0.751 mmol, 95%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.42 – 5.25 (m, 3H, **H**₂, **H**₃, **H**₄), 4.94 (s, 1H, **H**₁), 4.29 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.13 (dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1H, **H**_{6b}), 4.09 – 4.04 (m, 1H, **H**₅), 4.04 – 3.96 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.87 – 3.78 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.38 – 3.22 (m, 2H, **H**₈), 2.14 (s, 3H, CH₃OAc), 2.10 (s, 3H, CH₃OAc), 2.04 (s, 3H, CH₃OAc), 1.97 (s, 3H, CH₃OAc).

As described in the literature.¹²⁰

2-Aminoethyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranoside (**152b**)



To a stirred solution of **156** (300 mg, 0.49 mmol) in degassed EtOAc (2.5 mL) was added Pd/c 10 % (52 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 2 h under a $\text{H}_2(\text{g})$ atmosphere. The mixture was filtered, evaporated under vacuum and the residue was purified on silica gel (DCM/MeOH, 9:1) to give the desired product (231 mg, 0.396 mmol, 81%) as a white foam.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.09 (m, 20H, CH_{Bn}), 4.93 – 4.78 (m, 2H, H_1 , $\text{CH}_{2\text{aBn}}$), 4.78 – 4.58 (m, 5H, $\text{CH}_{2\text{bBn}}$, 2 $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.58 – 4.42 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.19 – 3.95 (m, 2H, H_3 , H_4), 3.92 – 3.65 (m, 6H, H_2 , H_5 , H_6 , $\text{H}_{7\text{a}}$), 3.55 – 3.10 (m, 3H, $\text{H}_{7\text{b}}$, NH_2), 2.72 – 2.42 (m, 2H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 138.78, 138.44, 138.29 (4 Cq), 128.57, 128.44, 128.41, 128.04, 127.93, 127.89, 127.70, 127.68, 127.63, 127.57 (20 CH_{Bn}), 98.37 (C_1), 80.06 (C_3), 75.41 ($\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 75.28 (C_4), 74.75 (C_2), 73.57, 72.78, 72.19 (3 $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 71.78 (C_5), 69.32, 68.12 (C_6 , C_7), 40.75 (C_8).

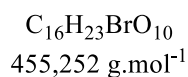
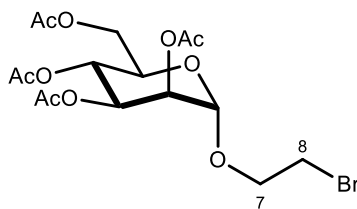
IR (ν , cm^{-1}): 3029, 2865 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$, $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 1096, 1057 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NNaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 606.2826. Found: 606.2820.

R_f: 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +12.6° ($c=3.3$, CHCl_3).

2-Bromoethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (153)

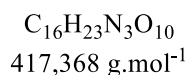
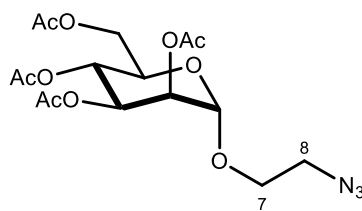


To a stirred solution of **74** (840 mg, 1.71 mmol) in dry DCM (5.3 mL) were added 2-bromoethanol (0.2 mL, 2.82 mmol, 1.6 equiv.) and a solution of 1M $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in toluene (2.2 mL, 2.2 mmol, 0.2 equiv.). The solution was stirred under argon atmosphere at r.t. with 4 Å molecular sieves during 12 h. Then, the reaction was quenched with triethylamine (0.2 mL), filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) to give the desired product (666 mg, 1.463 mmol, 86%) as a white amorphous solid.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.35 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H, **H**₃), 5.32 – 5.26 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.88 (s, 1H, **H**₁), 4.27 (dd, $J = 12.6, 6.0$ Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.17 – 4.09 (m, 2H, **H**₅, **H**_{6b}), 4.04 – 3.94 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.93 – 3.85 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, **H**₈), 2.16 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.11 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.05 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.00 (s, 3H, **CH**_{3OAc}).

As described in the literature.¹²⁰

2-Azidoethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (**154**)

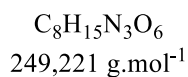
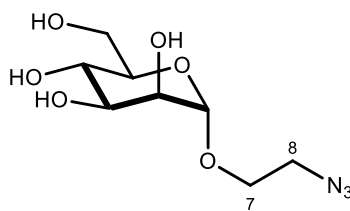


To a solution of **153** (720 mg, 1.58 mmol) in DMF (6.5 mL) was added NaN₃ (308 mg, 4.75 mmol, 3 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C during 24 h, then 50 mL of water was added. The extraction was realized with 250 mL of EtOAc and the organic layer was washed with brine (5*50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) to give the desired product (597 mg, 1.637 mmol, 80%) as a white amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.40 – 5.25 (m, 3H, **H**₂, **H**₃, **H**₄), 4.87 (s, 1H, **H**₁), 4.29 (dd, *J* = 12.3, 5.3 Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.13 (dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1H, **H**_{6b}), 4.09 – 4.01 (m, 1H, **H**₅), 3.91 – 3.83 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.73 – 3.63 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.54 – 3.40 (m, 2H, **H**₈), 2.16 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), (2.11 s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.05 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.00 (s, 3H, **CH**_{3OAc}).

As described in the literature.¹²⁰

2-Azidoethyl α -D-mannopyranoside (**155**)



To a stirred solution of **154** (596 mg, 1.43 mmol) in MeOH (15 mL) was added K_2CO_3 (99 mg, 0.716 mmol, 0.5 equiv.). After 1 h, the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (352 mg, 0.472 mmol, 99%) as a white foam.

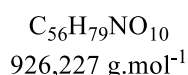
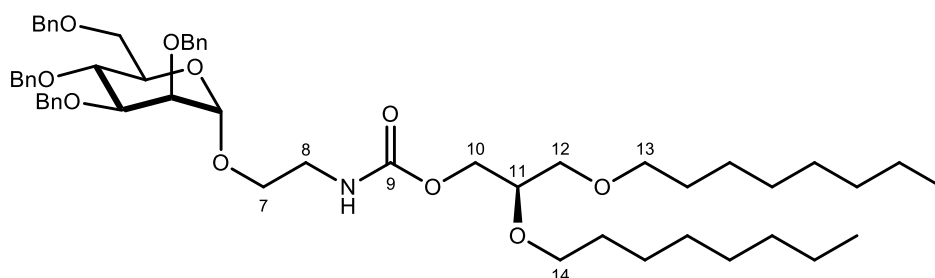
The compound will be engaged in the next step without further purification.

^1H NMR (250 MHz, Methanol- d_4) δ 4.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, **H**₁), 3.97 – 3.86 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.85 – 3.81 (m, 2H, **H**₂, **H**₅), 3.76 – 3.56 (m, 5H, **H**₃, **H**₄, **H**₆, **H**_{7b}), 3.41 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, **H**₈).

As described in the literature.¹⁴¹

¹⁴¹ Pathak A. K., Pathak V., Riordan J. M., Gurcha S. S., Besra G. S., Reynolds R. C., *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339 (3), 683–691. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2003.10.031>.

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside (155b**)**



To a solution of **152b** (231 mg, 0.40 mmol, 2 equiv.) and **99** (81 mg, 0.20 mmol) in dry toluene (6.5 mL), with 4 Å molecular sieves, was added DBU 1M in toluene (0.2 mL, 0.22 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred during 24 h under an argon atmosphere. Then, the mixture was filtered and evaporated under vacuum. The residue was dissolved in EtOAc (10 mL), washed with brine (2*10 mL), dried with MgSO₄, filtered and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 4:1) to give the desired product (179 mg, 0.193 mmol, 97%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.13 (m, 20H, CH_{Bn}), 5.24 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.89 – 4.82 (m, 2H, H₁, CH_{2aBn}), 4.79 – 4.60 (m, 5H, 2 CH_{2Bn}, CH_{2bBn}), 4.57 – 4.46 (m, 2H, CH_{2Bn}), 4.20 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H, H_{10a}), 4.10 (dd, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H, H_{10a}), 3.95 – 3.83 (m, 2H, H₃, H₄), 3.79 – 3.64 (m, 5H, H₂, H₅, H₆, H_{7a}), 3.63 – 3.51 (m, 4H, H_{7b}, H₁₁, H₁₂ or H₁₃ or H₁₄), 3.50 – 3.45 (m, 2H, H₁₂ or H₁₃ or H₁₄), 3.41 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₁₂ or H₁₃ or H₁₄), 3.38 – 3.25 (m, 2H, H₈), 1.55 (p, *J* = 6.5 Hz, 4H, CH₂), 1.35 – 1.21 (m, 20H, CH₂), 0.92 – 0.81 (m, 6H, CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.62 (C₉), 138.60, 138.47, 138.42, 138.36 (4 C_q), 128.50, 128.48, 128.46, 128.13, 127.94, 127.91, 127.80, 127.77, 127.76, 127.74, 127.66 (20 CH_{Bn}), 98.60 (C₁), 80.15 (C₃), 77.05 (C₁₁), 75.21 (CH_{2Bn}), 75.12, 75.05 (C₂, C₄), 73.53, 72.89, 72.43 (3 CH_{2Bn}), 72.31 (C₅), 71.93, 70.72, 70.60 (C₁₂, C₁₃, C₁₄), 69.44 (C₆), 67.69 (C₇), 64.48 (C₁₀), 41.04 (C₈), 31.97, 30.17, 29.82, 29.58, 29.58, 29.41, 26.25, 26.18, 22.79 (10 CH₂), 14.23 (2 CH₃).

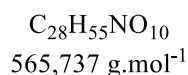
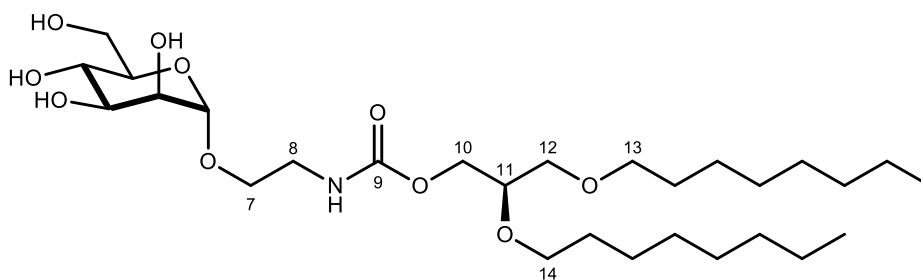
IR (ν, cm⁻¹): 3338 (N-H), 2925 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1704 (C=O), 1057 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₆H₇₉NNaO₁₀ [M+Na]⁺: 948.5596. Found: 948.5587.

Rf: 0.65 (Petroleum Ether/EtOAc, 4:1)

[α]_D: +6.6° (*c* = 1.9, CHCl₃).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl α-D-mannopyranoside (155c)



To a stirred solution of **155b** (508 mg, 0.55 mmol) in degassed MeOH (6.7 mL) was added Pd(OH)₂ (70 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 24 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (295 mg, 0.521 mmol, 98%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.15 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H, **H**_{10a}), 4.07 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.88 – 3.80 (m, 2H, **H**₂, **H**_{6a}), 3.80 – 3.68 (m, 3H, **H**_{7a}, **H**₄, **H**_{6b}), 3.67 – 3.44 (m, 10H, **H**₃, **H**₅, **H**_{7b}, **H**₁₁, **H**₁₂, **H**₁₃, **H**₁₄), 3.39 – 3.33 (m, 2H, **H**₈), 1.63 – 1.51 (m, 4H, **CH**₂), 1.42 – 1.25 (m, 20H, **CH**₂), 0.98 – 0.85 (m, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 161.57 (**C**₉), 101.70 (**C**₁), 78.35 (**C**₁₁), 74.74 (**C**₅), 72.66, 72.55, 72.09, 71.55, 71.45 (**C**₂, **C**₅, **C**₁₂, **C**₁₃, **C**₁₄), 68.59 (**C**₄), 67.50 (**C**₇), 65.25 (**C**₁₀), 62.92 (**C**₆), 41.68 (**C**₈), 33.04, 33.04, 31.13, 30.75, 30.58, 30.56, 30.48, 30.46, 27.28, 27.21, 23.74 (10 **CH**₂), 14.45 (2 **CH**₃).

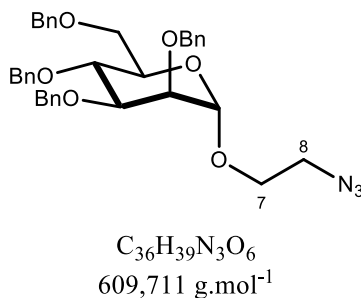
IR (ν, cm⁻¹): 3325 (O-H), 2924, 2855 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1701 (C=O), 1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₈H₅₅NNaO₁₀ [M+Na]⁺: 588.3718. Found: 588.3720.

R_f: 0.27 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +25.5° (c=1.5, MeOH).

2-Azidoethyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranoside (**156**)



To a stirred solution of **155** (350 mg, 1.40 mmol) in dry DMF (5 mL), at 0 °C, was added NaH_{60%} (700 mg, 17.50 mmol, 12.5 equiv.) under an argon atmosphere. After 30 minutes, TBAI (208 mg, 0.563 mmol, 0.4 eq) and BnBr (1.5 mL, 12.6 mmol, 9 eq) were added and the mixture was stirred at r.t. during 24 h. Then, the reaction was quenched with ice and the mixture was evaporated under vacuum. The residue was dissolved in DCM (30 mL), washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL) and the aqueous phase was extracted with DCM (3*30 mL). Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 70:30) to give the desired product (666 mg, 1.092 mmol, 78%) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.25 (m, 20H, **CH_{Bn}**), 4.92 – 4.84 (m, 3H, **H₁**, **CH_{2Bn}**), 4.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, **CH_{2bBn}**), 4.70 – 4.64 (m, 2H, **CH_{2Bn}**), 4.62 (s, 2H, **CH_{2Bn}**), 4.57 – 4.47 (m, 2H, **CH_{2Bn}**), 4.00 – 3.89 (m, 2H, **H₃**, **H₄**), 3.88 – 3.81 (m, 2H, **H₂**, **H_{7a}**), 3.80 – 3.68 (m, 3H, **H₅**, **H₆**), 3.56 (ddd, *J* = 10.6, 7.2, 3.4 Hz, 1H, **H_{7b}**), 3.40 – 3.25 (m, 2H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 138.64, 138.60, 138.51, 138.46 (4 **C_q**), 128.72, 128.49, 128.48, 128.45, 128.12, 127.95, 127.88, 127.86, 127.81, 127.75, 127.72, 127.70, 127.63, 127.13 (20 **CH_{Bn}**), 98.48 (**C₁**), 80.21 (**C₃**), 75.22 (**CH_{2Bn}**), 74.97, 74.95 (**C₂**, **C₄**), 73.53, 72.99, 72.41 (3 **CH_{2Bn}**), 72.36 (**C₅**), 69.47 (**C₆**), 66.61 (**C₇**), 50.64 (**C₈**).

IR (ν, cm⁻¹): 3030, 2915 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 2102 (N₃), 1098, 1069 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₆H₃₉N₃NaO₆ [M+Na]⁺: 632.2731. Found: 632.2729.

R_f: 0.78 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +18.7° (c=1.2, CHCl₃).

$C_{35}H_{61}NO_{12}S$
719.923 g.mol⁻¹

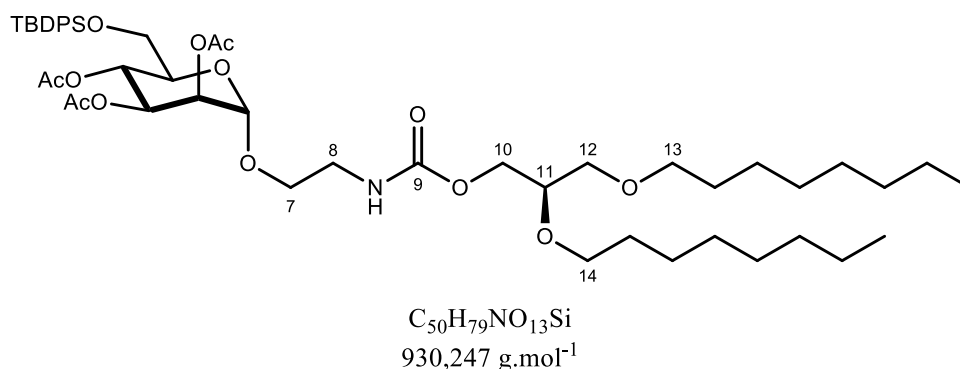
¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **CH_{Ph}**), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **CH_{Ph}**), 4.67 (s, 1H, **H₁**), 4.35 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.22 – 4.12 (m, 2H, **H_{10a}**, **H_{6b}**), 4.08 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H, **H_{10b}**), 3.79 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H, **H₂**), 3.72 – 3.56 (m, 7H, **H₃**, **H₅**, **H_{7a}**, **H₁₁**, **H₁₃** or **H₁₄**), 3.55 – 3.39 (m, 6H) (**H₄**, **H_{7b}**, **H₁₂**, **H₁₃** or **H₁₄**), 3.31 – 3.24 (m, 2H, **H₈**), 2.48 (s, 3H, **CH_{3OTs}**), 1.63 – 1.50 (m, 4H, **CH₂**), 1.44 – 1.23 (m, 20H, **CH₂**), 0.98 – 0.86 (m, 6H) (2 **CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 163.1 144.99, 139.47 (2 **C_q**), 131.01 (2 **CH_{Ph}**), 129.16 (2 **CH_{Ph}**), 101.57 (**C₁**), 78.35 (**C₁₁**), 72.67, 72.37, 72.27, 71.82, 71.56, 71.48, 71.32 (**C₂**, **C₃**, **C₅**, **C₆**, **C₁₂**, **C₁₃**, **C₁₄**), 68.17 (**C₄**), 67.64 (**C₇**), 65.30 (**C₁₀**), 41.62 (**C₈**), 33.04, 33.03, 31.13, 30.75, 30.58, 30.56, 30.47, 30.46, 27.28, 27.21 (10 **CH₂**), 23.73 (**CH_{3OTs}**), 14.44 (2 **CH₃**).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{35}H_{61}NNaO_{12}S$ $[M+Na]^+$: 742.3807. Found: 742.3803.

[α]_D: +31.6° (c=1.2, CHCl₃).

((2R)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (159)



To a stirred solution of **155c** (578 mg, 1.03 mmol) in dry DCM (10.5 mL), under an argon atmosphere, were added NEt₃ (0.7 mL, 1.26 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (26 mg, 0.21 mmol 0.2 equiv.) and TBDPSCI (0.32 mL, 1.26 mmol, 1.2 equiv). The reaction was stirred at r.t. during 6 h and then quenched with 10 mL of water. The organic layer was washed with water (2*10 mL), dried with MgSO₄ and evaporated under vacuum to give a residue.

This residue was dissolved in pyridine (26 mL) and Ac₂O (0.74 mL, 7.855 mmol, 6 equiv.) was added. The reaction was quenched with ice after 5 h. of stirring. The mixture was extracted with EtOAc (10 mL) and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2*5 mL), dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 75:25) to give the desired product (797 mg, 0.857 mmol, 78%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.69 – 7.63 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.45 – 7.34 (m, 6H, CH_{Ph}), 5.36 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₄), 5.31 (dd, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1H, H₃), 5.23 (br s, 1H, H₂), 5.14 - 5.07 (m, 1H, NH), 4.82 (s, 1H, H₁), 4.19 (dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1H, H_{10a}), 4.14 – 4.07 (m, 1H, H_{10b}), 3.83 – 3.72 (m, 3H, H₅, H_{6a}, H_{7a}), 3.70 – 3.64 (m, 1H, H_{6b}), 3.63 – 3.51 (m, 4H, H_{7b}, H₁₁, H₁₃ or H₁₄), 3.51 – 3.40 (m, 5H, H_{8a}, H₁₂, H₁₃ or H₁₄), 3.38 – 3.29 (m, 1H, H_{8b}), 2.13 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.99 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.89 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.61 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.36 – 1.20 (m, 20H, CH₂), 1.04 (s, 9H, CH_{3t-but}), 0.90 – 0.83 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.27, 170.25, 169.65 (3 C=O), 157.33 (C₉) 135.86 (2 CH_{Ph}), 135.76 (2 CH_{Ph}), 133.37, 133.21 (2 C_q), 129.88, 127.82, 127.80 (6 CH_{Ph}), 97.58 (C₁), 76.98 (C₁₁), 71.94 (C₁₃ or C₁₄), 71.77 (C₅), 70.78 (C₁₃ or C₁₄), 70.58 (C₁₂), 69.78 (C₂), 69.50 (C₃), 67.45 (C₇), 66.36 (C₄), 64.59 (C₁₀), 62.83 (C₆), 40.77 (C₈), 31.99, 30.17, 29.82, 29.60, 29.59, 29.44, 29.43, 26.83, 26.26, 26.19, 22.79 (10 CH₂, CH_{3t-but}), 21.00, 20.90, 20.78 (3 OCOCH₃), 19.36 (C_{qt-but}), 14.20 (2 CH₃).

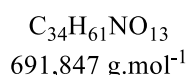
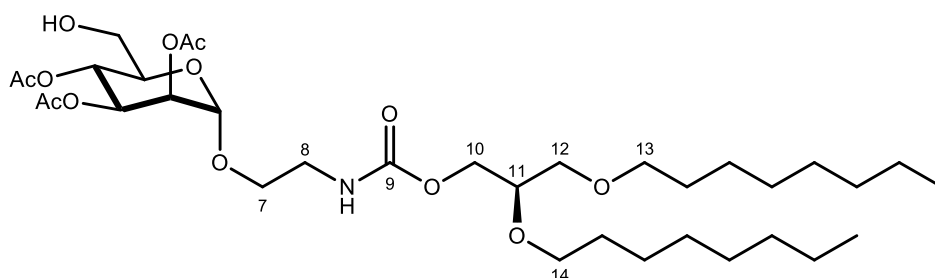
IR (v, cm⁻¹): 2927, 2855 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1726 (C=O), 1219, 1045 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₀H₇₉NNaO₁₃Si [M+Na]⁺: 952.5213. Found: 952.5206.

Rf: 0.65 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: +29.6° (c=1.6, CHCl₃).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-mannopyranoside (160**)**

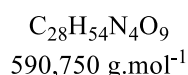
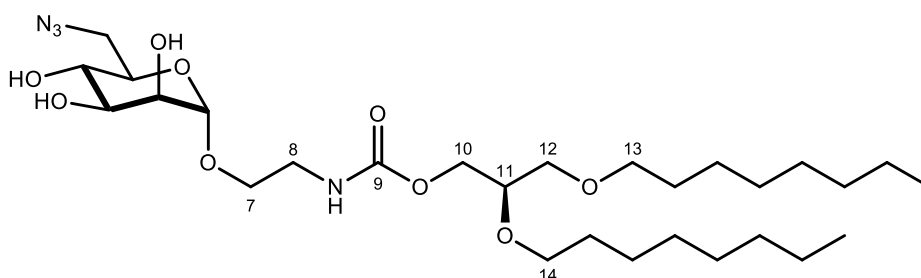


To a stirred solution of **159** (200 mg, 0.21 mmol) in THF (2.3 mL) were added 1M TBAF in THF (0.42 mL, 0.42 mmol, 2 equiv.) and acetic acid (0.02 mL, 5% volume of TBAF). The reaction was stirred for 12 h and then the mixture was evaporated under vacuum. The residue was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 3:2) to give the desired product (35 mg, 0.051 mmol, 28%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.37 (dd, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H, **H**₃), 5.29 – 5.25 (m, 1H, **H**₂), 5.24 – 5.12 (m, 2H, **H**₄, **NH**), 4.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.23 (dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1H, **H**_{10a}), 4.11 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.81 – 3.73 (m, 2H, **H**₅, **H**_{7a}), 3.73 – 3.52 (m, 5H, **H**₆, **H**_{7b}, **H**₁₁, **H**₁₃ or **H**₁₄), 3.51 – 3.35 (m, 6H, **H**₈, **H**₁₂, **H**₁₃ or **H**₁₄), 2.48 (s, 1H, **OH**), 2.15 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.08 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.60 – 1.53 (m, 4H, **CH**₂), 1.37 – 1.21 (m, 20H, **CH**₂), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.85, 170.21, 170.06 (3 **C=O**), 156.53 (**C**₉), 98.02 (**C**₁), 76.94 (**C**₁₁), 71.94 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 71.10 (**C**₅), 70.75, 70.46 (**C**₁₂, **C**₁₃ or **C**₁₄), 69.61 (**C**₂), 68.94 (**C**₃), 67.84 (**C**₇), 66.59 (**C**₄), 64.53 (**C**₁₀), 61.45 (**C**₆), 40.82 (**C**₈), 31.98, 30.13, 29.80, 29.58, 29.41, 26.23, 26.17, 22.80 (10 **CH**₂), 21.00, 20.88, 20.84 (3 **OCOCH**₃), 14.23 (2 **CH**₃).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (161**)**



To a solution of **157** (180 mg, 0.25 mmol) in DMF (1.5 mL) was added NaN₃ (49 mg, 0.75 mmol, 3 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C during 24 h, then 50 mL of water was added. The extraction was realized with 50 mL of EtOAc and the organic layer was washed with brine (5*30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (DCM/EtOAc, 95:5) to give the desired product (112 mg, 0.19 mmol, 79%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.18 – 5.11 (m, 1H, NH), 4.86 (s, 1H, **H**₁), 4.21 (dd, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 1H, **H**_{10a}), 4.11 (dd, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H, **H**_{10a}), 3.96 – 3.93 (m, 1H, **H**₂), 3.82 – 3.75 (m, 2H, **H**₃, **H**_{7a}), 3.73 – 3.67 (m, 2H, **H**₄, **H**₅), 3.63 – 3.60 (m, 1H, **H**₁₁), 3.58 – 3.51 (m, 5H, **H**₆, **H**_{7b}, **H**₁₃ or **H**₁₄), 3.50 – 3.35 (m, 6H, **H**₈, **H**₁₂, **H**₁₃ or **H**₁₄), 1.59 – 1.53 (m, 4H, **CH**₂), 1.34 – 1.23 (m, 20H, **CH**₂), 0.90 – 0.85 (m, 6H, 2 **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.48 (**C**₉), 99.93 (**C**₁), 76.93 (**C**₁₁), 72.00 (**C**₁₃), 71.75 (**C**₃), 71.67 (**C**₄), 70.75 (**C**₁₄), 70.65 (**C**₂), 70.45 (**C**₁₂), 68.91 (**C**₅), 66.61 (**C**₇), 64.48 (**C**₁₀), 51.67 (**C**₆), 40.76 (**C**₈), 31.99, 30.11, 29.78, 29.59, 29.44, 29.42, 26.23, 26.17, 22.81 (10 **CH**₂), 14.24 (2 **CH**₃).

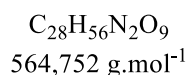
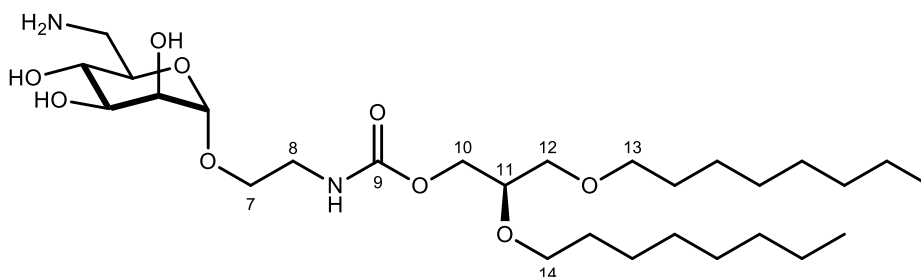
IR (ν , cm⁻¹): 3343 (O-H), 2924, 2855 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 2098 (N₃), 1701 (C=O), 1050 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₈H₅₄N₄NaO₉ [M+Na]⁺: 613.3783. Found: 613.3781.

Rf: 0.32 (DCM/MeOH, 96:4).

[α]_D: +42.2° (*c*=0.8, MeOH).

((2R)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 6-amino-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (162**)**



To a stirred solution of **161** (90 mg, 0.152 mmol) in degassed MeOH (1.8 mL) was added Pd(OH)₂ on activated charcoal (20 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 2 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (76 mg, 0.135 mmol, 88%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.16 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H, **H**_{10a}), 4.08 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.84 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.80 – 3.71 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.69 (dd, *J* = 8.9, 3.3 Hz, 1H, **H**₃), 3.68 – 3.57 (m, 3H, **H**₁₁, **H**₁₂), 3.57 – 3.44 (m, 7H) (**H**_{7b}, **H**₄, **H**₅, **H**₁₃, **H**₁₄), 3.42 – 3.25 (m, 2H, **C**₈), 3.05 (dd, *J* = 13.3, 2.4 Hz, 1H, **H**_{6a}), 2.83 (dd, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H, **H**_{6b}), 1.64 – 1.52 (m, 4H, **CH**₂), 1.43 – 1.26 (m, 20H, **CH**₂), 0.98 – 0.86 (m, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 158.92 (**C**₉), 101.71 (**C**₁), 78.33 (**C**₁₁), 73.97 (**C**₅), 72.66 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 72.36 (**C**₃), 72.03 (**C**₂), 71.52, 71.44 (**C**₁₂, **C**₁₃ or **C**₁₄), 69.91 (**C**₄), 67.30 (**C**₇), 65.25 (**C**₁₀), 43.48 (**C**₆), 41.65 (**C**₈), 33.03, 33.02, 31.12, 30.75, 30.57, 30.56, 30.47, 30.45, 27.27, 27.21, 23.73 (10 **CH**₂), 14.45 (2 **CH**₃).

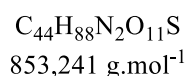
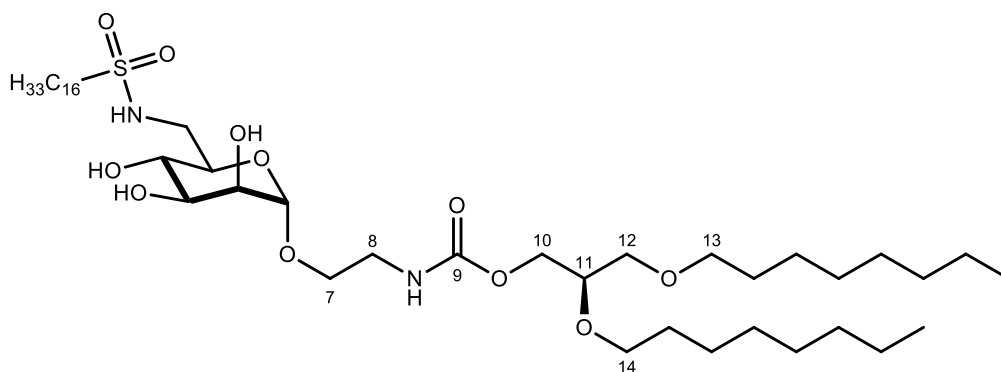
IR (v, cm⁻¹): 3334 (O-H), 2924, 2855 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1700 (C=O), 1103, 1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₈H₅₆N₂NaO₉ [M+Na]⁺: 587.3878. Found: 587.3880.

Rf: 0.40 (DCM/MeOH, 8:2).

[α]_D: +23.1° (c=1.5, MeOH).

((2R)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 6-deoxy-6-(hexadecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (163**)**



To a cool solution of **162** (27 mg, 0.05 mmol) in dry DMF (1.1 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt₃ (0.01 mL, 0.1 mmol, 2 equiv.). Then, hexadecylsulfonyl chloride (31 mg, 0.1 mmol, 2 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at 60°C during 72h. The mixture was filtered, concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (10 mL) and washed with brine (2*10 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (DCM/MeOH, 98:2 to 95:5) and by reverse chromatography over silica C₁₈ gel (MeOH/Acetone, 7:3) to give the desired product (21.3 mg, 0.025 mmol, 46%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.16 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H, **H**_{10a}), 4.08 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.85 – 3.82 (m, 1H, **H**₂), 3.81 – 3.74 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.73 – 3.68 (m, 1H, **H**₃), 3.67 – 3.56 (m, 4H, **H**₄, **H**₅, **H**₁₁, **H**₁₃ or **H**₁₄), 3.56 – 3.44 (m, 6H, **H**_{6b}, **H**₁₂, **H**₁₃, **H**₁₄), 3.35 – 3.29 (m, 2H, **H**₈), 3.28 – 3.21 (m, 1H, **H**_{6b}, **H**_{7b}), 3.13 – 3.06 (m, 2H, SCH₂), 1.80 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 1.63 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.49 – 1.21 (m, 46H, CH₂), 0.92 (t, *J* = 6.5 Hz, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 157.49 (**C**₉), 100.25 (**C**₁), 76.93 (**C**₁₁), 71.93 (**C**₅), 71.27 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 70.88 (**C**₃), 70.59 (**C**₂), 70.16, 70.09 (**C**₁₂, **C**₁₃ or **C**₁₄), 68.02 (**C**₄), 66.09 (**C**₇), 63.89 (**C**₁₀), 51.83 (SCH₂), 43.62 (**C**₆), 40.24 (**C**₈), 31.68, 31.65, 31.64, 29.74, 29.40, 29.37, 29.32, 29.20, 29.18, 29.17, 29.08, 28.96, 28.05, 25.89, 25.82, 23.37, 22.34 (26 CH₂), 13.07, 13.06 (3 CH₃).

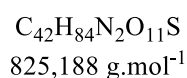
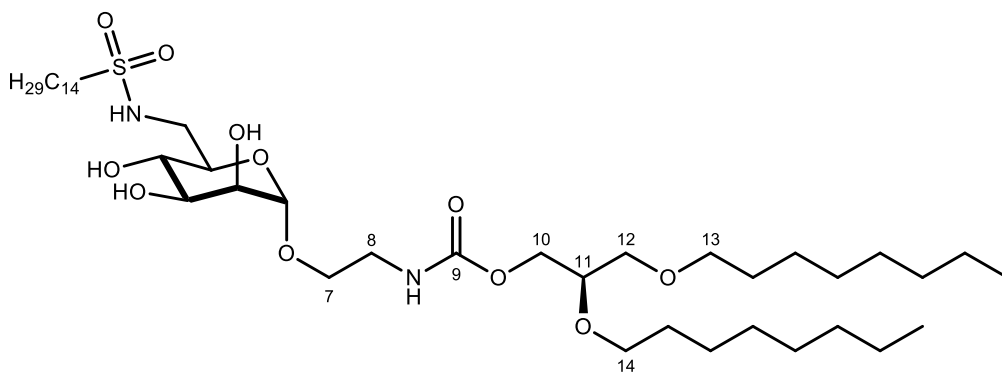
IR (ν, cm⁻¹): 3331 (O-H), 2924, 2854 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1712 (C=O), 1248-1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₄₄H₈₉N₂O₁₁S [M+H]⁺: 853.6187. Found: 853.6182.

Rf: 0.42 (DCM/MeOH, 95:5).

[α]_D: +36.7° (c=1, MeOH).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (164**)**



To a cool solution of **162** (27 mg, 0.05 mmol) in dry DMF (1.1 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt₃ (0.01 mL, 0.1 mmol, 2 equiv.). Then, tetradecylsulfonyl chloride (31 mg, 0.096 mmol, 2 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at 60°C during 72h. The mixture was filtered, concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (10 mL) and washed with brine (2*10 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (DCM/MeOH, 98:2 to 95:5) and by reverse chromatography over silica C₁₈ gel (MeOH/Acetone, 7:3) to give the desired product (21 mg, 0.025 mmol, 50%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.58 – 5.46 (m, 1H, NH), 5.30 – 5.20 (m, 1H, NH), 4.82 (s, 1H, H₁), 4.19 (dd, J = 11.8, 4.4 Hz, 1H, H_{10a}), 4.10 (dd, J = 11.4, 5.2 Hz, 1H, H_{10b}), 3.97 (br s, 1H, H₂), 3.89 – 3.82 (m, 2H, H₃, H₄), 3.75 – 3.68 (m, 1H, H_{7a}), 3.65 – 3.59 (m, 2H, H₅, H₁₁), 3.57 – 3.53 (m, 2H, H₁₃ or H₁₄), 3.51 – 3.42 (m, 6H, H_{6a}, H_{7b}, H₁₂, H₁₃ or H₁₄), 3.37 – 3.28 (m, 2H, H_{6b}, H₈), 3.08 – 3.00 (m, 2H, SCH₂), 1.83 – 1.73 (m, 2H, SCH₂CH₂), 1.59 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.43 – 1.37 (m, 2H, CH₂), 1.35 – 1.23 (m, 40H, CH₂), 0.91 – 0.85 (m, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.66 (C₉), 100.13 (C₁), 77.07 (C₁₁), 71.97 (C₁₃ or C₁₄), 71.16, 71.15 (C₃, C₅), 70.76 (C₁₃ or C₁₄), 70.62 (C₂), 70.55 (C₁₂), 67.33 (C₄), 66.95 (C₇), 64.51 (C₁₀), 53.10 (SCH₂), 43.59 (C₆), 41.01 (C₈), 32.07, 31.99, 30.16, 29.85, 29.84, 29.81, 29.74, 29.61, 29.51, 29.45, 29.43, 29.35, 28.50, 26.24, 26.19, 23.74, 22.84, 22.81 (24 CH₂), 14.26, 14.25 (3 CH₃).

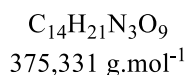
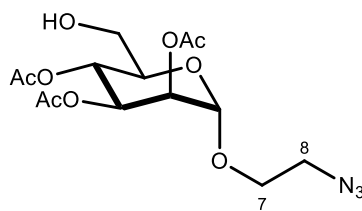
IR (ν, cm⁻¹): 3331 (O-H), 2924, 2854 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1712 (C=O), 1248-1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for C₄₂H₈₅N₂O₁₁S [M+H]⁺: 825.5874. Found: 825.5869.

Rf: 0.42 (DCM/MeOH, 95:5).

[α]_D: +42.52° (c=1, MeOH).

2-Azidoethyl 2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (165)



To a cold solution of **154** (152 mg, 0.36 mmol) in MeOH (1.4 mL) was added $[\text{tBu}_2\text{SnOH}(\text{Cl})]_2$ (11 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv). The mixture was stirred during 7 h, then concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 3:2) to give the desired product as a colorless oil (94 mg, 0.250 mmol, 69%).

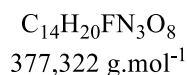
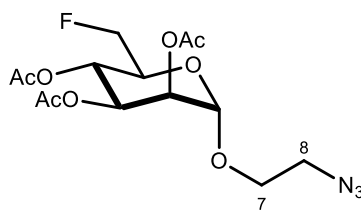
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.40 (dd, $J = 10.2, 3.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.30 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H, **H₂**), 5.23 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, **H₄**), 4.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, **H₁**), 3.90 – 3.78 (m, 2H, **H₅**, **H_{7a}**), 3.74 – 3.58 (m, 3H, **H₆**, **H_{7b}**), 3.52 – 3.37 (m, 2H, **H₈**), 2.44 (app t, $J = 6.9$ Hz, 1H, OH), 2.13 (s, 3H, **CH₃OAc**), 2.07 (s, 3H, **CH₃OAc**), 1.99 (s, 3H, **CH₃OAc**).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.90, 170.03, 169.77 (3 **C=O**), 97.76 (**C₁**), 70.96 (**C₅**), 69.43 (**C₂**), 68.63 (**C₃**), 66.94 (**C₇**), 66.29 (**C₄**), 61.18 (**C₆**), 50.35 (**C₈**), 20.84, 20.73, 20.66 (3 **OCOCH₃**).

As described in the literature.¹⁴²

¹⁴² Lamandé-Langle S., Collet C., Hensienne R., Vala C., Chrétien F., Chapleur Y., Mohamadi A., Lacolley P., Regnault V., *Bioorganic Med. Chem.*, **2014**, 22 (23), 6672–6683. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.09.056>.

2-Azidoethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (**166**)



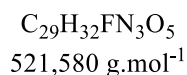
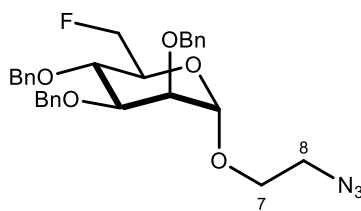
To a solution of **165** (827 mg, 2.2 mmol) in diglyme (28 mL) at -40 °C was added dropwise DAST (0.7 mL, 5.28 mmol, 2.4 equiv.). The reaction was stirred during 3 h at room temperature under an argon atmosphere and then quenched with MeOH. The mixture was evaporated under vacuum, then co-evaporated with H₂O to remove the diglyme and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3) to give the desired product (481 mg, 0.413 mmol, 58%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.37 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, **H**₃), 5.32 – 5.23 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, **H**₁), 4.55 – 4.52 (m, 1H, **H**_{6a}), 4.43 – 4.40 (m, 1H, **H**_{6b}), 4.09 – 3.97 (m, 1H, **H**₅), 3.88 (ddd, *J* = 10.6, 6.9, 3.7 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.70 – 3.61 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.53 – 3.39 (m, 2H, **H**₈), 2.14 (s, 3H, **CH**₃OAc), 2.05 (s, 3H, **CH**₃OAc), 1.99 (s, 3H, **CH**₃OAc).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.14, 169.92, 169.85 (3 C=O), 97.79 (**C**₁), 81.66 (d, *J* = 174.9 Hz, **C**₆), 69.72 (d, *J* = 19.3 Hz, **C**₅), 69.43 (**C**₂), 68.90 (**C**₃), 67.20 (**C**₇), 65.60 (d, *J* = 7.0 Hz, **C**₄), 50.48 (**C**₈), 20.95, 20.80, 20.76 (3 OCOCH₃).

As described in the literature.¹⁴²

2-Azidoethyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (**168**)



To a stirred solution of **166** (520 mg, 1.38 mmol) in MeOH (14.5 mL) was added K_2CO_3 (95 mg, 0.69 mmol, 0.5 equiv.). After 1 h, the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtrated and evaporated under vacuum to give the deacylated compound (340 mg, 1.35 mmol, 98%) as a white foam.

Then, the crude compound (200 mg, 0.796 mmol) was dissolved in DMF and $\text{NaH}_{60}\%$ (287 mg, 7.17 mmol, 9 equiv.) was added. The reaction was stirred at 0 °C during 30 minutes. Then, TBAI (118 mg, 0.32 mmol, 0.4 equiv.) and benzyl bromide (0.57 mL, 4.78 mmol, 6 equiv.) were added and the mixture was stirred for 24 h. at room temperature. Then, the reaction was quenched with ice and the mixture was evaporated under vacuum. The residue was dissolved in DCM (100 mL), washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL) and the aqueous phase was extracted with DCM (2*30 mL). Organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 70:30) to give the desired product (374 mg, 0.717 mmol, 90%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 7.26 (m, 15H, CH_{Ph}), 4.95 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_1), 4.79 – 4.50 (m, 7H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$, H_6), 3.99 – 3.91 (m, 2H, H_3 , H_3), 3.87 – 3.71 (m, 3H, H_2 , H_5 , H_{7a}), 3.56 (ddd, $J = 10.6, 6.8, 3.6$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.40 – 3.26 (m, 2H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 138.45, 138.34, 138.29 (3 C_q), 128.59, 128.54, 128.53, 128.16, 128.02, 127.95, 127.86, 127.80 (CH_{Bn}), 98.63 (C_1), 82.51 (d, $J = 172.9$ Hz, C_6), 80.10 (C_3), 75.40 (CH_2Bn), 74.67 (C_2), 73.80 (d, $J = 6.7$ Hz, C_4), 73.12 (CH_2Bn), 72.42 (CH_2Bn), 71.72 (d, $J = 18.1$ Hz, C_5), 66.75 (C_7), 50.59 (C_8).

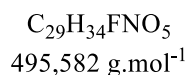
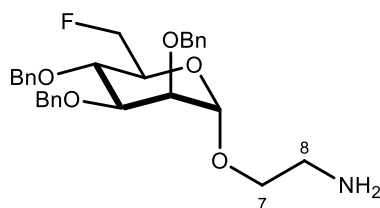
IR (ν , cm^{-1}): 3030, 2917 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$, $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 2102 (N_3), 1095, 1069 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{NaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 544.2218. Found: 554.2215.

Rf: 0.75 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_D$: +25.2° ($c=2.3$, CHCl_3).

2-Aminoethyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (**169**)



To a stirred solution of **168** (350 mg, 0.67 mmol) in degassed EtOAc (3.6 mL) was added Pd/c 10 % (72 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 2 h under a $\text{H}_2(\text{g})$ atmosphere. The mixture was filtered, evaporated under vacuum and the residue was purified on silica gel (DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (318 mg, 0.751 mmol, 96%) as a white foam.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.42 – 7.21 (m, 15H, CH_{Ph}), 4.98 (s, 1H, H_1), 4.93 – 4.83 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.74 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.67 – 4.60 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$, H_{6a}), 4.56-4.52 (m, 1H, H_{6b}), 4.02 – 3.96 (m, 2H, H_2 , H_3), 3.96 – 3.85 (m, 2H, H_4 , H_{7a}), 3.82 – 3.71 (m, 1H, H_5), 3.68 – 3.60 (m, 1H, H_{7b}), 3.18 – 3.07 (m, 2H, H_8).

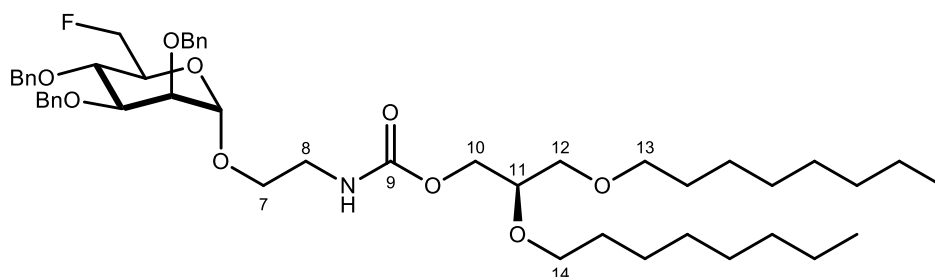
^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 139.79, 139.59, 139.58 (C_q), 129.84, 129.42, 129.39, 129.18, 129.12, 128.86, 128.84, 128.78, 128.73, 126.96 (CH_{Bn}), 99.74 (C_1), 83.43 (d, $J = 172.7$ Hz, C_6), 81.10 (C_3), 76.16 ($\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 75.84 (C_2), 74.85 (d, $J = 7.1$ Hz, C_4), 73.88 ($\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 73.03 ($\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 72.93 (d, $J = 17.9$ Hz, C_5), 65.53 (C_7), 40.63 (C_8).

IR (ν , cm^{-1}): 3389 (N-H), 3030, 2918 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1072, 1027 (C-C, C-O).

Rf: 0.35 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_D$: +16.33° ($c=1$, CHCl_3).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (170**)**



$C_{49}H_{72}FNO_9$
838,096 g.mol⁻¹

To a solution of **169** (299 mg, 0.61 mmol, 2 equiv.) and **99** (123 mg, 0.30 mmol) in dry toluene (9.7 mL), with 4 Å molecular sieves, was added DBU 1M in toluene (0.66 mL, 0.66 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred during 12 h under an argon atmosphere. Then, the mixture was filtered and evaporated under vacuum. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL), washed with brine (2*20 mL), dried with MgSO₄, filtered and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 75:15) to give the desired product (175 mg, 0.209 mmol, 70%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.25 (m, 15H, CH_{Ph}), 4.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH_{2Bn}), 4.83 (s, 1H, H₁), 4.70 – 4.58 (m, 7H, CH_{2Bn}, H₆), 4.22 (dd, *J* = 11.4, 3.9 Hz, 1H, H_{10a}), 4.09 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, 1H, H_{10b}), 3.94 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H₄), 3.89 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H, H₃), 3.78 – 3.76 (m, 1H, H₂), 3.75 – 3.65 (m, 2H, H₅, H_{7a}), 3.64 – 3.58 (m, 1H, H₁₁), 3.59 – 3.51 (m, 2H, H₁₃ or H₁₄), 3.50 – 3.38 (m, 5H) (H_{7b}, H₁₂, H₁₃ or H₁₄), 3.39 – 3.22 (m, 2H, H₈), 1.59 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.34 – 1.23 (m, 20H, CH₂), 0.91 – 0.83 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.03 (C₉), 138.44, 138.27 (3 C_q), 128.60, 128.56, 128.54, 128.18, 128.00, 127.98, 127.88, 127.84, 127.80 (15 CH_{Ph}), 98.51 (C₁), 82.47 (d, *J* = 173.5 Hz, C₆), 80.07 (C₃), 76.97 (C₁₁), 75.44 (CH_{2Bn}), 74.67 (C₂), 73.86 (d, *J* = 6.9 Hz, C₄), 73.00 (CH_{2Bn}), 72.42 (CH_{2Bn}), 71.94 (C₁₃ or C₁₄), 71.66 (d, *J* = 18.6 Hz, C₅), 70.73 (C₁₃ or C₁₄), 70.48 (C₁₂), 67.16 (C₇), 64.55 (C₁₀), 40.84 (C₈), 31.98, 30.16, 29.82, 29.67, 29.59, 29.43, 29.42, 26.25, 26.18, 22.81 (12 CH₂), 14.24 (2 CH₃).

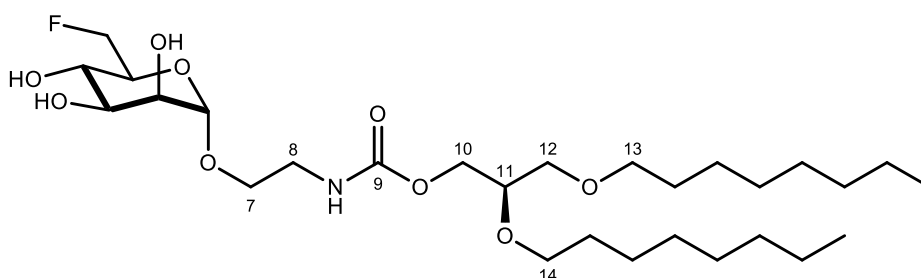
IR (v, cm⁻¹): 3345 (N-H), 2925, 2855 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1703 (C=O), 1095-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₄₉H₇₂FNNaO₉ [M+Na]⁺: 860.5083. Found: 860.5091.

Rf: 0.56 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1).

[α]_D: +7.6° (c=1.4, CHCl₃).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropoxy)carbonylaminoethyl 6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (171**)**



$C_{28}H_{54}FNO_9$
567,728 g.mol⁻¹

To a stirred solution of **171** (150 mg, 0.21 mmol) in degassed MeOH (2.6 mL) was added Pd(OH)₂ on activated charcoal (30 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 24 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH, 95:5) and by reverse chromatography on C₁₈ silica (MeOH/H₂O, 9:1) to give the desired product (63 mg, 0.11 mmol, 52%) as a colorless slurry.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.67 – 4.65 (m, 1H, **H**_{6a}), 4.55 – 4.53 (m, 1H, **H**_{6b}), 4.15 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H, **H**_{10a}), 4.07 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H, **H**_{10b}), 3.86 – 3.81 (m, 1H, **H**₂), 3.77 – 3.68 (m, 3H, **H**₃, **H**₄, **H**_{7a}), 3.67 – 3.56 (m, 4H, **H**₅, **H**₁₁, **H**₁₃ or **H**₁₄), 3.56 – 3.44 (m, 5H, **H**_{7b}, **H**₁₂, **H**₁₃ or **H**₁₄), 3.33 – 3.30 (m, 2H, **H**₈), 1.63 – 1.52 (m, 4H, **CH**₂), 1.41 – 1.26 (m, 20H, **CH**₂), 0.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 158.88 (**C**₉), 101.84 (**C**₁), 83.66 (d, *J* = 171.3 Hz, **C**₆), 78.34 (**C**₁₁), 73.46 (d, *J* = 17.9 Hz, **C**₅), 72.65 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 72.51 (**C**₃), 71.90 (**C**₂), 71.54 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 71.44 (**C**₁₂), 67.60 (**C**₇), 67.41 (d, *J* = 7.2 Hz, **C**₄), 65.26 (**C**₁₀), 41.64 (**C**₈), 33.03, 33.02, 31.12, 30.74, 30.57, 30.55, 30.47, 30.45, 27.27, 27.21, 23.73 (12 **CH**₂), 14.44 (2 **CH**₃).

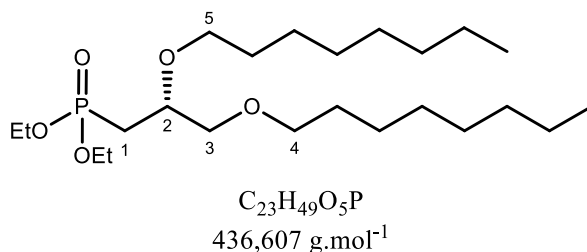
IR (v, cm⁻¹): 3367 (N-H), 2924, 2855 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1703 (C=O), 1097-979 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₈H₅₅FNO₉ [M+H]⁺: 568.3860. Found: 568.3855.

Rf: 0.25 (DCM/MeOH, 95:5).

[α]_D: +14.84° (c=1.2, MeOH).

Diethyl (2*R*)-2,3-dioctoxypropylphosphonate (**172**)



To a portion of **178** (724 mg, 1.698 mmol) was added triethylphosphite (1.92 mL, 11.207 mmol, 6.6 equiv.), and molecular sieves 4 Å. The reaction was stirred at 150 °C for 14 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 9/1 to 7/3) to give the desired product (662 mg, 1.516 mmol, 89%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.15 – 4.03 (m, 4H, POCH₂), 3.78 (dp, *J* = 11.2, 5.5 Hz, 1H, H₂), 3.57 – 3.38 (m, 6H, H₃, H₄, H₅), 2.04 (pd, *J* = 15.7, 6.3 Hz, 2H, H₁), 1.54 (p, *J* = 6.9 Hz, 4H, CH₂), 1.36 – 1.17 (m, 23H, CH₂, POCH₂CH₃), 0.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃).

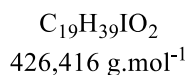
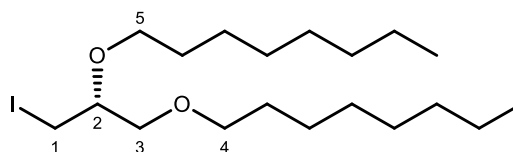
¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 74.06 (d, *J* = 2.4 Hz, C₂), 72.80 (d, *J* = 10.8 Hz, C₃), 71.79, 70.44 (C₄, C₅), 61.70 (d, *J* = 6.3 Hz, POCH₂), 61.53 (d, *J* = 6.3 Hz, POCH₂), 31.97, 30.17, 29.79, 29.64, 29.60, 29.58, 29.41, 28.25, 26.26, 26.23, 22.78 (12 CH₂), 16.54 (d, *J* = 6.5 Hz, POCH₂CH₃), 14.21 (2 CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 29.31 (s).

IR (ν, cm⁻¹): 2923, 2854 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1456 (P=O), 1112-962 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₄₉NaO₅P [M+Na]⁺: 459.3210. Found: 459.3207.

(2R)-2,3-Dioctoxypropyl iodide (178)



To a stirred solution of **107** (647 mg, 2.044 mmol) in dry toluene (17 mL) were added PPh₃ recrystallized (643 mg, 2.453 mmol, 1.2 equiv.), imidazole (417 mg, 6.132 mmol, 3 equiv.) and iodine (674 mg, 2.657 mmol, 1.3 equiv.). The reaction was stirred at 90 °C for 5 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum and the residue was dissolved in DCM (100 mL), washed with a saturated solution of Na₂SO₄ (2*40 mL) and water (40 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (100 % Petroleum Ether to 9:1 Petroleum Ether/EtOAc) to give the desired product (724 mg, 1.698 mmol, 83%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.62 – 3.40 (m, 6H, **H**₃, **H**₄, **H**₅), 3.39 – 3.22 (m, 3H, **H**₁, **H**₂), 1.64 – 1.47 (m, 4H, **CH**₂), 1.42 – 1.19 (m, 20H, **CH**₂), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H, **CH**₃).

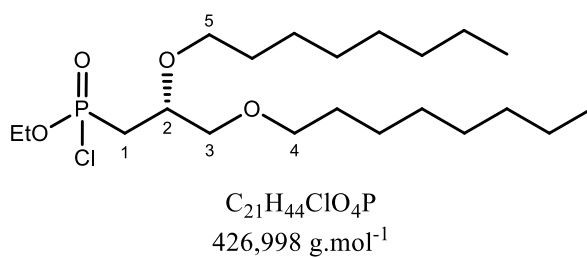
¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 77.65 (**C**₂), 72.09, 71.90, 70.43 (**C**₃, **C**₄, **C**₅), 31.98, 30.10, 29.77, 29.56, 29.41, 26.27, 26.25, 22.80 (12 **CH**₂), 14.23 (2 **CH**₃), 7.47 (**C**₁).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₃₉INaO₂ [*M*+Na]⁺: 449.1887. Found: 449.1874.

Rf: 0.95 (Petroleum Ether/EtOAc, 9:1).

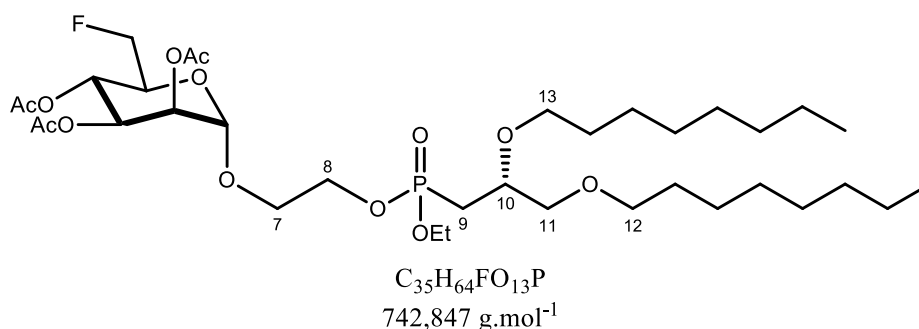
As it remains traces of imidazole, others analytical measurements were not performed.

Ethyl (2*R*)-2,3-dioctoxypropylphosphonochloridate (179)



The compound was prepared following the same procedure as compound **94**. The compound was used as a crude mixture for further reactions.

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropyl)ethoxyphosphoryloxyethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (180**)**



To a stirred solution of **131** (200 mg, 0.568 mmol) in dry DCM (1.8 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, with molecular sieves 4 Å, were added the phosphonochloridate freshly prepared **179** (0.852 mmol, 1.5 equiv.) and NEt₃ (0.12 mL, 0.852 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at 40 °C for 48 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was extracted with DCM (30 mL) and washed with brine (30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1) to give the desired product (239 mg, 0.322 mmol, 57%) as a colorless oil and as a 50/50 mixture of *P*-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.32 (dt, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H, **H**₃), 5.29 – 5.21 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 4.85 (s, 1H, **H**₁), 4.44 (dd, *J* = 47.1, 3.6 Hz, 2H, **H**₆), 4.24 – 4.06 (m, 4H, **H**₈, POCH₂), 4.06 – 3.94 (m, 1H, **H**₅), 3.90 – 3.82 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.82 – 3.67 (m, 2H, **H**_{7b}, **H**₁₀), 3.56 – 3.34 (m, 6H, **H**₁₁, **H**₁₂, **H**₁₃), 1.90 – 2.11 (m, 2H, **H**₉), 2.11 (s, 3H, CH₃OAc), 2.03 (s, 3H, CH₃OAc), 1.96 (s, 3H, CH₃OAc), 1.52 (p, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH₂), 1.34 – 1.18 (m, 23H, CH₂, POCH₂CH₃), 0.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.04, 170.02, 169.80, 169.76, 169.73 (3 C=O) (d1 and d2), 97.81, 97.62 (**C**₁) (d1 and d2), 81.62 (dd, *J* = 174.8, **C**₆), 81.59 (dd, *J* = 174.8, **C**₆) (d1 and d2), 73.94, 73.92 (**C**₁₀) (d1 and d2), 72.76, 72.65, 72.53, 71.75, 70.40 (**C**₁₂, **C**₁₃) (d1 and d2), 70.35 (**C**₁₁) (d1 and d2), 69.61 (d, *J* = 2.9 Hz, **C**₅), 69.40, 69.37 (**C**₂, **C**₅) (d1 and d2), 69.00, 68.96 (**C**₃) (d1 and d2), 67.46 (d, *J* = 6.8 Hz, **C**₇), 67.37 (d, *J* = 6.7 Hz, **C**₇) (d1 and d2), 65.75 (d, *J* = 7.3 Hz, **C**₄), 65.67 (d, *J* = 7.2 Hz, **C**₄) (d1 and d2), 63.88 (d, *J* = 6.1 Hz, **C**₈), 63.79 (d, *J* = 6.2 Hz, **C**₈) (d1 and d2), 61.95 (d, *J* = 6.4 Hz, POCH₂), 61.75 (d, *J* = 6.4 Hz, POCH₂) (d1 and d2), 31.91, 30.14, 29.73, 29.54, 29.52, 29.35, 29.02 (d, *J* = 151.3 Hz), 28.91 (d, *J* = 151.3 Hz), 26.20, 26.17, 22.72 (**C**₉, 12 CH₂), 20.89, 20.73, 20.70 (3 OCOCH₃), 16.49, 16.43 (POCH₂CH₃), 14.15 (2 CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -231.69 (s), -231.80 (s).

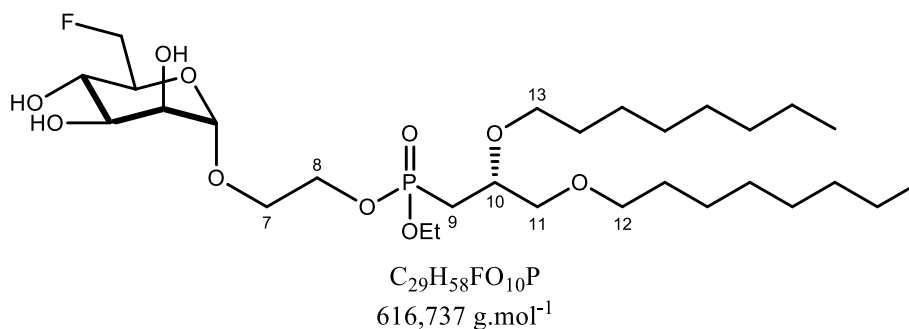
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 30.13 (s), 30.02 (s).

IR (ν , cm⁻¹): 2926, 2856 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1751 (C=O), 1217-1026 (C-C, C-O).

Not found by **HRMS**, only the mannose residue is seen.

Rf: 0.75 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropyl)ethoxyphosphoryloxyethyl 6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (181**)**



To a stirred solution of **180** (78 mg, 0.105 mmol) in MeOH (1 mL) was added K₂CO₃ (7 mg, 0.072 mmol, 0.5 equiv.). After 4 h, the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated and evaporated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH, 92:8) to give the desired product (60 mg, 0.097 mmol, 93%) as a colorless oil and as a 50/50 mixture of *P*-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.82 (s, 1H, **H**₁), 4.70 – 4.53 (m, 2H, **H**₆), 4.24 – 4.16 (m, 2H, **H**₈), 4.16 – 4.09 (m, 2H, POCH₂), 3.93 – 3.82 (m, 2H, **H**₂, **H**_{7a}), 3.82 – 3.64 (m, 5H, **H**₃, **H**₄, **H**₅, **H**_{7b}, **H**₁₀), 3.64 – 3.40 (m, 6H, **H**₁₁, **H**₁₂, **H**₁₃), 2.16 – 2.06 (m, 2H, **H**₉), 1.62 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.42 – 1.24 (m, 23H, CH₂, POCH₂CH₃), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 101.87, 101.86 (**C**₁) (d1 and d2), 83.72 (d, *J* = 170.9 Hz, **C**₆), 75.20 (d, *J* = 1.3 Hz, **C**₁₀), 75.17 (d, *J* = 1.2 Hz, **C**₁₀) (d1 and d2), 73.73, 73.68, 73.61, 73.56, 73.43, 72.58, 72.52 (**C**₃, **C**₅, **C**₁₁, **C**₁₂ or **C**₁₃) (d1 and d2), 71.83 (**C**₂), 71.21, 71.20 (**C**₁₂ or **C**₁₃) (d1 and d2), 67.68 (d, *J* = 6.5 Hz, **C**₇), 67.41 (d, *J* = 7.5 Hz, **C**₄), 67.38 (d, *J* = 7.5 Hz, **C**₄) (d1 and d2), 66.19 (d, *J* = 6.4 Hz, **C**₈), 65.95 (d, *J* = 6.4 Hz, **C**₈), 63.39 (d, *J* = 6.6 Hz, POCH₂), 63.17 (d, *J* = 6.6 Hz, POCH₂) (d1 and d2), 33.01, 33.00, 31.14, 30.74, 30.57, 30.54, 30.44, 29.26 (dd, *J* = 140.8 Hz), 29.21 (dd, *J* = 140.8 Hz), 27.30, 27.25, 23.71 (**C**₉, 12 CH₂) (d1 and d2), 16.75, 16.69 (POCH₂CH₃) (d1 and d2), 14.45 (2 CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Methanol-*d*₄) δ -234.08 (s), -234.09 (s).

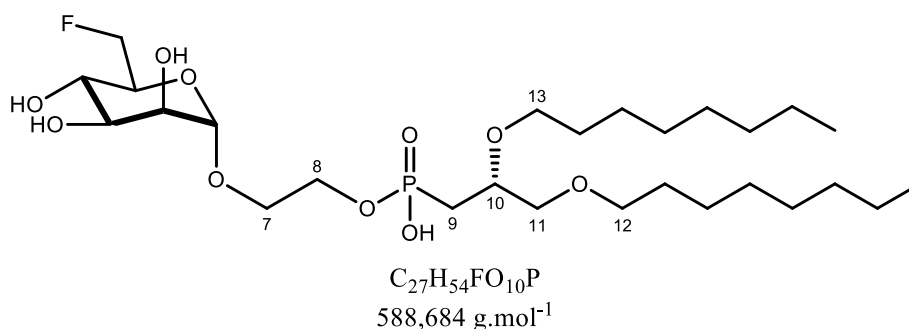
³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 30.64 (s), 30.61 (s).

IR (v, cm⁻¹): 3391 (O-H), 2926, 2856 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1215 (P=O), 1097-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₅₈FNaO₁₀P [M+Na]⁺: 639.3644. Found: 639.3638.

Rf: 0.45 (DCM/MeOH, 92:8).

((2R)-2,3-Dioctoxypropyl)hydroxyphosphoryloxyethyl 6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (182a)



To a stirred solution of **190** (35 mg, 0.049 mmol) in MeOH (2 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.2 mL). After 4h, the mixture is turbid and the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (28 mg, 0.048 mmol, 98%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄ + 1 drop DCl 20 % w.t. in D₂O) δ 4.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H**₁), 4.61 (dd, *J* = 47.9, 3.0 Hz, 2H, **H**₆), 4.16 – 4.08 (m, 2H, **H**₈), 3.90 – 3.83 (m, 2H, **H**₂, **H**_{7a}), 3.83 – 3.75 (m, 1H, **H**₁₀), 3.75 – 3.63 (m, 3H, **H**₃, **H**₅, **H**_{7b}), 3.61 – 3.54 (m, 3H, **H**_{11a}, **H**₁₂ or **H**₁₃), 3.52 – 3.44 (m, 3H, **H**_{11b}, **H**₁₂ or **H**₁₃), 2.01 (dd, *J* = 18.2, 6.4 Hz, 2H, **H**₉), 1.62 – 1.52 (m, 4H, **CH**₂), 1.42 – 1.24 (m, 20H, **CH**₂), 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄ + 1 drop DCl 20 % w.t. in D₂O) δ 101.88 (**C**₁), 83.67 (d, *J* = 171.0 Hz, **C**₆), 75.76 (**C**₁₀), 74.00 (d, *J* = 9.7 Hz, **C**₁₁), 73.43 (d, *J* = 17.8 Hz, **C**₅), 72.56, 72.50 (**C**₃, **C**₁₂ or **C**₁₃), 71.86 (**C**₂), 71.06 (**C**₁₂ or **C**₁₃), 67.94 (d, *J* = 7.1 Hz, **C**₇), 67.47 67.43 (d, *J* = 7.3 Hz, **C**₄), 65.07 (d, *J* = 5.9 Hz, **C**₈), 33.05, 33.03, 31.14, 30.81, 30.71, 30.62, 30.59, 30.48, 29.33, 27.33, 27.29, 23.74 (**C**₉, 12 **CH**₂), 14.45 (2 **CH**₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Methanol-*d*₄) δ -234.43 (s).

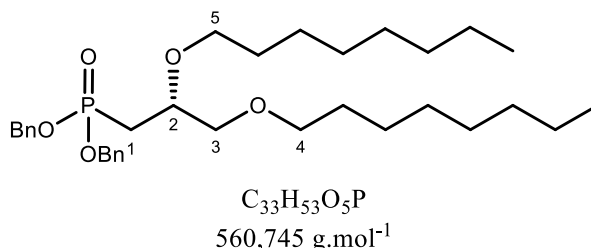
³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 26.88 (s).

IR (ν, cm⁻¹): 3351 (O-H), 2923, 2854 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1053-976 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁻): *m/z* calcd for C₂₇H₅₃FO₁₀P [M-H]⁻: 587.3366. Found: 587.3373.

[α]_D: +83.2° (c=0.5, MeOH).

Dibenzyl (2*R*)-2,3-dioctoxypropylphosphonate (**185**)



To a solution of **172** (1.949 g, 4.464 mmol) in dry DCM (9.4 mL) was added TMSBr (2.36 mL, 17.856 mmol, 4 equiv.). The reaction was stirred under an argon atmosphere during 14 h at r.t.. Then, the mixture was evaporated under vacuum and the residue was dissolved in dry DCM (9.5 mL). We added at 0 °C, under an argon atmosphere, oxalyl chloride (1.34 mL, 15.624 mmol, 3.5 equiv.) and few drops of DMF. The reaction was stirred during 6 h at r.t. and then evaporated under vacuum. The residue was directly engaged in the next step.

To a cool solution of the residue in dry THF (13.4 mL) at -21 °C, under an argon atmosphere, was added benzyl alcohol (1.39 mL, 13.392 mmol, 3 equiv.) and pyridine (1.08 mL, 13.392 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred at r.t. during 72 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (100 % Petroleum ether to 95:5 Petroleum ether/EtOAc) to give the desired product (1.237 g, 2.206 mmol, 50%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 7.27 (m, 10H, **CH_{Bn}**), 5.12 – 4.90 (m, 4H, **CH_{2Bn}**), 3.80 (dt, *J* = 11.5, 5.9 Hz, 1H, **H₂**), 3.54 – 3.32 (m, 6H, **H₃**, **H₄**, **H₅**), 2.23 – 2.00 (m, 2H, **H₁**), 1.58 – 1.43 (m, 4H, **CH₂**), 1.34 – 1.18 (m, 20H), 0.91 – 0.82 (m, 6H, **CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 136.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 **C_q**), 128.96, 128.72, 128.32, 128.31 (10 **CH_{Bn}**), 74.24 (d, *J* = 2.5 Hz, **C₂**), 73.02 (d, *J* = 11.1 Hz, **C₃**), 72.06, 70.75 (**C₄**, **C₅**), 67.57 (d, *J* = 6.2 Hz, **POCH₂**), 67.38 (d, *J* = 6.3 Hz, **POCH₂**), 32.28, 30.44, 30.07, 29.88, 29.70, 29.66 (d, *J* = 139.8 Hz), 26.52 (d, *J* = 4.4 Hz), 23.09 (12 **CH₂**), 14.53 (2 **CH₃**).

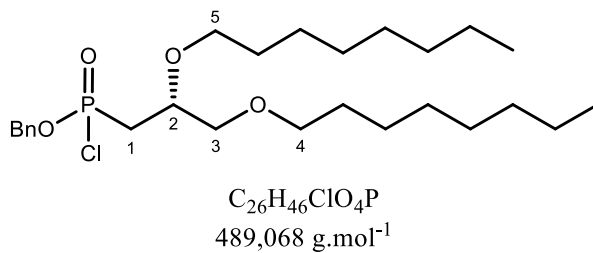
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 30.48 (s).

IR (ν, cm⁻¹): 2925, 2855 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1455 (P=O), 1212-996 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₃H₅₃NaO₅P [M+Na]⁺: 583.3523. Found: 583.3516.

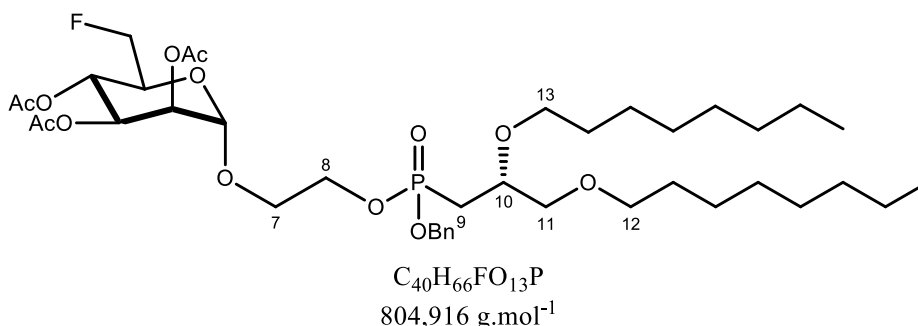
Rf: 0.33 (Petroleum Ether/EtOAc, 9:1).

Benzyl (2*R*)-2,3-dioctoxypropylphosphonochloridate (186)



The compound was prepared following the same procedure as compound **94**. The compound was used as a crude mixture for further reactions.

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropyl)benzyloxyposphoryloxyethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (187**)**



To a stirred solution of **131** (80 mg, 0.227 mmol) in dry DCM (1.33 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, with molecular sieves 4 Å, were added the phosphonochloridate freshly prepared **186** (0.341 mmol, 1.5 equiv.) and NEt₃ (0.05 mL, 0.341 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at 40 °C for 24 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was extracted with DCM (30 mL) and washed with brine (30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1) to give the desired product (77 mg, 0.096 mmol, 42%) as a colorless oil and as a 50/50 mixture of *P*-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 – 7.28 (m, 5H, CH_{Ph}), 5.35 (dd, *J* = 10.0, 3.3 Hz, 1H, H₃), 5.30 – 5.19 (m, 2H, H₂, H₃), 5.09 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 2H, CH_{2Bn}), 4.83 (s, 1H, H₁), 4.53 – 4.32 (m, 2H, H₆), 4.19 – 4.09 (m, 2H, H₈), 4.08 – 3.92 (m, 1H, H₅), 3.88 – 3.74 (m, 2H, H_{7a}, H₁₀), 3.71 – 3.62 (m, 1H, H_{7b}), 3.55 – 3.33 (m, 6H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 2.20 – 2.00 (m, 2H, H₉), 2.14 (s, 3H, CH_{3OAc}), 2.03 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H, CH_{3OAc}), 1.98 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.58 – 1.45 (m, 4H, CH₂), 1.33 – 1.20 (m, 20H, CH₂), 0.90 – 0.81 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.11, 170.09, 169.87, 169.84, 169.83 (3 C=O) (d1 and d2), 136.59 (t, *J* = 5.9 Hz, C_q) (d1 and d2), 128.70, 128.48, 128.09, 128.05 (5 CH_{Ph}), 97.80, 97.69 (C₁) (d1 and d2), 81.65 (d, *J* = 175.2 Hz, C₆), 81.62 (d, *J* = 175.2 Hz, C₆) (d1 and d2), 73.93 (d, *J* = 4.15 Hz, C₁₀), 73.90 (d, *J* = 4.15 Hz, C₁₀), 72.70 (d, *J* = 9.0 Hz, C₁₁), 72.59 (d, *J* = 9.0 Hz, C₁₁), 71.80, 70.45, 70.44 (C₁₂, C₁₃) (d1 and d2), 69.63, 69.44 (C₅, C₂), 69.01 (C₃), 67.43, 67.37, 67.20, 67.14 (C₇, CH_{2Bn}), 65.76 (d, *J* = 6.9 Hz, C₄), 65.72 (d, *J* = 6.9 Hz, C₄) (d1 and d2), 63.99 (d, *J* = 6.1 Hz, C₈), 63.80 (d, *J* = 6.1 Hz, C₈) (d1 and d2), 31.97, 30.18, 29.92, 29.84, 29.78, 29.77, 29.59, 29.41, 28.53, 28.45, 22.79, 20.98, 20.79 (C₉, 12 CH₂), 14.23 (2 CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -231.69 (s), -231.73 (s).

³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 30.79 (s), 30.76 (s).

IR (ν, cm⁻¹): 2925, 2856 (C_{sp3}-H, C_{sp2}-H), 1748 (C=O), 1219 (P=O), 1137-968 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₀H₆₆FNaO₁₃P [M+Na]⁺: 827.4117. Found: 827.4120.

Rf: 0.32 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

Chemical structure of compound 1, showing a glucose derivative linked via a phosphate group to a long-chain alkyl ester. The glucose moiety is substituted with three acetoxy (AcO) groups and a fluorine atom. The phosphate group connects the glucose C1 to a propanediyl chain (C9-C10-C11), which is further substituted with two 4-oxadecyloxy groups (C12-C13).

$$\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{FO}_{13}\text{P}$$

$$714,794 \text{ g.mol}^{-1}$$

To a stirred solution of **187** (74 mg, 0.092 mmol) in degassed MeOH (5 mL) was added Pd/c 10 % (56 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 4 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH, 95:5 to 9:1) to give the desired product (38 mg, 0.053 mmol, 58%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.35 – 5.23 (m, 3H, **H**₂, **H**₃, **H**₄), 4.94 (s, 1H, **H**₁), 4.56 – 4.37 (m, 2H, **H**₆), 4.16 – 3.96 (m, 3H, **H**₅, **H**₈), 3.92 – 3.79 (m, 2H, **H**_{7a}, POH), 3.76 – 3.67 (m, 2H, **H**_{7b}, **H**₁₀), 3.65 – 3.38 (m, 6H, **H**₁₁, **H**₁₂, **H**₁₃), 2.14 (s, 3H, CH₃OAc), 2.05 (s, 3H, CH₃OAc), 1.97 (s, 3H, CH₃OAc), 1.95 – 1.79 (m, 2H, **H**₉), 1.58 – 1.47 (m, 4H, CH₂), 1.35 – 1.17 (m, 20H, CH₂), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.21, 169.86 (3 C=O), 97.40 (**C**₁), 81.64 (d, *J* = 174.4 Hz, **C**₆), 75.75 (**C**₁₀), 73.05 (**C**₁₁), 71.90 (**C**₁₂ or **C**₁₃), 69.74, 69.43, 69.26 (**C**₂, **C**₃, **C**₅, **C**₁₂ or **C**₁₃), 67.94 (**C**₇), 65.71 (d, *J* = 6.6 Hz, **C**₄), 62.85 – 62.42 (m, **C**₈), 32.06, 32.04, 30.30, 29.78, 29.74, 29.56, 29.55, 28.61, 26.41, 26.24, 22.82 (**C**₉, 12 CH₂), 20.99, 20.81, 20.78 (3 OCOCH₃), 14.22 (2 CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -232.02 (s).

³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 20.25 (s).

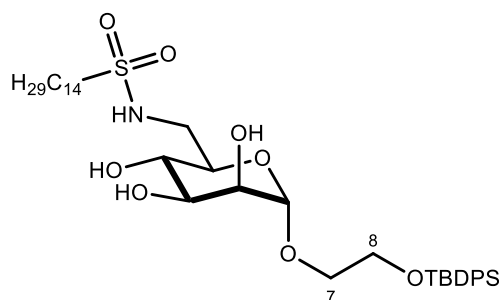
IR (ν , cm^{-1}): 2925, 2856 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$, $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 1752 (C=O), 1243-968 (P=O , C-C , C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{33}H_{60}FNaO_{13}P$ $[M+Na]^+$: 737.3648. Found: 737.3634.

Rf: 0.15 (DCM/MeOH, 95:5).

$[\alpha]_D$: +33.2° (c=1, CHCl₃).

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (191**)**



$C_{38}H_{63}NO_8SSi$
722.059 g.mol⁻¹

To a cool solution of **121** (353 mg, 0.765 mmol) in dry DMF (9.2 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt₃ (0.21 mL, 0.715 mmol, 2 equiv.). Then, tetradecylsulfonyl chloride (454 mg, 1.529 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (30 mL) and washed with brine (4*30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (DCM, MeOH 98:2) to give the desired product (312 mg, 0.432 mmol, 56%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.62 – 7.55 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.36 – 7.26 (m, 6H, CH_{Ph}), 4.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₁), 3.76 – 3.68 (m, 4H, H₂, H_{7a}, H₈), 3.67 – 3.59 (m, 1H, H₃), 3.53 – 3.45 (m, 3H, H₄, H₅, H_{7b}), 3.37 – 3.30 (m, 1H, H_{6a}), 3.15 (dd, *J* = 13.7, 4.7 Hz, 1H, H_{6b}), 2.95 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 2H, SCH₂), 1.66 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 1.35 – 1.25 (m, 2H, CH₂), 1.25 – 1.12 (m, 22H, CH₂), 0.94 (s, 9H, CH₃), 0.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 136.66 (4 CH_{Ph}), 134.69, 134.67 (2 C_q), 130.87, 130.86, 128.82, 128.80 (6 CH_{Ph}), 101.89 (C₁), 73.10 (C₅), 72.38 (C₃), 72.04 (C₂), 69.96 (C₇), 69.32 (C₄), 64.45 (C₈), 53.24 (SCH₂), 44.93 (C₆), 33.04, 30.77, 30.76, 30.73, 30.67, 30.51, 30.45, 30.31, 29.39, 27.38, 24.73, 23.71 (12 CH₂, 3 CH_{3t-but}), 20.02 (C_{qt-but}), 14.47 (CH₃).

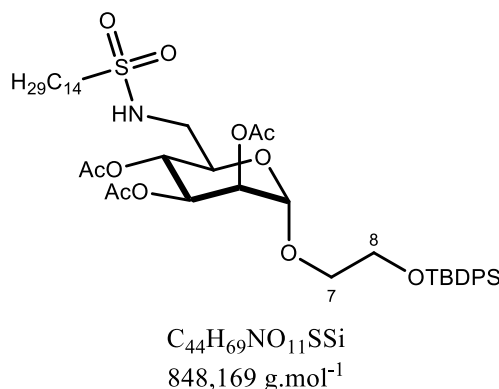
IR (ν, cm⁻¹): 3411 (O-H), 2922, 2853 (C-H), 1427 (C=C), 1135-1045 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₈H₆₃NNaO₈SSi [M+Na]⁺: 744.3936. Found: 744.3934.

R_f: 0.63 (DCM/MeOH, 92:8).

[α]_D: +46.84° (*c*=1, MeOD).

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (192**)**



To a stirred solution of **191** (280 mg, 0.388 mmol) in pyridine (4 mL) was added Ac_2O (0.15 mL, 1.552 mmol, 4 equiv.). The reaction was quenched with ice after 14 h and the mixture was extracted with EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO_3 (2*20 mL), with brine (20 mL) dried with MgSO_4 , filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 4:1) to give the desired product (202 mg, 0.226 mmol, 58%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 – 7.65 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.46 – 7.37 (m, 6H, CH_{Ph}), 5.41 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H_3), 5.32 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H, H_2), 5.15 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H_4), 4.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_1), 4.69 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H, NH), 3.97 (ddd, J = 10.1, 5.4, 2.8 Hz, 1H, H_5), 3.86 – 3.76 (m, 3H, H_{7a} , H_8), 3.63 – 3.53 (m, 1H, H_{7b}), 3.39 (ddd, J = 14.0, 7.9, 2.8 Hz, 1H, H_{6a}), 3.13 – 2.99 (m, 3H, H_{6b} , SCH_2), 2.14 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 2.03 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 2.01 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 1.82 (p, J = 7.8 Hz, 2H, SCH_2CH_2), 1.46 – 1.36 (m, 2H, CH_2), 1.25 (s, 20H, CH_2), 1.05 (s, 9H, $\text{CH}_{3\text{t-but}}$), 0.96 – 0.77 (m, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.60, 169.89, 169.81 (3 C=O), 135.70 (4 CH_{Ph}), 133.36, 133.28 (2 Cq), 129.94, 129.92, 127.96 (6 CH_{Ph}), 97.66 (C_1), 69.52 (C_2), 69.12 (C_7), 68.98, 68.92 (C_2 , C_5), 67.23 (C_4), 63.02 (C_8), 53.40 (SCH_2), 43.45 (C_6), 32.05, 29.81, 29.78, 29.75, 29.69, 29.49, 29.30, 28.52, 26.93, 23.73, 22.82 (12 CH_2 , 3 $\text{CH}_{3\text{t-but}}$), 20.97, 20.87, 20.83 (3 OCOCH_3), 19.27 ($\text{Cq}_{\text{t-but}}$), 14.26 (CH_3).

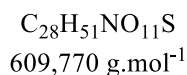
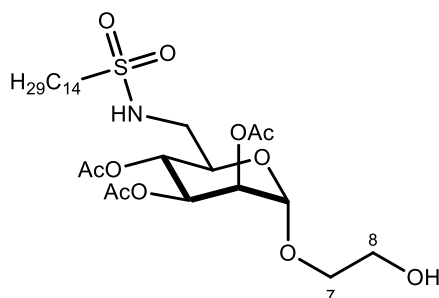
IR (ν , cm^{-1}): 2924, 2854 (C-H), 1750 (C=O), 1428 (C=C), 1243-1045 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{NNaO}_{11}\text{SSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 870.4253. Found: 870.4251.

Rf: 0.7 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

$[\alpha]_D$: +8.23° ($c=1$, CHCl_3).

2-Hydroxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (193**)**



To a solution of **192** (192 mg, 0.226 mmol) in THF (2.5 mL) was added AcOH (0.02 mL, 5 % vol / TBAF) then TBAF 1M in THF (0.45 mL, 0.457 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere during 20 h. After completion, the mixture is evaporated under vacuum and purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1 to 2:3) to give the desired product (122 mg, 0.200 mmol, 88%) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.31 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, **H₃**), 5.25 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H, **H₂**), 5.12 – 5.02 (m, 2H, **H₄**, **NH**), 4.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H₁**), 3.95 (ddd, *J* = 9.8, 6.8, 2.7 Hz, 1H, **H₅**), 3.82 – 3.72 (m, 3H, **H_{7a}**, **H₈**), 3.64 – 3.58 (m, 1H, **H_{7b}**), 3.33 (ddd, *J* = 14.0, 8.0, 2.7 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.10 (ddd, *J* = 13.9, 7.0, 4.7 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.03 – 2.96 (m, 2H, **SCH₂**), 2.81 (s, 1H, **OH**), 2.10 (s, 3H, **CH₃OAc**), 2.04 (s, 3H, **CH₃OAc**), 1.96 (s, 3H, **CH₃OAc**), 1.81 – 1.71 (m, 2H, **SCH₂CH₂**), 1.40 – 1.33 (m, 2H, **CH₂**), 1.34 – 1.19 (m, 20H, **CH₂**), 0.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, **CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.45, 170.04, 170.00 (3 **C=O**), 97.79 (**C₁**), 70.08 (**C₇**), 69.51, 69.49 (**C₂**, **C₅**), 68.90 (**C₃**), 67.33 (**C₄**), 61.50 (**C₈**), 53.15 (**SCH₂**), 43.71 (**C₆**), 31.95, 29.71, 29.67, 29.65, 29.59, 29.41, 29.38, 29.20, 28.39, 23.61, 22.72 (12 **CH₂**), 20.87, 20.80, 20.71 (3 **OCOCH₃**), 14.15 (**CH₃**).

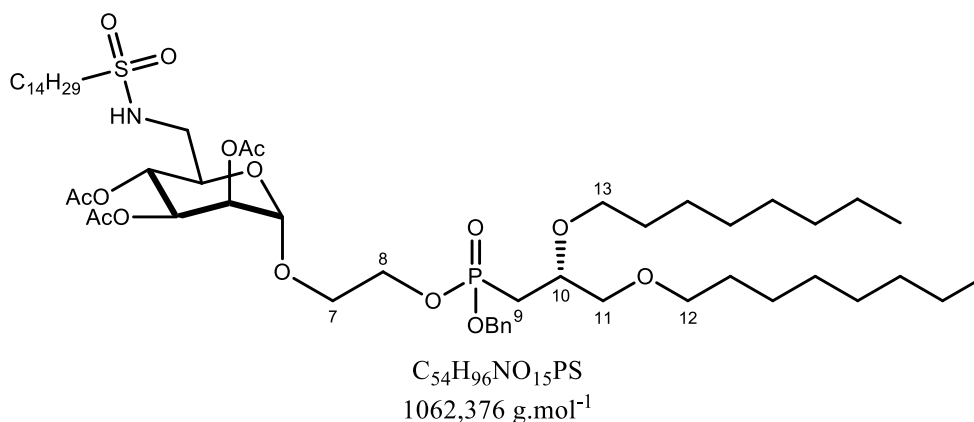
IR (ν , cm⁻¹): 3301 (O-H), 2922, 2853 (C-H), 1747 (C=O), 1218-1042 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{NNaO}_{11}\text{S}$ [*M*+Na]⁺: 632.3075. Found: 632.3067.

Rf: 0.1 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: -13.53° (*c*=0.5, CHCl₃).

((2R)-2,3-Dioctoxypropyl)benzyloxyposphoryloxyethyl 2,3,4-tri-O-acetyl-6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (194**)**



To a stirred solution of **193** (114 mg, 0.187 mmol) in dry DCM (1.1 mL), under an argon atmosphere in a sealed tube, with molecular sieves 4 Å, were added the phosphonochloridate freshly prepared **186** (0.280 mmol, 1.5 equiv.) and NEt₃ (0.04 mL, 0.280 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at r.t. for 24 h. Then, the reaction was quenched with water, the mixture was extracted with DCM (30 mL) and washed with brine (30 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1) to give the desired product (62 mg, 0.058 mmol, 31%) as a colorless oil and as a 60/40 mixture of *P*-stereoisomers (d1 and d2).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.28 (m, 5H, CH_{Bn}), 5.58 – 5.46 (m, 1H, NH), 5.35 – 5.28 (m, 1H, H₃), 5.27 – 5.24 (m, 1H, H₂), 5.16 – 5.08 (m, 3H, H₄, CH_{2Bn}), 4.87 – 4.75 (m, 1H, H₁), 4.22 – 4.04 (m, 2H, H₈), 4.00 – 3.92 (m, 1H, H₅), 3.90 – 3.65 (m, 3H, H₇, H₁₀), 3.56 – 3.29 (m, 7H, H_{6a}, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 3.22 – 3.10 (m, 1H, H_{6b}), 3.06 – 2.96 (m, 2H, SCH₂), 2.20 – 2.06 (m, 2H, H₉), 2.15 – 2.11 (m, 3H, CH_{3OAc}), 2.06 – 2.00 (m, 3H, CH_{3OAc}), 1.98 (s, 3H, CH_{3OAc}), 1.81 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 1.58 – 1.46 (m, 4H, CH₂), 1.43 – 1.35 (m, 2H, CH₂), 1.34 – 1.19 (m, 40H, CH₂), 0.92 – 0.83 (m, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.47, 169.97, 169.81, 169.79 (3 C=O) (d1 and d2), 136.51 (C_q), 128.74, 128.54, 128.19, 128.14 (5 CH_{Ph}), 97.93 (C₁), 73.92, 73.89 (C₁₀) (d1 and d2), 72.76, 71.84, 70.49, 70.47 (C₁₁, C₁₂, C₁₃) (d1 and d2), 69.86 (C₅), 69.56 (C₂), 68.86, 68.83 (C₃) (d1 and d2), 67.91, 67.86 (C₇), 67.56, 67.45 (CH_{2Bn}), 64.61 – 64.38 (m, C₈), 53.37 (SCH₂), 43.81 (C₆), 32.06, 31.99, 30.21, 29.83, 29.80, 29.79, 29.71, 29.61, 29.50, 29.43, 29.34, 28.55, 26.26, 26.24, 23.75, 22.83, 22.81 (24 CH₂), 20.99, 20.89, 20.79 (3 OCOCH₃), 14.26, 14.24 (3 CH₃).

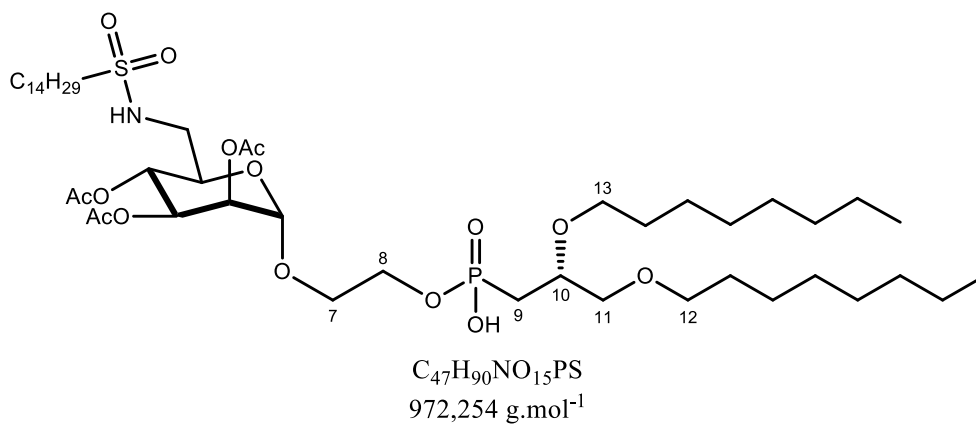
³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 30.78 (s), 30.73 (s).

IR (v, cm⁻¹): 2923, 2853 (C-H), 1751 (C=O), 1243-1043 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₄H₉₆NNaO₁₅PS [M+Na]⁺: 1084.6130. Found: 1084.6141.

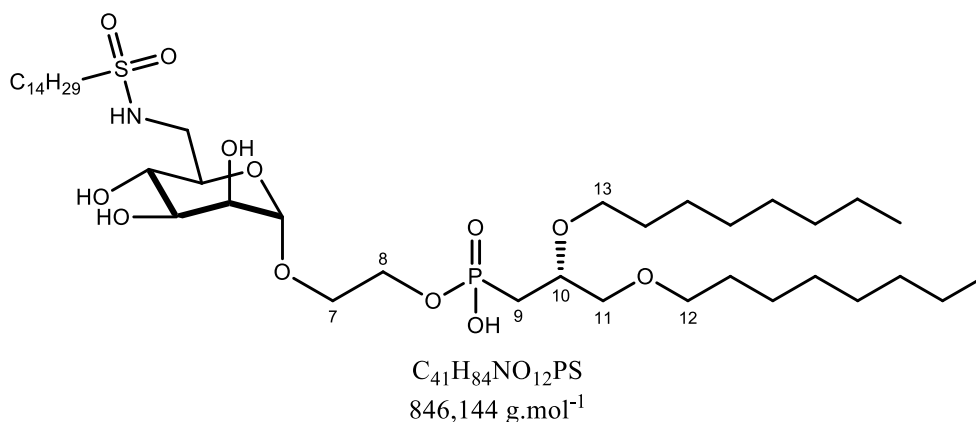
Rf: 0.5 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

((2*R*)-2,3-Dioctoxypropyl)hydroxyphosphoryloxyethyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (195**)**



To a stirred solution of **194** (93 mg, 0.085 mmol) in degassed MeOH (4.6 mL) was added Pd/c 10 % (52 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 8 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH, 95:5 to 9:1). It still remains an impurity so we engage the mixture in the next step.

((2R)-2,3-Dioctoxypropyl)hydroxyphosphoryloxyethyl 6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (196**)**



To a stirred solution of **199** in MeOH (2 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.2 mL). After 6 h., the mixture is turbid and the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated, concentrated under vacuum and purified by reverse flash chromatography (MeOH/H₂O, 95:5) to give the desired product (5 mg, 0.006 mmol, 11% on 2 steps) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄ + 1 drop DCl 20 % w.t. in D₂O) δ 4.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, **H**₁), 4.18 – 4.09 (m, 2H, **H**₈), 3.94 – 3.88 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.85 – 3.75 (m, 2H, **H**₂, **H**₁₀), 3.74 – 3.66 (m, 2H, **H**₃, **H**_{7b}), 3.64 – 3.54 (m, 4H, **H**₄, **H**₅, **H**₁₁, **H**₁₂ or **H**₁₃), 3.53 – 3.44 (m, 4H, **H**_{6a}, **H**₁₂, **H**₁₃), 3.25 (dd, *J* = 13.6, 6.3 Hz, 1H, **H**₆), 3.12 – 3.05 (m, 2H, SCH₂), 2.07 – 1.97 (m, 2H, **H**₉), 1.79 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.62 – 1.52 (m, 4H, CH₂), 1.47 – 1.21 (m, 40H, CH₂), 0.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄ + 1 drop DCl 20 % w.t. in D₂O) δ 101.74 (**C**₁), 75.64 (**C**₁₀), 74.01 (d, *J* = 10.2 Hz, **C**₁₁), 73.29 (**C**₅), 72.58 (**C**₁₂ or **C**₁₃), 72.27 (**C**₃), 71.97 (**C**₂), 71.12 (**C**₁₂ or **C**₁₃), 69.42 (**C**₄), 67.90 (d, *J* = 6.1 Hz, **C**₇), 65.19 (d, *J* = 5.4 Hz, **C**₈), 53.22 (SCH₂), 45.01 (**C**₆), 33.08, 31.15, 30.81, 30.79, 30.78, 30.72, 30.64, 30.61, 30.56, 30.50, 30.37, 29.45, 27.34, 27.30, 24.78, 23.76, 23.74 (24 CH₂), 14.46, 14.44 (3 CH₃).

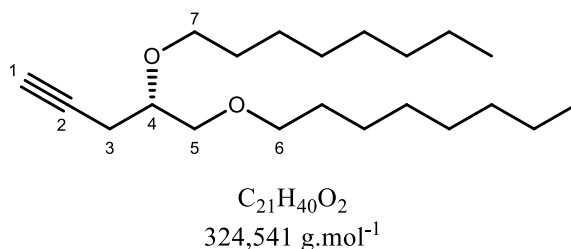
³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 27.60 (s).

IR (v, cm⁻¹): 3337 (O-H), 2923, 2853 (C-H), 1022 (C-C, C-O).

Rf: 0.5 (MeOH/H₂O, 95:5) on C₁₈ plate.

[α]_D: +10.93° (c=0.25, MeOH).

(4S)-4,5-Dioctoxypent-1-yne (197)



To a cold stirred solution of **178** (1.05 g, 2.462 mmol) in dry DMSO (2 mL) was added the lithium acetylide ethylenediamine complex 85 % (1.133 g, 10.46 mmol, 4.25 equiv.). The reaction was stirred at r.t. during 7 h. and quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with Et₂O (150 mL), the organic layer was washed with brine (2*50 mL), dried with $MgSO_4$, filtered, concentrated under vacuum and purified over silica gel (100 % Petroleum Ether) to give the desired compound (384 mg, 1.183 mmol, 48%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.59 – 3.49 (m, 5H, **H**₄, **H**₅, **H**₆ or **H**₇), 3.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H**₆ or **H**₇), 2.44 (qdd, *J* = 16.8, 5.8, 2.7 Hz, 2H, **H**₃), 2.00 – 1.94 (m, 1H, **H**₁), 1.63 – 1.49 (m, 4H, **CH**₂), 1.40 – 1.20 (m, 20H, **CH**₂), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 81.20 (**C**₂), 77.05 (**C**₄), 71.89, 71.80, 70.40 (**C**₅, **C**₆, **C**₇), 69.71 (**C**₁), 31.95, 30.08, 29.76, 29.55, 29.54, 29.39, 26.22, 26.19, 22.77, 21.58 (12 **CH**₂), 14.18 (2 **CH**₃).

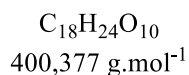
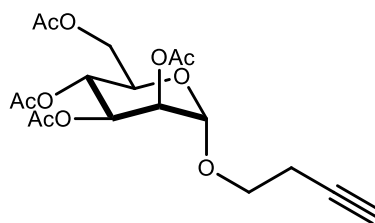
IR (ν , cm⁻¹): 3314 (O-H), 2923, 2855 (C-H), 1466 (P=O), 1109 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for $C_{21}H_{40}NaO_2$ [*M*+Na]⁺: 347.2920. Found: 347.2920.

R_f: 0.95 (Petroleum Ether/EtOAc, 95:5).

[α]_D: -6.07° (*c*=1, $CHCl_3$).

3-Butynyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (198)

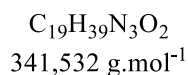
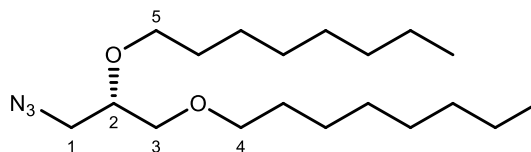


To a stirred solution of **72** (1.5 g, 3.84 mmol) in dry DCM (20 mL), under an argon atmosphere, at 0 °C with molecular sieves 4 Å, were added butyn-1-ol (1.45 mL, 19.2 mmol, 5 equiv.) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.86 mL, 38.4 mmol, 10 equiv.). The reaction was stirred at r.t. during 18 h. Then, the mixture was quenched with ice, extracted with DCM (200 mL) and washed with a saturated solution of NaHCO_3 (2*50 mL) and with water (50 mL). The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 75:25) to give the desired product (1.144 g, 2.857 mmol, 74%) as a colorless oil.

As described in the literature.¹⁴³

¹⁴³ Tietze L. F., Bothe U., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1179-1183.

1-[(2S)-3-azido-2-octoxy-propoxy]octane (199)



To a solution of **178** (3.042 mg, 7.134 mmol) in DMF (90 mL) was added NaN₃ (2.319 mg, 35.669 mmol, 5 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C during 16 h, then 50 mL of water was added. The extraction was realized with 250 mL of EtOAc and the organic layer was washed with brine (5*70 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (100% Petroleum Ether to 95:5, Petroleum Ether/EtOAc) to give the desired product (2.255 mg, 6.602 mmol, 92%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.61 – 3.45 (m, 4H, **H**₂, **H**_{3a}, **H**₄ or **H**₅), 3.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, **H**_{3b}, **H**₄ or **H**₅), 3.33 – 3.28 (m, 2H, **H**₁), 1.63 – 1.47 (m, 4H, **CH**₂), 1.37 – 1.18 (m, 20H, **CH**₂), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 78.03 (**C**₂), 71.86, 70.74, 70.23 (**C**₃, **C**₄, **C**₅), 52.18 (**C**₁), 31.94, 30.13, 29.71, 29.52, 29.37, 26.21, 26.13, 22.76, 22.76 (10 **CH**₂), 14.17 (2 **CH**₃).

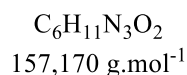
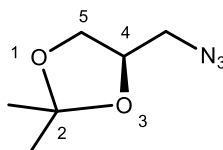
IR (ν, cm⁻¹): 2924, 2855 (C-H), 2097 (N₃), 1115 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₃₉N₃NaO₂ [M+Na]⁺: 364.2934. Found: 364.2935.

Rf: 0.85 (Petroleum Ether/EtOAc, 9:1).

[α]_D: +6.2° (c=1, CHCl₃).

(4*R*)-4-(Azidomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (200)



To a solution of **174** (2 g, 8.262 mmol) in DMF (32 mL) was added NaN₃ (2.68 g, 41.313 mmol, 5 equiv.) and the mixture was stirred at 60 °C. The mixture took a saphir blue coloration and then back to a colorless mixture after 3 h. The reaction was stirred during 18 h under and then was quenched with water. The mixture was extracted with EtOAc (200 mL) and washed with water (2+250 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, evaporated under vacuum and purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 9:1) to give the desired product (538 mg, 3.423 mmol, 43%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.27 (h, *J* = 6.9, 5.7 Hz, 1H, **H₄**), 4.09 – 4.03 (m, 1H, **H_{5a}**), 3.81 – 3.74 (m, 1H, **H_{5b}**), 3.40 (dd, *J* = 12.8, 4.6 Hz, 1H, **CH₂N₃**), 3.30 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H, **CH₂N₃**), 1.47 (s, 3H, **CH₃**), 1.37 (s, 3H, **CH₃**).

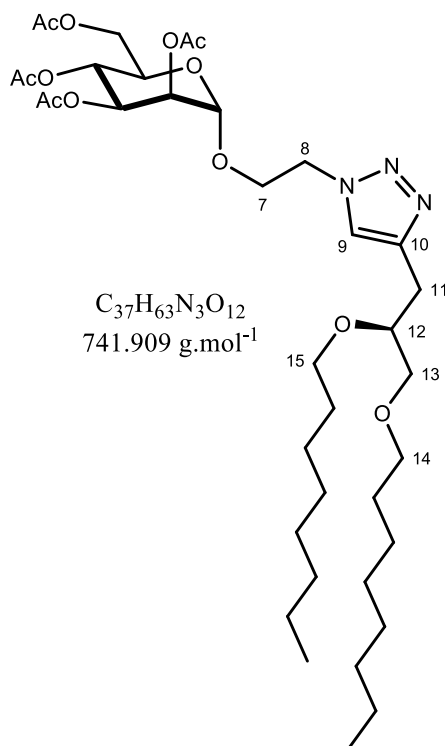
As described in the literature.¹⁴⁴

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 109.96 (**C₂**), 74.62 (**C₄**), 66.61 (**C₅**), 52.86 (**CH₂N₃**), 26.63, 25.25 (2 **CH₃**).

The compound was not detected by **HRMS**.

¹⁴⁴ Yang X., Wang Z. P., Xiang S., Wang D., Zhao Y., Luo D., Qiu Y., Huang C., Guo J., Dai Y., Zhang S. L., He Y., *J. Med. Chem.*, **2022**, 65 (11), 8040–8061. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00615>.

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 2,3,4,6-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (202**)**



To a stirred solution of **154** (1.38 g, 3.306 mmol) and **197** (1.073 mg, 3.306 mmol) in a mixture DMSO/H₂O (3:1, 38.8 mL/12.9 mL) was added CuSO₄ (222 mg, 1.389 mmol, 0.42 equiv.) and sodium ascorbate (550 mg, 2.777 mmol, 0.84 equiv.). After 7 h., the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2*100 mL). The organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/AcOEt, 9:1 to 3:2) to give the desired compound (1.793 g, 2.417 mmol, 73%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 (s, 1H, **H**₉), 5.28 – 5.16 (m, 3H, **H**₂, **H**₃, **H**₄), 4.79 (s, 1H, **H**₁), 4.56 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, **H**₈), 4.22 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.16 – 4.08 (m, 1H, **H**_{7a}), 4.03 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.91 – 3.84 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.74 (p, *J* = 5.6 Hz, 1H, **H**₁₂), 3.61 – 3.51 (m, 2H, **H**₅, **H**₁₄ or **H**₁₅), 3.51 – 3.38 (m, 5H, **H**₁₃, **H**₁₄, **H**₁₅), 2.96 (qd, *J* = 14.9, 6.2 Hz, 2H, **H**₁₁), 2.14 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.10 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.04 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.99 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.59 – 1.48 (m, 4H, **CH**₂), 1.36 – 1.20 (m, 20H, **CH**₂), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.65, 170.03, 169.88, 169.73 (4 **C=O**), 145.06 (**C**₁₀), 123.34 (**C**₉), 97.58 (**C**₁), 77.89 (**C**₁₂), 72.43, 71.76, 70.23 (**C**₁₃, **C**₁₄, **C**₁₅), 69.31, 69.06, 68.93 (**C**₂, **C**₃, **C**₅), 66.42 (**C**₇), 65.81 (**C**₄), 62.28 (**C**₆), 49.58 (**C**₈), 31.96, 30.21, 29.81, 29.58, 29.56, 29.43, 29.40, 28.37, 26.25, 22.77 (12 **CH**₂, **C**₁₁), 20.93, 20.84, 20.79, 20.74 (4 **OCOCH**₃), 14.21 (2 **CH**₃).

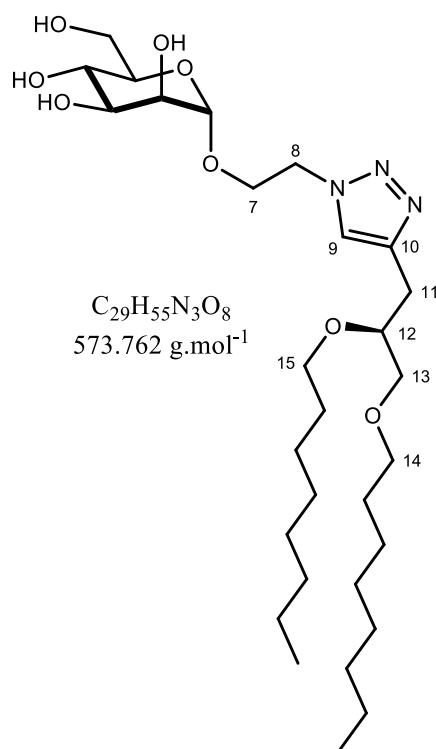
IR (ν , cm⁻¹): 2926, 2855 (C-H), 1746 (C=O), 1218-1044 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{NaO}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 764.4304. Found: 764.4305.

Rf: 0.37 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

$[\alpha]_{\text{D}}$: -8.6° ($c=1$, CHCl_3).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl α-D-mannopyranoside (203)



To a stirred solution of **202** (1.786 g, 2.407 mmol) in MeOH (30 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (1.5 mL). After 3 h., the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (1.218 mg, 2.123 mmol, 88%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.80 (s, 1H, **H**₉), 4.74 (s, 1H, **H**₁), 4.68 – 4.54 (m, 2H, **H**₈), 4.18 – 4.07 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.92 – 3.84 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.83 – 3.72 (m, 3H, **H**₂, **H**_{6a}, **H**₁₂), 3.68 (dd, *J* = 11.8, 5.9 Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.63 – 3.56 (m, 3H, **H**₃, **H**₄, **H**₁₄ or **H**₁₅), 3.52 – 3.39 (m, 5H, **H**₁₃, **H**₁₄, **H**₁₅), 3.35 – 3.28 (m, 1H, **H**₅), 2.91 (qd, *J* = 14.9, 6.3 Hz, 2H, **H**₁₁), 1.62 – 1.48 (m, 4H, **CH**₂), 1.42 – 1.17 (m, 20H, **CH**₂), 0.91 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 145.70 (**C**₁₀), 124.96 (**C**₉), 101.63 (**C**₁), 79.25 (**C**₁₂), 74.87 (**C**₅), 73.33, 72.54 (**C**₁₃, **C**₁₄ or **C**₁₅), 72.47 (**C**₃), 71.85 (**C**₂), 71.12 (**C**₁₄ or **C**₁₅), 68.32 (**C**₄), 66.81 (**C**₇), 62.75 (**C**₆), 51.12 (**C**₈), 33.00, 33.00, 31.08, 30.78, 30.56, 30.52, 30.45, 30.44, 29.00, 27.28, 27.21, 23.71, 23.71 (12 **CH**₂, **C**₁₁), 14.47, 14.46 (2 **CH**₃).

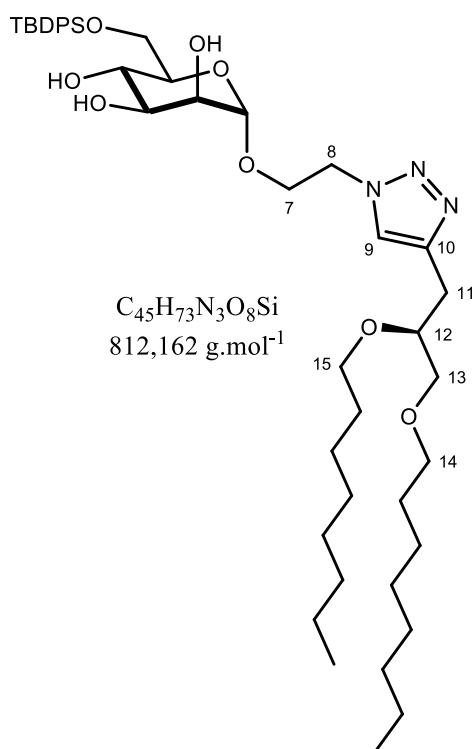
IR (ν, cm⁻¹): 3361 (O-H), 2923, 2854 (C-H), 1093-1054 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₅₅N₃NaO₈ [M+Na]⁺: 596.3881. Found: 596.3867.

R_f: 0.43 (DCM/MeOH, 8:2).

[α]_D: -6.2° (c=1, MeOH).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (204)



To a stirred solution of **203** (1.21 g, 2.109 mmol) in dry DCM (22.8 mL), under an argon atmosphere, were added TBDPSCI (0.82 mL, 3.163 mmol, 1.5 equiv.), NEt₃ (0.42 mL, 3.163 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (51 mg, 0.422 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was stirred during 1 week at r.t. and quenched with MeOH. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100% DCM to 9:1, DCM, MeOH) to give the desired product (1.319 g, 1.624 mmol, 77%) as white foam.

¹H NMR (250 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.76 – 7.67 (m, 5H, CH_{Ph}, **H**₉), 7.46 – 7.34 (m, 6H, CH_{Ph}), 4.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.60 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, **H**₈), 4.17 – 4.05 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.98 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H, **H**_{6a}), 3.96 – 3.74 (m, 3H, **H**₂, **H**_{6b}, **H**_{7b}), 3.74 – 3.65 (m, 1H, **H**₁₂), 3.64 – 3.53 (m, 3H, **H**₃, **H**₄, **H**₁₄ or **H**₁₅), 3.52 – 3.36 (m, 6H, **H**₅, **H**₁₃, **H**₁₄, **H**₁₅), 2.99 – 2.78 (m, 2H, **H**₁₁), 1.62 – 1.43 (m, 4H, CH₂), 1.42 – 1.22 (m, 20H, CH₂), 1.04 (s, 9H, CH_{3t-but}), 0.93 – 0.85 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 145.76 (**C**₁₀), 136.82 (4 CH_{Ph}), 134.89, 134.83 (2 **C**_q), 130.78, 128.74, 128.71 (6 CH_{Ph}), 124.83 (**C**₉), 101.86 (**C**₁), 79.28 (**C**₁₂), 75.51 (**C**₅), 73.33 (**C**₁₃), 72.75 (**C**₃), 72.58 (**C**₁₄ or **C**₁₅), 71.83 (**C**₂), 71.15 (**C**₁₄ or **C**₁₅), 68.55 (**C**₄), 66.93 (**C**₇), 65.26 (**C**₆), 51.17 (**C**₈), 33.02, 31.11, 30.80, 30.58, 30.54, 30.47, 30.45, 29.05, 27.40, 27.40, 27.30, 27.24, 23.73 (12 CH₂, **C**₁₁, CH_{3t-but}), 20.14 (**C**_{qt-but}), 14.44 (2 CH₃).

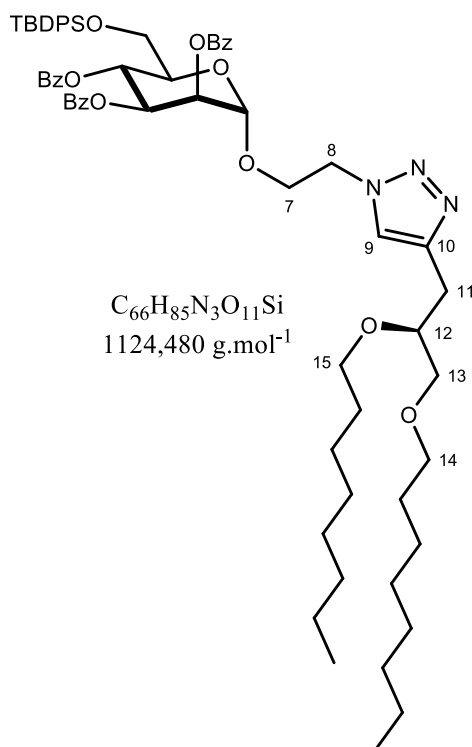
IR (ν , cm⁻¹): 3393 (O-H), 2926, 2855 (C-H), 1104-1049 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₅H₇₃N₃NaO₈Si [M+Na]⁺: 834.5059. Found: 834.5064.

Rf: 0.55 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +16.26° (c=1, MeOH).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-tert-butylidiphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (205)



To a stirred solution of **204** (1.295 g, 1.594 mmol) in pyridine (30.5 mL) were added BzCl (1.48 mL, 12.756 mmol, 8 equiv.) and DMAP (19 mg, 0.159 mmol, 0.1 equiv.). After 24h., the reaction was quenched with MeOH and the mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved with EtOAc (100mL), washed with a 1M solution of HCl (40 mL), with a saturated solution of NaHCO₃ (40 mL) and with brine (40 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100 % Petroleum Ether to 4:1, Petroleum Ether/EtOAc) to give the desired product (1.599 g, 1.422 mmol, 89%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.61 (s, 1H, H₉), 7.58 – 7.49 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.46 – 7.32 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.31 – 7.22 (m, 5H, CH_{Ph}), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_{Ph}), 6.19 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H₄), 5.73 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H, H₃), 5.69 – 5.63 (m, 1H, H₂), 5.10 (s, 1H, H₁), 4.69 – 4.51 (m, 2H, H₈), 4.24 – 4.15 (m, 1H, H_{7a}), 3.93 (d, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 1H, H_{7b}), 3.87 – 3.75 (m, 4H, H₅, H₆, H₁₂), 3.64 – 3.29 (m, 6H, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 3.01 (qd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 2H, H₁₁), 1.53 (p, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH₂), 1.32 – 1.16 (m, 20H, CH₂), 1.06 (s, 9H, CH_{3t-but}), 0.90 – 0.81 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.61, 165.54, 165.21 (3 C=O), 144.96 (C₁₀), 135.72, 135.54, 133.54, 133.26, 133.19, 132.95, 132.88, 130.02, 129.82, 129.78, 129.68, 129.63, 129.45, 129.24, 129.18, 128.60, 128.46, 128.34, 127.67, 127.61 (25 CH_{Ph}, 5 C_q), 123.44 (C₉), 97.58 (C₁), 77.90 (C₁₂), 72.44 (C₁₃), 71.87 (C₅), 71.67 (C₁₄ or C₁₅), 70.55, 70.46 (C₂, C₃), 70.19

(**C**₁₄ or **C**₁₅), 66.15, 66.09 (**C**₄, **C**₇), 62.26 (**C**₆), 49.67 (**C**₈), 31.87, 30.16, 29.75, 29.50, 29.49, 29.35, 29.31, 28.33, 26.70, 26.16, 22.69 (12 **CH**₂, **C**₁₁, **CH**_{3t-but}), 19.24 (**Cq**_{t-but}), 14.14 (2 **CH**₃).

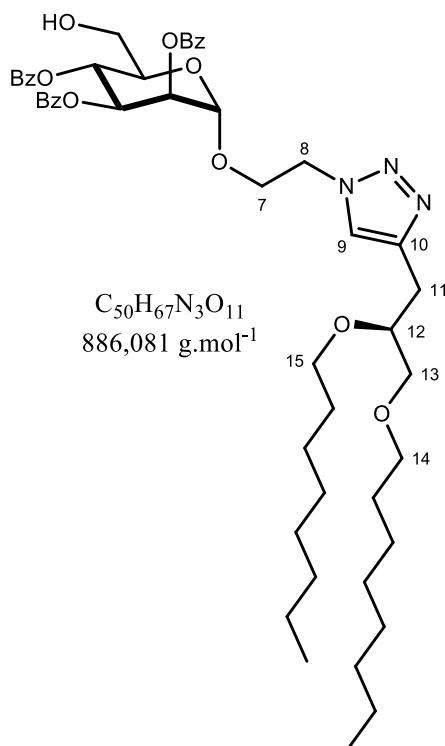
IR (ν , cm⁻¹): 2927, 2855 (C-H), 1728 (C=O), 1277-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₆₆H₈₅N₃NaO₁₁Si [M+Na]⁺: 1146.5846. Found: 1146.5819.

R_f: 0.68 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: -76.95° (c=0.7, CHCl₃).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-mannopyranoside (206**)**



To a stirred solution of **205** (1.594 g, 1.417 mmol) in THF (15.75 mL) were added 1M TBAF in THF (5.67 mL, 5.67 mmol, 4 equiv.) and acetic acid (0.28 mL, 5% volume of TBAF). The reaction was stirred for 48 h and then the mixture was evaporated under vacuum. The residue was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1 to 3:7) to give the desired product (930 mg, 1.050 mmol, 74%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.64 – 7.58 (m, 2H, H₉, CH_{Ph}), 7.56 – 7.36 (m, 7H, CH_{Ph}), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ph}), 5.91 – 5.74 (m, 2H, H₃, H₄), 5.63 (s, 1H, H₂), 5.10 (s, 1H, H₁), 4.68 – 4.61 (m, 2H, H₈), 4.26 (dt, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H, H_{7a}), 3.99 (dt, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H, H_{7b}), 3.81 – 3.62 (m, 4H, H₅, H₆, H₁₂), 3.60 – 3.34 (m, 6H, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 3.00 (qd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 2H, H₁₁), 2.72 (s, 1H, OH), 1.53 (p, *J* = 6.9 Hz, 4H, CH₂), 1.34 – 1.15 (m, 20H, CH₂), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.48, 165.56, 165.54 (3 C=O), 145.06 (C₁₀), 133.78, 133.75, 133.37, 130.02, 130.00, 129.80, 129.20, 129.12, 128.81, 128.76, 128.63, 128.43 (15 CH_{Bz}, 3 Cq_{Bz}), 123.44 (C₉), 97.77 (C₁), 77.92 (C₁₂), 72.40 (C₁₃), 71.76 (C₁₄ or C₁₅), 71.57 (C₅), 70.41 (C₂), 70.28 (C₁₄ or C₁₅), 69.57 (C₃), 66.99 (C₄), 66.58 (C₇), 61.30 (C₆), 49.75 (C₇), 31.94, 30.22, 29.81, 29.57, 29.42, 29.38, 28.35, 26.24, 26.23, 22.76 (12 CH₂, C₁₁), 14.20 (2 CH₃).

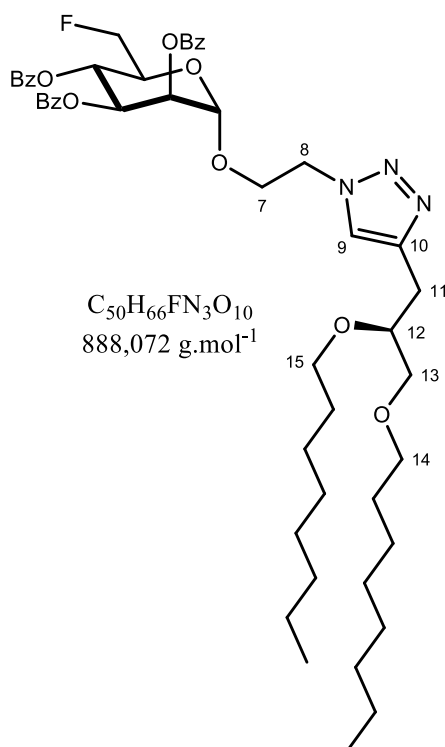
IR (v, cm⁻¹): 2925, 2854 (C-H), 1727 (C=O), 1277-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₀H₆₇N₃NaO₁₁ [M+Na]⁺: 908.4668. Found: 908.4668.

Rf: 0.42 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: -161.33° (c=0.5, CHCl₃).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (207)



To a solution of **206** (200 mg, 0.226 mmol) in diglyme (2.8 mL) at -40 °C was added dropwise DAST (0.07 mL, 0.542 mmol, 2.4 equiv.). The reaction was stirred during 3 h at room temperature under an argon atmosphere and then quenched with MeOH. The mixture was evaporated under vacuum, then co-evaporated with H₂O to remove the diglyme and purified over silica gel (DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (86 mg, 0.097 mmol, 43%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.65 – 7.57 (m, 2H, H₉, CH_{Ph}), 7.57 – 7.37 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.30 – 7.23 (m, 2H, CH_{Ph}), 5.89 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₄), 5.76 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.68 – 5.56 (m, 1H, H₂), 5.11 (s, 1H, H₁), 4.69 – 4.63 (m, 2H, H₈), 4.62 – 4.44 (m, 2H, H₆), 4.34 – 4.20 (m, 1H, H_{7a}), 4.04 – 3.95 (m, 1H, H_{7b}), 3.94 – 3.82 (m, 1H, H₅), 3.78 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₁₂), 3.72 – 3.34 (m, 6H, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 3.12 – 2.92 (m, 2H, H₁₁), 1.60 – 1.45 (m, 4H, CH₂), 1.36 – 1.14 (m, 20H, CH₂), 0.91 – 0.72 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.54, 165.50, 165.47 (3 C=O), 145.10 (C₁₀), 133.77, 133.69, 133.39, 130.02, 129.91, 129.83, 129.13, 129.01, 128.87, 128.76, 128.63, 128.44 (15 CH_{Bz}, 3 C_{qBz}), 123.45 (C₉), 97.66 (C₁), 81.40 (d, *J* = 175.6 Hz, C₆), 77.92 (C₁₂), 72.41 (C₁₃), 71.76, 70.64 (C₁₄, C₁₅), 70.27, 70.24, 70.19, 70.05 (C₂, C₅), 69.80 (C₃), 66.63 (C₇), 65.80 (d, *J* = 6.9 Hz, C₄), 49.69 (C₈), 31.94, 30.22, 29.81, 29.57, 29.56, 29.41, 29.38, 28.40, 26.23, 22.76 (12 CH₂, C₁₁), 14.20 (2 CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -232.33 (s).

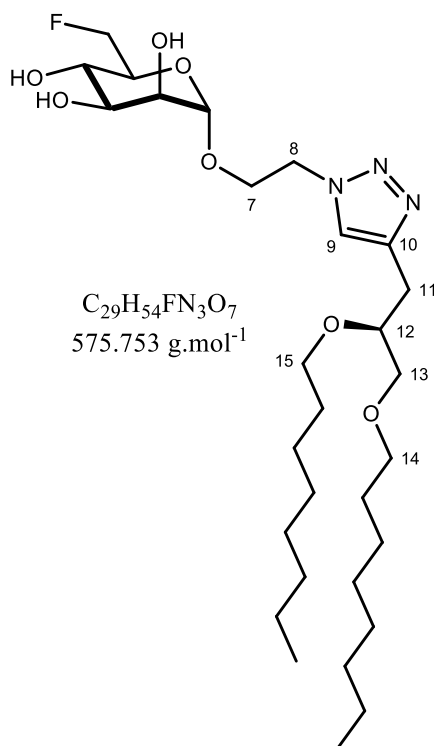
IR (ν , cm^{-1}): 2925, 2855 (C-H), 1727 (C=O), 1276-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{FN}_3\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 910.4624. Found: 910.4618.

Rf: 0.68 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

$[\alpha]_{\text{D}}$: -141.77° ($c=0.3$, CHCl_3).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (208)



To a stirred solution of **207** (84 mg, 0.095 mmol) in MeOH (5 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.2 mL). After 3 h., the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtrated, evaporated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 95:5 to 9:1) to give the desired product (39 mg, 0.068 mmol, 72%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.79 (s, 1H, **H**₉), 4.73 (s, 1H, **H**₁), 4.64 – 4.57 (m, 3H, **H**_{6a}, **H**₈), 4.51 – 4.48 (m, 1H, **H**_{6b}), 4.14 – 4.06 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.92 – 3.84 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.79 – 3.71 (m, 2H, **H**₂, **H**₁₂), 3.68 – 3.55 (m, 3H, **H**₃, **H**₄, **H**_{15a}), 3.53 – 3.41 (m, 5H, **H**₁₃, **H**₁₄, **H**_{15b}), 3.40 – 3.28 (m, 1H, **H**₅), 2.92 (qd, $J = 14.9, 6.3$ Hz, 2H, **H**₁₁), 1.63 – 1.45 (m, 4H, **CH**₂), 1.43 – 1.25 (m, 20H, **CH**₂), 0.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 6H, **CH**₃).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 145.79 (**C**₁₀), 124.98 (**C**₉), 101.82 (**C**₁), 83.54 (d, $J = 171.2$ Hz, **C**₆), 79.26 (**C**₁₂), 73.60 (d, $J = 17.8$ Hz, **C**₅), 73.34, 72.58, 72.47, 71.73, 71.15 (**C**₂, **C**₃, **C**₁₃, **C**₁₄, **C**₁₅), 67.17 (d, $J = 7.1$ Hz, **C**₄), 66.98 (**C**₇), 51.14 (**C**₈), 33.03, 33.03, 31.11, 30.80, 30.58, 30.55, 30.47, 30.46, 29.01, 27.31, 27.25, 23.73, 23.73 (12 **CH**₂, **C**₁₁), 14.45, 14.44 (2 **CH**₃).

^{19}F NMR (471 MHz, Methanol- d_4) δ -234.48 (s).

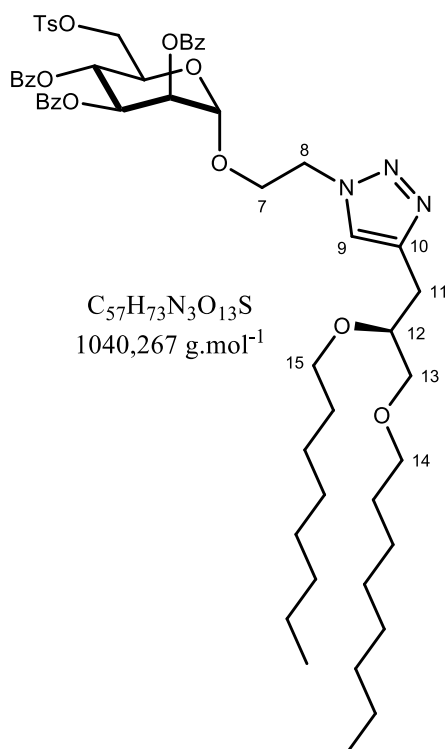
IR (ν , cm^{-1}): 3393 (O-H), 2923, 2854 (C-H), 1093-1000 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{29}H_{54}FN_3NaO_7$ [$M+Na$]⁺: 598.3838. Found: 598.3832.

Rf: 0.65 (DCM/MeOH, 8:2).

$[\alpha]_D$: -28.47° ($c=1$, MeOH).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 2,3,4-O-benzoyl-6-O-tosyl- α -D-mannopyranoside (209**)**



To a stirred solution of **206** (727 mg, 0.820 mmol) in pyridine (5.5 mL) were added TsCl (469 mg, 2.461 mmol, 3 equiv.) and NEt_3 (0.33 mL, 2.461 mmol, 3 equiv.). The mixture was quenched after 6 h. with MeOH and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3 to 1:1) to give the desired product (680 mg, 0.654 mmol, 80%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.65 – 7.57 (m, 2H, H_9 , CH_{Ph}), 7.57 – 7.35 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.30 – 7.22 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ph}), 5.78 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H_4), 5.69 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H, H_3), 5.59 – 5.55 (m, 1H, H_2), 4.99 (s, 1H, H_1), 4.73 – 4.54 (m, 2H, H_8), 4.29 – 4.08 (m, 3H, H_6 , H_{7a}), 4.05 – 3.99 (m, 1H, H_5), 3.98 – 3.90 (m, 1H, H_{7b}), 3.77 (p, J = 5.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.61 – 3.36 (m, 6H, H_{13} , H_{14} , H_{15}), 3.00 (qd, J = 14.9, 6.2 Hz, 2H, H_{10}), 2.32 (s, 3H, CH_{3OTs}), 1.64 – 1.45 (m, 4H, CH_2), 1.36 – 1.12 (m, 20H, CH_2), 0.94 – 0.75 (m, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.44, 165.42, 165.32 (3 $C=O$), 145.11, 144.96 (C_{10} , C_{qOTs}), 133.78, 133.67, 133.41, 132.56, 130.06, 129.89, 129.85, 129.84, 129.11, 128.97, 128.79, 128.77, 128.58, 128.43, 128.12 (19 CH_{Ph} , 3 C_{qBz} , C_{qOTs}), 123.44 (C_9), 97.56 (C_1), 77.96 (C_{12}), 72.48 (C_{13}), 71.76, 70.29 (C_{14} , C_{15}), 70.10 (C_2), 69.74 (C_3), 69.26 (C_5), 68.06 (C_6), 66.62 (C_7), 66.36 (C_4), 49.64 (C_8), 31.95, 30.23, 29.82, 29.58, 29.56, 29.42, 29.39, 28.43, 26.23, 22.77 (12 CH_2 , C_{11}), 21.69 (CH_{3OTs}), 14.21 (2 CH_3).

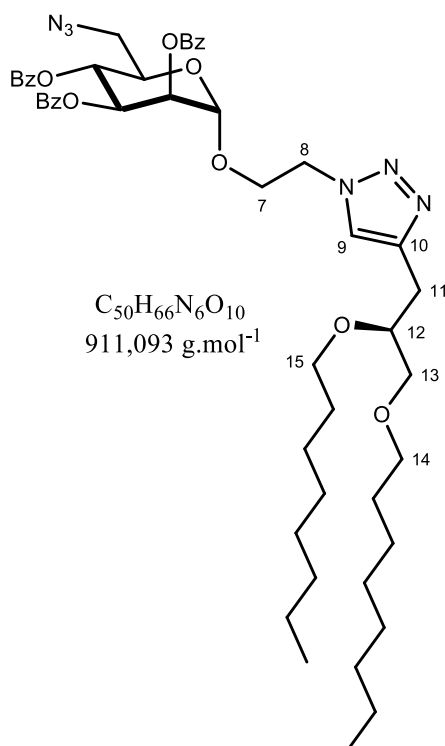
IR (ν , cm^{-1}): 2925, 2854 (C-H), 1728 (C=O), 1277-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{NaO}_{13}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1062.4756. Found: 1062.4745.

Rf: 0.72 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

$[\alpha]_{\text{D}}$: -50.46° (c=1, CHCl_3).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 6-azido-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (210**)**



To a solution of **209** (674 mg, 0.648 mmol) in DMF (8 mL) was added NaN₃ (211 mg, 3.239 mmol, 5 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C during 16 h, then 50 mL of water was added. The extraction was realized with 100 mL of EtOAc and the organic layer was washed with brine (5*30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3 to 1:1) to give the desired product (570 mg, 0.626 mmol, 97%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.64 – 7.58 (m, 2H, H₉, CH_{Ph}), 7.55 – 7.36 (m, 7H, CH_{Ph}), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 5.87 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H₄), 5.75 (dd, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H, H₃), 5.67 – 5.63 (m, 1H, H₂), 5.10 (s, 1H, H₁), 4.72 – 4.63 (m, 2H, H₈), 4.35 – 4.25 (m, 1H, H_{7a}), 4.06 – 3.97 (m, 1H, H_{7b}), 3.92 – 3.85 (m, 1H, H₅), 3.79 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H, H₁₂), 3.62 – 3.36 (m, 8H, H₆, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 3.03 (qd, *J* = 14.9, 6.2 Hz, 2H, H₁₁), 1.59 – 1.46 (m, 4H, CH₂), 1.34 – 1.16 (m, 20H, CH₂), 0.90 – 0.80 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.44, 165.36 (3 C=O), 144.99 (C₁₀), 133.68, 133.62, 133.28, 129.89, 129.81, 129.70, 129.04, 128.91, 128.71, 128.66, 128.52, 128.32 (15 CH_{Bz}, 3 Cq_{Bz}), 123.33 (C₉), 97.47 (C₁), 77.84 (C₁₂), 72.32 (C₁₃), 71.63 (C₁₄ or C₁₅), 70.63 (C₅), 70.15 (C₁₄ or C₁₅), 70.04 (C₂), 69.56 (C₃), 67.18 (C₄), 66.54 (C₇), 51.00 (C₆), 49.59 (C₈), 31.83, 30.13, 29.71, 29.45, 29.31, 29.26, 28.32, 26.13, 26.12, 22.65 (C₁₁, 12 CH₂), 14.09 (2 CH₃).

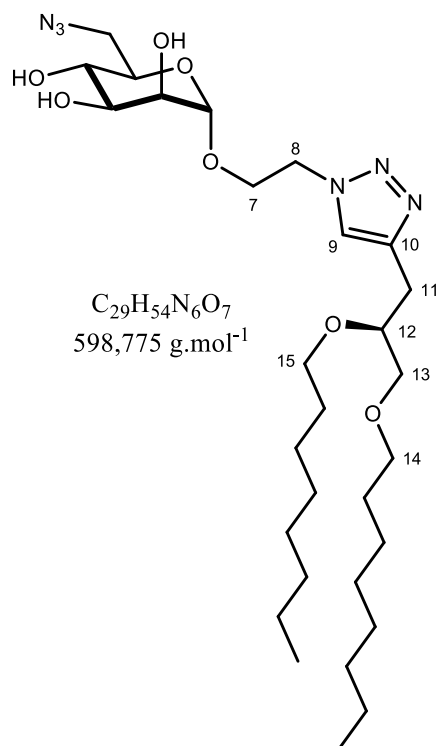
IR (ν , cm⁻¹): 2925, 2854 (C-H), 2101 (N₃), 1727 (C=O), 1259-1000 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₀H₆₆N₆NaO₁₀ [M+Na]⁺: 933.4733. Found: 933.4724.

Rf: 0.67 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: -60.73° (c=0.5, CHCl₃).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (211**)**



To a stirred solution of **210** (565 mg, 0.620 mmol) in MeOH (10 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.4 mL). After 3 h., the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated, evaporated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (290 mg, 0.484 mmol, 78%) as a colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.78 (s, 1H, **H**₉), 4.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.66 – 4.56 (m, 2H, **H**₈), 4.17 – 4.05 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.94 – 3.83 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.76 (dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.74 – 3.68 (m, 1H, **H**₁₂), 3.64 – 3.53 (m, 3H, **H**₃, **H**₄, **H**₁₄ or **H**₁₅), 3.52 – 3.37 (m, 7H, **H**₆, **H**₁₃, **H**₁₄, **H**₁₅), 3.36 – 3.27 (m, 1H, **H**₅), 3.01 – 2.79 (m, 2H, **H**₁₁), 1.61 – 1.45 (m, 4H, **CH**₂), 1.41 – 1.24 (m, 20H, **CH**₂), 0.97 – 0.76 (m, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 145.80 (**C**₉), 124.91 (**C**₁₀), 101.72 (**C**₁), 79.25 (**C**₁₂), 74.10 (**C**₅), 73.33, 72.57 (**C**₁₃, **C**₁₄ or **C**₁₅), 72.26 (**C**₃), 71.74 (**C**₂), 71.14 (**C**₁₄ or **C**₁₅), 69.14 (**C**₄), 67.05 (**C**₇), 52.81 (**C**₆), 51.14 (**C**₈), 33.03, 31.11, 30.80, 30.58, 30.55, 30.46, 29.02, 27.30, 27.24, 23.73 (**C**₁₁, 12 **CH**₂), 14.47, 14.46 (2 **CH**₃).

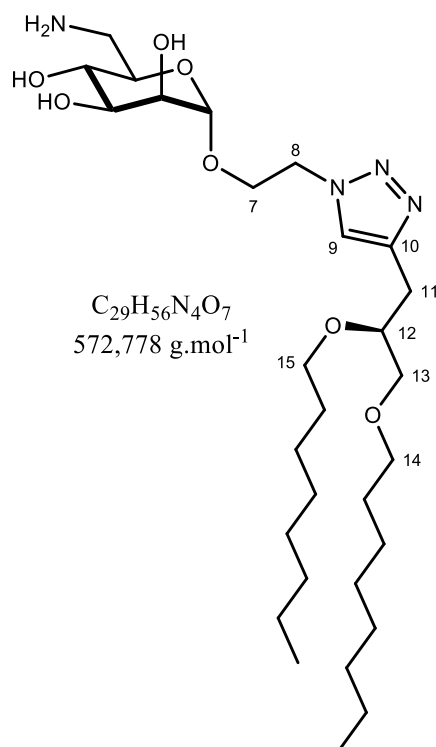
IR (ν , cm⁻¹): 3361 (O-H), 2924, 2854 (C-H), 2096 (N₃), 1280-1049 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₅₄N₆NaO₇ [**M**+Na]⁺: 621.3946. Found: 621.3953.

Rf: 0.63 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +15.76° (*c*=1, MeOH).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 6-amino-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (212**)**



To a stirred solution of **211** (290 mg, 0.484 mmol) in degassed MeOH (5 mL) was added Pd(OH)₂ on activated charcoal (30 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 3 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (253 mg, 0.442 mmol, 91%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.81 (s, 1H, **H**₉), 4.73 (s, 1H, **H**₁), 4.64 – 4.57 (m, 2H, **H**₈), 4.15 (dt, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.87 (dt, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H, **H**_{7b}), 3.78 – 3.71 (m, 2H, **H**₂, **H**₁₂), 3.63 – 3.57 (m, 2H, **H**₃, **H**₁₄ or **H**₁₅), 3.54 – 3.41 (m, 6H, **H**₄, **H**₁₃, **H**₁₄, **H**₁₅), 3.26 – 3.18 (m, 1H, **H**₅), 3.06 – 2.75 (m, 4H, **H**₆, **H**₁₁), 1.61 – 1.46 (m, 4H, **CH**₂), 1.42 – 1.25 (m, 20H, **CH**₂), 0.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 145.73 (**C**₉), 125.11 (**C**₁₀), 101.64 (**C**₁), 79.22 (**C**₁₂), 73.82 (**C**₅), 73.33, 72.55 (**C**₁₃, **C**₁₄ or **C**₁₅), 72.26 (**C**₃), 71.80 (**C**₂), 71.11 (**C**₁₄ or **C**₁₅), 69.60 (**C**₄), 66.77 (**C**₇), 51.11 (**C**₈), 43.23 (**C**₆), 33.02, 31.10, 30.80, 30.57, 30.54, 30.47, 30.45, 29.01, 27.29, 27.23, 23.72 (**C**₁₁, 12 **CH**₂), 14.48, 14.47 (2 **CH**₃).

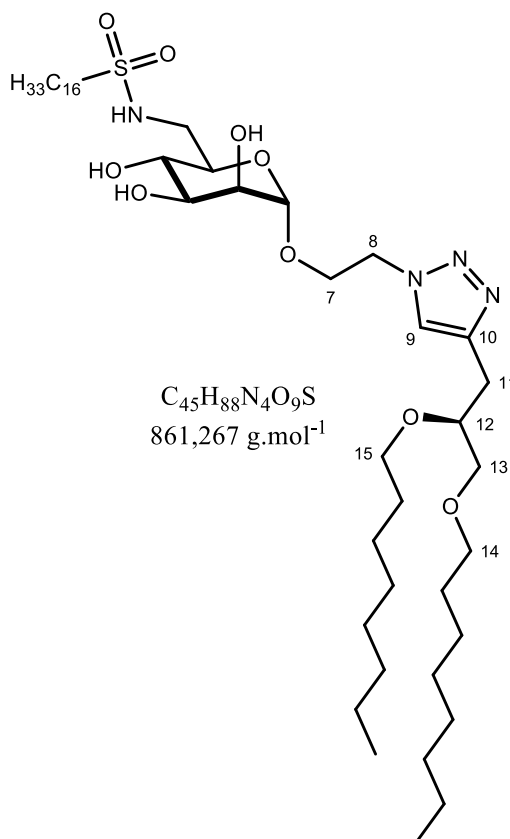
IR (v, cm⁻¹): 3360 (O-H), 2923, 2854 (C-H), 1093-1044 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₅₆N₄NaO₇ [*M*+Na]⁺: 595.4041. Found: 595.4039.

Rf: 0.35 (DCM/MeOH, 8:2).

[α]_D: -3.26° (*c*=1, MeOH).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 6-deoxy-6-(hexadecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (213**)**



To a cool solution of **212** (353 mg, 0.765 mmol) in dry DMF (9.2 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt_3 (0.21 mL, 0.715 mmol, 2 equiv.). Then, tetradecylsulfonyl chloride (454 mg, 1.529 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (30 mL) and washed with brine (4*30 mL). The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (109 mg, 0.127 mmol, 66%) as a yellowish oil.

^1H NMR (250 MHz, Methanol- d_4) δ 7.83 (s, 1H, **H**₉), 4.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.64 (dt, J = 6.1, 4.3 Hz, 2H, **H**₈), 4.18 (ddd, J = 10.7, 6.2, 4.3 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.98 – 3.87 (m, 1H, **H**_{7b}), 3.85 – 3.71 (m, 2H, **H**₂, **H**₁₂), 3.67 – 3.41 (m, 9H, **H**₃, **H**₄, **H**_{6a}, **H**₁₃, **H**₁₄, **H**₁₅), 3.39 – 3.29 (m, 1H, **H**₅), 3.28 – 3.16 (m, 1H, **H**_{6b}), 3.15 – 3.05 (m, 2H, SCH_2), 3.03 – 2.85 (m, 2H, **H**₁₁), 1.92 – 1.71 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.67 – 1.47 (m, 4H, CH_2), 1.47 – 1.24 (m, 44H, CH_2), 1.03 – 0.80 (m, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (63 MHz, Methanol- d_4) δ 145.77 (**C**₁₀), 124.93 (**C**₉), 101.64 (**C**₁), 79.27 (**C**₁₂), 73.56 (**C**₅), 73.41 (**C**₁₃), 72.57 (**C**₁₄), 72.23 (**C**₃), 71.79 (**C**₂), 71.13 (**C**₁₅), 69.23 (**C**₄), 66.85 (**C**₇), 53.25 (SCH_2), 51.10 (**C**₈), 44.94 (**C**₆), 33.07, 33.04, 31.12, 30.81, 30.78, 30.73, 30.61, 30.57, 30.48, 30.38, 29.45, 29.03, 27.31, 27.25, 24.76, 23.74 (**C**₁₁, 26 CH_2), 14.51, 14.49 (3 CH_3).

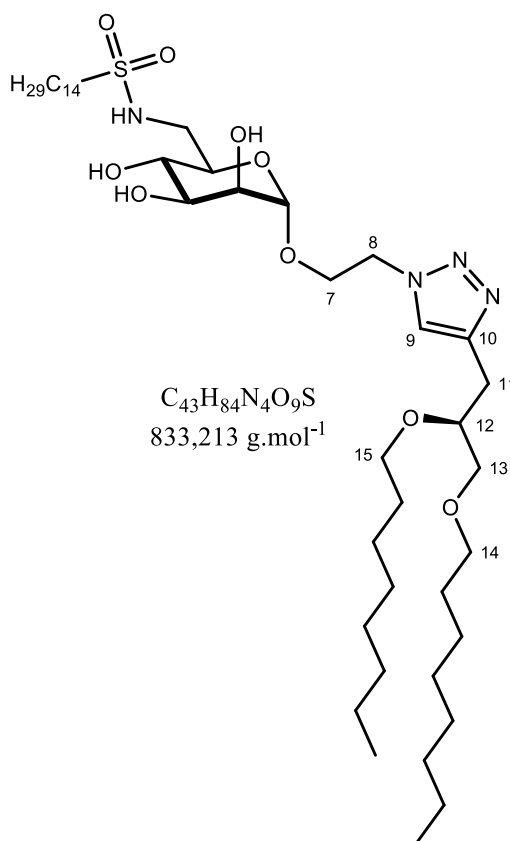
IR (ν , cm^{-1}): 3338 (O-H), 2921, 2852 (C-H), 1131-1052 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{45}H_{88}N_4NaO_9S$ $[M+Na]^+$: 883.6164. Found: 883.6167.

Rf: 0.54 (DCM/MeOH, 9:1).

$[\alpha]_D$: +62.06° (c=0.5, MeOH).

[4-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-1-yl]ethyl 6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (214**)**



To a cool solution of **212** (153 mg, 0.267 mmol) in dry DMF (3 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt_3 (0.11 mL, 0.801 mmol, 3 equiv.). Then, tetradecylsulfonyl chloride (238 mg, 0.801 mmol, 3 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum, diluted with EtOAc (30 mL) and washed with brine (3*30 mL). The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 95:5) to give the desired product (87 mg, 0.104 mmol, 39%) as a yellowish oil.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.82 (s, 1H, **H₉**), 4.74 (s, 1H, **H₁**), 4.70 – 4.57 (m, 2H, **H₈**), 4.17 (dt, J = 10.7, 5.1 Hz, 1H, **H_{7a}**), 3.90 (dt, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H, **H_{7b}**), 3.80 – 3.73 (m, 2H, **H₂**, **H₁₂**), 3.64 – 3.56 (m, 3H, **H₃**, **H₄**, **H_{15a}**), 3.55 – 3.43 (m, 7H, **H_{6a}**, **H₁₃**, **H₁₄**, **H_{15b}**), 3.38 – 3.32 (m, 1H, **H₅**), 3.21 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.14 – 3.05 (m, 2H, SCH_2), 3.00 – 2.86 (m, 2H, **H₁₁**), 1.82 (p, J = 7.7, 7.3 Hz, 2H, SCH_2CH_2), 1.64 – 1.44 (m, 6H, CH_2), 1.43 – 1.24 (m, 40H, CH_2), 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 145.77 (**C₁₀**), 124.93 (**C₉**), 101.64 (**C₁**), 79.27 (**C₁₂**), 73.56 (**C₅**), 73.41 (**C₁₃**), 72.57 (**C₁₄**), 72.23 (**C₃**), 71.79 (**C₂**), 71.13 (**C₁₅**), 69.23 (**C₄**), 66.85 (**C₇**), 53.25 (SCH_2), 51.10 (**C₈**), 44.94 (**C₆**), 33.07, 33.04, 31.12, 30.81, 30.78, 30.73, 30.61, 30.57, 30.48, 30.38, 29.45, 29.03, 27.31, 27.25, 24.76, 23.74 (**C₁₁**, 26 CH_2), 14.51, 14.49 (3 CH_3).

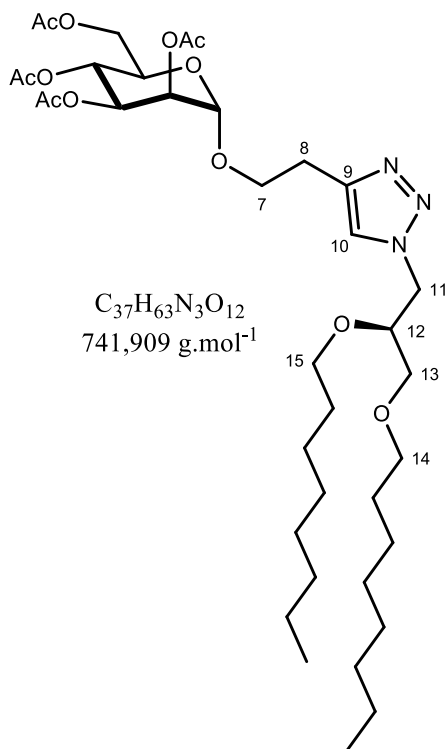
IR (ν , cm^{-1}): 3332 (O-H), 2922, 2852 (C-H), 1130-1052 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{84}\text{N}_4\text{NaO}_9\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 855.5851. Found: 855.5854.

Rf: 0.56 (DCM/MeOH, 9:1).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +71.2° ($c=1$, MeOH).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (215)



To a stirred solution of **198** (500 mg, 1.249 mmol) and **199** (426 mg, 1.249 mmol) in a mixture DMSO/H₂O (3:1, 14.4 mL/4.8 mL) was added CuSO₄ (84 mg, 0.525 mmol, 0.42 equiv.) and sodium ascorbate (208 mg, 1.049 mmol, 0.84 equiv.). After 7 h., the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (50 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2*70 mL). The organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/AcOEt, 9:1 to 3:2) to give the desired compound (778 mg, 1.049 mmol, 84%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (s, 1H, **H**₁₀), 5.31 – 5.20 (m, 2H, **H**₃, **H**₄), 5.18 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H, **H**₂), 4.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, **H**₁), 4.55 (dd, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 1H, **H**_{11a}), 4.35 (dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H, **H**_{11b}), 4.25 (dd, *J* = 12.3, 5.1 Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.08 – 4.03 (m, 1H, **H**_{6b}), 4.03 – 3.94 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.90 – 3.84 (m, 1H, **H**₅), 3.79 – 3.66 (m, 2H, **H**_{7b}, **H**₁₂), 3.50 (dt, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H, **H**_{15a}), 3.45 – 3.36 (m, 4H, **H**₁₃, **H**₁₄), 3.30 (dt, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H, **H**_{15b}), 3.05 – 2.98 (m, 2H, **H**₈), 2.12 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.07 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.01 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.96 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.59 – 1.50 (m, 2H, **CH**₂), 1.49 – 1.40 (m, 2H, **CH**₂), 1.34 – 1.15 (m, 20H, **CH**₂), 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.73, 170.10, 169.94, 169.76 (4 **C=O**), 143.76 (**C**₉), 123.34 (**C**₁₀), 97.65 (**C**₁), 77.48 (**C**₁₂), 71.98 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 70.71 (**C**₁₅), 69.85 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 69.65 (**C**₂), 69.16 (**C**₃), 68.73 (**C**₅), 67.36 (**C**₇), 66.17 (**C**₄), 62.45 (**C**₆), 51.68 (**C**₁₁), 31.92, 31.90, 29.94, 29.68, 29.52, 29.43, 29.35, 26.26, 26.18, 26.09, 22.73 (**C**₈, 12 **CH**₂), 20.96, 20.83, 20.78, 20.76 (4 **OCOCH**₃), 14.18 (2 **CH**₃).

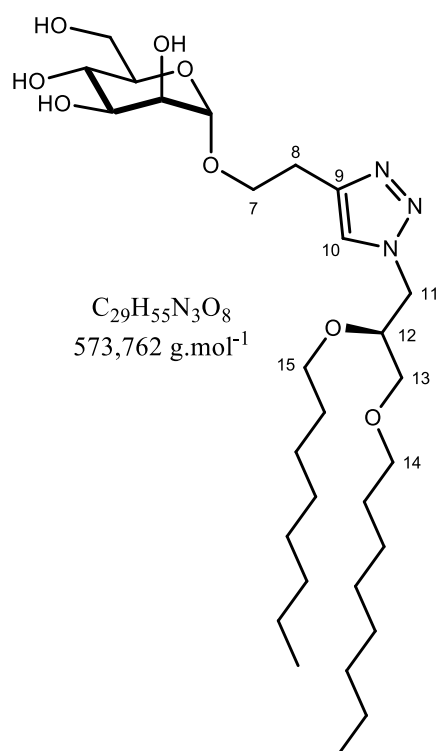
IR (ν , cm^{-1}): 2928, 2856 (C-H), 1731 (C=O), 1250-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{NaO}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 764.4304. Found: 764.4305.

Rf: 0.32 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

$[\alpha]_{\text{D}}$: -15.03° ($c=1$, CHCl_3).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl α-D-mannopyranoside (216)



To a stirred solution of **215** (1.241 mg, 1.673 mmol) in MeOH (9.1 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.91 mL). After 3 h., the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (896 mg, 1.562 mmol, 93%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.78 (s, 1H, **H**₁₀), 4.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H **H**₁), 4.58 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H, **H**_{11a}), 4.43 (dd, *J* = 14.1, 7.7 Hz, 1H, **H**_{11b}), 3.99 (dt, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.89 – 3.79 (m, 2H, **H**₁₂, **H**_{6a}), 3.79 – 3.77 (m, 1H, **H**₂), 3.76 – 3.66 (m, 2H, **H**_{6b}, **H**_{7b}), 3.66 – 3.60 (m, 1H, **H**₃, **H**₄), 3.60 – 3.53 (m, 1H, **H**_{15a}), 3.52 – 3.46 (m, 4H, **H**₁₃, **H**₁₄), 3.45 – 3.40 (m, 1H, **H**₅), 3.36 – 3.28 (m, 1H, **H**_{15a}), 3.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, **H**₈), 1.60 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H, **CH**₂), 1.51 – 1.44 (m, 2H, **CH**₂), 1.42 – 1.20 (m, 20H, **CH**₂), 0.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 145.83 (**C**₉), 125.15 (**C**₁₀), 101.67 (**C**₁), 78.67 (**C**₁₂), 74.75 (**C**₅), 72.75 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 72.61 (**C**₃), 72.11 (**C**₂), 71.49 (**C**₁₅), 71.07 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 68.54 (**C**₄), 67.50 (**C**₇), 62.90 (**C**₆), 52.67 (**C**₁₁), 33.03, 30.94, 30.74, 30.56, 30.45, 27.28, 27.13, 27.05, 23.73 (**C**₈, 12 **CH**₂), 14.46 (2 **CH**₃).

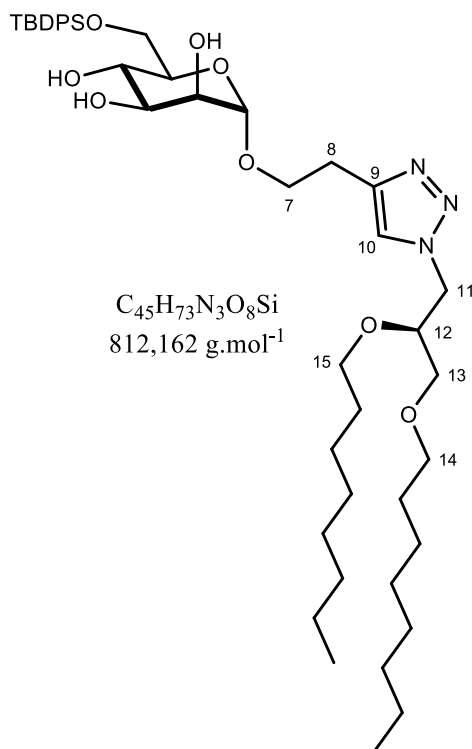
IR (ν, cm⁻¹): 3369 (O-H), 2923, 2854 (C-H), 1085-1053 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₅₅N₃NaO₈ [M+Na]⁺: 596.3881. Found: 596.3878.

Rf: 0.36 (DCM/MeOH, 8:2).

[α]_D: -14.1° (c=1, MeOH).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (217**)**



To a stirred solution of **216** (1.015 g, 1.769 mmol) in dry DCM (19 mL), under an argon atmosphere, were added TBDPSCI (0.69 mL, 2.653 mmol, 1.5 equiv.), NEt₃ (0.36 mL, 2.653 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (43 mg, 0.354 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was stirred during 20 h. at r.t. and quenched with MeOH. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100% DCM to 9:1, DCM, MeOH) to give the desired product (1.227 g, 1.511 mmol, 85%) as white foam.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.76 – 7.69 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.67 (s, 1H, H₁₀), 7.45 – 7.33 (m, 6H, CH_{Ph}), 4.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.54 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H, H_{11a}), 4.38 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H, H_{11b}), 4.07 – 3.97 (m, 2H, H_{6a}, H_{7a}), 3.89 – 3.79 (m, 3H, H₂, H_{6b}, H₁₂), 3.79 – 3.72 (m, 1H, H_{7b}), 3.70 – 3.65 (m, 1H, H₃), 3.65 – 3.57 (m, 2H, H₄, H₅), 3.56 – 3.49 (m, 1H, H_{15a}), 3.48 – 3.42 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 3.34 – 3.25 (m, 1H, H_{15b}), 3.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 1.58 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 1.47 – 1.17 (m, 20H, CH₂), 1.03 (s, 9H, CH_{3t-but}), 0.93 – 0.85 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 145.73 (C₉), 136.79 (4 CH_{Ph}), 134.88, 134.87 (2 C_q), 130.77, 130.73, 128.74, 128.71 (6 CH_{Ph}), 124.96 (C₁₀), 101.68 (C₁), 78.63 (C₁₂), 75.35 (C₅), 72.83 (C₃), 72.74 (C₁₃ or C₁₄), 72.02 (C₂), 71.46 (C₁₅), 71.02 (C₁₃ or C₁₄), 68.79 (C₄), 67.52 (C₇), 65.38 (C₆), 52.65 (C₁₁), 33.01, 30.94, 30.74, 30.56, 30.47, 30.44, 27.40, 27.28, 27.13, 23.73 (C₈, 12 CH₂), 20.16 (C_{qt-but}), 14.49, 14.47 (2 CH₃).

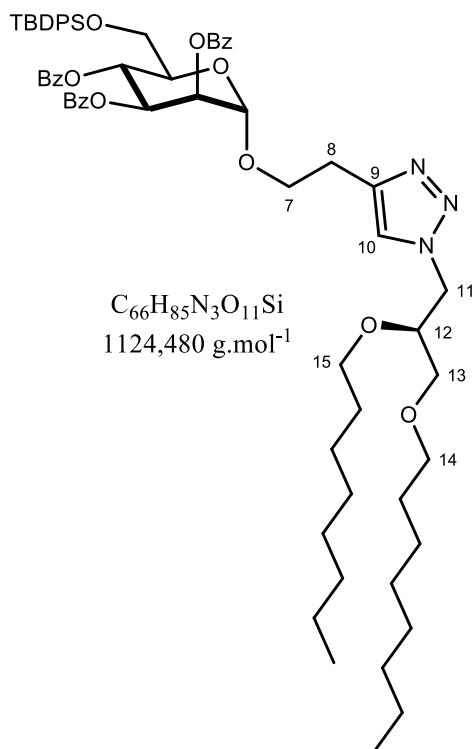
IR (ν , cm⁻¹): 3392 (O-H), 2926, 2855 (C-H), 1110-1045 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{45}H_{73}N_3NaO_8Si$ $[M+Na]^+$: 834.5059. Found: 834.5056.

Rf: 0.53 (DCM/MeOH, 9:1).

$[\alpha]_D$: +8.53° (c=1, MeOH).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (218**)**



To a stirred solution of **217** (1.227 g, 1.511 mmol) in pyridine (29 mL) were added BzCl (1.40 mL, 12.088 mmol, 8 equiv.) and DMAP (19 mg, 0.159 mmol, 0.1 equiv.). After 24h., the reaction was quenched with MeOH and the mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved with EtOAc (100mL), washed with a 1M solution of HCl (40 mL), with a saturated solution of NaHCO₃ (40 mL) and with brine (40mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100 % Petroleum Ether to 4:1, Petroleum Ether/EtOAc) to give the desired product (1.591 g, 1.415 mmol, 94%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.66 (s, 1H, H₁₀), 7.61 – 7.48 (m, 7H, CH_{Ph}), 7.46 – 7.21 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_{Ph}), 6.23 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₄), 5.83 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H, H₃), 5.71 – 5.68 (m, 1H, H₂), 5.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 4.64 (dd, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H, H_{11a}), 4.46 (dd, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1H, H_{11b}), 4.18 – 4.07 (m, 2H, H₅, H_{7a}), 3.94 – 3.79 (m, 4H, H₆, H_{7b}, H₁₂), 3.57 – 3.50 (m, 1H, H_{15a}), 3.49 – 3.42 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 3.41 – 3.32 (m, 1H, H_{15b}), 3.26 – 3.12 (m, 2H, H₈), 1.63 – 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.52 – 1.42 (m, 2H, CH₂), 1.36 – 1.16 (m, 20H, CH₂), 1.06 (s, 9H, CH_{3t-but}), 0.93 – 0.76 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.74, 165.67, 165.32 (3 C=O), 144.07 (C₉), 135.72, 135.54, 133.54, 133.26, 133.19, 132.95, 132.88, 130.02, 129.82, 129.78, 129.68, 129.63, 129.45, 129.24, 129.18, 128.60, 128.46, 128.34, 127.67, 127.61 (25 CH_{Ph}, 5 C_q), 123.82 (C₁₀), 97.58 (C₁), 77.44 (C₁₂), 71.98 (C₁₃ or C₁₄), 71.60 (C₅), 70.86, 70.81 (C₂, C₃), 70.76 (C₁₅), 69.89

(**C**₁₃ or **C**₁₄), 66.98 (**C**₇), 66.50 (**C**₄), 62.41 (**C**₆), 51.79 (**C**₁₁), 31.89, 31.87, 29.92, 29.65, 29.50, 29.42, 29.32, 26.71, 26.15, 26.05, 22.71, 22.70 (**C**₈, 12 **CH**₂), 19.27 (**C**_q_{t-but}), 14.16 (2 **CH**₃).

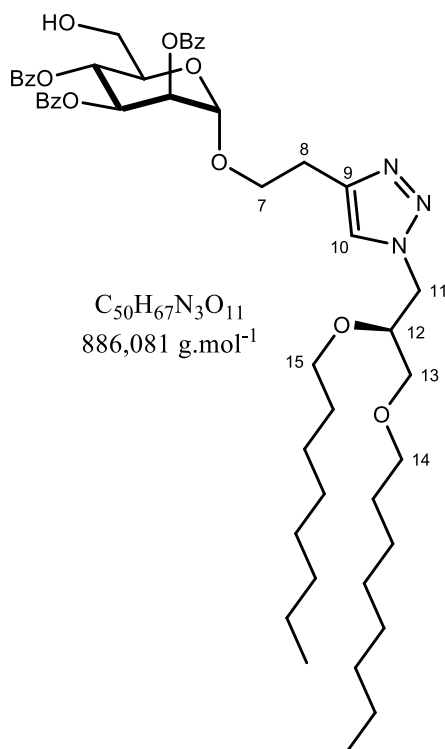
IR (ν , cm⁻¹): 2928, 2855 (C-H), 1728 (C=O), 1259-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₆₆H₈₅N₃NaO₁₁Si [M+Na]⁺: 1146.5846. Found: 1146.5844.

R_f: 0.65 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: -97.13° (c=0.5, CHCl₃).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-mannopyranoside (219)



To a stirred solution of **218** (1.614 g, 1.435 mmol) in THF (15.75 mL) were added 1M TBAF in THF (5.75 mL, 5.75 mmol, 4 equiv.) and acetic acid (0.29 mL, 5% volume of TBAF). The reaction was stirred for 48 h and then the mixture was evaporated under vacuum. The residue was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3 to 1:1) to give the desired product (742 mg, 0.837 mmol, 58%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Bz}), 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Bz}), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Bz}), 7.63 – 7.57 (m, 2H, CH_{Bz}), 7.55 – 7.44 (m, 3H, H₁₀, CH_{Bz}), 7.43 – 7.35 (m, 3H, CH_{Bz}), 7.28 – 7.22 (m, 2H, CH_{Bz}), 5.92 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H, H₃), 5.84 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H₄), 5.67 – 5.62 (m, 1H, H₂), 5.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 4.61 (dd, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H, H_{11a}), 4.43 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H, H_{11b}), 4.15 (dt, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 1H, H_{7a}), 4.07 – 3.96 (m, 1H, H₅), 3.91 – 3.80 (m, 3H, H_{6a}, H_{7b}, H₁₂), 3.76 (dd, *J* = 12.7, 4.2 Hz, 1H, H_{6a}), 3.54 (dt, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H, H_{15a}), 3.49 – 3.40 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 3.36 (dt, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H_{15b}), 3.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 1.63 – 1.41 (m, 4H, CH₂), 1.38 – 1.16 (m, 20H, CH₂), 0.93 – 0.76 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.45, 165.60, 165.57 (3 C=O), 143.97 (C₉), 133.68, 133.63, 133.27, 129.99, 129.96, 129.76, 129.33, 129.20, 128.89, 128.70, 128.56, 128.37 (15 CH_{Bz}, 3 Cq_{Bz}), 123.54 (C₁₀), 97.74 (C₁), 77.48 (C₁₂), 71.98 (C₁₃ or C₁₄), 71.23 (C₅), 70.75 (C₁₅), 70.70 (C₂), 69.84 (C₁₃ or C₁₄), 69.82 (C₃), 67.44 (C₇), 67.31 (C₄), 61.45 (C₆), 51.70 (C₁₁), 31.90, 29.95, 29.67, 29.50, 29.43, 29.33, 26.30, 26.17, 26.08, 22.72 (C₈, 12 CH₂), 14.17 (2 CH₃).

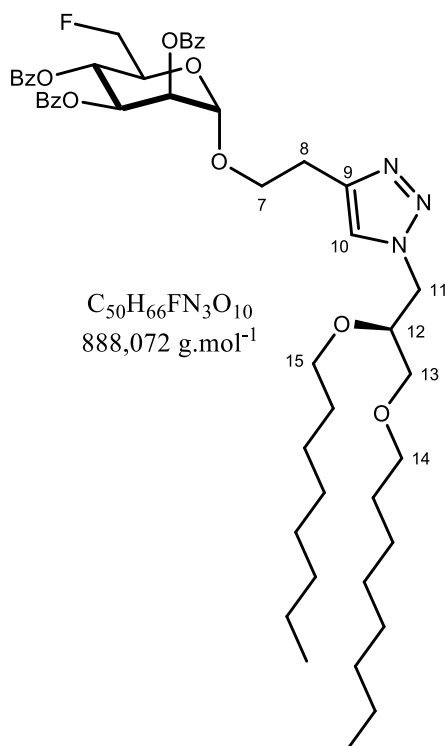
IR (ν , cm⁻¹): 2925, 2855 (C-H), 1721 (C=O), 1269-1025 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₅₀H₆₇N₃NaO₁₁ [M+Na]⁺: 908.4668. Found: 908.4665.

Rf: 0.18 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: -98.53° (c=1, CHCl₃).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (220)



To a solution of **219** (178 mg, 0.201 mmol) in diglyme (2.5 mL) at -40 °C was added dropwise DAST (0.06 mL, 0.482 mmol, 2.4 equiv.). The reaction was stirred during 4 h at room temperature under an argon atmosphere and then quenched with MeOH. The mixture was evaporated under vacuum, then co-evaporated with H₂O to remove the diglyme and purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3 to 65:35) to give the desired product (86 mg, 0.097 mmol, 43%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.65 – 7.58 (m, 2H, H₁₀, CH_{Ph}), 7.56 – 7.36 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.32 – 7.22 (m, 2H, CH_{Ph}), 5.95 – 5.82 (m, 2H, H₃, H₄), 5.68 – 5.59 (m, 1H, H₂), 5.13 (s, 1H, H₁), 4.61 (dd, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H, H_{11a}), 4.60 (dd, *J* = 47.2, 3.3 Hz, 2H, H₆), 4.42 (dd, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1H, H_{11b}), 4.28 – 4.11 (m, 2H, H₅, H_{7a}), 3.91 – 3.78 (m, 2H, H_{7b}, H₁₂), 3.53 (dt, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H, H_{15a}), 3.49 – 3.40 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 3.36 (dt, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1H, H_{15b}), 3.19 – 3.11 (m, 2H, H₈), 1.61 – 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.52 – 1.43 (m, 2H, CH₂), 1.37 – 1.17 (m, 20H, CH₂), 0.90 – 0.82 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.64, 165.58, 165.56 (3 C=O), 143.95 (C₉), 133.68, 133.64, 133.34, 130.05, 129.94, 129.85, 129.35, 129.17, 129.04, 128.75, 128.61, 128.43 (15 CH_{Bz}, 3 C_{qBz}), 123.50 (C₁₀), 97.71 (C₁), 81.68 (d, *J* = 175.3 Hz, C₆), 77.52 (C₁₂), 72.04 (C₁₃ or C₁₄), 70.81 (C₁₅), 70.53 (C₂), 70.06 (C₃), 69.92 (C₁₃ or C₁₄), 69.91 (d, *J* = 19.0 Hz, C₅), 67.58 (C₇), 66.29 (d, *J* = 6.7 Hz, C₄), 51.74 (C₈), 31.95, 31.93, 30.01, 29.73, 29.56, 29.48, 29.38, 26.39, 26.22, 26.13, 22.77 (C₈, 12 CH₂), 14.21 (2 CH₃).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -232.21 (s).

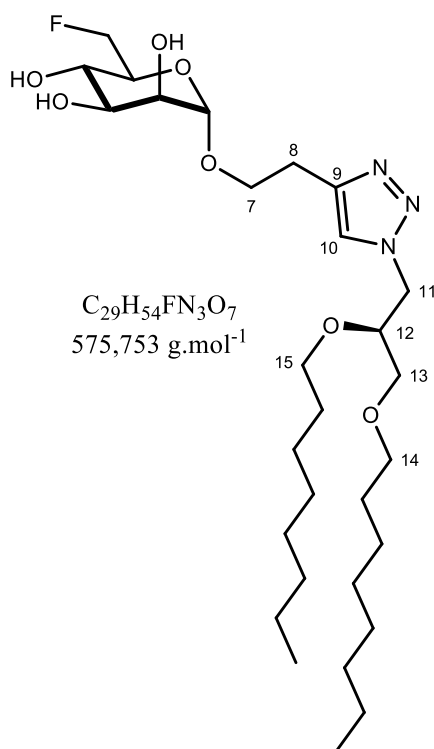
IR (ν , cm^{-1}): 2926, 2855 (C-H), 1727 (C=O), 1276-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{FN}_3\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 910.4624. Found: 910.4611.

R_f: 0.37 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

$[\alpha]_{\text{D}}$: -78.83° ($c=0.3$, CHCl_3).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-deoxy-6-fluoro- α -D-mannopyranoside (221)



To a stirred solution of **220** (42 mg, 0.047 mmol) in MeOH (2 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.2 mL). After 3 h., the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtrated, evaporated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 9:1) to give the desired product (19 mg, 0.033 mmol, 70%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.77 (s, 1H, **H**₁₀), 4.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.59 (dd, J = 47.9, 3.2 Hz, 2H, **H**₆), 4.58 (dd, J = 14.1, 3.7 Hz, 1H, **H**_{11a}), 4.43 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H, **H**_{11b}), 3.96 (dt, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.88 – 3.82 (m, 1H, **H**₁₂), 3.81 – 3.79 (m, 1H, **H**₂), 3.73 (dt, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H, **H**_{7b}), 3.68 – 3.64 (m, 2H, **H**₃, **H**₄), 3.63 – 3.53 (m, 2H, **H**₅, **H**_{15a}), 3.52 – 3.45 (m, 4H, **H**₁₃, **H**₁₄), 3.37 – 3.29 (m, 1H, **H**_{15b}), 3.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H, **H**₈), 1.60 (p, J = 6.6 Hz, 2H, **CH**₂), 1.46 (p, J = 6.8 Hz, 2H, **CH**₂), 1.38 – 1.22 (m, 20H, **CH**₂), 0.92 (t, J = 6.7 Hz, 6H, **CH**₃).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 145.77 (**C**₉), 125.12 (**C**₁₀), 101.83 (**C**₁), 83.66 (d, J = 171.1 Hz, **C**₆), 78.65 (**C**₁₂), 73.49 (d, J = 17.8 Hz, **C**₅), 72.75 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 72.57 (**C**₃), 71.92 (**C**₂), 71.48 (**C**₁₅), 71.05 (**C**₁₃ or **C**₁₄), 67.72 (**C**₇), 67.38 (d, J = 7.2 Hz, **C**₄), 52.66 (**C**₁₁), 33.02, 30.95, 30.74, 30.56, 30.48, 30.44, 27.28, 27.14, 27.05, 23.73 (**C**₈, 12 **CH**₂), 14.45 (2 **CH**₃).

^{19}F NMR (376 MHz, Methanol- d_4) δ -234.29 (s).

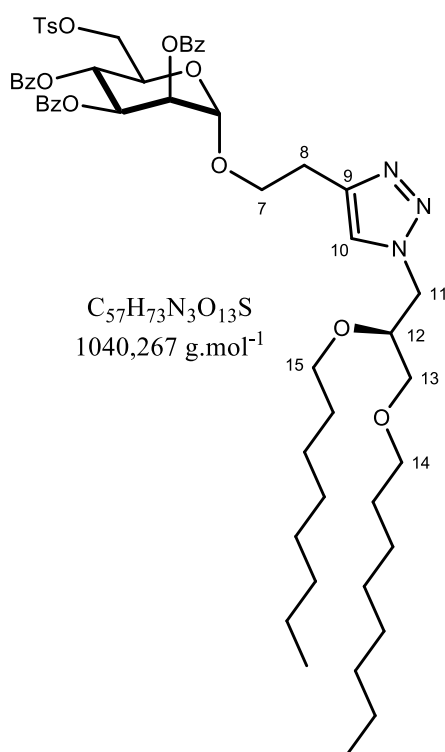
IR (ν , cm^{-1}): 3382 (O-H), 2924, 2855 (C-H), 1129-1002 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{29}H_{54}FN_3NaO_7$ [$M+Na$]⁺: 598.3838. Found: 598.3842.

Rf: 0.46 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +10.53° (c=1, MeOH).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-tosyl- α -D-mannopyranoside (222**)**



To a stirred solution of **219** (662 mg, 0.747 mmol) in pyridine (5 mL) were added TsCl (427 mg, 2.241 mmol, 3 equiv) and NEt₃ (0.30 mL, 2.241 mmol, 3 equiv.), the mixture took a burgundy color. The mixture was quenched after 14 h. with MeOH and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 75:25 to 65:35) to give the desired product (574 mg, 0.552 mmol, 74%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.64 – 7.58 (m, 2H, H₁₀, CH_{Ph}), 7.56 – 7.34 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.29 – 7.22 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ph}), 5.84 – 5.74 (m, 2H, H₃, H₄), 5.58 (s app, 1H, H₂), 5.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 4.61 (dd, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H, H_{11a}), 4.42 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H, H_{11b}), 4.32 – 4.16 (m, 3H, H₅, H₆), 4.15 – 4.04 (m, 1H, H_{7a}), 3.89 – 3.75 (m, 2H, H_{7b}, H₁₂), 3.53 (dt, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H, H_{15a}), 3.48 – 3.40 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 3.36 (dt, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H_{15b}), 3.19 – 3.06 (m, 2H, H₈), 2.32 (s, 3H, CH_{3OTs}), 1.63 – 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.53 – 1.43 (m, 2H, CH₂), 1.36 – 1.18 (m, 20H, CH₂), 0.91 – 0.79 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.51, 165.48, 165.37 (3 C=O), 144.87 (C_{qOTs}), 143.89 (C₉), 133.67, 133.59, 133.32, 132.66, 130.04, 129.87, 129.81, 129.28, 129.08, 128.90, 128.75, 128.53, 128.40, 128.13 (19 CH_{Ph}, 3 C_{qBz}, C_{qOTs}), 123.51 (C₁₀), 97.51 (C₁), 77.48 (C₁₂), 72.00 (C₁₃ or C₁₄), 70.78 (C₁₅), 70.41 (C₂), 69.96 (C₃), 69.94 (C₁₃ or C₁₄), 68.97 (C₅), 68.26 (C₆), 67.54

(**C**₇), 66.73 (**C**₄), 51.70 (**C**₁₁), 31.93, 31.91, 29.98, 29.71, 29.54, 29.46, 29.36, 26.34, 26.20, 26.10, 22.74 (**C**₈, 12 **CH**₂), 21.67 (**CH**₃OTs), 14.19 (2 **CH**₃).

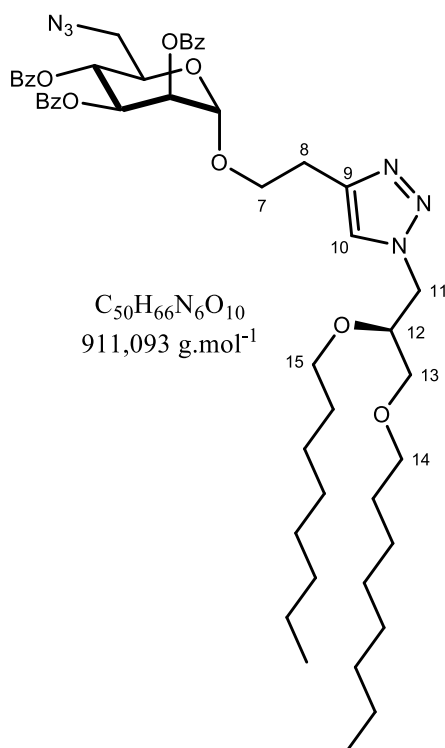
IR (ν , cm⁻¹): 2925, 2855 (C-H), 1728 (C=O), 1276-1001 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₅₇H₇₃N₃NaO₁₃S [M+Na]⁺: 1062.4756. Found: 1062.4762.

R_f: 0.44 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: -50.23° (c=1, CHCl₃).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-azido-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (223**)**



To a solution of **222** (564 mg, 0.542 mmol) in DMF (6.8 mL) was added NaN_3 (176 mg, 2.711 mmol, 5 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C during 16 h, then 50 mL of water was added. The extraction was realized with 100 mL of EtOAc and the organic layer was washed with brine (5*30 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 75:25 to 7:3) to give the desired product (377 mg, 0.414 mmol, 76%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 2H, CH_{Bz}), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{Bz}), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{Bz}), 7.65 – 7.58 (m, 2H, H_{10} , CH_{Bz}), 7.56 – 7.47 (m, 3H, CH_{Bz}), 7.46 – 7.35 (m, 3H, CH_{Bz}), 7.29 – 7.23 (m, 2H, CH_{Bz}), 5.90 – 5.81 (m, 2H, H_3 , H_4), 5.66 – 5.60 (m, 1H, H_2), 5.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_1), 4.61 (dd, J = 14.1, 3.9 Hz, 1H, H_{11a}), 4.42 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H, H_{11b}), 4.23 – 4.13 (m, 2H, H_5 , H_{7a}), 3.92 – 3.79 (m, 2H, H_{7b} , H_{12}), 3.53 (dt, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H, H_{15a}), 3.51 – 3.40 (m, 6H, H_6 , H_{13} , H_{14}), 3.35 (dt, J = 9.3, 6.7 Hz, 1H, H_{15b}), 3.20 – 3.12 (m, 2H, H_8), 1.61 – 1.53 (m, 2H, CH_2), 1.52 – 1.44 (m, 2H, CH_2), 1.37 – 1.17 (m, 20H, CH_2), 0.90 – 0.82 (m, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.67, 165.61, 165.58 (3 $\text{C}=\text{O}$), 143.94 (C_9), 133.72, 133.71, 133.35, 130.06, 129.97, 129.86, 129.37, 129.18, 128.97, 128.78, 128.64, 128.45 (15 CH_{Bz} , 3 Cq_{Bz}), 123.50 (C_9), 97.66 (C_1), 77.55 (C_{12}), 72.06 (C_{13} or C_{14}), 70.83 (C_{15}), 70.57, 70.51 (C_2 , C_5), 69.95 (C_{13} or C_{14}), 69.89 (C_3), 67.78 (C_4), 67.64 (C_7), 51.76 (C_{11}), 51.31 (C_6), 31.97, 31.96, 30.02, 29.75, 29.58, 29.50, 29.40, 26.43, 26.24, 26.15, 22.79 (C_8 , 12 CH_2), 14.23 (2 CH_3).

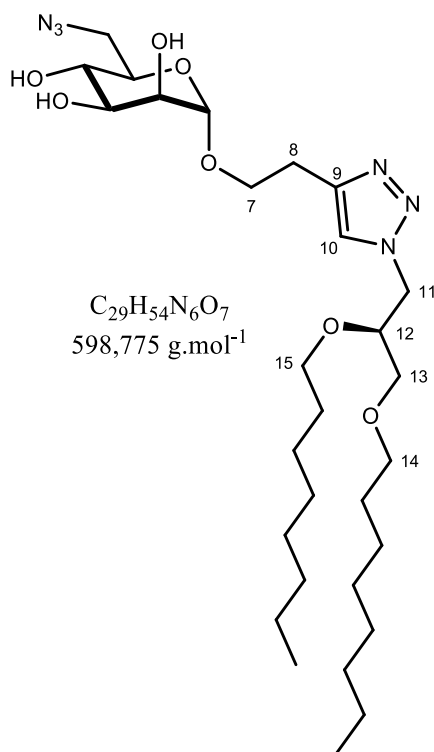
IR (ν , cm^{-1}): 2925, 2855 (C-H), 2100 (N_3), 1727 (C=O), 1259-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 933.4733. Found: 933.4722.

Rf: 0.39 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

$[\alpha]_D$: -27.07° ($c=1$, CHCl_3).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-azido-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (224**)**



To a stirred solution of **223** (360 mg, 0.395 mmol) in MeOH (5 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.5 mL). After 2.h , the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated, evaporated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100 % DCM to 9:1 DCM/MeOH) to give the desired product (208 mg, 0.347 mmol, 88%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.79 (s, 1H, **H**₁₀), 4.80 (s, 1H, **H**₁), 4.59 (dd, *J* = 14.1, 3.7 Hz, 1H, **H**_{11a}), 4.44 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H, **H**_{11b}), 4.00 (dt, *J* = 9.7, 6.7 Hz, 1H, **H**₇), 3.89 – 3.83 (m, 1H, **H**₁₂), 3.83 – 3.80 (m, 1H, **H**₂), 3.76 (dt, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H, **H**₁), 3.67 – 3.30 (m, 11H, **H**₃, **H**₄, **H**₅, **H**₆, **H**₁₃, **H**₁₄, **H**₁₅), 3.04 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, **H**₈), 1.61 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, **CH**₂), 1.52 – 1.43 (m, 2H, **CH**₂), 1.43 – 1.21 (m, 20H, **CH**₂), 0.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 145.77 (**C**₉), 125.08 (**C**₁₀), 101.77 (**C**₁), 78.67 (**C**₁₂), 73.99 (**C**₅), 72.75, 72.38, 71.97, 71.49, 71.05, 69.41 (**C**₂, **C**₃, **C**₄, **C**₁₃, **C**₁₄, **C**₁₅), 67.82 (**C**₇), 52.91 (**C**₆), 52.68 (**C**₁₁), 33.02, 30.95, 30.74, 30.56, 30.49, 30.45, 27.28, 27.14, 27.09, 23.73 (**C**₈, 12 **CH**₂), 14.44 (2 **CH**₃).

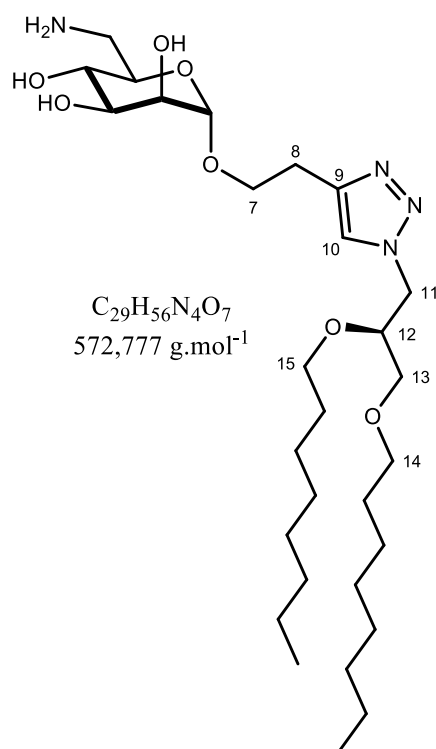
IR (v, cm⁻¹): 3355 (O-H), 2923, 2855 (C-H), 2096 (N₃), 1086-1047 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₅₄N₆NaO₇ [M+Na]⁺: 621.3946. Found: 621.3945.

Rf: 0.57 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: -10.06° (c=0.5, MeOH).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-amino-6-deoxy- α -D-mannopyranoside (225**)**



To a stirred solution of **224** (203 mg, 0.339 mmol) in degassed MeOH (4 mL) was added Pd(OH)₂ (20 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 2 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (190 mg, 0.332 mmol, 98%) as a white foam.

¹H NMR (250 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.80 (s, 1H, **H**₁₀), 4.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.60 (dd, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 1H, **H**_{11a}), 4.45 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H, **H**_{11b}), 4.02 (dt, *J* = 9.6, 6.7 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.92 – 3.83 (m, 1H, **H**₁₂), 3.80 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.77 – 3.46 (m, 8H, **H**₃, **H**₄, **H**_{7b}, **H**_{13a}, **H**₁₄, **H**₁₅), 3.41 – 3.30 (m, 2H, **H**₅, **H**_{13b}), 3.06 – 2.96 (m, 3H, **H**_{6a}, **H**₈), 2.80 (dd, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 1H, **H**_{6b}), 1.70 – 1.55 (m, 2H, **CH**₂), 1.53 – 1.22 (m, 22H, **CH**₂), 0.99 – 0.86 (m, 6H, **CH**₃).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 145.78 (**C**₉), 125.17 (**C**₁₀), 101.66 (**C**₁), 78.64 (**C**₁₂), 74.24 (**C**₅), 72.74, 72.45, 72.07, 71.46, 71.05, 69.84 (**C**₂, **C**₃, **C**₄, **C**₁₃, **C**₁₄, **C**₁₅), 67.42 (**C**₇), 52.64 (**C**₁₁), 43.56 (**C**₆), 33.02, 30.95, 30.74, 30.56, 30.45, 27.28, 27.14, 27.02, 23.74 (**C**₈, 12 **CH**₂), 14.47 (2 **CH**₃).

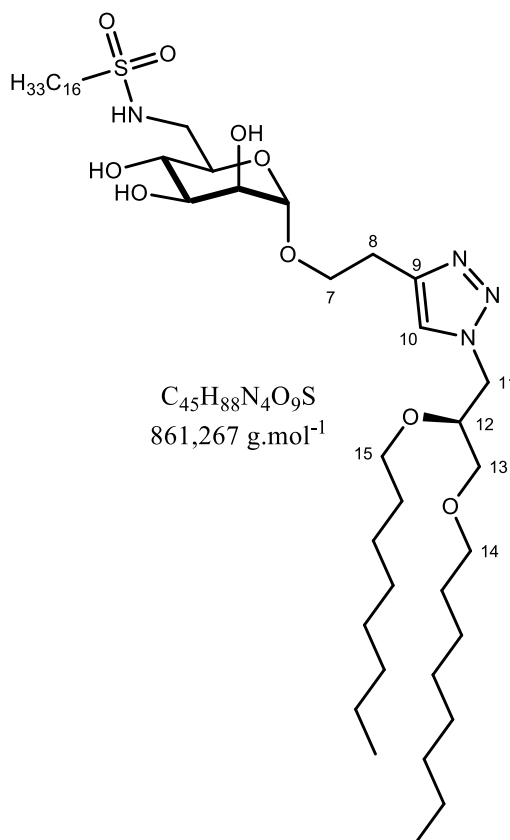
IR (v, cm⁻¹): 3355 (O-H), 2923, 2854 (C-H), 1086-1046 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₅₇N₄O₇ [M+H]⁺: 573.4222. Found: 573.4206.

Rf: 0.28 (DCM/MeOH, 8:2).

[α]_D: +30.06° (c=0.5, MeOH).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-deoxy-6-(hexadecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (226**)**



To a cool solution of **225** (86 mg, 0.150 mmol) in dry DMF (1.8 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt_3 (0.06 mL, 0.450 mmol, 3 equiv). Then, hexadecylsulfonyl chloride (146 mg, 0.450 mmol, 3 equiv) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH 95:5) to give the desired product (68 mg, 0.079 mmol, 52%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.82 (s, 1H, H_{10}), 4.79 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_1), 4.59 (dd, $J = 14.1, 3.9$ Hz, 1H, H_{11}), 4.46 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H, H_{11}), 4.04 (dt, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.88 (dq, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H, H_{12}), 3.82 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H, H_2), 3.74 (dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.66 (dd, $J = 9.3, 3.4$ Hz, 1H, H_3), 3.62 – 3.54 (m, 2H, $\text{H}_4, \text{H}_{13a}$), 3.54 – 3.44 (m, 6H, $\text{H}_5, \text{H}_{6a}, \text{H}_{14}, \text{H}_{15}$), 3.40 – 3.32 (m, 1H, H_{13b}), 3.23 (dd, $J = 13.7, 7.0$ Hz, 1H, H_{6b}), 3.14 – 3.08 (m, 2H, SCH_2), 3.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_8), 1.82 (p, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 2H, SCH_2CH_2), 1.62 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 1.53 – 1.44 (m, 2H, CH_2), 1.44 – 1.22 (m, 46H, CH_2), 0.94 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 145.73 (C_9), 125.07 (C_{10}), 101.56 (C_1), 78.63 (C_{12}), 73.41 (C_5), 72.73, 72.32, 71.98, 71.48, 71.14, 69.45 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}$), 67.55 (C_7), 53.25 (SCH_2), 52.62 (C_{11}), 45.05 (C_6), 33.08, 33.04, 30.97, 30.82, 30.81, 30.79, 30.76, 30.74, 30.59,

30.58, 30.51, 30.49, 30.48, 30.37, 29.46, 27.29, 27.14, 27.06, 24.77, 23.74 (**C**₈, 26 **CH**₂), 14.54, 14.52 (3 **CH**₃).

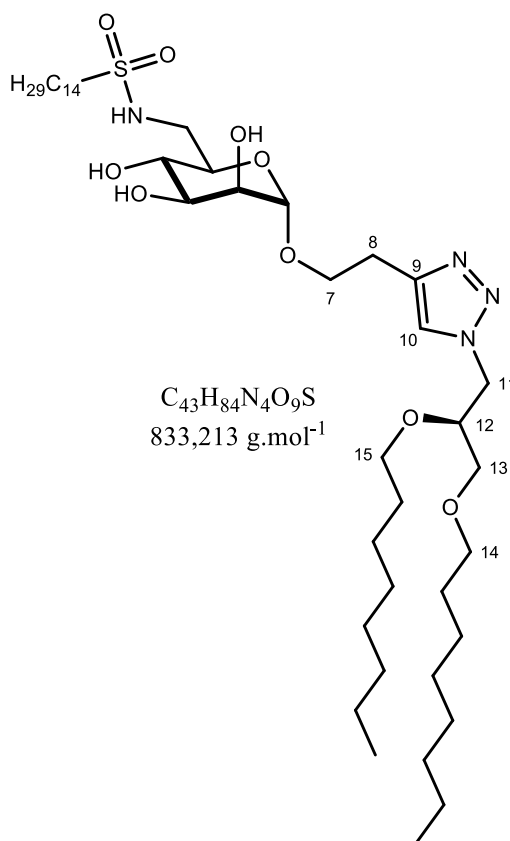
IR (ν , cm⁻¹): 3288 (O-H), 2921, 2852 (C-H), 1131-1045 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₄₅H₈₈N₄NaO₉S [M+Na]⁺: 883.6164. Found: 883.6166.

Rf: 0.52 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +69.13° (c=0.5, MeOH).

[1-[(2S)-2,3-Dioctoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-deoxy-6-(tetradecylsulfonylamido)- α -D-mannopyranoside (227**)**



To a cool solution of **225** (90 mg, 0.157 mmol) in dry DMF (1.8 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt_3 (0.07 mL, 0.471 mmol, 3 equiv). Then, tetradecylsulfonyl chloride (140 mg, 0.471 mmol, 3 equiv) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH 95:5) to give the desired product (57 mg, 0.068 mmol, 43%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.82 (s, 1H, **H**₁₀), 4.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.59 (dd, J = 14.1, 3.9 Hz, 1H, **H**₁₁), 4.46 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H, **H**₁₁), 4.04 (dt, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.88 (dq, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H, **H**₁₂), 3.82 (dd, J = 3.2, 1.7 Hz, 1H, **H**₂), 3.74 (dt, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H, **H**_{7b}), 3.66 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 1H, **H**₃), 3.62 – 3.54 (m, 2H, **H**₄, **H**_{13a}), 3.54 – 3.44 (m, 6H, **H**₅, **H**_{6a}, **H**₁₄, **H**₁₅), 3.40 – 3.32 (m, 1H, **H**_{13b}), 3.23 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.14 – 3.08 (m, 2H, SCH_2), 3.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H, **H**₈), 1.82 (p, J = 7.8, 7.3 Hz, 2H, SCH_2CH_2), 1.62 (p, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 1.53 – 1.44 (m, 2H, CH_2), 1.44 – 1.22 (m, 42H, CH_2), 0.94 (t, J = 6.7 Hz, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 145.73 (**C**₉), 125.07 (**C**₁₀), 101.56 (**C**₁), 78.63 (**C**₁₂), 73.41 (**C**₅), 72.73, 72.32, 71.98, 71.48, 71.14, 69.45 (**C**₂, **C**₃, **C**₄, **C**₁₃, **C**₁₄, **C**₁₅), 67.55 (**C**₇), 53.25 (SCH_2), 52.62 (**C**₁₁), 45.05 (**C**₆), 33.08, 33.04, 30.97, 30.82, 30.81, 30.79, 30.76, 30.74, 30.59,

30.58, 30.51, 30.49, 30.48, 30.37, 29.46, 27.29, 27.14, 27.06, 24.77, 23.74 (**C**₈, 24 **CH**₂), 14.54, 14.52 (3 **CH**₃).

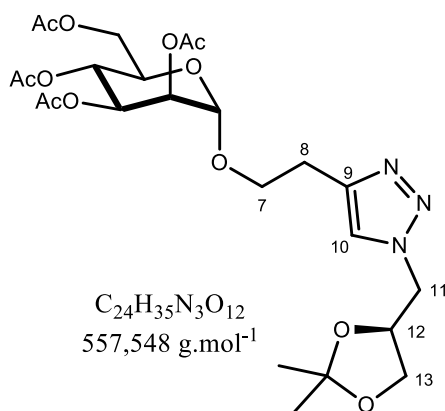
IR (ν , cm⁻¹): 3301 (O-H), 2921, 2852 (C-H), 1131-1045 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₄₃H₈₄N₄NaO₉S [M+Na]⁺: 855.5851. Found: 855.5851.

Rf: 0.52 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +74.53° (c=1, MeOH).

[1-[[*(4S)*-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]triazol-4-yl]ethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (228**)**



To a stirred solution of **198** (1.34 g, 3.369 mmol) and **200** (528 mg, 3.359 mmol) in a mixture DMSO/H₂O (3:1, 38.8 mL/13 mL) was added CuSO₄ (225 mg, 1.411 mmol, 0.42 equiv.) and sodium ascorbate (559 mg, 2.822 mmol, 0.84 equiv.). After 7 h., the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (100 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2*100 mL). The organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/AcOEt, 1:1 to 1:4) to give the desired compound (1.594 g, 2.859 mmol, 85%) as a colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.51 (s, 1H, **H**₁₀), 5.26 – 5.17 (m, 2H, **H**₃, **H**₄), 5.14 (dt, *J* = 3.1, 1.4 Hz, 1H, **H**₂), 4.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**₁), 4.53 – 4.31 (m, 3H, **H**₁₁, **H**₁₂), 4.19 (dd, *J* = 12.3, 5.2 Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.10 – 4.01 (m, 2H, **H**_{6b}, **H**_{13a}), 4.00 – 3.89 (m, 1H, **H**_{7a}), 3.84 – 3.75 (m, 1H, **H**₅), 3.75 – 3.58 (m, 2H, **H**_{7b}, **H**_{13b}), 2.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, **H**₈), 2.08 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 2.03 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.98 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.93 (s, 3H, **CH**_{3OAc}), 1.32 (s, 3H, **CH**₃), 1.28 (s, 3H, **CH**_{3OAc}).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.59, 170.00, 169.90, 169.61 (4 **C=O**), 144.19 (**C**₉), 123.22 (**C**₁₀), 110.13 (**C**_q), 97.47 (**C**₁), 74.11 (**C**₁₂), 69.49 (**C**₂), 69.04 (**C**₃), 68.68 (**C**₅), 67.04 (**C**₇), 66.59 (**C**₁₃), 65.99 (**C**₄), 62.32 (**C**₆), 52.26 (**C**₁₁), 26.64 (**CH**₃), 26.13 (**C**₈), 25.21 (**CH**₃), 20.84, 20.71, 20.65 (4 **OCOCH**₃).

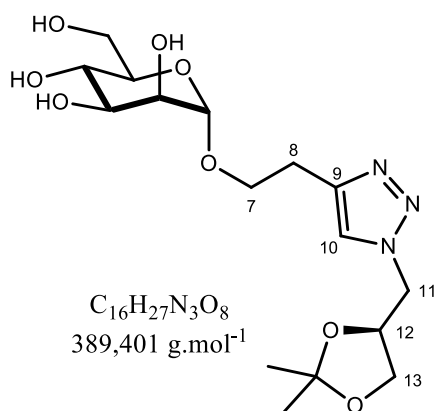
IR (ν , cm⁻¹): 2937 (C-H), 1741, (C=O), 1215-1043 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₃₅N₃NaO₁₂ [**M**+Na]⁺: 580.2113. Found: 580.2119.

Rf: 0.27 (Petroleum Ether/EtOAc, 3:7).

[α]_D: +18.76° (*c*=1, CHCl₃).

[1-[[[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]triazol-4-yl]ethyl α-D-mannopyranoside (229)



To a stirred solution of **228** (1.580 g, 2.834 mmol) in MeOH (36 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (1.5 mL). After 2 h., the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (906 mg, 2.413 mmol, 85%) as a white foam.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.83 (s, 1H, **H**₁₀), 4.78 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, **H**₁), 4.64 – 4.44 (m, 3H, **H**₁₁, **H**₁₂), 4.13 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H, **H**_{13a}), 3.99 (dt, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 1H, **H**_{7a}), 3.84 – 3.77 (m, 3H, **H**₂, **H**_{6a}, **H**_{13b}), 3.75 – 3.57 (m, 4H, **H**₃, **H**₄, **H**_{6b}, **H**_{7b}), 3.42 – 3.35 (m, 1H, **H**₅), 3.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, **H**₈), 1.36 (s, 3H, **CH**₃), 1.33 (s, 3H, **CH**₃).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 146.05 (**C**₉), 125.17 (**C**₁₀), 111.23 (**C**_q), 101.61 (**C**₁), 75.54 (**C**₁₂), 74.76 (**C**₅), 72.60 (**C**₃), 72.10 (**C**₂), 68.56 (**C**₄), 67.46, 67.39 (**C**₇, **C**₁₁), 62.91 (**C**₆), 53.40 (**C**₁₁), 27.01, 26.98 (**CH**₃, **C**₈), 25.40 (**CH**₃).

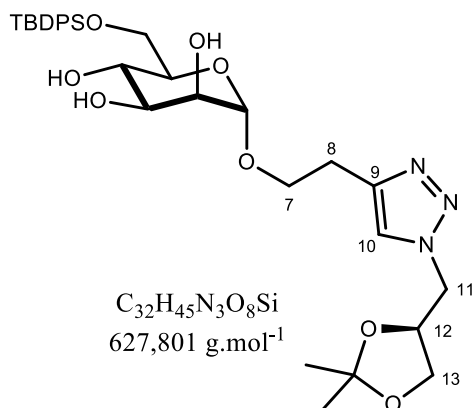
IR (ν , cm^{-1}): 3415 (O-H), 2920 (C-H), 1220-977 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{16}H_{27}N_3NaO_8$ [$M+Na$]⁺: 412.1690. Found: 412.1693.

R_f: 0.37 (DCM/MeOH, 4:1).

$[\alpha]_D$: -4.86° ($c=1$, MeOH).

[1-[[[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]triazol-4-yl]ethyl 6-O-tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (230)



To a stirred solution of **229** (894 mg, 2.356 mmol) in dry DCM (25.5 mL) with DMF (2 mL), under an argon atmosphere, were added TBDPSCI (0.92 mL, 3.534 mmol, 1.5 equiv.), NEt_3 (0.48 mL, 3.530 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (57 mg, 0.481 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was stirred during 24 h. at r.t. and quenched with MeOH. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100% DCM to 9:1, DCM/MeOH) to give the desired product (948 mg, 1.51 mmol, 64%) as white foam.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.75 – 7.69 (m, 5H, **H**₁₀, **CH**_{Ph}), 7.43 – 7.34 (m, 6H, **CH**_{Ph}), 4.82 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, **H**₁), 4.57 – 4.38 (m, 3H, **H**₁₁, **H**₁₂), 4.12 – 4.06 (m, 1H, **H**_{13a}), 4.05 – 3.96 (m, 2H, **H**_{6a}, **H**_{7a}), 3.85 – 3.79 (m, 2H, **H**₂, **H**_{6b}), 3.78 – 3.70 (m, 2H, **H**_{7b}, **H**_{13b}), 3.69 – 3.64 (m, 1H, **H**₅), 3.60 – 3.54 (m, 2H, **H**₃, **H**₄), 3.04 – 2.97 (m, 2H, **H**₈), 1.32 (s, 3H, **CH**₃), 1.29 (s, 3H, **CH**₃), 1.02 (s, 9H, **CH**_{3t-but}).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 145.99 (**C**₉), 136.79 (4 **CH**_{Ph}), 134.89, 134.87 (2 **C**_q), 130.77, 130.73, 128.73, 128.70 (6 **CH**_{Ph}), 125.04 (**C**₁₀), 111.21 (**C**_q), 101.64 (**C**₁), 75.51, 75.35 (**C**₃, **C**₁₂), 72.83 (**C**₅), 72.01 (**C**₂), 68.78 (**C**₄), 67.45, 67.38 (**C**₇, **C**₁₃), 65.35 (**C**₆), 53.38 (**C**₁₁), 27.35 (**CH**_{3t-but}), 27.11 (**C**₈), 27.02 (**CH**₃), 25.43 (**CH**₃), 20.13 (**C**_q_{t-but}).

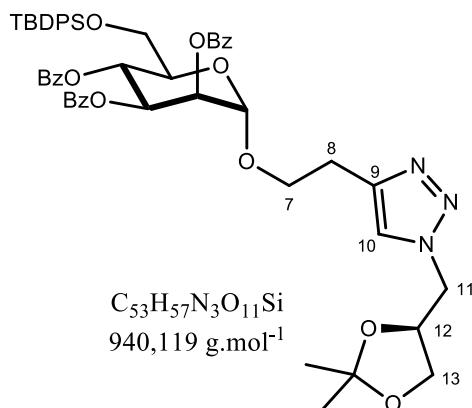
IR (ν , cm^{-1}): 3373 (O-H), 2930 (C-H), 1135-1044 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 650.2868. Found: 650.2870.

R_f: 0.65 (DCM/MeOH, 9:1).

$[\alpha]_D$: -1.33° ($c=1$, MeOH).

[1-[[*(4S)*-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]triazol-4-yl]ethyl 2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (231**)**



To a stirred solution of **230** (738 mg, 1.175 mmol) in pyridine (22.5 mL) were added BzCl (1.1 mL, 9.404 mmol, 8 equiv.) and DMAP (14 mg, 0.117 mmol, 0.1 equiv.). After 48h., the reaction was quenched with MeOH and the mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved with EtOAc (100mL), washed with a 1M solution of HCl (40 mL), with a saturated solution of NaHCO₃ (40 mL) and with brine (40mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100 % Petroleum Ether to 4:1, Petroleum Ether/EtOAc) to give the desired product (789 mg, 0.839 mmol, 71%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.74 – 7.67 (m, 3H, H₁₀, CH_{Ph}), 7.60 – 7.49 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.46 – 7.32 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.31 – 7.24 (m, 5H, CH_{Ph}), 7.16 – 7.10 (m, 2H, CH_{Ph}), 6.19 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₄), 5.81 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H, H₃), 5.67 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H, H₂), 5.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 4.59 – 4.39 (m, 3H, H₁₁, H₁₂), 4.18 – 4.03 (m, 3H, H₅, H_{7a}, H_{13a}), 3.93 – 3.69 (m, 4H, H₆, H_{7b}, H_{13b}), 3.21 – 3.01 (m, 2H, H₈), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.06 (s, 9H, CH_{3t-but}).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.76, 165.67, 165.27 (3 C=O), 144.54 (C₉), 135.74, 135.56, 133.49, 133.23, 133.17, 133.05, 132.94, 130.02, 129.80, 129.75, 129.66, 129.60, 129.55, 129.38, 129.25, 128.60, 128.43, 128.35, 127.67, 127.60 (25 CH_{Ph}, 5 C_q), 123.45 (C₁₀), 110.25 (C_q), 97.54 (C₁), 74.24 (C₁₂), 71.61 (C₅), 70.80, 70.74 (C₂, C₃), 66.89, 66.71, 66.48 (C₄, C₇, C₁₃), 62.46 (C₆), 52.44 (C₁₁), 26.76, 26.69 (CH_{3t-but}, CH₃), 26.36 (C₈), 25.27 (CH₃), 19.25 (C_qt-but).

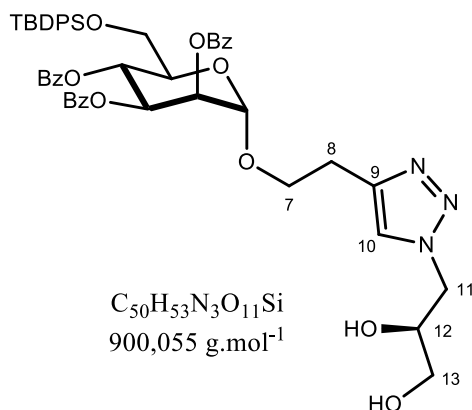
IR (ν , cm⁻¹): 2931 (C-H), 1727 (C=O), 1258-1000 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₃H₅₇N₃NaO₁₁Si [M+Na]⁺: 962.3655. Found: 962.3644.

Rf: 0.53 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: -110.7° (*c*=1, CHCl₃).

[1-[(2S)-2,3-Dihydroxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (232**)**



To a stirred solution of **231** (783 mg, 0.833 mmol) in a mixture MeOH/H₂O (4.6 mL/0.5 mL) was added APTS.H₂O (63 mg, 0.331 mmol, 0.4 equiv). After 26 h., the reaction was quenched with NaHCO₃ to reach pH=7. The mixture was concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum ether/EtOAc, 1:1) to give the desired product (424 mg, 0.471 mmol, 56%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.78 (s, 1H, H₉), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.61 – 7.51 (m, 3H, CH_{Ph}), 7.48 – 7.33 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.32 – 7.23 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.15 – 7.08 (m, 2H, CH_{Ph}), 6.16 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₄), 5.72 – 5.65 (m, 1H, H₃), 5.61 – 5.56 (m, 1H, H₂), 5.07 (s, 1H, H₁), 4.61 – 4.44 (m, 2H, H₁₁), 4.20 – 4.09 (m, 2H, H_{7a}, H₁₂), 4.03 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₅), 3.92 – 3.73 (m, 3H, H₆), 3.60 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H, H_{13a}), 3.49 (dd, *J* = 11.1, 5.9 Hz, 1H, H_{13b}), 3.16 – 2.97 (m, 2H, H₈), 1.05 (s, 9H, CH_{3t-but}).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.60, 166.04, 165.33 (3 C=O), 144.63 (C₁₀), 135.84, 135.65, 133.72, 133.54, 133.38, 133.12, 133.03, 130.14, 129.94, 129.84, 129.75, 129.69, 129.58, 129.25, 129.03, 128.72, 128.56, 128.54, 127.76, 127.68 (25 CH_{Ph}, 5 C_q), 124.28 (C₉), 97.61 (C₁), 71.64 (C₅), 71.26 (C₃), 70.74, 70.66 (C₂, C₁₂), 66.79 (C₇), 66.45 (C₄), 63.79 (C₁₃), 62.48 (C₆), 52.52 (C₁₁), 26.78 (CH_{3t-but}), 26.30 (C₈), 19.35 (C_{qt-but}).

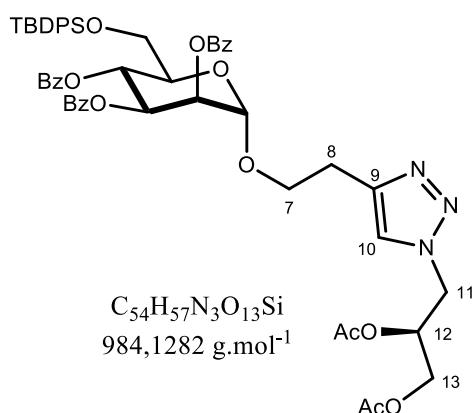
IR (ν , cm⁻¹): 2931, 2888 (C-H), 1729 (C=O), 1251-1025 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₀H₅₃N₃NaO₁₁Si [M+Na]⁺: 922.3342. Found: 922.3339.

Rf: 0.32 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: -94.13° (*c*=0.5, CHCl₃).

[1-[(2S)-2,3-Diacetoxypropyl]triazol-4-yl]ethyl 6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-mannopyranoside (233**)**



To a stirred solution of **232** (419 mg, 0.466 mmol) in pyridine (8 mL) was added Ac₂O (0.13 mL, 1,396 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred for 14 h. and quenched with MeOH. The mixture was concentrated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) to give the desired compound (418 mg, 0.445 mmol, 96%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.68 (s, 1H, H₁₀), 7.60 – 7.50 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.46 – 7.32 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.28 (q, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 5H, CH_{Ph}), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_{Ph}), 6.19 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₄), 5.83 – 5.77 (m, 1H, H₃), 5.70 – 5.65 (m, 1H, H₂), 5.45 (p, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₁₂), 5.13 (s, 1H, H₁), 4.66 (dd, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 2H, H₁₁), 4.34 (ddd, *J* = 12.2, 4.5, 1.4 Hz, 1H, H_{13a}), 4.18 – 3.99 (m, 3H, H₅, H_{7a}, H_{13b}), 3.94 – 3.75 (m, 3H, H₆, H_{7b}), 3.30 – 3.00 (m, 2H, H₈), 2.06 (s, 6H, CH_{3OAc}), 1.06 (s, 9H, CH_{3t-but}).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.34, 169.79, 165.87, 165.68, 165.23 (3 C=O), 144.93 (C₁₀), 135.73, 135.55, 133.49, 133.24, 133.21, 133.04, 132.94, 130.00, 129.78, 129.73, 129.65, 129.59, 129.52, 129.34, 129.22, 128.59, 128.43, 128.37, 127.66, 127.59 (25 CH_{Ph}, 5 C_q), 123.30 (C₉), 97.49 (C₁), 71.67 (C₅), 70.82, 70.71 (C₂, C₃), 69.57 (C₁₂), 66.69 (C₇), 66.41 (C₄), 62.44, 62.32 (C₆, C₁₃), 50.06 (C₁₁), 26.68 (CH_{3t-but}), 26.34 (C₈), 20.77, 20.66 (2 OCOCH₃), 19.25 (C_{qt-but}), 14.23.

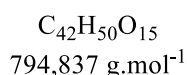
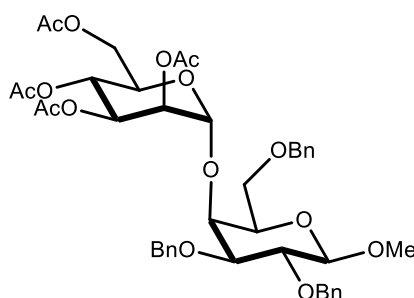
IR (ν , cm⁻¹): 2931 (C-H), 1727 (C=O), 1259-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₄H₅₇N₃NaO₁₃Si [M+Na]⁺: 1006.3553. Found: 1006.3548.

R_f: 0.53 (Petroleum Ether/EtOAc, 1:1).

[α]_D: -56.27° (*c*=0.5, CHCl₃).

Methyl 4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (240**)**



To a solution of **241** (1.274 g, 2.742 mmol) in dry DCM (48 mL) was added **74** (2.824 g, 5.732 mmol, 2 equiv.). The solution was stirred under argon atmosphere at -78 °C with 4 Å molecular sieves. Then was added a solution of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 1M in toluene (1.15 mL, 0.42 mmol, 0.2 equiv./donnor) and the mixture was stirred at r.t. during 20 h. The mixture was quenched with 2 mL of NEt_3 , filtered, evaporated under vacuum and purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 3:1 to 2:1) to give the desired product (1.188 g, 1.495 mmol, 54%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.14 (m, 15H, CH_{Bn}), 5.33 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{Man}}$), 5.28 – 5.18 (m, 2H, $\text{H}_{2\text{Man}}$, $\text{H}_{4\text{Man}}$), 4.95 (s, 1H, $\text{H}_{1\text{Man}}$), 4.86 (d, J = 11.1 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.74 (d, J = 11.1 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.66 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.40 – 4.29 (m, 2H, $\text{H}_{5\text{Man}}$, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{Gal}}$), 4.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{Gal}}$), 4.00 – 3.70 (m, 1H, $\text{H}_{6\text{aMan}}$), 3.64 – 3.54 (m, 3H, $\text{H}_{2\text{Gal}}$, $\text{H}_{6\text{Gal}}$), 3.52 – 3.42 (m, 5H, $\text{CH}_{3\text{OMe}}$, $\text{H}_{5\text{Gal}}$, $\text{H}_{6\text{bMan}}$), 3.35 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{Gal}}$), 2.06 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$), 1.94 (s, 9H, $\text{CH}_{3\text{OAc}}$).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.71, 169.87 (4 $\text{C}=\text{O}$), 138.75, 138.21, 137.89, 128.56, 128.55, 128.47, 128.33, 128.02, 127.95, 127.87, 127.72, 127.63 (15 CH_{Bn} , 3 Cq), 105.23 ($\text{C}_{1\text{Gal}}$), 98.95 ($\text{C}_{1\text{Man}}$), 79.56 ($\text{C}_{3\text{Gal}}$), 79.11 ($\text{C}_{2\text{Gal}}$), 75.07 ($\text{CH}_{2\text{OBn}}$), 75.00 ($\text{C}_{2\text{Gal}}$), 73.41, 73.15 (2 $\text{CH}_{2\text{OBn}}$), 72.58 ($\text{C}_{5\text{Gal}}$), 70.33 ($\text{C}_{2\text{Man}}$), 69.09 ($\text{C}_{3\text{Man}}$), 68.59 ($\text{C}_{5\text{Man}}$), 67.41 ($\text{C}_{6\text{Gal}}$), 66.20 ($\text{C}_{4\text{Man}}$), 61.78 ($\text{C}_{6\text{Man}}$), 57.22 ($\text{CH}_{3\text{OMe}}$), 21.06, 20.86 (4 OCOCH_3).

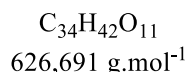
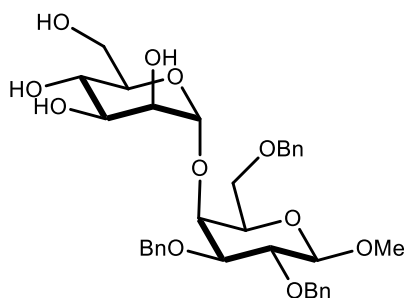
IR (ν , cm^{-1}): 2872 (C-H), 1742 ($\text{C}=\text{O}$), 1219-980 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{NaO}_{15}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 817.3042. Found: 817.3034.

Rf: 0.68 (Petroleum Ether/EtOAc, 2:1).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +58.06° ($c=0.5$, CHCl_3).

**Methyl 4-O-(α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside
(245)**



To a stirred solution of **240** (842 mg, 1.06 mmol) in MeOH (20 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.7 mL). After 3 h., the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H^+), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (660 mg, 1.053 mmol, 99%) as a white foam.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.41 – 7.21 (m, 15H, CH_{Bn}), 4.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{Man}}$), 4.85 – 4.80 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.74 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.67 – 4.51 (m, 3H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{Gal}}$), 4.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{Gal}}$), 4.05 – 3.99 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{Man}}$), 3.97 – 3.93 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{Man}}$), 3.83 – 3.78 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{Man}}$, $\text{H}_{4\text{Man}}$), 3.72 – 3.67 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{Gal}}$), 3.66 – 3.60 (m, 2H, $\text{H}_{6\text{Gal}}$), 3.60 – 3.49 (m, 6H, $\text{CH}_{3\text{OMe}}$, $\text{H}_{2\text{Gal}}$, $\text{H}_{3\text{Gal}}$, $\text{H}_{6\text{aMan}}$), 3.41 (dd, $J = 11.8, 2.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{bMan}}$).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 140.14, 139.90, 139.25 (3 **Cq**), 129.47, 129.27, 129.21, 129.07, 128.96, 128.88, 128.63, 128.52, 128.44 (15 CH_{Bn}), 106.01 (**C**_{1Gal}), 103.22 (**C**_{1Man}), 81.63 (**C**_{3Gal}), 80.51 (**C**_{2Gal}), 76.06 ($\text{CH}_{2\text{OBn}}$), 75.07 (**C**_{4Gal}), 74.50 ($\text{CH}_{2\text{OBn}}$), 74.28, 73.95 (**C**_{5Gal}, **C**_{5Man}), 73.22 ($\text{CH}_{2\text{OBn}}$), 72.47, 72.36 (**C**_{2Man}, **C**_{3Man}), 69.19 (**C**_{6Gal}), 67.71 (**C**_{4Man}), 62.03 (**C**_{6Man}), 57.37 ($\text{CH}_{3\text{OMe}}$).

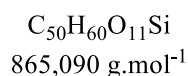
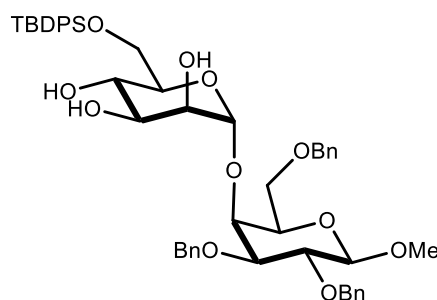
IR (ν , cm^{-1}): 3480 (O-H), 2920, 2872 (C-H), 1219-980 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{NaO}_{11}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 649.2619. Found: 649.2614.

Rf: 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +27.42° ($c=1$, MeOH).

Methyl 4-O-(6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (248)



To a stirred solution of **245** (1.685 g, 2.689 mmol) in dry DCM (29.3 mL), under an argon atmosphere, were added TBDPSCI (1.05 mL, 4.033 mmol, 1.5 equiv.), NEt₃ (0.54 mL, 4.033 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (33 mg, 0.269 mmol, 0.1 equiv.). The reaction was stirred during 23 h. at r.t. and quenched with MeOH. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified over silica gel (100% DCM to 95:5, DCM/MeOH) to give the desired product (1.045 g, 1.208 mmol, 45%) as white foam.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.47 – 7.17 (m, 16H), 7.07 – 6.92 (m, 5H) (25 CH_{Ph}), 5.05 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_{1Man}), 4.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH_{2Bn}), 4.73 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH_{2Bn}), 4.66 – 4.51 (m, 3H, CH_{2Bn}), 4.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH_{2Bn}), 4.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{1Gal}), 4.24 – 4.14 (m, 2H, H_{4Man}, H_{4Gal}), 4.11 – 4.00 (m, 2H, H_{2Man}, H_{5Man}), 3.90 (dd, *J* = 9.5, 3.3 Hz, 1H, H_{3Man}), 3.76 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H, H_{6aMan}), 3.71 – 3.57 (m, 4H, H_{2Gal}, H_{5Gal}, H_{6Gal}), 3.56 – 3.46 (m, 4H, H_{6bMan}, CH_{3OMe}), 3.42 (dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 1H, H_{3Gal}), 1.05 (s, 9H, CH_{3t-but}).

¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 139.94, 139.39, 139.11, 137.09, 136.71, 135.06, 134.92, 130.49, 129.43, 129.11, 129.05, 128.98, 128.83, 128.54, 128.43, 128.04, 127.98 (25 CH_{Ph}, 5 C_q), 105.80 (C_{1Gal}), 102.92 (C_{1Man}), 81.65 (C_{3Gal}), 80.28 (C_{2Gal}), 75.94, 74.39 (2 CH_{2OBn}), 74.20 (C_{5Man}), 73.89, 73.86 (C_{4Gal}, C_{5Gal}), 72.77 (CH_{2OBn}, C_{3Man}), 72.05 (C_{2Man}), 69.03 (C_{6Gal}), 67.68 (C_{4Man}), 63.88 (C_{6Man}), 57.35 (CH_{3OMe}), 27.49 (CH_{3t-but}), 20.14 (C_qt-but).

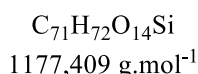
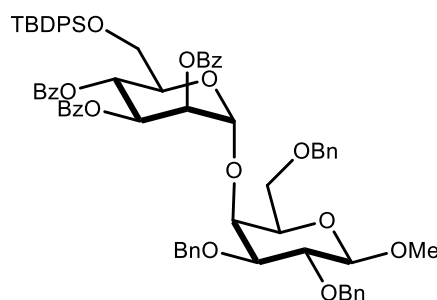
IR (ν , cm⁻¹): 3447 (O-H), 2929, 2856 (C-H), 1103-984 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₀H₆₀NaO₁₁Si [M+Na]⁺: 887.3797. Found: 887.3799.

Rf: 0.65 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: +22.0° (*c*=1, MeOH).

Methyl 4-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl)- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (249)



To a stirred solution of **248** (1.326 g, 1.533 mmol) in pyridine (29.3 mL) were added BzCl (1.42 mL, 12.264 mmol, 8 equiv.) and DMAP (19 mg, 0.153 mmol, 0.1 equiv.). After 7h., the reaction was quenched with MeOH and the mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved with EtOAc (100mL), washed with a 1M solution of HCl (40 mL), with a saturated solution of NaHCO₃ (40 mL) and with brine (40mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100 % Petroleum Ether to 9:1, Petroleum Ether/EtOAc) to give the desired product (1.800 g, 1.529 mmol, 99%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 – 8.14 (m), 8.07 – 8.00 (m), 7.95 – 7.89 (m), 7.71 – 7.65 (m), 7.57 – 7.52 (m), 7.47 – 7.36 (m), 7.33 – 7.27 (m), 7.26 – 7.17 (m), 7.07 – 6.98 (m), 6.92 – 6.87 (m) (40 CH_{Ph}), 6.40 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_{4Man}), 5.91 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H, H_{3Man}), 5.79 (dd, *J* = 3.1, 1.6 Hz, 1H, H_{2Man}), 5.31 (s, 1H, H_{1Man}), 4.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.87 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.63 – 4.45 (m, 4H, H_{5Man}, CH_{2OBn}), 4.31 – 4.26 (m, 2H, H_{1Gal}, H_{4Gal}), 3.93 – 3.80 (m, 2H, H_{2Gal}, H_{6aGal}), 3.78 – 3.72 (m, 1H, H_{6bGal}), 3.65 – 3.53 (m, 4H, CH_{3OMe}, H_{5Gal}), 3.44 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H, H_{3Gal}), 3.34 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{6aMan}), 3.22 (dd, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H, H_{6bMan}), 1.00 (s, 9H, CH_{3t-but}).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.93, 165.69, 165.30 (3 C=O), 138.90, 138.05, 137.88, 136.01, 135.63, 133.43, 133.29, 133.25, 133.08, 133.03, 130.30, 130.16, 130.05, 129.96, 129.89, 129.70, 129.68, 129.50, 129.42, 128.65, 128.56, 128.48, 128.43, 128.41, 128.30, 128.30, 128.16, 127.94, 127.64, 127.57, 127.50, 127.36, 127.28 (40 CH_{Ph}, 8 Cq), 105.27 (C_{1Gal}), 98.66 (C_{1Man}), 79.97 (C_{3Gal}), 79.12 (C_{2Gal}), 75.09 (CH_{2OBn}), 73.59 (CH_{2OBn}), 73.33 (C_{4Gal}), 72.83, 72.79 (CH_{2OBn}, C_{5Gal}), 71.61 (C_{2Man}), 71.02 (C_{5Man}), 70.74 (C_{3Man}), 67.62 (C_{6Gal}), 66.44 (C_{4Man}), 61.36 (C_{6Man}), 57.16 (CH_{3OMe}), 26.70 (CH_{3t-but}), 19.31 (Cq_{t-but}).

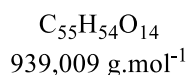
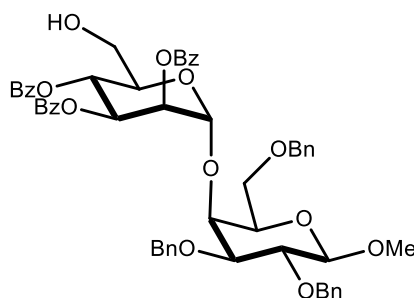
IR (v, cm⁻¹): 2930, 2856 (C-H), 1723 (C=O), 1260-980 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₇₁H₇₂NaO₁₄Si [M+Na]⁺: 1199.4584. Found: 1199.4604.

Rf: 0.62 (Petroleum Ether/EtOAc, 9:1).

[α]_D: -35.2° (c=1, CHCl₃).

Methyl 4-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (250)



To a stirred solution of **249** (1.013 g, 0.860 mmol) in THF (5 mL) were added 1M TBAF in THF (2.58 mL, 2.581 mmol, 3 equiv.) and acetic acid (0.13 mL, 5% volume of TBAF). The reaction was stirred for 60 h and then the mixture was evaporated under vacuum. The residue was purified over silica gel (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3 to 1:1) to give the desired product (390 mg, 0.440 mmol, 51%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.09 – 7.92 (m, 3H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 – 7.36 (m, 8H), 7.36 – 7.08 (m, 15H) (30 CH_{Ph}), 6.07 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H, H_{3Man}), 5.88 – 5.73 (m, 2H, H_{2Man} , H_{4Man}), 5.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{1Man}), 5.00 (d, J = 11.1 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.76 (s, 2H, CH_{2OBn}), 4.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.44 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H, H_{5Man}), 4.36 – 4.21 (m, 2H, H_{1Gal} , H_{4Gal}), 3.93 – 3.80 (m, 2H, H_{2Gal} , H_{6aGal}), 3.73 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H, H_{6bGal}), 3.64 – 3.61 (m, 1H, H_{5Gal}), 3.59 (s, 3H, CH_{3OMe}), 3.50 (dd, J = 9.9, 3.1 Hz, 1H, H_{3Gal}), 3.38 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H_{2Man}), 3.24 (d, J = 12.9 Hz, 1H, H_{2Man}), 2.64 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.90, 165.74, 165.42 (3 $C=O$), 138.72, 138.13, 137.70 (3 Cq), 133.69, 133.60, 133.21, 132.97, 130.07, 130.00, 129.75, 129.63, 129.49, 129.38, 128.94, 128.71, 128.55, 128.47, 128.41, 128.39, 128.30, 128.27, 127.90, 127.68, 127.64, 127.51 (30 CH_{Ph} , 3 Cq), 105.25 (C_{1Gal}), 98.89 (C_{1Man}), 79.80 (C_{3Gal}), 79.13 (C_{2Gal}), 75.05 (CH_{2OBn}), 74.59 (C_{4Gal}), 73.52 (CH_{2OBn}), 73.10 (CH_{2OBn}), 72.67 (C_{5Gal}), 71.27 (C_{2Man}), 71.00 (C_{5Man}), 69.45 (C_{3Man}), 67.68 (C_{4Man}), 67.39 (C_{6Gal}), 60.69 (C_{6Man}), 57.23 (CH_{3OMe}).

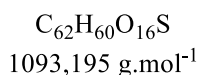
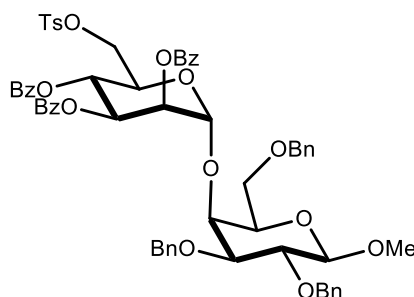
IR (ν , cm⁻¹): 2872 (C-H), 1727 (C=O), 1263-1070 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{55}H_{54}NaO_{14}$ [$M+Na$]⁺: 961.3406. Found: 961.3409.

Rf: 0.17 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

$[\alpha]_D$: -63.73° ($c=1$, $CHCl_3$).

Methyl 4-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-tosyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (251)



To a stirred solution of **250** (1.143 g, 1.217 mmol) in pyridine (8 mL) were added TsCl (696 mg, 3.652 mmol, 3 equiv) and NEt₃ (0.50 mL, 3.652 mmol, 3 equiv.). The mixture was quenched after 4 h. with MeOH and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 75:25 to 65:35) to give the desired product (1.130 g, 1.034 mmol, 85%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.45 – 7.15 (m, 20H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) (34 CH_{Ph}), 5.94 – 5.80 (m, 2H, H_{3Man}, H_{4Man}), 5.72 – 5.68 (m, 1H, H_{2Man}), 5.21 (s, 1H, H_{1Man}), 5.00 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.89 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.82 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.73 – 4.61 (m, 2H, H_{5Man}, CH_{2OBn}), 4.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.34 – 4.23 (m, 2H, H_{1Gal}, H_{4Gal}), 3.88 – 3.77 (m, 2H, H_{2Gal}, H_{6aMan}), 3.75 – 3.68 (m, 2H, H_{6Gal}), 3.65 – 3.55 (m, 4H, H_{5Gal}, CH_{3OMe}), 3.50 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H, H_{3Gal}), 3.46 – 3.37 (m, 1H, H_{6bMan}), 2.18 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.73, 165.40, 164.98 (3 C=O), 144.40, 138.77, 138.27, 137.66 (4 C_q), 133.57, 133.28, 133.18, 132.44, 130.09, 129.83, 129.75, 129.48, 129.45, 129.31, 129.24, 128.76, 128.52, 128.46, 128.44, 128.36, 128.32, 128.27, 128.27, 128.13, 127.95, 127.67, 127.60 (34 CH_{Ph}, 4 C_q), 105.23 (C_{1Gal}), 98.26 (C_{1Man}), 79.82 (C_{3Gal}), 79.27 (C_{2Gal}), 75.01 (CH_{2OBn}), 74.05 (C_{4Gal}), 73.50, 73.42 (2 CH_{2OBn}), 72.61 (C_{5Gal}), 70.92 (C_{2Man}), 69.92 (C_{3Man}), 68.26 (C_{5Man}), 67.26, 67.14 (C_{6Gal}, C_{6Man}), 66.41 (C_{4Man}), 57.17 (CH_{3OMe}), 21.55 (CH₃).

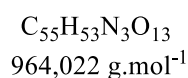
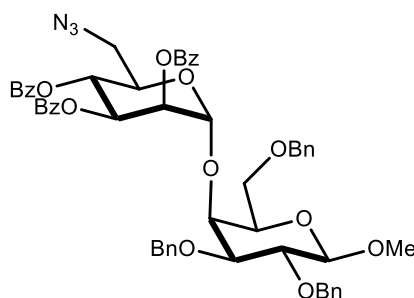
IR (ν , cm⁻¹): 2871 (C-H), 1726 (C=O), 1259-1026 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₆₂H₆₀NaO₁₆S [M+Na]⁺: 1115.3494. Found: 1115.3515.

Rf: 0.37 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: -30.76° (*c*=1, CHCl₃).

Methyl 4-O-(6-azido-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-deoxy- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (252)



To a solution of **251** (1.12 g, 1.025 mmol) in DMF (14 mL) was added NaN₃ (333 mg, 5.123 mmol, 5 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C during 14 h., then 50 mL of water was added. The extraction was realized with 100 mL of EtOAc and the organic layer was washed with brine (5*30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc, 75:25 to 7:3) to give the desired product (671 mg, 0.696 mmol, 68%) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.65 – 7.12 (m, 24H) (30 CH_{Ph}), 6.02 – 5.89 (m, 2H, H_{3Man}, H_{4Man}), 5.77 – 5.73 (m, 1H, H_{2Man}), 5.28 (s, 1H, H_{1Man}), 5.01 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.66 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{5Man}), 4.49 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.38 – 4.26 (m, 2H, H_{1Gal}, H_{4Gal}), 3.89 – 3.80 (m, 2H, H_{2Gal}, H_{6aGal}), 3.79 – 3.71 (m, 1H, H_{6bGal}), 3.67 – 3.62 (m, 1H, H_{5Gal}), 3.59 (s, 3H, CH_{3OMe}), 3.53 (dd, *J* = 9.9, 3.1 Hz, 1H, H_{3Gal}), 2.93 (dd, *J* = 13.7, 2.8 Hz, 1H, H_{6aMan}), 2.73 (dd, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1H, H_{6bMan}).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.78, 165.55, 165.47 (3 C=O), 138.81, 138.39, 137.69 (3 Cq), 133.62, 133.50, 133.21, 130.06, 129.98, 129.86, 129.51, 129.40, 129.27, 128.75, 128.56, 128.53, 128.49, 128.42, 128.34, 128.32, 127.96, 127.80, 127.72, 127.70 (30 CH_{Ph}, 3 Cq), 105.33 (C_{1Gal}), 98.52 (C_{1Man}), 80.19 (C_{3Gal}), 79.34 (C_{2Gal}), 75.07 (CH_{2OBn}), 74.45 (C_{4Gal}), 73.71, 73.61 (2 CH_{2OBn}), 72.69 (C_{5Gal}), 70.95 (C_{2Man}), 69.96 (C_{5Man}), 69.74 (C_{3Man}), 67.61 (C_{4Man}), 67.43 (C_{6Gal}), 57.25 (CH_{3OMe}), 50.21 (C_{6Man}).

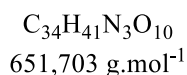
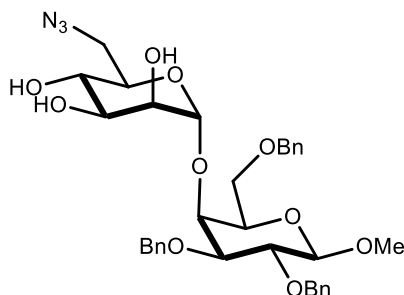
IR (ν , cm⁻¹): 2924 (C-H), 2101 (N₃), 1727 (C=O), 1260-1001 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₅₅H₅₃N₃NaO₁₃ [M+Na]⁺: 986.34771. Found: 986.3457.

Rf: 0.31 (Petroleum Ether/EtOAc, 7:3).

[α]_D: +68.1° (*c*=1, MeOH).

Methyl 4-O-(6-azido-6-deoxy- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (253**)**



To a stirred solution of **252** (643 mg, 0.667 mmol) in MeOH (5 mL) was added a freshly prepared solution of MeONa in MeOH (0.4 mL). After 4 h., the solution was neutralized with Amberlite IR 120 (H⁺), filtrated and evaporated under vacuum to give the desired product (352 mg, 0.541 mmol, 81%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.16 (m, 15H, CH_{Bn}), 4.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{1Man}), 4.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.78 (s, 1H, CH_{2OBn}), 4.75 (s, 1H, CH_{2OBn}), 4.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH_{2OBn}), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH_{2OBn}), 4.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{1Gal}), 4.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_{4Gal}), 4.09 – 4.03 (m, 1H, H_{5Man}), 3.99 – 3.93 (m, 1H, H_{2Man}), 3.85 (dd, *J* = 9.3, 3.1 Hz, 1H, H_{3Man}), 3.81 – 3.73 (m, 1H, H_{4Man}), 3.65 – 3.49 (m, 8H, CH_{3OMe}, H_{2Gal}, H_{5Gal}, H_{6Gal}), 3.41 (dd, *J* = 9.9, 3.1 Hz, 1H, H_{3Gal}), 3.30 – 3.20 (m, 1H, OH), 3.17 (dd, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 1H, H_{6aMan}), 3.00 – 2.95 (m, 1H, OH), 2.92 (dd, *J* = 13.2, 2.9 Hz, 1H, H_{6bMan}), 2.09 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 138.65, 138.33, 137.45 (3 C_q), 128.73, 128.55, 128.45, 128.43, 128.25, 128.23, 127.83, 127.75, 127.73 (15 CH_{Bn}), 105.31 (C_{1Gal}), 101.60 (C_{1Man}), 80.17 (C_{3Gal}), 79.05 (C_{2Gal}), 75.15 (CH_{2OBn}), 74.39 (C_{4Gal}), 73.89 (CH_{2OBn}), 72.99 (CH_{2OBn}), 72.85 (C_{5Gal}), 71.60 (C_{3Man}), 71.11 (C_{5Man}), 70.86 (C_{2Man}), 68.07 (C_{4Man}), 67.75 (C_{6Gal}), 57.66 (CH_{3OMe}), 50.87 (C_{6Man}).

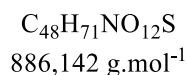
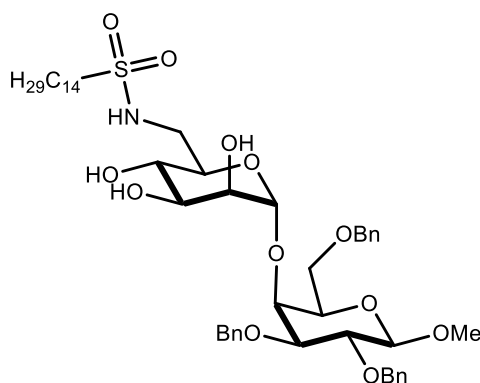
IR (v, cm⁻¹): 3403 (O-H), 2929 (C-H), 2099 (N₃), 1095-1001 (C-C, C-O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₄H₄₁N₃NaO₁₀ [M+Na]⁺: 674.2684. Found: 674.2690.

R_f: 0.68 (DCM/MeOH, 9:1).

[α]_D: -85.06° (c=0.25 MeOH).

Methyl 4-O-(6-deoxy-6-tetradecylsulfonylamido- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (255)



To a stirred solution of **253** (368 mg, 0.565 mmol) in degassed MeOH (8 mL) was added Pd/c 10 % (50 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 2 h under a H₂(g) atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give a crude compound (180 mg, 0.288 mmol, 51%) as a white foam.

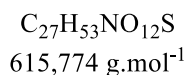
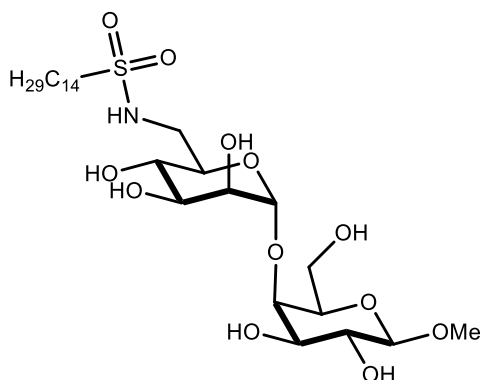
To a cool solution of this residue (180 mg, 0.288 mmol) in dry DMF (4 mL) with molecular sieves 4 Å, under argon atmosphere were added NEt₃ (0.12 mL, 0.863 mmol, 3 equiv.). Then, tetradecylsulfonyl chloride (256 mg, 0.863 mmol, 3 equiv.) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t during 48h. The mixture was concentrated under vacuum and purified over silica gel (DCM/MeOH 95:5) to give the desired product (32 mg, 0.036 mmol, 12%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.49 – 7.08 (m, 15H, CH_{Bn}), 4.91 (s, 1H, H_{1Man}), 4.85 – 4.68 (m, 4H, CH_{2OBn}), 4.61 – 4.53 (m, 2H, CH_{2OBn}), 4.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{1Gal}), 4.23 – 4.14 (m, 1H, H_{4Gal}), 4.08 – 4.01 (m, 1H, H_{5Man}), 3.97 – 3.94 (m, 1H, H_{2Man}), 3.82 – 3.67 (m, 3H, H_{3Man}, H_{4Man}, H_{5Gal}), 3.66 – 3.57 (m, 3H, H_{2Gal}, H_{6Gal}), 3.53 (s, 4H, H_{3Gal}, CH_{3OMe}), 3.06 (dd, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 1H, H_{6aMan}), 2.95 – 2.81 (m, 3H, H_{6bMan}, SCH₂), 1.69 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 1.43 – 1.23 (m, 22H, CH₂), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 140.11, 139.96, 139.23 (3 C_q), 129.49, 129.41, 129.24, 129.05, 128.89, 128.65, 128.55 (15 CH_{Bn}), 106.07 (C_{1Gal}), 103.32 (C_{1Man}), 81.70 (C_{3Gal}), 80.59 (C_{2Gal}), 76.05 (CH_{2OBn}), 75.79 (C_{4Gal}), 74.50 (CH_{2OBn}), 73.84 (C_{5Gal}), 73.63 (CH_{2OBn}), 72.58 (C_{5Man}), 72.25, 72.19 (C_{2Man}, C_{3Man}), 69.12 (C_{6Gal}), 68.19, (C_{4Man}) 57.40 (CH_{3OMe}), 52.63 (SCH₂), 44.00 (C_{6Man}), 33.07, 30.79, 30.76, 30.70, 30.54, 30.48, 30.32, 29.40, 24.65, 23.73 (12 CH₂), 14.46 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₈H₇₁NNaO₁₂S [M+Na]⁺: 908.4589. Found: 908.4576.

Methyl 4-O-(6-deoxy-6-tetradecylsulfonylamido- α -D-mannopyranosyl)- β -D-galactopyranoside (256**)**



To a stirred solution of **255** (32 mg, 0.036 mmol) in degassed MeOH (1.5 mL) was added $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 mg) under argon atmosphere. Then, the reaction was stirred during 2 h under a $\text{H}_2(\text{g})$ atmosphere. The mixture was filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (22 mg, 0.035 mmol, 98%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.90 (s, 1H, $\text{H}_{1\text{Man}}$), 4.21 – 4.12 (m, 2H, $\text{H}_{1\text{Gal}}$, $\text{H}_{5\text{Man}}$), 4.06 – 4.02 (m, 1H, $\text{H}_{4\text{Gal}}$), 3.99 – 3.96 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{Man}}$), 3.81 – 3.71 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{Man}}$, $\text{H}_{6\text{aGal}}$), 3.68 – 3.58 (m, 3H, $\text{H}_{3\text{Gal}}$, $\text{H}_{4\text{Man}}$, $\text{H}_{5\text{Gal}}$, $\text{H}_{6\text{bGal}}$), 3.54 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{OMe}}$), 3.53 – 3.43 (m, 2H, $\text{H}_{2\text{Gal}}$, $\text{H}_{6\text{aMan}}$), 3.39 – 3.25 (m, 1H, $\text{H}_{6\text{bMan}}$), 3.20 – 3.09 (m, 2H, SCH_2), 1.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 12.7$ Hz, 17H), 0.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 105.96 ($\text{C}_{1\text{Gal}}$), 103.21 ($\text{C}_{1\text{Man}}$), 78.29 ($\text{C}_{4\text{Gal}}$), 76.17, 74.40 ($\text{C}_{3\text{Gal}}$, $\text{C}_{5\text{Gal}}$), 72.90 ($\text{C}_{5\text{Man}}$), 72.58 ($\text{C}_{2\text{Gal}}$), 72.33 ($\text{C}_{3\text{Man}}$), 72.07 ($\text{C}_{2\text{Man}}$), 69.23 ($\text{C}_{4\text{Man}}$), 61.21 ($\text{C}_{4\text{Gal}}$), 57.35 ($\text{CH}_{3\text{OMe}}$), 52.87 (SCH_2), 44.88 ($\text{C}_{3\text{Man}}$), 33.03, 30.75, 30.67, 30.53, 30.43, 30.33, 29.40, 24.69, 23.69 (12 CH_2), 14.40 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}): 3329 (O-H), 2929 (C-H), 1019 (C-C, C-O).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{53}\text{NNaO}_{12}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 638.3181. Found: 638.3175.

$[\alpha]_D$: +7.73° ($c=0.5$ MeOH).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Adle-Biassette H., Huerre M., Breton G., Ruimy R., Carbonnelle A., Trophilme D., Yacoub M., Régnier B., Yéni P., Vildé J.L., Hénin D., *Ann Pathol.*, **2003**, 23(3):216-35. French. PMID: 12909825.
- [2] <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/mycobacteries#que-sont-les-mycobact-ries-et-queelles-pathologies-causent-elles->, 09/01/2024.
- [3] Gupta R. S., Lo B., Son J., *Front. Microbiol.*, **2018**, 9, 1–41.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00067>.
- [4] Kumar G., Adhikrao P. A., *RSC Med. Chem.*, **2023**, 14 (10), 1885–1913.
<https://doi.org/10.1039/d3md00201b>.
- [5] Santos-Júnior P. F. da S., Batista V. de M., Nascimento I. J. dos S., Nunes I. C., Silva L. R., Costa C. A. C. B., de Freitas J. D., Quintans-Júnior L. J., de Araújo-Júnior J. X., de Freitas M. E. G., Zhan P., Green K. D., Garneau-Tsodikova S., Mendonça-Júnior F. J. B., Rodrigues-Junior V. S., Silva-Júnior E. F. da, *Bioorg. Med. Chem.*, **2024**, 108, 117774. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117774>.
- [6] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, 22/10/2024.
- [7] https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2022/11/29/covid-19-les-chiffres-de-l-epidemie-en-france-et-dans-le-monde-en-cartes-et-en-graphiques_6038751_4355777.html, 22/10/2024.
- [8] Wahan S. K., Bhargava G., Chawla V., Chawla P. A., *Bioorg. Chem.*, **2024**, 146, 107250.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107250>.
- [9] <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf> 22/10/2024.
- [10] Brennan P. J., Nikaido H., *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 29-63.
- [11] Abrahams K. A., Besra G. S., *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, 60, 58–65.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.01.012>.
- [12] Petit J. F., Lederer E., The structure of the mycobacterial cell wall. In *The mycobacteria, A sourcebook.*, Kubica G. P., Wayne L. G., Eds. Marcel Dekker: New York, **1984**; pp 301-322.
- [13] Bhamidi S., Scherman M. S., Rithner C. D., Prenni J. E., Chatterjee D., Khoo K.-H., McNeil M. R., *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 12992-13000.
- [14] Alderwick L. J., Radmacher E., Seidel M., Gande R., Hitchen P. G., Morris H. R., Dell A., Sahm H., Eggeling L., Besra G. S., *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 32362-32371.
- [15] Minnikin D., Complex lipids: their chemistry, biosynthesis and roles. In *The biology of mycobacteria*, Ratledge C., Stanford J., Eds. Academic Press: London, **1982**; Vol. 1, p 94.
- [16] Marrakchi H., Lanéelle M.-A., Daffé M., *Chem. Biol.* **2014**, 21 (1), 67-85.
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.11.011>.
- [17] McNeil M., Daffe M., Brennan P. J., *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 13217-13223.
- [18] Besra G. S., Khoo K. H., McNeil M. R., Dell A., Morris H. R., Brennan P. J., *Biochemistry* **1995**, 34, 4257-4266.
- [19] Chatterjee D., *Curr. Opinion Chem. Biol.* **1997**, 1, 579-588.
- [20] Verschoor J. A., Baird M. S., Grooten J., *Prog. Lipid Res.* **2012**, 51 (4), 325–339.
<https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.05.002>.
- [21] Brennan P., Ballou C. E., *J. Biol. Chem.* **1967**, 242, 3046.
- [22] Boldrin F., Anso I., Alebouyeh S., Sevilla I. A., Geijo M., Garrido J. M., Marina A., Mazzabò L. C., Segafreddo G., Guerin M. E., Manganelli R. a Prados-Rosales R., *J. Bacteriol.* **2021**, 203 (7), 1–12.
- [23] Doz E., Rose S., Court N., Front S. Vasseur V., Charron S., Gilleron M., Puzo G, Fremaux I., Delneste Y., Erard F., Ryffel B., Martin O. R., Quesniaux V. F. J., *J. Biol. Chem.* **2009**, 284 (35), 23187–23196.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.037846>.
- [24] Patil P. S., Zulueta M. M. L., Hung S. C., *J. Chinese Chem. Soc.* **2014**, 61 (1), 151–162.
<https://doi.org/10.1002/jccs.201300481>.
- [25] Guerin M. E., Kaur D., Somashekar B. S., Gibbs S., Gest P., Chatterjee D., Brennan P. J., Jackson M., *J. Biol. Chem.* **2009**, 284 (38), 25687–25696. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.030593>.
- [26] Bhattacharje G., Ghosh A., Das A. K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2022**, 621, 14–19.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.06.087>.

- [27] Anso I., Basso L. G. M., Wang L., Marina A., Páez-Pérez E. D., Jäger C., Gavotto F., Tera M., Perrone S., Xabier Contreras F., Prandi J., Gilleron M., Linster C. L., Corzana F., Lowary T. L., Trastoy B., Guerin M. E., *Sci. Adv.*, **2021**, 7 (42). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj4565>.
- [28] Kordulakova J, Gilleron M, Mikusova K, Puzo G, Brennan PJ, Gicquel B, Jackson M., *J Biol Chem.* **2002**, 277, 31335–31344. <https://doi.org/10.1074/jbc.M204060200>.
- [29] Kordulakova J, Gilleron M, Puzo G, Brennan PJ, Gicquel B, Mikusova K, Jackson M., *J Biol Chem.* **2003**, 278, 36285–36295. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303639200>.
- [30] Jackson M, Crick DC, Brennan PJ., *J Biol Chem.* **2000**, 275, 30092–30099. <https://doi.org/10.1074/jbc.M004658200>.
- [31] Sancho-Vaello E, Albasa-Jove D, Rodrigo-Unzueta A, Guerin M. E., *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* **2017**, 1862, 1355–1367. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.11.002>.
- [32] Tera M., Raich L., Albasa-jové D., Trastoy B., Prandi J., Gilleron M., Rovira C., Guerin M. E., *ACS Chem. Biol.*, **2018**, 13, 1, 131–140.
- [33] Brennan P., Ballou C. E., *J. Biol. Chem.* **1968**, 243, 2975–2984.
- [34] Gilleron M., Ronet C., Mempel M., Monsarrat B., Gachelin G., Puzo G., *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 34896–34904.
- [35] Gilleron M., Lindner B., Puzo G., *Anal. Chem.* **2006**, 78, 8543–8548.
- [36] Elie C. J. J., Dreef C. E., Verduyn R., Van Der Marel G. A., Van Boom J. H., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3477–3486.
- [37] Elie C. J. J., Verduyn R., Dreef C. E., Van der Marel G. A., van Boom J. H., *J. Carbohydr. Chem.*, **1992**, 11, 715–739.
- [38] Liu X., Stocker B. L., Seeberger P. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3638–3648.
- [39] Arai Y., Torigoe S., Matsumaru T., Yamasaki S., Fujimoto Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18 (19), 3659–3663. <https://doi.org/10.1039/c9ob02724f>.
- [40] Cao B., Williams S. J., *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, 27, 919.
- [41] Blanco A., Blanco G., Chapter 27 - Vitamins. In *Medical Biochemistry*, Academic Press; **2017**; pp 645–687. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803550-4.00027-6>.
- [42] Sebrell W.H., Robert. S. H., C 9 - INOSITOLS. In *The Vitamins* (Second Edition); 1971; pp 340–415. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-633763-1.50010-5>.
- [43] Bender S. L., Budhu R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9883.
- [44] Takahashi H., Kittaka H., Ikegami S. J., *Org. Chem.*, **2001**, 66, 2705.
- [45] Anilkumar G. N., Jia Z. J., Kraehmer R., Fraser-Reid B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 3591.
- [46] Kratzer B., Mayer T. G., Schmidt R. R., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6881.
- [47] Aguiló A., Martín-Lomas M., Penadés S., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 401.
- [48] Harper J. L., Hayman C. M., Larsen D. S., Painter G. F., Singh-Gill G., *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 917.
- [49] Front S., Bourigault M-L., Rose S., Noria S., Quesniaux V. F. J., Martin O. R., *Bioconjugate Chemistry*, **2013**, 24 (1), 72-84. <https://doi.org/10.1021/bc3004974>
- [50] Front S., Court N., Bourigault M. L., Rose S., Ryffel B., Erard F., Quesniaux V. F. J., Martin O. R., *ChemMedChem*, **2011**, 6 (11), 2081–2093. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201100291>.
- [51] Czollner L., Baudin G., Bernet B. and Vasella A., *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1013–1025.
- [52] Dinev Z., Gannon C. T., Egan C., Watt J. A., McConville M. J., Williams S. J., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5 (6), 952–959. <https://doi.org/10.1039/b616450a>.
- [53] Brown E. J., Field R. A., Barker A., Guy M., Grewal R., Khoo K. H., Brennan P. J., Besra G. S., Chatterjee D., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 815–824.
- [54] Tam P., Besra G. S., Lowary T. L., *ChemBioChem*, **2008**, 9, 267–278.
- [55] Tam P., Lowary T. L., *Carbohydr. Res.*, **2007**, 342, 1741–1772.
- [56] Rye C. S., Baell J. B., *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12 (26), 3127–3141. <https://doi.org/10.2174/092986705774933452>.
- [57] Lipinski C. A., *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1986**, 21 (3), 283–291.

- [58] Elliott T. S., Slowey A., Ye Y., Conway S. J., *Medchemcomm*, **2012**, 3 (7), 735–751.
<https://doi.org/10.1039/c2md20079a>.
- [59] Camarasa M.J., Fernandez-Resa P., Garcia-Lopez M.-T., De las Heras F.G., Mendez-Castrillon P.P., Alarcon B., Carrasco L., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 40.
- [60] Montgomery A., Szabo R., Skropeta D., Yu H., *J. Mol. Recognit.*, **2016**, 29 (5), 210–222.
<https://doi.org/10.1002/jmr.2520>.
- [61] Poláková M., Beláňová M., Mikušová K., Lattová E., Perreault H., *Bioconjug. Chem.*, **2011**, 22 (2), 289–298. <https://doi.org/10.1021/bc100421g>.
- [62] Bonandi E., Christodoulou M. S., Funagalli G., Perdicchia D., Rastelli G., Passarella D., *Drug Discov. Today*, **2017**, 22, 1572.
- [63] Isobe H., Fujino T., *Chem. Rec.*, **2014**, 14, 41.
- [64] Montgomery A., Szabo R., Skropeta D., Yu H., *J. Mol. Recognit.*, **2016**, 29 (5), 210–222.
<https://doi.org/10.1002/jmr.2520>.
- [65] Fortuna A., Costa P. J., Piedade M. F. M., Conceição Oliveira M., Xavier N. M., *Chempluschem*, **2020**, 85 (8), 1676–1691. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000424>.
- [66] Pathak T., Bose A., *Carbohydr. Res.*, **2024**, 541, 109126.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2024.109126>.
- [67] Al-Mughaid H., Nawasreh S., Naser H., Jaradat Y., Al-Zoubi R. M., *Carbohydr. Res.*, **2022**, 515, 108559. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2022.108559>.
- [68] Hevey R., *Biomimetics*, **2019**, 4, 53. <https://doi.org/10.3390/biomimetics4030053>
- [69] Wydysh E. A., Medghalchi S. M., Vadlamudi A., Townsend C. A., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 3317–3327.
- [70] White S. P., Scott D. L., Otwinowski Z., Gelb M. H., Sigler P. B., *Science*, **1990**, 250, 1560–1563.
- [71] Schmidt R. R., (2019). Preface. In Vidal S., *Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry* (First Edition), Wiley-VCH.
- [72] Volbeda A. G., van der Marel G. A., Codée J. D. C., (2019). Protecting Group Strategies in Carbohydrate Chemistry. In Vidal S., *Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry* (First Edition), Wiley-VCH.
- [73] Ren B., Cai L., Zhang L.-R., Yang Z.-J., Zhang L.-H., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46 (47), 8083–8086.
- [74] Xu Y.-C., Bizuneh A., Walker C., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (26), 9086–9089.
- [75] Gavel M., Courant T., Joosten A. Y. P., Lecourt T., *Org. Lett.*, **2019**, 21 (7), 1948–1952.
- [76] Courant T., Gavel M., Renard R. M. Q., Gandon V., Joosten A. Y. P., Lecourt T., *J. Org. Chem.*, **2021**, 86 (14), 9280–9288.
- [77] Hsiao K. F., Yang F. L., Wu S. H., Wang K. T., *Biotechnol. Lett.*, **1995**, 17 (9), 963–968.
<https://doi.org/10.1007/BF00127435>.
- [78] Hennen W. J., Marcel Sweers H., Yi-Fong W., Chi-Huey W., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53 (21), 4939–4945. <https://doi.org/10.1021/jo00256a008>.
- [79] Orita A., Hamada Y., Nakano T., Toyoshima S., Otera J., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7 (15), 3321–3327.
- [80] Ni M., Guerrini M., Naggi A., Petitou M., *Carbohydr. Res.*, **2020**, 498, 108172.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.108172>.
- [81] Otera J., Dan-oh N., Nozaki H., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56 (18), 5307–5311.
<https://doi.org/10.1021/jo00018a019>.
- [82] Santé publique France, Imprégnation de la population française par les organoétains. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 / p. 1, ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET : 979-10-289-0847-8 / DÉPÔT LÉGAL : JUIN 2023
- [83] Ekholm F. S., Leino R., (2019). Acyl Migrations in Carbohydrate Chemistry. In Vidal S., *Protecting Groups : Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry* (First Edition), Wiley-VCH.
- [84] Wang Y., Hennig A., Küttler T., Hahn C., Jäger A., Metz P., *Organic Letters*, **2020**, 22 (8), 3145–3148
DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00905.
- [85] Dax K., Albert M., Ortner J., Paul B. J., *Carbohydr. Res.*, **2000**, 327 (1–2), 47–86.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)00022-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)00022-7).

- [86] Baptista L., Bauerfeldt G. F., Arbilla G., Silva E. C., *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2006**, 761 (1–3), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2006.01.002>.
- [87] Brauman I., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4734–4743.
- [88] Miethchen R., Zur C., *Journal Fur Praktische Chemie*, **1995**, 337, 189–195.
- [89] Khan S. H., Duus J., Crawley S. C., Palcic M. M., Hindsgaul O., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5 (12), 2415–2435. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)80389-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)80389-4).
- [90] Cai S., Hakomori S., Toyokuni T., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3431–3437.
- [91] Wu S., Yang L., Sun W., Si L., Xiao S., Wang Q., Dechoux L., Thorimbert S., Sollogoub M., Zhou D., Zhang Y., *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 130, 308–319. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.028>.
- [92] Dahbi S., Jacquinet J. C., Bertin-Jung I., Robert A., Ramalanjaona N., Gulberti S., Fournel-Gigleux S., Lopin-Bon C., *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15 (45), 9653–9669. <https://doi.org/10.1039/c7ob02530k>.
- [93] Takaoka A., Iwakiri H., Ishikawa N., *Bull. Chem. Soc. of Jpn.*, **1979**, 52, 3377–3380. <https://doi.org/10.1246/bcsj.52.3377>.
- [94] Rose J. D., Maddry J. A., Comber R. N., Suling W. J., Wilson L. N., Reynolds R. C., *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337 (2), 105–120. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(01\)00288-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00288-9).
- [95] Hauck D., Joachim I., Frommeyer B., Varrot A., Philipp B., Möller H. M., Imberty A., Exner T. E., Titz A., *ACS Chem. Biol.*, **2013**, 8 (8), 1775–1784. <https://doi.org/10.1021/cb400371r>.
- [95] Yang Z., Xu J., *Synthesis*, **2013**, 45 (12), 1675–1682. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338743>.
- [96] Yang Z., Xu J., *Synthesis*, **2013**, 45 (12), 1675–1682. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338743>.
- [97] Campbell D. A., Bermak J. C., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59 (3), 658–660. <https://doi.org/10.1021/jo00082a027>.
- [98] Scherrmann M. C., Boutboul A., Estramareix B., Hoffmann A. S., Lubineau A., *Carbohydr. Res.*, **2001**, 334 (4), 295–307. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(01\)00199-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00199-9).
- [99] Ohashi K., Kosai S., Arizuka M., Watanabe T., Fukunaga M., Monden K., Uchikoda T., Yamagiwa Y., Kamikawa T., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29 (10), 1189–1192.
- [100] Gilmore W. F., McBride H. A., *J Pharm Sci.*, **1974**, 63 (6), 1–2.
- [101] Gobec S., Plantan I., Mravljak J., Wilson R. A., Besra G. S., Kikelj D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14 (13), 3559–3562. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.04.052>.
- [102] Braksmayer D., Tropp B. E., Engel R., *Chem Phys Lipids.*, **1977**, 19, 93–98.
- [103] Berkowitz D. B., Bhuniya D., Peris G., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1869–1872.
- [104] Lintunen T., Yli-Kauhaluoma J. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10 (15), 1749–1750. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00328-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00328-0).
- [105] Lapeyre C., Bedos-Belval F., Duran H., Baltas M., Gorrichon L., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44 (12), 2445–2447. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00349-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00349-6).
- [106] Boons G-J., (2000). Oligosaccharides synthesis. In Boons G-J. and Karl J.H., *Organic Synthesis with Carbohydrates*, Sheffield Academic Press.
- [107] Huang Y., Shaw M. A., Mullins E. S., Kirley T. L., Ayres N., *Biomacromolecules*, **2014**, 15 (12), 4455–4466. <https://doi.org/10.1021/bm501245v>.
- [108] Teki D. S. E. K., Bil A., Moreau V., Chagnault V., Fanté B., Adjou A., Kovensky J., *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6 (15), 2718–2725. <https://doi.org/10.1039/c9qo00581a>.
- [109] Poláková M., Beláňová M., Petruš L., Mikušová K., *Carbohydr. Res.*, **2010**, 345 (10), 1339–1347. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2010.03.011>.
- [110] McKenna C. E., Higa M. T., Cheung N. H., McKenna M-C., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, (2), 155 – 158.
- [111] Gloe T. E., Müller A., Ciuk A., Wrodnigg T. M., Lindhorst T. K., *Carbohydr. Res.*, **2016**, 425, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.02.010>.
- [112] Kuniyoshi H., Nakagawa D., Matsumoto T., Yoshimitsu Y., *WO2016068341A1*, **2016**.
- [113] Kuo T-H., Shieh P-C., Cheng M-L., Fu C-W., *WO2021249364A1*, **2021**.
- [114] Durgam G. G., Tsukahara R., Makarova N., Walker M. D., Fujiwara Y., Pigg K. R., Baker D. L., Sardar V. M., Parrill A. L., Tigyi G., Miller D. D., *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16 (3), 633–640. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.10.031>.

- [115] Doz E., Rose S., Court N., Front S., Vasseur V., Charron S., Gilleron M., Puzo G., Fremaux I., Delneste Y., Erard F., Ryffel B., Martin O. R., Quesniaux V. F. J., *J. Biol. Chem.*, **2009**, 284 (35), 23187–23196. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.037846>.
- [116] Jones I.C., Sharman G.J., Pidgeon J., *Magn. Reson. Chem.*, **2005**, 43: 497–509. <https://doi.org/10.1002/mrc.1578>
- [117] Mullins N.D., Maguire N.M., Ford A., Das K., Arnold E., Balzarini J., Maguire A.R., *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14(8), 2454–2465. doi: 10.1039/c5ob02507a.
- [118] Kang B., Okwieka P., Schöttler S., Winzen S., Langhanki J., Mohr K., Opatz T., Mailänder V., Landfester K., Wurm F. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54 (25), 7436–7440. <https://doi.org/10.1002/anie.201502398>.
- [119] Li M., Ye W., Fu K., Cui Z., Shi Y., Huang W., Chen W., Hu J., Jiang Z., Zhou W., *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 202, 112509. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112509>.
- [120] Hayes W., Osborn H. M. I., Osborn S. D., Rastall R. A., Romagnoli B., *Tetrahedron*, **2003**, 59 (40), 7983–7996. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.08.011>.
- [121] Chong P. Y., Petillo P. A., *Org. Lett.*, **2000**, 2 (8), 1093–1096. <https://doi.org/10.1021/ol005648v>.
- [122] Yadav M., Raghupathy R., Saikam V., Dara S., Singh P. P., Sawant S. D., Mayor S., Vishwakarma R. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12 (7), 1163–1172. <https://doi.org/10.1039/c3ob42116c>.
- [123] Garegg P. J., Samuelsson B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 978–980.
- [124] Yang B., Gu Y., Paternò G. M., Teyssandier J., Maghsoumi A., Barker A. J., Scotognella, F., Feyter S. De, Tommasini M., Feng X., Narita A., Müllen K., *Chem. Eur. J.*, **2023**, 29, e202203981.
- [125] Sati G. C., Martin J. L., Xu Y., Malakar T., Zimmerman P. M., Montgomery J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142 (15), 7235–7242. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03165>.
- [126] van der Vorm S., van Hengst J. M. A., Bakker M., Overkleeft H. S., van der Marel G. A., Codée J. D. C., *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2018**, 57 (27), 8240–8244. <https://doi.org/10.1002/anie.201802899>.
- [127] Wang Z., Poveda A., Zhang Q., Unione L., Overkleeft H. S., van der Marel G. A., Jesús J. B., Codée J. D. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145 (25), 14052–14063. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c03976>.
- [128] Reist E. J., Spencer R. R., Calkins D. F., Baker B. R., Goodman L., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2312–2317.
- [129] Williams J. M., Roichardson A. C., *Tetrahedron*, **1967**, 23, 1369–1378.
- [130] Chacon-Fuertes M. E., Martin-Lomas M., *Carbohydr. Res.*, **1975**, 42, C4–C5.
- [131] Cox D. D., Metzner E. K., Reist E. J., *Carbohydr. Res.*, **1978**, 62 (2), 245–252. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)80871-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)80871-X).
- [132] Dejter-Juszynski M., Flowers H. M., *Carbohydr. Res.*, **1975**, 41, 308–312.
- [133] Fraser-Reid B., Wu Z., Andrews C. W., Skowrinski E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1434–1435.
- [134] Doukas H. M., Fontaine T. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5917–5918.
- [135] Bhattacharjee S. S., Gorin P. A. J., *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 1195–1206.
- [136] Garegg, P. J., (1996). In Hanessian S., *Preparative Carbohydrate Chemistry* (1st ed.). CRC Press.
- [137] Ohlin M., Johnsson R., Ellervik U., *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346 (12), 1358–1370. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.03.032>.
- [138] Balmond E.I., Coe D.M., Galan M.C., McGarrigle E.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 9152–9155. <https://doi.org/10.1002/anie.201204505>
- [139] Stanca-Kaposta E. C., Gamblin D. P., Cocinero E. J., Frey J., Kroemer R. T., Fairbanks A. J., Davis B. G., Simons J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (32), 10691–10696. DOI: 10.1021/ja801892h.
- [140] Yamagishi T., Fujii K., Shibuya S., Yokomatsu T., *Tetrahedron*, **2006**, 62 (1), 54–65. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.126>.
- [141] Pathak A. K., Pathak V., Riordan J. M., Gurucha S. S., Besra G. S., Reynolds R. C., *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339 (3), 683–691. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2003.10.031>. 142
- [142] Lamandé-Langle S., Collet C., Hensienne R., Vala C., Chrétien F., Chapleur Y., Mohamadi A., Lacolley P., Regnault V., *Bioorganic Med. Chem.*, **2014**, 22 (23), 6672–6683. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.09.056>.
- [143] Tietze L. F., Bothe U., *Chemistry – A European Journal*, **1998**, 4, 1179–1183.

[144] Yang X., Wang Z. P., Xiang S., Wang D., Zhao Y., Luo D., Qiu Y., Huang C., Guo J., Dai Y., Zhang S. L., He Y., *J. Med. Chem.*, **2022**, 65 (11), 8040–8061. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00615>.

Julien PIECHOWIAK

CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE MOLECULES CIBLANT LA BIOSYNTHESE DES PIMS

Résumé :

Mycobacterium tuberculosis (M.tb) est le second agent infectieux le plus mortel au monde. Le traitement contre cette mycobactérie nécessite la prise quotidienne de deux à quatre médicaments par jour pendant six mois. Ces dernières années, une augmentation alarmante des cas de tuberculoses multirésistantes a été observée rendant la découverte de nouveaux traitements cruciale. Les médicaments antituberculeux actuels ciblent différents processus biologiques, mais aucune molécule n'a été développée pour cibler la biosynthèse des PIMs. Les PIMs (Phosphatidyl-myo-Inositol Mannosides) sont des constituants essentiels de la paroi cellulaire des mycobactéries et les précurseurs de deux lipoglycannes majeurs impliqués dans les interactions hôte-pathogène. L'acyltransférase PatA, qui catalyse le transfert d'un groupe palmitoyl sur la position 6 du mannose lié à l'inositol dans PIM₁ et PIM₂, est essentielle pour la croissance des mycobactéries. Par conséquent, dans le but de développer des inhibiteurs de PatA, nous avons réalisé la synthèse d'une bibliothèque de molécules basées sur un motif mannopyranosyle. En outre, les structures présentent différents groupes (octyle, carbonate, carbamate, phosphonate, triazole, galactoside) sur l'aglycone dans le but de mimer la partie phosphatidyle et différents groupes (fluor, sulfonamide, phosphonate) sur la position 6 du mannose afin de mimer soit le substrat soit l'état de transition tétraédrique de la réaction d'acylation. L'activité inhibitrice de ces composés sur PatA a été évaluée et les valeurs de concentration minimale inhibitrice ont été déterminées sur M.tb.

Mots clés : Inhibiteurs, Glycochimie, Tuberculose

Design and synthesis of molecules targeting PIMs' biosynthesis

Summary :

Mycobacterium tuberculosis (M.tb) is the second most deadly infectious agent in the world. Drug treatment requires daily dosage of two to four drugs over six months. Most recently, there has been an alarming rise of multi-drug resistant tuberculosis (TB), making the discovery of new drugs crucial. Current anti-TB drugs target diverse biological processes, but no molecules are designed to target PIMs biosynthesis. PIMs (Phosphatidyl-myo-Inositol Mannosides) are essential constituents of mycobacteria cell wall and the precursors of two major lipoglycans implicated in host-pathogen interactions. The acyltransferase PatA, catalyzing the transfer of a palmitoyl moiety to the 6-position of the mannose linked to inositol in PIM₁ or PIM₂, is essential for mycobacteria growth. Therefore, with the aim of developing PatA inhibitors, we synthesized a panel of molecules based on a mannopyranosyl scaffold. In addition, the structures present different groups (octyl, carbonate, carbamate, phosphonate, triazole, galactoside) on the aglycone to mimic the phosphatidyl part and different groups (fluorine, sulfonamide, phosphonate) on the 6-position of mannose in order to mimic either the substrate or the acylation tetrahedral transition state. The inhibitory activity of these compounds on PatA was evaluated and minimum inhibitory concentration values were determined on M.tb.

Keywords : Inhibitors, Glycochemistry, Tuberculosis