# UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

UQAC Université du Québec à Chicoutimi

# DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODE DE CARBAMOYLATION CATALYTIQUE SITE-SÉLECTIVE EN VUE DE LA SYNTHÈSE DE GLYCOSIDES DÉDIÉS À LA CHIMIOTHÉRAPIE CIBLÉE.

par Lucas PETITPOISSON

B. Sc. (CHIMIE)

MÉMOIRE PRÉSENTÉ A L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI COMME EXIGENCE PARTIELLE DE LA MAÎTRISE EN RESSOURCES RENOUVELABLES

©Lucas Petitpoisson, 2021

#### RÉSUMÉ

Le cancer est depuis plusieurs années la cause principale des décès au Canada et est encore aujourd'hui un problème majeur de santé publique. De nombreuses recherches visent à trouver des traitements afin de lutter contre cette pathologie comme c'est le cas pour la chimiothérapie qui depuis près d'un siècle reste un acteur majeur de la lutte contre le cancer. Cependant, son manque de sélectivité et ses nombreux effets secondaires mettent en évidence les limites de ce type de traitement.

La notion de chimiothérapie ciblée voit donc le jour avec l'apparition de différents mécanismes de reconnaissance des cellules cancéreuses comme les ligands de ciblage. Certains candidats connus comme l'acide folique ou des anticorps ont déjà démontré leurs capacités à améliorer les traitements actuels. Mais plus récemment le fragment 3-*O*-carbamoyl-α-D-mannose issu des bléomycines est apparu comme un nouveau candidat potentiel pour la synthèse d'une nouvelle classe d'agent de chimiothérapie ciblée.

Malheureusement, les voies de synthèses de ce glycoside décrites jusqu'à maintenant restent compliquées à mettre en œuvre. Elles nécessitent généralement l'utilisation d'un grand nombre d'étapes de protection/déprotection ou encore l'utilisation de composés fortement nocifs comme des isocyanates ou des dérivés de l'étain. Les progrès réalisés dans les dernières années en modification sélective de sucre et en carbamoylation ont cependant permis l'élaboration d'une nouvelle voie de synthèse plus simple.

L'utilisation des réactifs dérivés du carbonyldiimidazole et de catalyseurs de la famille des acides boriniques ont permis le développement de la première méthode de carbamoylation catalytique site-sélective de sucres en une étape sans isocyanates ou préactivation. Les glycosides de départ présentant des diols-*cis* comme le mannose, le galactose, le rhamnose, l'arabinose et le lyxose ont été carbamoylés sélectivement sur la position 3 équatoriale. De plus, des essais de compétitons avec différents substrats et catalyseurs ont permis de confirmer la sélectivité de la réaction envers les diol-*cis* de sucres et l'importance des acides boriniques comme catalyseurs. L'introduction de carbamates avec différents motifs benzyle, cyclohexyle, méthyle, butyle et octyle a également été réalisée. Ces différentes réactions de carbamoylation ont permis d'obtenir les carbamates correspondant avec des rendements allant de 56 à 89 %. Cette réaction permet alors de faciliter l'accès au fragment 3-*O*-carbamoyl-α-D-mannose et ses analogues. Ceci va alors permettre l'étude de leurs propriétés biologiques et pourrait contribuer à l'avènement d'une nouvelle classe de ligand de ciblage pour la chimiothérapie ciblée.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES ANNEXES	xi
LISTE DES ABREVIATIONS	xii
REMERCIEMENTS	xiv
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 - REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
1.1 Le cancer	6
1.2 Les bléomycines et le FCM	7
1.3 Une synthèse longue et fastidieuse pour un sucre d'intérêt élevé	8
1.4 Progrès en modification site-sélective de sucre	9
1.5 Des progrès en carbamoylation	10
1.6 Hypothèses et objectifs de recherche	12
CHAPITRE 2 - RÉSULTATS ET DISCUSSION	13
2.1 Les catalyseurs dérivés d'acide borinique	14
2.1.1. Criblage et optimisation de la méthode	14
2.1.2. Synthèse du catalyseur	15
2.2 Synthèse des précurseurs	16
2.2.1. Synthèse des réactifs de carbamoylations	16
2.2.2. Préparation des glycopyranosides de départ	17
2.2.2.1. Synthèse des glycosides de 4-méthoxyphényle	17
2.2.2.2. Protection des sucres par un groupement silylé	18
2.3 La carbamoylation catalytique site-sélective de sucre	20
2.3.1. Carbamoylation des glycosides 1a-h	20
2.3.2. Utilisation des réactifs de carbamoylation 2a-g	21

2.4 Aspects mécanistic	ues 22
CONCLUSION	
CHAPITRE 3 - PARTI	E EXPÉRIMENTALE27
3.1 General informatio	n28
3.2 Synthesis of silylat	ed pyranosides 1a-e, 2129
3.2.1. Methyl 6-O-(to	<i>ert</i> -butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (1a)29
3.2.2. Methyl 6-O-(to	<i>ert</i> -butyldimethyl)silyl-α-D-galactopyranoside (1b)29
3.2.3. Methyl 6-O-(to	<i>ert</i> -butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (1c)
3.2.4. 4-Methoxyphen	yl 6- <i>O</i> -( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (1d) 31
3.2.5. 4-Methoxyphen	yl 6- <i>O</i> -( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (1e) 31
3.2.6. Methyl 6-O-(to	<i>ert</i> -butyldimethyl)silyl-α-D-glucopyranoside (21)
3.3 Synthesis of 1-carb	amoylimidazoles 2a-f33
3.4 General procedure	for the synthesis of 1-carbamoylimidazoles 2
3.4.1. 1-benzyl-carba	moylimidazole (2a)
3.4.2. 1-butyl-carban	noylimidazole (2c)
3.4.3. 1-octyl-carban	oylimidazole (2d)
3.4.4. 1-cyclohexyl-o	arbamoylimidazole (2e)
3.4.5. (1H-imidazol-	l-yl)(piperidin-1-yl)methanone (2f)
3.5 Synthesis of borini	e acid 3a
3.5.1. 10 <i>H</i> -dibenzo[l	,e][1,4]oxaborinin-10-ol (3a)35
3.6 Synthesis of carbar	nate-bearing pyranosides 4a-h
3.7 General procedure	for the site-selective carbamoylation of pyranosides
3.7.1. Methyl	3- <i>O</i> -benzylcarbamoyl-6- <i>O</i> -( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl-α-D-
mannopyranoside (4a	)
3.7.2. Methyl	3-O-benzylcarbamoyl-6-O-( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl-α-D-
galactopyranoside (4	)
3.7.3. Methyl	3- <i>O</i> -benzylcarbamoyl-6- <i>O</i> -( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl-β-D-
galactopyranoside (4	

3.7.4. 4-Methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-
mannopyranoside (4d)
3.7.5. 4-Methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl-β-D-
galactopyranoside (4e)
3.7.6. 4-Methoxyphenyl 3- <i>O</i> -benzylcarbamoyl-α-L-rhamnopyranoside (4f)39
3.7.7. 4-Methoxyphenyl 3- <i>O</i> -benzylcarbamoyl-α-L-arabinopyranoside (4g) 40
3.7.8. 4-Methoxyphenyl 3- <i>O</i> -benzylcarbamoyl-α-L-lyxopyranoside (4h)41
3.7.9. Methyl $3-O$ -methylcarbamoyl- $6-O$ -( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-
mannopyranoside (4i)
3.7.10. Methyl $3-O$ -butylcarbamoyl- $6-O$ -( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-
mannopyranoside (4j)
3.7.11. Methyl $3-O$ -octylcarbamoyl- $6-O$ -( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-
mannopyranoside (4k) 43
3.7.12. Methyl 3- <i>O</i> -cyclohexylcarbamoyl-6- <i>O</i> -( <i>tert</i> -butyldimethyl)silyl-α-D-
mannopyranoside (41)
REFERENCES
ANNEXES

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Réaction de carbamoylation avec les différents catalyseurs et leurs structures.
Tableau 2 : Synthèse des réactifs de carbamoylation utilisés et leurs structures16
Tableau 3 : Silylation des différents glycosides 1a-e, 21 et leurs structures.   19
Tableau 4 : Carbamoylation des différents glycosides de départ et leurs structures20
Tableau 5 : Carbamoylation du mannose à partir des différents réactifs de carbamoylation
et leurs structures
Tableau 6 : Résultat des compétitions mannose/glucose selon le type de catalyseur24

### LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la bléomycine A <sub>2</sub> portant le FCM2
Figure 2 : Mécanisme des dérivés d'acide borinique utilisé pour la catalyse de diols-cis.
Figure 3 : Nombre de cas et de décès estimé au Québec en 2020 selon différents types de
cancer
Figure 4 : Mécanisme de reconnaissance et d'internalisation des ligands de ciblage par les
cellules cancéreuse. L'agent cytotoxique (rouge) lié au ligand de ciblage (marron) se fixe
sélectivement au récepteur membranaire correspondant surexprimé à la surface d'une
cellule cancéreuse7
Figure 5 : Voie de synthèse du FCM par préactivation avec un carbonate de 4-nitrophényl
en rose et utilisation d'acétal-stannylène en bleu
Figure 6 : Voie de synthèse de FCM par l'utilisation d'isocyanates9
Figure 7 : Mécanisme d'activation catalytique des dérivés d'acide borinique9
Figure 8 : Comparaison des charges Mulliken (CM) calculées sur l'O des borinates dérivés
d'éthylène glycol (B3LYP/6-311+G(d,p)) des différents dérivés du dibenzoxaborininol et
de l'acide diphénylborinique10
Figure 9 : La novobiocine un antibactérien contre Staphylococcus epidermidis. Structure
général d'un polyuréthane ou polycarbamate. Le carbofuran un pesticide carbamoylé.11
Figure 10 : Voies les plus courantes pour la synthèse de carbamate. a) Utilisation
d'isocyanates b) Préactivation via un carbonate de 4-nitrophényle11
Figure 11 : a) Synthèse des 1-carbamoylimidazoles dérivés de carbonyldiimidazole. b)
Synthèse de carbamates via les 1-carbamoylimidazoles
Figure 12 : Réaction de carbamoylation site-sélective de glycoside avec le
dibenzoxyborininol et un 1-benzyl-carbamoylimidazole
Figure 13 : Synthèse du dibenzoxaborininol (3a) à partir de diphényléther commercial
(13)15
Figure 14 : Structures des glycosides de départs utilisés pour la carbamoylation17
Figure 15 : Synthèse des sucres portant un 4-méthoxyphénol en position anomérique.18
Figure 16 : Carbamoylation du lyxoside <b>1h</b> 21
Figure 17 : Mécanisme catalytique supposé de la réaction de carbamoylation par
l'activation de diols-cis23

Figure 1	8 : Mécanisme	e supposé des	catalyseurs	au fer et	à l'étain	par activati	on acide de
Lewis							25

### LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 1a	. 49
Annexe 2 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 1b	. 51
Annexe 3 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 1c	. 53
Annexe 4 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 1d	. 55
Annexe 5 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 1e	. 57
Annexe 6 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 21	. 59
Annexe 7 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 2a	. 61
Annexe 8 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 2c	. 63
Annexe 9: <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 2d	. 65
Annexe 10 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 2e	. 67
Annexe 11 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 2f	. 69
Annexe 12 : <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR Spectra of compound 3a	. 71
Annexe 13 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4a	. 73
Annexe 14 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4b	. 76
Annexe 15 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4c	. 79
Annexe 16 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4d	. 82
Annexe 17 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4e	. 85
Annexe 18 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4f	. 88
Annexe 19 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4g	. 91
Annexe 20 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4h	. 94
Annexe 21 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4i	. 97
Annexe 22 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4j	100
Annexe 23 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 4k	103
Annexe 24 : <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, and COSY NMR Spectra of compound 41	106

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADC :	conjugués médicaments-anticorps
CDI :	carbonyldiimidazole
Cu(acac) <sub>2</sub>	acétylacétonate de cuivre (II)
DCM :	dichlorométhane
DMF :	diméthylformamide
Éq / équiv :	équivalent
FCM :	fragment 3-O-carbamoyl-α-D-mannose
Fe(dibm) <sub>3</sub>	tris-(diisobutyrylméthane) de fer (III)
HRMS :	spectrométrie de masse à haute résolution
LASEVE :	laboratoire d'analyse et de séparation des essences végétales
MMAE :	monométhyl auristatine E
<i>n</i> -Buli :	<i>n</i> -butyllithium
PMP :	4-méthoxyphénol
ppm :	partie par million
Rf:	rapport frontal
RMN :	résonnance magnétique nucléaire
TBDMS / TBS :	tert-butyldiméthylsilyle
THF:	tétrahydrofurane
TLC / CCM :	chromatographie sur couche mince
TMEDA :	tétraméthyléthylènediamine
UV :	ultraviolet
$Zn(acac)_2$	acétylacétonate de zinc (II)

À ma Famille,

#### REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur et superviseur de maîtrise, le professeur Jérôme Alsarraf, qui m'a guidé et a toujours été d'un grand soutien tout au long de ces 2 ans. J'espère donc que cela ne soit pas la dernière fois que l'on travaille ensemble. Je remercie également mon co-directeur le professeur André Pichette qui m'a permis de réaliser un rêve en acceptant de m'accueillir au sein du LASEVE.

Je remercie aussi tous les membres du laboratoire, les superviseurs et exsuperviseurs du laboratoire : Balla Silla, François Simard et Vakhtang Mshvildadze pour leurs conseils et leurs réponses à mes interrogations. Mais également les étudiants du laboratoire : Marie Frissard, Valentine Coicaud, Anne Ardaillou et Fanny Charlier, qui plus que des collègues sont des amis sans qui cette expérience au Québec n'aurait pas été la même.

Je voudrais également remercier ma famille, Dany Dumont et Alizée Bouhana qui ont été d'un grand soutien moral pendant cette maîtrise et m'ont permis de ne jamais perdre le cap.

#### **INTRODUCTION**

Le cancer est un terme général qui englobe un grand nombre de pathologies dont le point commun est l'apparition de cellules à la prolifération rapide et incontrôlée. Leur origine vient d'une mutation entraînant la sortie de ces cellules du cycle de division et de mort cellulaire. N'étant plus éliminées, ces cellules se divisent alors de manière anarchique en épuisant les ressources vitales autour d'elles et se propagent au fur et à mesure à travers tout l'organisme. Arrivé à une certaine concentration, si aucun traitement n'est administré, ces cellules entraînent alors la mort du patient.<sup>1</sup>

Le cancer est aujourd'hui une des principales causes de mortalité chez l'Homme. Il représente environ 30% de la mortalité actuelle au Canada. Il est estimé qu'un Canadien sur deux développera un cancer dans sa vie et qu'un sur quatre en mourra.<sup>2</sup> Étant alors un problème majeur, les recherches qui lui sont dédiées sont importantes et ont permis l'apparition de nombreux traitements. Il existe aujourd'hui 6 grands types de traitements : la radiothérapie, la photothérapie dynamique, la chirurgie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et la chimiothérapie.<sup>3</sup>

La chimiothérapie est un des traitements actuels majeurs avec la chirurgie et la radiothérapie pour lutter contre le cancer. Toutefois, son utilisation peut entraîner de lourds effets secondaires comme la perte des cheveux, des diarrhées et des vomissements qui rendent ces traitements difficilement supportables pour les patients et peuvent même entrainer la cessation du traitement.<sup>4</sup> Ces effets secondaires sont principalement dus au fait que les agents chimiques qui stoppent ou détruisent les cellules cancéreuses ne sont pas sélectifs et attaquent donc les cellules cancéreuses comme les cellules saines.<sup>5</sup> Des recherches visent alors à transformer la chimiothérapie en un traitement plus ciblé. Ces traitements ont pour but de véhiculer les médicaments sous forme de vecteurs faiblement toxiques pour les cellules saines et fortement toxiques pour les cellules cancéreuses via un système de reconnaissance. Ceci permet alors à ces traitements d'améliorer leur efficacité et d'éviter les effets secondaires.<sup>6,7</sup>

Le mécanisme de reconnaissance tumorale des vecteurs peut prendre différentes formes et certains ont déjà été étudiés. On peut citer le ciblage des récepteurs de l'acide folique (RF) qui sont surexprimés chez certaines tumeurs,<sup>6</sup> des conjugués anticorpsmédicament (ADC) composés d'un agent cytotoxique associé à un anticorps,<sup>8</sup> et plus récemment le fragment 3-O-carbamoyl-D-mannose des bléomycines dont le mécanisme de reconnaissance n'a pas encore été établi.<sup>9</sup>

Les bléomycines sont des glycopeptides isolés de la bactérie *Streptomyces verticillus* (Figure 1).<sup>10</sup> Ces molécules contiennent un disaccharide Gulose-Mannose avec plus spécifiquement le fragment 3-*O*-carbamoyl-D-mannose (FCM). Ce fragment a démontré une propriété de ciblage des cellules cancéreuses en étant internalisé sélectivement dans différentes lignées cellulaires malignes venant du sein (MCF-7), de la prostate (DU-145), des reins (A498), du poumon (A549) et du pancréas (BxPC-3).<sup>9</sup> Par conséquent, l'utilisation du FCM pour développer de nouveaux agents de chimiothérapie ciblée pourrait être une approche innovante.



Figure 1 : Structure de la bléomycine A<sub>2</sub> portant le FCM.

Une voie de synthèse du FCM a été établie afin d'avoir accès à cette section sucre.<sup>11</sup> Cependant, cette synthèse passe d'abord par une suite de protection/déprotection permettant la différenciation de la position 3 du mannose. La mise en place de la fonction carbamate est ensuite réalisée en deux étapes avec une pré-activation de l'alcool libre sous la forme d'un carbonate de 4-nitrophényle. En résumé, pour un total de 9 étapes et l'utilisation d'un grand nombre de réactifs nocifs, la voie de synthèse connue d'un donneur de carbamoylmannoside est longue et fastidieuse.

Dans les dernières années, un certain nombre d'avancées ont été faites sur la fonctionnalisation catalytique site-sélective de sucre. C'est le cas avec l'équipe de Taylor qui en 2011 a montré la possibilité d'une alkylation des diols-*cis* avec les catalyseurs dérivés d'acides boriniques.<sup>12</sup> Le mécanisme réactionnel passe par la formation d'un borinate intermédiaire entre le bore et les deux fonctions alcools d'un diol-*cis*. Ensuite

l'alcool équatorial du diol-*cis* est fonctionnalisé par l'attaque de celui-ci sur un carbone électrophile d'un halogénure d'alkyle (Figure 2). Par reformation de la fonction alcool, le catalyseur est ensuite libéré dans le milieu réactionnel et disponible pour l'activation d'un nouveau substrat.



Figure 2 : Mécanisme des dérivés d'acide borinique utilisé pour la catalyse de diols-cis.

Les équipes de Batey et Padiya ont montré, en 2012, la formation de carbamate et d'urée via des dérivés de carbonyldiimidazole (CDI). Ces dérivés peuvent être obtenus de manière simple et rapide en mélangeant une amine et le CDI dans l'eau, qui permet d'obtenir directement un carbamoylimidazole.<sup>13</sup> Un autre avantage de ce genre de réactifs, outre leur facilité d'accès et la variété des groupements possibles, c'est qu'ils permettent de se détourner de la chimie des isocyanates et du phosgène pour former des fonctions carbamates.

L'objectif de ces travaux est donc de réaliser une synthèse du fragment 3-*O*carbamoyl-D-mannose afin d'avoir accès à ses propriétés de ciblage en associant la catalyse des acides boriniques avec les dérivés de carbamoylimidazole. Cette méthode permet la mise en place de la fonction carbamate en seulement une étape à partir d'un mannoside protégé en position 6 par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS). La méthode s'étant montrée efficace pour la carbamoylation du mannose, elle a été étendue et vérifiée avec la synthèse de douze analogues du FCM. Ces analogues se distinguent par la variation de la substitution du carbamate. De plus, différents hexoses et pentoses présentant un diols-*cis* ont été étudié : le galactose, le rhamnose, le lyxose, et l'arabinose.

Ce mémoire est composé de 4 parties. La première partie est une revue de littérature des sujets abordées dans cette étude avec notamment les travaux qui ont permis d'établir les premières hypothèses de recherche. La deuxième partie présentera les résultats obtenus ainsi que les discussions associées. La troisième partie sera la partie expérimentale avec les méthodes d'analyse et les modes opératoires utilisés pour la synthèse des composés. Enfin, la dernière partie sera la conclusion de cette étude et ses perspectives.

# CHAPITRE 1 - REVUE DE LA LITTÉRATURE

#### 1.1 Le cancer

Le cancer est un terme qui regroupe un grand nombre de pathologies. Il peut prendre des formes différentes (carcinome, sarcome, lymphome, leucémie...) mais elles sont toutes définies par le même principe. Ce sont des cellules au développement rapide et incontrôlé. Ces accumulations de cellules portent le nom de tumeur et existent sous deux formes : les tumeurs bénignes qui sont de simples amas de cellules et les tumeurs malignes. Les tumeurs malignes se composent de cellules mortes, de cellules en divisions et de cellules en stase. L'apparition de ces tumeurs est causée par la mutation de cellules entraînant la perte de leurs capacités de différenciation. Ainsi la cellule n'est plus reconnue par l'organisme et échappe donc au cycle cellulaire et à l'apoptose. Ceci cause une prolifération anarchique de ces cellules mutantes qui peuvent à leur tour muter et migrer vers d'autres tissus, ce phénomène est appelé métastase.

Malgré les nombreuses recherches effectuées afin de traiter le cancer, le nombre de personnes qui développent un cancer et en meurent reste élevé.<sup>14</sup> C'est notamment le cas pour le cancer du pancréas qui possède un taux élevé de mortalité de 80 % (Figure 3).



Figure 3 : Nombre de cas et de décès estimé au Québec en 2020 selon différents types de cancer.

La chimiothérapie est aujourd'hui un traitement courant pour lutter contre le cancer mais reste handicapée par un défaut majeur, son manque de sélectivité envers les cellules cancéreuses. En effet, le manque de sélectivité de la chimiothérapie entraîne l'apparition d'un certain nombre d'effets secondaires chez le patient (vomissement, diarrhée, nausée...) qui viennent limiter la capacité du traitement.<sup>15</sup> L'amélioration des traitements de chimiothérapie vers des traitements ciblés est donc indispensable pour lutter contre le cancer.



(CC Servier Medical Art, https://smart.servier.com/)

Figure 4 : Mécanisme de reconnaissance et d'internalisation des ligands de ciblage par les cellules cancéreuse. L'agent cytotoxique (rouge) lié au ligand de ciblage (marron) se fixe sélectivement au récepteur membranaire correspondant surexprimé à la surface d'une cellule cancéreuse.

Dans cette optique, la recherche de ligands de ciblage permettant la reconnaissance des cellules cancéreuse *via* l'utilisation d'anticorps ou encore de récepteurs membranaires surexprimés (Figure 4) a été réalisée. On y retrouve les conjugués médicaments-anticorps,<sup>7</sup> les conjugués de l'acide folique.<sup>16</sup> Certains sucres tels que le rhamnose permettent également d'accroître la sélectivités de produits naturels cytotoxiques.<sup>17</sup> Récemment, il a été montré que le fragment 3-*O*-carbamoyl-α-D-mannose<sup>9</sup> issu des bléomycines pourrait également présenter des propriétés avantageuses.

#### 1.2 Les bléomycines et le FCM

Les bléomycines sont des composés issus de la bactérie *Streptomyces verticillus*. Ce sont des glycopeptides non ribosomiques naturels qui présentent une activité cytotoxique intéressante. Elles sont utilisées comme médicament antitumoral et permettent l'inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN par rupture du brin d'ADN.<sup>18</sup> Aujourd'hui les bléomycines sont utilisées cliniquement sous différentes appellations comme la bléomycine BELLON ou encore la bléomycine TEVA dans lesquels la bléomycines A<sub>2</sub> est la composante principale.<sup>19</sup>

Dans les dernières années, des études ont montré que la bléomycines A<sub>5</sub> possédait des propriétés de ciblage des cellules cancéreuses.<sup>20</sup> Ces propriétés de ciblage ont été initialement attribuées au disaccharide gulose-mannose<sup>10</sup> puis simplement au fragment 3-*O*-carbamoyl-D-mannose.<sup>9</sup> Ce fragment composé d'un mannose carbamoylé en position 3 possède la capacité de reconnaitre les cellules cancéreuses en se liant à des récepteurs membranaires surexprimés à la surface de certaines souches de cellules cancéreuses. Ces propriétés ont été observées sur des cellules provenant du sein, de la prostate, du poumon, des reins et du pancréas.<sup>21,22</sup> Certains travaux montrent également un intérêt pour la synthèse d'analogues du FCM qui permettraient d'améliorer la sélectivité selon les groupements présents sur l'azote du carbamate.<sup>23</sup>

#### 1.3 Une synthèse longue et fastidieuse pour un sucre d'intérêt élevé

Les propriétés intéressantes du FCM en font alors un candidat intéressant pour la synthèse d'une nouvelle classe d'agents de chimiothérapie ciblée. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, les méthodes de synthèse du FCM sont peu nombreuses et limitées. Par exemple, la voie de synthèse développée par Boger et Honda en 1994,<sup>11</sup> montre un certain nombre d'inconvénients. Elle nécessite l'utilisation d'un grand nombre d'étapes de protection/déprotection pour différencier la position 3 du sucre avec l'utilisation d'un réactif à base d'étain nocif en quantité stœchiométrique mais également une étape de préactivation avec un carbonate de 4-nitrophényle **9** pour former le carbamate (Figure 5). La fonction carbamate est donc introduite en 7 étapes à partir du 1-méthyle- $\alpha$ -D-mannopyranose commercial et nécessite encore 2 étapes pour activer la position anomérique, ce qui en fait une synthèse longue et fastidieuse. L'intérêt d'utiliser le FCM pour la synthèse d'agent de chimiothérapie ciblée est donc nettement réduit.



Figure 5 : Voie de synthèse du FCM par préactivation avec un carbonate de 4-nitrophényl en rose et utilisation d'acétal-stannylène en bleu.

Cependant le FCM, suscite toujours l'intérêt des chercheurs et de nouvelles voies de synthèse plus récentes ont vu le jour. En 2019 par exemple, l'utilisation d'un isocyanate

<u>11</u> a permis de carbamoyler sélectivement le composé <u>12</u> à la position 3 équatoriale du mannose protégé en positions 4 et 6 (Figure 6) avec un rendement modeste de 23 %.<sup>24</sup>



Figure 6 : Voie de synthèse de FCM par l'utilisation d'isocyanates.

Malheureusement, ces voies de synthèse nécessitent souvent l'utilisation de réactifs nocifs en quantités élevées et leurs faibles rendements réduit leurs perspectives d'application.

#### 1.4 Progrès en modification site-sélective de sucre

Dans les dernières années, un grand nombre d'études ont été réalisées afin de simplifier la chimie des sucres en diminuant les séquences de synthèse. Ces études ont pour but de modifier sélectivement les sucres déprotégés afin d'éviter les séquences traditionnelles de protection/déprotection.<sup>25</sup> Elles s'appuient sur différentes caractéristiques des substrats : alcool primaire ou secondaire, position axiale ou équatoriale, acidité des hydroxyles, présence de diols-*cis*, substituants, etc. Au cours de la dernière décennie, différents catalyseurs à base d'étain,<sup>26</sup> de fer<sup>27</sup> ou de bore<sup>25</sup> ont permis d'activer sélectivement la position équatoriale de diol 1,2-*cis* dans des pyranosides. Par exemple, les catalyseurs dérivés d'acide diarylborinique ont permis la modification sélective sur la position équatoriale de diols-*cis* de différents saccharides comme le mannose, le galactose ou encore le rhamnose (Figure 7).<sup>12</sup>



Figure 7 : Mécanisme d'activation catalytique des acides boriniques.

Des alkylations, des acylations et des sulfonations ont donc pu être réalisées sur différents diols de sucre.<sup>28</sup> Le mécanisme de ces réactions passe par une activation du diols-*cis via* une liaison entre les deux fonctions hydroxyles du diol et l'atome de bore du catalyseur. Cette activation va permettre une exaltation de la nucléophilie de l'hydroxyle en position équatoriale qui peut partiellement s'expliquer par une valeur supérieure de la

charge de Mulliken pour la fonction équatoriale du borinate pour rapport à la fonction axiale.<sup>29</sup> Ceci va favoriser l'attaque de l'hydroxyle nucléophile en position équatoriale sur un électrophile. Le catalyseur migre ensuite sur un nouveau substrat afin de l'activer à son tour et compléter le cycle catalytique (Figure 7).

Dans ces réactions, le borinate est employé sous forme d'ester tétracoordiné d'éthanolamine afin d'améliorer sa stabilité. Sous cette forme, le précatalyseur a montré des propriétés similaires à l'acide borinique correspondant mais reste sensible à l'oxydation et entraîne la formation de sous-produits dérivés de l'étanolamine. De nouveaux analogues, où le groupement boré est inclus dans un système conjugué à six électrons  $\pi$  ont alors été développés comme le montre la Figure 8. Ces catalyseurs résistent à l'oxydation et ne nécessitent pas d'être conservés sous forme de borinates. De plus, ils présentent une acidité de Lewis plus faible permettant d'exalter significativement la nucléophilie de l'hydroxyle activé.<sup>29</sup> Ce sont les dérivés de dibenzoxaborininols.



CM = Charge Mulliken

Figure 8 : Comparaison des charges de Mulliken (CM) calculées sur l'O des borinates dérivés d'éthylène glycol (B3LYP/6-311+G(d,p)) des différents dérivés du dibenzoxaborininol et de l'acide diphénylborinique.<sup>29</sup>

#### 1.5 Des progrès en carbamoylation

Les carbamates sont utilisés dans plusieurs secteurs d'activité comme illustrés à la Figure 9. On les retrouve en chimie des polymères avec les polyuréthanes,<sup>30</sup> comme pesticides en agriculture ou encore comme agent antibactérien en pharmaceutique.<sup>31</sup>



Figure 9 : La novobiocine un antibactérien contre Staphylococcus epidermidis. Structure général d'un polyuréthane ou polycarbamate. Le carbofuran un pesticide carbamoylé.

La méthode la plus courante pour former des carbamates consiste en l'addition nucléophile d'alcools sur des isocyanates (Figure 10a). Cependant, les isocyanates utilisés dans cette réaction sont toxiques et instables. Une alternative consiste à préactiver l'alcool sous forme de carbonate de 4-nitrophényle puis de faire réagir cet intermédiaire avec une amine (Figure 10b).



Figure 10 : Voies les plus courantes pour la synthèse de carbamate. a) Utilisation d'isocyanatesb) Préactivation via un carbonate de 4-nitrophényle.

La synthèse de 1-carbamoylimidazoles dérivés du carbonyldiimidazole (CDI) a alors permis la synthèse de carbamates de façon simplifiée.<sup>32</sup> Ces dérivés disposent d'une charge partielle  $\delta^+$  sur le carbone du carbonyle permettant l'attaque d'un nucléophile comme une fonction alcool (Figure 11b). Cependant, dans certains cas comme pour les alcools aliphatiques, la présence d'une base forte en quantité stœchiométrique est nécessaire pour activer la réaction. La fonction carbamate est obtenue par l'attaque du carbonyle et l'élimination d'imidazole. Cette alternative pour la synthèse de fonctions carbamates étant intéressante, une synthèse simple et rapide de ces dérivés a pu être réalisée dans l'eau<sup>13</sup> à partir d'amine et de CDI (Figure 11a). Ces deux études permettent alors la synthèse de fonctions carbamates diverses en une étape contournant la chimie du phosgène et des isocyanates.



Figure 11 : a) Synthèse des 1-carbamoylimidazoles dérivés de carbonyldiimidazole. b) Synthèse de carbamates via les 1-carbamoylimidazoles.

#### 1.6 Hypothèses et objectifs de recherche

Les voies de synthèse actuelles du FCM restreignent les perspectives d'études des propriétés de ciblage de ce monosaccharide. De plus, les premières études visant à modifier la fonction carbamate du FCM ont montré la possibilité d'une amélioration de ces propriétés de ciblage via la synthèse d'analogues. Les progrès réalisés en modification sélective de sucre et en carbamoylation ont permis d'envisager le développement d'une méthode de carbamoylation site-sélective de glycosides présentant des diols-*cis*. Ceci permettrait alors de faciliter l'étude de glycoconjugués portant un FCM.



Figure 12 : Réaction de carbamoylation site-sélective de glycoside avec le dibenzoxyborininol et un 1-benzyl-carbamoylimidazole.

L'objectif de cette maîtrise est donc d'associer les catalyseurs dérivés d'acide borinique avec les 1-carbamoylimidazoles afin de mettre au point la première méthode de carbamoylation catalytique site-sélective de sucres (Figure 12). Ceci ouvrirait alors la voie à la synthèse de multiples glycoconjugués carbamoylés.

# CHAPITRE 2 - RÉSULTATS ET DISCUSSION

#### 2.1 Les catalyseurs dérivés d'acide borinique

#### 2.1.1. Criblage et optimisation de la méthode

Le criblage des catalyseurs et l'optimisation de la méthode ont été réalisés préalablement au présent travail de Maîtrise (Tableau 1).

Tableau 1 : Réaction de carbamoylation avec les différents catalyseurs et leurs structures.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Réaction réalisée avec 0,5 mmol de <u>1a</u> dans 5 mL d'acétonitrile. <sup>b</sup> Rendement après purification par chromatographie sur colonne de silice. <sup>c</sup> Produit non détecté. <sup>d</sup> Produit isolé sous forme d'un mélange inséparable de composés carbamoylés. <sup>e</sup> Temps de réaction prolongé à 20 heures. <sup>f</sup> Charge catalytique augmentée à 20 mol%. <sup>g</sup> Réaction réalisée avec 1,5 équiv de 1carbamoylimidazole (<u>2a</u>). <sup>h</sup> Réaction réalisée avec 1,4 équiv de 1-carbamoylimidazole (<u>2a</u>). <sup>i</sup> Réaction réalisée avec 0,15 équiv d'acide borinique (<u>3a</u>). Dans ces travaux, différents catalyseur métalliques : le dichlorodiméthylstannane, le *tris*-(diisobutyrylméthane) de fer (III), l'acétylacétonate de zinc (II) et l'acétylacétonate de cuivre (II) ainsi que des catalyseurs au bore (<u>**3a-e**</u>) connues pour leurs propriétés de modification sélective de diol-*cis* ont été étudiés.<sup>33</sup> Pour cela, des essais de carbamoylation du mannose <u>**1a**</u> ont été réalisés avec ces catalyseurs et différentes conditions opératoires ont également été testées : quantité de réactif de carbamoylation (<u>**2a**</u>), charge catalytique et temps de réaction.

Les résultats de ces essais ont permis de mettre en évidence le manque de sélectivité des catalyseurs métalliques avec ce type d'électrophile (Entrée 2 et 3, Tableau 1). En effet, malgré leur propriété de transformations site-sélectives de sucres connues, les catalyseurs métalliques n'ont permis que la carbamoylation non-sélective du mannose (Entrée 2-5, Tableau 1).<sup>27,26</sup>

Les différents acides boroniques ont quant à eux permis la carbamoylation sélective du mannose mais seulement avec de faible rendement en comparaison des acides boriniques (Entrée 7-9, Tableau 1).

Enfin, les catalyseurs dérivés d'acide borinique et plus particulièrement le dibenzoxaborininol (<u>**3a**</u>) ont permis la carbamoylation sélective de la position équatorial (Entrée 6 et 11-15, Tableau 1). Le catalyseur <u>**3a**</u> a donc été sélectionné et la charge catalytique a été fixée à 15 %mol. La quantité de réactif de carbamoylation (<u>**2a**</u>) a été fixée à 1,4 équivalent et le temps de réaction à 20 heures dans le l'acétonitrile à reflux (Entrée 15, Tableau 1).

#### 2.1.2. Synthèse du catalyseur

Le dibenzoxaborininol (<u>3a</u>) a été obtenu en deux étapes à partir de diphényléther (<u>13</u>) commercial (Figure 13).<sup>34</sup> Le diphényléther réagit avec le borate de triméthyle après une ortholithiation réalisée en présence de *n*-butylluthium et de tétraméthyle éthylènediamine (TMEDA). Le rendement global de la réaction est de 44 % et la structure du composé est ensuite validée à l'aide d'une analyse par RMN (Annexe 12).



*Figure 13 : Synthèse du dibenzoxaborininol (<u>3a</u>) à partir de diphényléther commercial (<u>13</u>).* 

#### 2.2 Synthèse des précurseurs

#### 2.2.1. Synthèse des réactifs de carbamoylations

Lors de ce projet, sept réactifs de carbamoylation dérivés du CDI ont été synthétisés avec différents motifs afin de vérifier la méthode de carbamoylation. Parmi eux, des chaînes alkyles de différentes longueurs : butyle (2c), octyle (2d) mais aussi un méthyle (2b) synthétisé à partir de la méthode de Batey.<sup>32</sup> Des motifs plus encombrés comme un benzyle (2a), un cyclohexyle (2e), une pipéridine (2f) et pour finir, un aromatique, le 4-méthoxyphényle (2g), ont également été préparés comme le montre le Tableau 2.

Tableau 2 : Synthèse des réactifs de carbamoylation utilisés et leurs structures.<sup>a</sup>



<sup>*a*</sup> Réactions réalisées avec 5,0 mmol d'amine <u>15</u> et 6,0 mmol de CDI dans 50 mL d'eau pendant 30 min.

Les dérivés de CDI ont été synthétisés à partir du CDI et d'une amine par une réaction d'addition-élimination (Tableau 2).<sup>13</sup> les produits ont été obtenus avec des rendements de 26 à 95 %. Le faible rendement obtenu pour le composé <u>2d</u> pourrait s'expliquer par la mauvaise solubilité de l'amine de départ dans l'eau ou encore des difficultés rencontrées lors de la purification. Une fois les synthèses terminées, des analyses par RMN ont permis de confirmer les différentes structures par la présence des signaux vers 8,22, 7,66 et 7,02 ppm des trois protons de l'imidazole, du signal vers 8.48

ppm du proton lié à l'azote de l'urée ainsi que les signaux spécifiques des différents amines (Annexe 7-11).

#### 2.2.2. Préparation des glycopyranosides de départ

Lors de ce projet, 8 glycosides présentant un diol-*cis* et un glucoside, dénué de motif diol-*cis*, ont été envisagés afin d'étudier la méthode de carbamoylation sur différents substrats (Figure 14). Le méthyle  $\alpha$ -D-mannopyranoside, le méthyle  $\alpha$ -D-galactopyranoside et le méthyle  $\alpha$ -D-glucopyranoside sont obtenus commercialement et silylés en position 6 en une étape afin d'obtenir <u>1a-c</u> et <u>16</u>. Les galactosides <u>1d-e</u> et les pentosides <u>1f-h</u> portant un groupement 4-méthoxyphényle (PMP) en position anomérique sont synthétisés en trois étapes à partir d'un glycoside simple. La position 6 des sucres <u>1d</u> et <u>1e</u> est également protégée à l'aide d'un groupement silylé.



Figure 14 : Structures des glycosides de départs utilisés pour la carbamoylation.

#### 2.2.2.1. Synthèse des glycosides de 4-méthoxyphényle

Les sucres portant un groupement 4-méthoxyphényle sont synthétisés en trois étapes à partir de composés disponibles commercialement.<sup>35</sup> La préparation de ces glycosides étant la même pour tous ceux décrits, le lyxose (<u>17</u>) sera pris comme exemple pour leurs synthèses (Figure 15). De plus, le mannose et le galactose protégé étaient

disponibles commercialement et le rhamnose ( $\underline{1f}$ ) et l'arabinose ( $\underline{1g}$ ) étaient disponibles au laboratoire.



Figure 15 : Synthèse des sucres portant un 4-méthoxyphénol en position anomérique.

Dans un premier temps, le lyxose (<u>17</u>) est peracétylé à partir d'anhydride acétique dans la pyridine. Le mélange anomérique <u>18</u> formé réagit ensuite avec le 4méthoxyphénol en présence de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O dans le DCM pendant 24 heures. L'effet anchimérique de l'acétate en position 2 va permettre la stéréosélectivité en  $\alpha$  par glycosylation 1,2-*trans*. Le glycoside protégé <u>19</u> est ensuite déprotégé à l'aide de méthanolate de sodium pour former l' $\alpha$ -L-lyxopyranoside (<u>1h</u>) souhaité. Les structures de ces composés ont été validées par analyse RMN <sup>1</sup>H en accord avec la littérature.<sup>35-37</sup>

#### 2.2.2.2. Protection des sucres par un groupement silylé

Les sucres protégés en position anomérique sont ensuite silylés au niveau de la position 6 en une étape.<sup>38</sup> La méthode de synthèse étant également la même pour tous les glycosides protégés en position anomérique, le mannose sera pris comme exemple pour la synthèse des composés <u>**1a-e**</u> et <u>**21**</u> (Tableau 3).





<sup>a</sup> Réaction réalisée avec 5,15 mmol de glycoside protégé un position 1, 6.18 mmol de chlorure de tert-butyldiméthylsilyle et 10,30 mmol d'imidazole dans 8 mL de DMF pendant 30 min.

La silylation du mannose protégé en position anomérique (**20**) est réalisée à l'aide de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSCl) en présence d'imidazole. L'imidazole dans le milieu interagit avec le réactif de silylation en se substituant au chlorure, ce qui a pour effet d'augmenter l'électrophilie du silicium. L'alcool primaire du mannose attaque ensuite sélectivement l'imidazolium intermédiaire du fait de l'encombrement stérique causé par le groupement TBDMS. L'imidazole éliminé vient ensuite capter le proton excédentaire de la liaison alcool-silicium afin de former l'éther silylé désiré (**1a**). La structure des composés est ensuite vérifiée par analyse RMN <sup>1</sup>H *via* la présence du signal du Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> intégrant pour 6H à 0,05 ppm et du SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> intégrant pour 9H à 0,89 ppm (Annexe 1-6).

Tous les sucres désirés ont donc pu être silylés en position 6 avec des rendements de 73 à 88 % pour les mannoses <u>1a</u>, <u>1d</u> et le glucose <u>21</u> (Tableau 3). Cependant, les galactosides n'ont pas permis d'obtenir des rendements similaires aux autres glycosides avec seulement 33 à 44 % de rendement pour les composés <u>1b</u>, <u>1c</u> et <u>1e</u> (Tableau 3). Une augmentation de la durée de réaction à 20 heures n'a pas permis d'augmenter ces rendements. Une des hypothèses qui pourrait expliquer ces difficultés est l'orientation spatiale du galactopyranoside. En effet, l'hydroxy en position 4 est axial et pourrait

diminuer l'accessibilité de la position 6 du galactose et défavoriser l'approche du groupement TBDMS volumineux.

#### 2.3 La carbamoylation catalytique site-sélective de sucre

#### 2.3.1. Carbamoylation des glycosides <u>1a-h</u>

La carbamoylation a été appliquée à huit glycosides de départ avec le 1-benzylcarbamoylimidazole <u>2a</u> pour obtenir les composés <u>4a-h</u>. Le protocole issu des études préliminaires a légèrement été adapté dans certains cas pour réaliser la totalité des synthèses (Tableau 4).

Tableau 4 : Carbamoylation des différents glycosides de départ et leurs structures.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Réaction réalisée avec 0,50 mmol de glycoside protégé <u>1a-h</u>, 0,70 mmol de 1-benzylcarbamoylimidazole <u>2a</u> et 0,075 mmol de catalyseur <u>3a</u> dans 5 mL d'acétonitrile pendant 20 h.<sup>b</sup> Temps de réaction prolongé à 48 h.

Tous les carbamates ont été synthétisés avec des rendements de 56 à 89 % dans les conditions opératoires déterminées par les études précédentes (Tableau 4). Leurs structures ont été vérifiées par l'attribution des signaux RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C à l'aide des expériences de COSY et d'HSQC. De plus, le déblindage du proton au pied de la position carbamoylée causé par l'effet électroattracteur de la fonction carbamate a pu être observé. Enfin, la corrélation en HMBC entre le carbone quaternaire caractéristique du carbamate

(à 157,1 ppm pour le composé <u>4a</u>) et le proton de la position carbamoylé (à 4,94 ppm pour le composé <u>4a</u>) permet de confirmer la carbamoylation de la position 3 des glycosides.

L' $\alpha$ - et le  $\beta$ -D-galactosides <u>**1b-c**</u> ont pu être carbamoylés sans trace d'épimérisation. Les pentoses <u>**4f-h**</u> ont cependant nécessité une augmentation du temps de la réaction à 48 heures afin d'augmenter les rendements en raison de leur mauvaise solubilité dans les conditions opératoires. Le rhamnoside <u>**4f**</u> et l'arabinoside <u>**4g**</u> ont pu être obtenus avec 72 % de rendement et le lyxoside <u>**4h**</u> avec seulement 56 % à cause de la formation de composés polycarbamoylés. En effet, un mélange de composés polycarbamoylés <u>**22a-b**</u> a été isolé avec un rendement de 26 % (Figure 16).



Figure 16 : Carbamoylation du lyxoside 1h.

Afin d'expliquer ce phénomène de polycarbamoylation, une hypothèse a été proposée. Dans celle-ci, la meilleure solubilité du lyxoside monocarbamoylé <u>4h</u> face à la faible solubilité du lyxoside non carbamoylé <u>1h</u> pourrait augmenter les chances d'interaction entre le lyxose monocarbamoylé et un nouveau réactif de carbamoylation. De ce fait, l'utilisation de DMF comme co-solvant pourrait augmenter la solubilité du substrat et limiter le phénomène de polycarbamoylation.

#### 2.3.2. Utilisation des réactifs de carbamoylation 2a-g

Le glycoside <u>**1a**</u> a été carbamoylé avec les réactifs de carbamoylation <u>**2a-g**</u> pour obtenir les composés <u>**4a-l**</u>. Le protocole utilisé pour les différentes synthèses a été légèrement adapté (Tableau 5).



*Tableau 5 : Carbamoylation du mannose à partir des différents réactifs de carbamoylation et leurs structures.<sup>a</sup>* 

<sup>a</sup> Réaction réalisée avec 0,50 mmol de glycoside protégé <u>1a</u>, 0,70 mmol de 1carbamoylimidazole <u>2a-2q</u> et 75 μmol de catalyseur <u>3a</u> dans 5 mL d'acétonitrile pendant 20 heures. <sup>b</sup> Temps de réaction prolongé à 48 heures.

La plupart des dérivés de CDI <u>2a-l</u> ont permis la carbamoylation du mannose avec des rendements allant de 65 à 89 %. Cependant, les composés <u>4i</u> et <u>4k</u> ont nécessité de modifier les conditions opératoires en passant le temps réaction à 48 heures au lieu de 20 heures afin d'être obtenus avec des rendements de 69 et de 73 % similaires aux autres composés.

De plus, les dérivés  $\underline{2f}$  et  $\underline{2g}$  n'ont pas permis d'isoler les produits de carbamoylation du mannose associés  $\underline{4m}$  et  $\underline{4n}$ . L'impossibilité de réaliser la synthèse du composé  $\underline{4m}$  en utilisant le composé  $\underline{2f}$  peut-être expliqué par la littérature où des études ont montré un manque de réactivité pour les 1-carbamoylimidazoles dérivés d'amine secondaires dans ces conditions opératoires.<sup>13</sup> Pour ce qui est du dérivé  $\underline{2g}$ , sa dégradation dans les conditions de réaction est la raison empêchant la synthèse du composé  $\underline{4n}$ .

#### 2.4 Aspects mécanistiques

Dans les résultats précédents la carbamoylation de la position 3 équatoriale uniquement des glycosides <u>4a-1</u> a permis de mettre en avant un phénomène de sélectivité
des acides boriniques. Ce phénomène semble concorder à la littérature pour les acides boriniques avec le mécanisme d'activation des diols-*cis*.<sup>12</sup> Ce mécanisme passe par la formation d'un intermédiaire tétraédrique entre le bore et les deux hydroxy d'un diol-*cis* (Figure 17a). La formation de cette intermédiaire va permettre d'augmenter la nucléophilie de l'hydroxy en position équatoriale ce qui va entraîner l'attaque de celui-ci sur le carbonyle du dérivé de CDI (Figure 17b). Le transfert du catalyseurs sur un autre substrat permet alors l'apparition du composé carbamoylé souhaité ainsi que l'activation d'un nouveau substrat (Figure 17c).



*Figure 17 : Mécanisme catalytique supposé de la réaction de carbamoylation par l'activation de diols-cis.* 

Les résultats obtenus pour les catalyseurs métalliques utilisé lors des études préliminaires ne correspondent pas à ce qui est attendu *via* le mécanisme précédent. Une étude de visant alors à confirmer le mécanisme d'activation sélective des acides boriniques et la présence d'un autre mécanisme d'activation pour les catalyseurs métalliques a été réalisé à partir d'une compétition entre deux substrats modèles : le mannoside <u>1a</u> et le glucoside <u>21</u> qui est dépourvu de diol-*cis* (Tableau 6). Lors de cette étude, des essais de carbamoylation ont été effectués dans des conditions opératoires similaires en faisant varier uniquement le type de catalyseur. Trois types de catalyseur permettant la modification sélective de glycoside ont donc été choisis : le dibenzoxaborininol (<u>3a</u>), le Fe(dibm)<sub>3</sub> et le Me<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>.

Tableau 6 : Résultat des compétitions mannose/glucose selon le type de catalyseur.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Réaction réalisée avec 0,25 mmol de mannose <u>1a</u>, 0,25 mmol de glucose <u>21</u>, 0,25 mmol de 1carbamoylimidazole <u>2a</u> et 37,5 μmol de catalyseur. <sup>b</sup> Rendement après chromatographie sur colonne de silice. <sup>c</sup> Produit non détecté. <sup>d</sup> Produit isolé sous forme d'un mélange inséparable de composés carbamoylés.

Les résultats obtenus permettent de montrer que l'acide borinique <u>3a</u> permet la carbamoylation exclusive du mannose en position 3 lors de la présence de glucose. En effet, il a permis d'isoler uniquement le produit de carbamoylation <u>4a</u> avec un rendement de 50 %, mais également de récupérer le glucoside <u>21</u> et le reste de mannoside <u>1a</u> avec respectivement 84 et 48 % de rendement (Entrée 1, Tableau 6). Si on ajoute à cette étude les résultats de carbamoylation sélective précédente, le mécanisme d'activation de l'acide borinique <u>3a</u> semble concorder avec le mécanisme d'activation des diols-*cis* de la littérature (Figure 18).<sup>28</sup>

Cependant, les catalyseurs à base de fer et d'étain permettant la modification sélective de glycosides dans la littérature n'ont pas été sélectif avec ce type d'électrophile. En effet, ils ont entrainé la formation d'un mélange de mannose <u>4a</u> et de glucose <u>23</u> carbamoylé sur différentes positions. Ainsi, le glucose partiellement protégé <u>21</u> a été réisolé avec un rendement de seulement 64 % pour le fer et 52 % pour l'étain ce qui est conforme avec la formation du composés <u>23</u> (Entrée 2 et 3, Tableau 6). De ce fait, les catalyseurs au fer et à l'étain montrent par la carbamoylation du glucoside <u>21</u>, dénué de

fonction diol-*cis*, l'existence d'un mécanisme catalytique autre que l'activation de diol*cis*. Par exemple, de manière similaire à l'iodométhane,<sup>39,40</sup> une interaction entre le métal et la partie imidazole du réactif de carbamoylation permettait l'activation acide de Lewis du dérivé de CDI entraînant une condensation des fonctions alcools du glycoside sans reconnaissance des diols-*cis* (Figure 18).



*Figure 18 : Mécanisme supposé des catalyseurs au fer et à l'étain par activation acide de Lewis.* 

#### CONCLUSION

L'objectif principal de cette maîtrise visant à réaliser la première méthode de carbamoylation catalytique site-sélective de sucres portant un diol-*cis* a été atteint. Un total de 12 analogues du FCM ont donc pu être synthétisés à partir de cette méthode.

Pour cela, la synthèse de 8 glycosides de départ composée de mannoside, de galactoside, de rhamnoside, d'arabinoside, de lyxoside et la synthèse de 7 réactifs de carbamoylation portant des chaînes méthyle, butyle, octyle, benzyle, cyclohexyle a été réalisée.

Le mécanisme de catalyse par activation des diols-*cis* des acides boriniques a été démontré par la modification sélective de la position équatoriale des glycosides partiellement protégés et la nécessité des diols-*cis*. De plus, la mise à l'écart des catalyseurs métalliques lors de l'utilisation de dérivés de CDI a été justifiée par l'observation d'un mécanisme d'activation secondaire ne permettant pas d'être sélectif de la position équatoriale.

Cette nouvelle méthode permet donc la carbamoylation sélective en une étape de la position équatoriale de glycosides partiellement protégés portant un diol-*cis* sans utiliser les séquences de protection/déprotection habituelles pour différencier la position équatoriale. De plus, elle permet de contourner la chimie des isocyanates mais également la préactivation à partir de carbonate de 4-nitrophényle. Les réactifs de carbamoylation utilisés ont également l'avantage de pouvoir être obtenus facilement à partir d'une amine et de CDI dans l'eau permettant de diversifier la nature de la chaîne sur le carbamate.

Cette méthode de carbamoylation permet donc de faciliter l'accès au FCM et par conséquent à ces propriétés de ciblage. D'autre part, les analogues accessibles permettront d'établir des relations entre la structure des sucres carbamoylés leur capacité à reconnaître les cellules cancéreuses. Cette étude pourrait donc contribuer à l'avènement d'une nouvelle classe de ligand de ciblage pour la chimiothérapie ciblée.

# CHAPITRE 3 - PARTIE EXPÉRIMENTALE

#### 3.1 General information

Unless otherwise noted, all starting materials and solvents were purchased from commercial sources and used as received without further purification. Reactions were conducted under argon atmosphere, using anhydrous solvent, unless otherwise noted. All reaction were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using normal phase silica gel 60 F<sub>254</sub> 0.25 mm precoated aluminum foil plates. TLC were visualized under UV (254 nm) or revealed using ceric ammonium molybdate. Flash chromatographic purifications were performed using normal phase silica gel 60 (15-40 µm). NMR spectra were recorded with a Bruker Avance 400 spectrometer at 400 MHz for <sup>1</sup>H nuclei and 101 MHz for <sup>13</sup>C nuclei, using deuterated chloroform, methanol, or dimethyl sulfoxide as the solvent. Chemical shifts  $\delta$  were reported in ppm relative to the solvent residual peak<sup>41</sup> (CDCl<sub>3</sub>  $\delta_{H/C}$  7.26/77.16 ppm; CD<sub>3</sub>OD  $\delta_{H/C}$  3.31/49.00 ppm; (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO  $\delta_{H/C}$  2.50/39.52) and coupling constants *J* in Hertz (Hz). Multiplicities were reported using the following abbreviations: s, singlet; d, doublet, t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. HRMS spectra were recorded on an Agilent 6224 MS-TOF mass spectrometer equipped with an electrospray source.

#### 3.2 Synthesis of silylated pyranosides <u>1a-e</u>, <u>21</u>

#### 3.2.1. Methyl 6-O-(tert-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (1a)



Chemical Formula:  $C_{13}H_{28}O_6Si$ Molecular Weight: 308,45 g/mol

A mixture of methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside (1.00 g, 5.15 mmol) and imidazole (0.701 g, 10.3 mmol) in DMF (8.0 mL) was stirred 15 min at 0 °C. *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (0.913 g, 6.18 mmol) was added at 0°C. Then, the mixture was stirred 30 min at room temperature and controlled by TLC. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (2 × 25 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent rotary evaporated. The crude residue was chromatographed over silica gel using a gradient of ethyl acetate (from 0% to 50%) in dichloromethane as the mobile phase to afford the title compound (**1a**) as an off-white powder (1271.0 mg, 82%). *R*<sub>f</sub> = 0.35 (dichloromethane/methanol 9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  4.71 (s, 1H), 3.96 – 3.73 (m, 5H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.20 (br s, 1H), 2.85 (br s, 1H), 1.88 (br s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  100.8, 71.7, 71.0, 70.4, 70.3, 65.1, 55.1, 26.0, 18.4, –5.3, –5.4. NMR data were consistent with literature description.<sup>33</sup>

#### 3.2.2. Methyl 6-O-(tert-butyldimethyl)silyl-α-D-galactopyranoside (1b)

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>Si Molecular Weight: 308,45 g/mol

A mixture of methyl  $\alpha$ -D-galactopyranoside (500 mg, 2.59 mmol) and imidazole (353 mg, 5.18 mmol) in DMF (5.0 mL) was stirred 15 min at 0°C. *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (592 mg, 3.93 mmol) was added at 0°C. Then, the mixture was stirred 20 h at room temperature and controlled by TLC. The mixture was diluted with ethyl acetate (25 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 mL) and a saturated

aqueous solution of NaCl (2 × 15 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent rotary evaporated. The crude residue was chromatographed over silica gel using a gradient of ethyl acetate (from 0% to 50%) in dichloromethane as the mobile phase to afford the title compound (<u>1b</u>) as an off-white powder (270.6 mg, 34%).  $R_f$  = 0.34 (dichloromethane/methanol 9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  4.78 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.92 – 3.69 (m, 5H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  99.8, 71.3, 70.2, 69.8, 69.6, 63.2, 55.4, 26.0, 18.4, –5.3, –5.3. NMR data were consistent with literature description.<sup>33</sup>

#### 3.2.3. Methyl 6-O-(tert-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>1c</u>)

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>Si Molecular Weight: 308,45 g/mol

A mixture of methyl β-D-galactopyranoside (500 mg, 2.59 mmol) and imidazole (353 mg, 5.18 mmol) in DMF (5.0 mL) was stirred 15 min at 0°C. *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (592 mg, 3.93 mmol) was added at 0°C. Then, the mixture was stirred 20 h at room temperature and controlled by TLC. The mixture was diluted with ethyl acetate (25 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (2 × 15 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent rotary evaporated. The crude residue was chromatographed over silica gel using a gradient of ethyl acetate (from 0% to 50%) in dichloromethane as the mobile phase to afford the title compound (**1c**) as an off-white powder (360.6 mg, 45%). *R<sub>f</sub>* = 0.34 (dichloromethane/methanol 9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.16 (d, 1H, *J* = 10.5, *J* = 5.2 Hz), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ 104.1, 74.7, 73.9, 72.0, 69.0, 62.6, 57.1, 26.0, 18.4, –5.3. NMR data were consistent with literature description.<sup>42</sup>

# 3.2.4. 4-Methoxyphenyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>1d</u>)



Molecular Weight: 400,54 g/mol

A mixture of 4-methoxyphenyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside (500 mg, 1.747 mmol) and imidazole (238 mg, 3.50 mmol) in DMF (4.0 mL) was stirred 15 min at 0°C. *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (317 mg, 2.10 mmol) was added at 0°C. Then, the mixture was stirred 30 min at room temperature and controlled by TLC. The mixture was then diluted with ethyl acetate (25 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (2 × 15 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent rotary evaporated. The crude residue was chromatographed over silica gel using a gradient of ethyl acetate (from 0% to 50%) in dichloromethane as the mobile phase to afford the title compound (**1d**) as an off-white powder (618.5 mg, 88%).  $R_f$  = 0.27 (dichlormethane/ethyl acetate 1:1); [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> + 92.0 (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 401.1990, found 401.1988; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  6.99 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 6.80 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz) 5.52 – 5.38 (m, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.95 – 3.68 (m, 7H), 3.43 (br s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$ 155.1, 150.3, 118.0, 114.7, 98.8, 71.7, 70.6, 70.2, 64.7, 55.7, 26.0, 18.3, –5.3, –5.4.

# 3.2.5. 4-Methoxyphenyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-Dgalactopyranoside (<u>1e</u>)

'nн

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>Si Molecular Weight: 400,54 g/mol

A mixture of 4-methoxyphenyl  $\beta$ -D-galactopyranoside (500 mg, 1.747 mmol) and imidazole (238 mg, 3.50 mmol) in DMF (4.0 mL) was stirred 15 min at 0°C. *tert*-

Butyldimethylsilyl chloride (317 mg, 2.10 mmol) was added at 0°C. Then, the mixture was stirred 20 hours at room temperature and controlled by TLC. The mixture was then diluted with ethyl acetate (25 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (2 × 15 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent rotary evaporated. The crude residue was chromatographed over silica gel using a gradient of ethyl acetate (from 0% to 50%) in dichloromethane as the mobile phase to afford the title compound (**1e**) as an off-white powder (227.4 mg, 33%).  $R_f = 0.26$  (dichloromethane/ethyl acetate 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  6.99 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.67 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 4.55 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 2H), 3.92 – 3.64 (m, 7H), 3.57 – 3.44 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  155.4, 151.4, 118.9, 114.5, 102.8, 75.3, 73.9, 71.5, 69.1, 62.7, 55.7, 26.0, 18.3, -5.3, - 5.4. NMR data were consistent with literature description.<sup>43</sup>

#### 3.2.6. Methyl 6-O-(tert-butyldimethyl)silyl-α-D-glucopyranoside (21)



A mixture of methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (1.00 g, 5.15 mmol) and imidazole (0.701 g, 10.3 mmol) in DMF (8.0 mL) was stirred 15 min at 0°C. *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (0.913 g, 6.18 mmol) was added at 0°C. Then, the mixture was stirred 30 min at room temperature and controlled by TLC. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (2 × 25 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent rotary evaporated. The crude residue was chromatographed over silica gel using a gradient of ethyl acetate (from 0% to 50%) in dichloromethane as the mobile phase to afford the title compound (**6**) as an off-white powder (1157.1 mg, 73%). *R<sub>f</sub>* = 0.37 (dichloromethane/methanol 9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  4.75 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 3.89 (dd, 1H, *J* = 10.5 Hz, *J* = 4.7 Hz), 3.81 (dd, 1H, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.1 Hz)3.74 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz), 3.65 – 3.49 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  99.3, 74.2, 71.9, 70.8, 63.3, 54.8, 25.9, 18.4, –5.2. NMR data were consistent with literature description.<sup>42</sup>

#### 3.3 Synthesis of 1-carbamoylimidazoles 2a-f

#### 3.4 General procedure for the synthesis of 1-carbamoylimidazoles 2



The amine <u>15</u> (5.00 mmol) was dissolved in water (50 mL) and stirred 15 min at 0°C. Then *N*,*N*'-carbonyldiimidazole (CDI) (6.00 mmol) was added, and the mixture was stirred for 30 min at 0°C. The mixture was extracted with ethyl acetate ( $2 \times 25$  mL), then the organic layers were pooled together and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> ( $2 \times 25$  mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (25 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent rotary evaporated. The crude residue was chromatographed over silica gel using a gradient of ethyl acetate (from 0% to 50%) in dichloromethane as the mobile phase to afford the expected 1-carbamoylimidazole <u>2</u>.

#### 3.4.1. 1-benzyl-carbamoylimidazole (2a)



Chemical Formula:  $C_{11}H_{11}N_3O$ Molecular Weight: 201,23 g/mol

To a solution of benzylamine (<u>15a</u>) (2.14 g, 20 mmol) in water (300 mL) at 0 °C was added CDI (3.89 g, 24 mmol) and the mixture was stirred for 15 min at 0 °C. The white precipitate was filtered and washed with cold water to afford the title compound <u>2a</u> as a white powder (3.837 g, 95%).  $R_f = 0.35$  (dichlormethane/ethyl acetate 1:1); <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 400 MHz):  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 – 7.20 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 4.47 (d, 2H, J = 5.4 Hz). <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 101 MHz):  $\delta$  149.0, 138.5, 136.1, 129.7, 128.5, 127.4, 127.2, 116.6, 43.5. NMR data were consistent with literature description.<sup>13</sup>

#### 3.4.2. 1-butyl-carbamoylimidazole (2c)



Molecular Weight: 167,21 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of butylamine (<u>15c</u>) (366 mg, 5.00 mmol) and CDI (973 mg, 6.00 mmol) afforded the title compound (<u>2c</u>) as a colorless oil (690.3 mg, 82%).  $R_f = 0.34$  (dichlormethane/ethyl acetate 1:1); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 168.1131, found 168.1124; <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 400 MHz):  $\delta$  8.46 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.25 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz). <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 101 MHz):  $\delta$  148.7, 135.9, 129.5, 116.6, 31.0, 31.0, 19.5, 13.7.

#### 3.4.3. 1-octyl-carbamoylimidazole (2d)



Following the general procedure above, a mixture of octylamine (<u>15d</u>) (646 mg, 5.00 mmol) and CDI (973 mg, 6.00 mmol) afforded the title compound (<u>2d</u>) as a colorless oil (290.6 mg, 26%).  $R_f = 0.31$  (dichlormethane/ethyl acetate 1:1); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 224.1757, found 224.1758; <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 400 MHz):  $\delta$  8.54 – 8.40 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.38 – 1.15 (m, 10H), 0.91 – 0.79 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 101 MHz):  $\delta$  148.7, 135.9, 129.5, 116.5, 40.1, 31.3, 28.8, 28.6, 26.3, 22.1, 14.0.

#### 3.4.4. 1-cyclohexyl-carbamoylimidazole (2e)

Chemical Formula: C10H15N3O

Molecular Weight: 193,25 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of cyclohexylamine (<u>15e</u>) (496 mg, 5.00 mmol) and CDI (973 mg, 6.00 mmol) afforded the title compound (<u>2e</u>) as an off-

white powder (672.2 mg, 70%).  $R_f = 0.27$  (dichlormethane/ethyl acetate 1:1); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 194.1288, found 194.1287; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.97 (s, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 1H), 1.42 – 1.17 (m, 4H), 1.17 – 1.02 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  148.4, 136.0, 129.6, 116.6, 50.7, 33.0, 25.4, 25.1.

#### 3.4.5. (1H-imidazol-1-yl)(piperidin-1-yl)methanone (2f)



Following the general procedure above, a mixture of piperidine (<u>15f</u>) (426 mg, 5.00 mmol) and CDI (973 mg, 6.00 mmol) afforded the title compound (<u>2f</u>) as an off-white powder (413.5 mg, 46%).  $R_f = 0.23$  (dichlormethane/ethyl acetate 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.55 – 3.34 (m, 4H), 1.76 – 1.43 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  150.7, 136.8, 129.3, 117.9, 47.4, 25.7, 24.0. NMR data were consistent with literature description.<sup>13</sup>

#### 3.5 Synthesis of borinic acid 3a

#### 3.5.1. 10H-dibenzo[b,e][1,4]oxaborinin-10-ol (3a)



To a mixture of diphenyl ether (0.851 g, 5.0 mmol) and TMEDA (1.743 g, 15.0 mmol) in THF (10.0 mL), was added dropwise at -78 °C a solution of *n*-BuLi 15 % in hexane (9.35 mL, 15.0 mmol). The mixture was stirred for 3 h at room temperature. Trimethyl borate (1.569 g, 15.0 mmol) was then added dropwise at -78 °C and the mixture was stirred again during 12 h at room temperature with control by TLC. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL), washed with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (75 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 × 25 mL). The organic layers were

pooled together and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent rotary evaporated. The crude residue was purified by recrystallization in refluxing toluene to afford the title compound (<u>3a</u>) as an off-white powder (432.1 mg, 44 %).  $R_f$ = 0.66 (hexanes/ethyl acetate 7:3); <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 400 MHz):  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7,43 – 7.20 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 4.47 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz). <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 101 MHz):  $\delta$  149.0, 138.5, 136.1, 129.7, 128.5, 127.4, 127.2, 116.6, 43.5. NMR data were consistent with literature description.<sup>34</sup>

#### 3.6 Synthesis of carbamate-bearing pyranosides <u>4a-h</u>

#### 3.7 General procedure for the site-selective carbamoylation of pyranosides

A mixture of glycopyranoside (0.50 mmol), 1-carbamoylimidazole (0.70 mmol) and borinic acid <u>**3a**</u><sup>29</sup> (0.075 mmol) in acetonitrile (5.0 mL) was stirred at reflux for the time indicated in Table 2. The solvent was then rotary evaporated, and the crude residue was chromatographed over silica gel using a gradient of ethyl acetate (from 10% to 60%) in hexanes as the mobile phase to afford the expected carbamoylation product.

### 3.7.1. Methyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-Dmannopyranoside (<u>4a</u>)

Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>Si Molecular Weight: 441,60 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (**1a**) (154 mg, 0.500 mmol), 1-benzyl-carbamoylimidazole (**2a**) (141 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (**3a**)<sup>29</sup> (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 20 h of agitation, the title compound (**4a**) as an off-white powder (195.8 mg, 89%).  $R_f = 0.39$  (hexanes/ethyl acetate 1:1);  $[\alpha]^{20}_D + 61.0$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 442.2256, found 442.2257; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.34 – 7.20 (m, 5H, Ar*H*), 5.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, N*H*), 4.94 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, *H*-3), 4.68 (br s, 1H, *H*-1), 4.37 – 4.23 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.03 – 3.95 (m, 1H, *H*-2), 3.92 – 3.80 (m, 3H, *H*-4, *H*-6a and *H*-6b), 3.61 (dt, *J* = 9.5 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, *H*-5), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (br s, 1H, OH), 0.89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s,

6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ 157.1, 138.2, 128.7, 127.7, 127.6, 100.7, 72.3, 69.5, 67.7, 64.0, 54.9, 45.2, 26.0, 18.4, -5.3.

# 3.7.2. Methyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-Dgalactopyranoside (<u>4b</u>)

но / Отве

Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>Si Molecular Weight: 441,60 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**<u>1b</u>**) (154 mg, 0.500 mmol), 1-benzylcarbamoylimidazole (**<u>2a</u>**) (141 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (**<u>3a</u>**) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 20 h of agitation, the title compound (**<u>4b</u>**) as an off-white powder (153.3 mg, 69%).  $R_f = 0.40$  (hexanes/ethyl acetate 1:1);  $[\alpha]^{20}_{D} + 103.3$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 442.2256, found 442.2255; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.40 – 7.12 (m, 5H, ArH), 5.85 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, NH), 4.93 (dd, 1H, *J* = 10.3 Hz, *J* = 2.7 Hz, *H*-3), 4.77 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, *H*-1), 4.38 – 4.25 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.19 (br s, 1H, *H*-4), 4.14 – 4.03 (m, 1H, *H*-2), 3.90 – 3.79 (m, 2H, *H*-6a and *H*-6b), 3.78 – 3.71 (m, 1H, *H*-5), 3.60 (br s, 1H, OH), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.61 (br s, 1H, OH), 0.88 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  156.6, 138.4, 128.6, 127.6, 127.4, 99.9, 74.1, 69.5, 69.5, 67.4, 63.8, 55.4, 45.1, 25.9, 18.3, -5.4.

## 3.7.3. Methyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-Dgalactopyranoside (<u>4c</u>)

NHRn Chemical Formula: C21H35NO7Si

Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>Si Molecular Weight: 441,60 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of methyl 6-*O*-(*tert*butyldimethyl)silyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (<u>1c</u>) (154 mg, 0.500 mmol), 1-benzylcarbamoylimidazole (<u>2a</u>) (141 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (<u>3a</u>) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 20 h of agitation, the title compound (<u>4c</u>) as an colorless oil (171.9 mg, 78%).  $R_f = 0.40$  (hexanes/ethyl acetate 1:1);  $[\alpha]^{20}_{D} - 18.7$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 442.2256, found 442.2254; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.34 – 7.16 (m, 5H, Ar*H*), 6.03 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, N*H*), 4.69 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, *J* = 2.9 Hz, *H*-3), 4.36 – 4.23 (m, 2H, ArC*H*<sub>2</sub>), 4.23 – 4.12 (m, 2H, *H*-1, *H*-4), 3.94 – 3.76 (m, 3H, *H*-2, *H*-6a and *H*-6b), 3.50 – 3.40 (m, 1H, *H*-5), 3.44 (s, 3H, OC*H*<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, SiC(C*H*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, Si(C*H*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  156.4, 138.4, 128.6, 127.6, 127.4, 104.3, 76.3, 74.0, 69.4, 68.2, 62.9, 57.0, 45.1, 25.9, 18.3, – 5.4.

### 3.7.4. 4-Methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4d</u>)



Chemical Formula: C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>Si Molecular Weight: 533,69 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of 4-methoxyphenyl 6-*O*-(*tert*butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (**1d**) (201 mg, 0.500 mmol), 1-benzylcarbamoylimidazole (**2a**) (141 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (**3a**) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 20 h of agitation, the title compound (**4d**) as an off-white powder (186.5 mg, 70%).  $R_f = 0.52$  (dichloromethane/ethyl acetate 7:3);  $[\alpha]^{20}_D + 18.0$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>8</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 534.2518, found 534.2514; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.40 – 7.24 (m, 5H, Ar*H*), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, Ar*H*), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, Ar*H*), 5.55 – 5.45 (m, 1H, N*H*), 5.40 (br s, 1H, *H*-1), 5.21 (dd, 1H, *J* = 9.7 Hz, *J* = 2.8 Hz, *H*-3), 4.46 – 4.32 (m, 2H, ArC*H*<sub>2</sub>), 4.23 (br s, 1H, *H*-2), 4.13 – 3.96(m, 1H, *H*-4), 3.90 – 3.79 (m, 3H, *H*-5, *H*-6a and *H*-6b), 3.77 (s, 3H, OC*H*<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, SiC(C*H*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, Si(C*H*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  156.9, 155.2, 150.3, 138.0, 128.9, 127.8, 117.9, 114.7, 98.6, 75.3, 72.5, 69.7, 67.9, 64.1, 55.8, 45.5, 26.0, 18.4, –5.3, –5.3.

# 3.7.5. 4-Methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>4e</u>)



Chemical Formula: C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>Si Molecular Weight: 533,69 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of 4-methoxyphenyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (**<u>1e</u>**) (201 mg, 0.500 mmol), 1-benzyl-carbamoylimidazole (**<u>2a</u>**) (141 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (**<u>3a</u>**) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 20 h of agitation, the title compound (**<u>4e</u>**) as an off-white powder (218.7 mg, 82%).  $R_f = 0.53$  (dichloromethane/ethyl acetate 7:3);  $[\alpha]^{20}_D - 107.6$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>8</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 534.2518, found 534.2516; <sup>1</sup>H NMR ((CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.36 – 7.24 (m, 5H, Ar*H*), 7.03 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar*H*), 6.80 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar*H*), 5.56 – 5.47 (m, 1H, N*H*), 4.88 – 4.75 (m, 2H, *H*-1, *H*-3), 4.40 – 4.33 (m, 2H, ArC*H*<sub>2</sub>), 4.27 – 4.21 (m, 1H, *H*-4), 4.17 – 4.08 (m, 1H, *H*-2), 3.93 – 3.85 (m, 2H, *H*-6a and *H*-6b), 3.77 (s, 3H, OC*H*<sub>3</sub>), 3.62 – 3.55 (m, 1H, *H*-5), 0.88 (s, 9H, SiC(C*H*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 – 0.02 (m, 6H, Si(C*H*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  156.3, 155.6, 151.3, 138.1, 128.8, 127.7, 119.0, 114.6, 103.1, 76.2, 74.1, 69.6, 68.7, 63.3, 55.8, 45.4, 25.9, 18.3, -5.4, -5.4.

#### 3.7.6. 4-Methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-α-L-rhamnopyranoside (4f)



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub> Molecular Weight: 403,43 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of 4-methoxyphenyl  $\alpha$ -*L*-rhamnopyranoside<sup>36</sup> (<u>1f</u>) (135 mg, 0.500 mmol), 1-benzyl-carbamoylimidazole (<u>2a</u>) (141 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (<u>3a</u>) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 48 h of agitation, the title compound (<u>4f</u>) as an off-white powder (145.1 mg, 72%).  $R_f = 0.50$  (dichloromethane/ethyl acetate 1:1);  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 243.0$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z

calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> 404.1704, found 404.1699; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.38 – 7.17 (m, 5H, Ar*H*), 6.95 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar*H*), 6.79 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar*H*), 5.79 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, N*H*), 5.32 (s, 1H, *H*-1), 5.10 (dd, 1H, *J* = 9.7 Hz, *J* = 3.1 Hz, *H*-3), 4.43 – 4.26 (m, 2H, ArC*H*<sub>2</sub>), 4.23 – 4.14 (m, 1H, *H*-2), 3.86 – 3.72 (m, 1H, *H*-5), 3.77 (s, 3H, OC*H*<sub>3</sub>), 3.71 – 3.62 (m, 1H, *H*-4), 3.45 (br, 1H, O*H*), 3.05 (br, 1H, O*H*), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, *H*-6a, *H*-6b and *H*-6c). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  157.4, 155.1, 150.2, 138.0, 128.9, 127.8, 127.7, 117.7, 114.7, 98.4, 75.5, 71.7, 70.1, 69.5, 55.8, 45.4, 17.6..

#### 3.7.7. 4-Methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-α-L-arabinopyranoside (4g)



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> Molecular Weight: 389,40 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of 4-methoxyphenyl  $\alpha$ -*L*-arabinopyranoside<sup>35</sup> (**1g**) (128 mg, 0.500 mmol), 1-benzyl-carbamoylimidazole (**2a**) (141 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (**3a**) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 48 h of agitation, the title compound (**4g**) as an off-white powder (141.0 mg, 72%). *R*<sub>f</sub> = 0.43 (dichloromethane/ethyl acetate 1:1);  $[\alpha]^{20}D$  + 113.4 (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> 390.1547, found 390.1548; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.42 – 7.11 (m, 5H, Ar*H*), 6.96 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar*H*), 6.80 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar*H*), 6.11 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, N*H*), 5.39 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, *H*-1), 5.17 (dd, 1H, *J* = 10.3 Hz, *J* = 2.8 Hz, *H*-3), 4.40 – 4.23 (m, 2H, Ar*CH*<sub>2</sub>), 4.23 – 4.14 (m, 1H, *H*-2), 4.14 – 4.04 (m, 1H, *H*-4), 3.99 – 3.86 (m, 1H, *H*-6a), 3.75 (s, 3H, OC*H*<sub>3</sub>), 3.70 – 3.59 (m, 1H, *H*-6b), 3.59 – 3.41 (br, 1H, O*H*), 3.21 – 2.99 (br, 1H, O*H*). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  156.7, 155.3, 150.5, 138.3, 128.7, 127.6, 118.1, 114.7, 98.9, 73.3, 68.4, 67.5, 63.3, 55.7, 45.1.

#### 3.7.8. 4-Methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-α-L-lyxopyranoside (4h)



Molecular Weight: 389,40 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of 4-methoxyphenyl  $\alpha$ -*L*-lyxopyranoside<sup>37</sup> (**1h**) (128 mg, 0.500 mmol), 1-benzyl-carbamoylimidazole (**2a**) (141 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (**3a**) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 48 h of agitation, the title compound (**4h**) as an off-white powder (109.5 mg, 56%).  $R_f = 0.43$  (dichloromethane/ethyl acetate 1:1);  $[\alpha]^{20}_{D} - 119.8$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> 390.1547, found 390.1546; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  7.43 – 7.18 (m, 5H, Ar*H*), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, Ar*H*), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, Ar*H*), 5.29 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, *H*-1), 5.05 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 3.0 Hz, *H*-3), 4.42 – 4.25 (m, 2H, ArC*H*<sub>2</sub>), 4.23 – 4.12 (m, 1H, *H*-2), 4.11 – 3.99 (m, 1H, *H*-4), 3.84 – 3.68 (m, 1H, *H*-5a), 3.73 (s, 3H, OC*H*<sub>3</sub>), 3.68 – 3.59 (m, 1H, *H*-5b). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 101 MHz):  $\delta$  158.5, 156.6, 151.8, 140.4, 129.5, 128.4, 128.2, 119.0, 115.6, 101.0, 76.0, 69.8, 66.0, 64.8, 56.0, 45.5.

### 3.7.9. Methyl 3-O-methylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-Dmannopyranoside (<u>4i</u>)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>Si Molecular Weight: 365,50 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (<u>1a</u>) (154 mg, 0.500 mmol), 1-methyl-carbamoylimidazole (<u>2b</u>)<sup>32</sup> (88 mg, 0.70 mmol) and borinic acid (<u>3a</u>) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 20 h of agitation, the title compound (<u>4i</u>) as an off-white powder (119.4 mg, 65%).  $R_f = 0.18$  (chloroform/methanol 9:1);  $[\alpha]^{20}_D - 120.0$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>7</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 366.1943, found 366.1934; <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.86 (br s, 1H, N*H*), 4.91 – 4.79 (m, 1H, *H*-3), 4.72 – 4.60 (m, 1H, *H*-1), 4.04 – 3.70 (m, 6H, *H*-2, *H*-4, *H*-6a and *H*-6b), 3.62 – 3.53 (m, 1H, *H*-5), 3.33 (s, 3H, OC*H*<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, NHC*H*<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, SiC(C*H*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, Si(C*H*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ 157.7, 100.7, 75.1, 72.5, 69.4, 67.2, 63.9, 54.8, 27.6, 25.9, 18.3, -5.4, -5.4.

### 3.7.10. Methyl 3-O-butylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-Dmannopyranoside (<u>4i</u>)



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub>Si Molecular Weight: 407,58 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (**1a**) (154 mg, 0.500 mmol), 1-butyl-carbamoylimidazole (**2c**) (117 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (**3a**) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 48 h of agitation, the title compound (**4j**) as an colorless oil (140.5 mg, 69%).  $R_f = 0.32$  (dichloromethane/ethyl acetate 1:1);  $[\alpha]^{20}_{D} + 70.0$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>7</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 408.2412, found 408.2409; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  5.11 (br s, 1H, NH), 4.92 (dd, 1H, J = 9.5 Hz, J = 2.2 Hz, H-3), 4.70 (br s, 1H, H-1), 4.00 (br s, 1H, H-2), 3.95 – 3.85 (m, H, H-4, H-6a and H-6b), 3.69-3.57 (m, 1H, H-5), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (t, 2H, J = 6.9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 1.57 – 1.43 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  157.0, 100.7, 75.4, 72.2, 69.8, 67.8, 63.9, 55.1, 41.1, 31.9, 26.0, 20.0, 18.4, 13.8, -5.3.

# 3.7.11. Methyl 3-O-octylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-Dmannopyranoside (<u>4k</u>)



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>Si Molecular Weight: 463,69 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (**1a**) (154 mg, 0.500 mmol), 1-octyl-carbamoylimidazole (**2d**) (156 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (**3a**) (15 mg, 0.075 mmol) afforded, after 48 h of agitation, the title compound (**4k**) as an colorless oil (170.2 mg, 73%).  $R_f = 0.84$  (dichloromethane/ethyl acetate 1:1);  $[\alpha]^{20}_{D} + 67.0$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>7</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 464.3038, found 464.3030; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  5.08 (br s, 1H, NH), 4.91 (dd, 1H, J = 9.6 Hz, J = 3.1 Hz, H-3), 4.70 (br s, 1H, H-1), 4.06 – 3.97 (m, 1H, H-2), 3.97 – 3.84 (m, 3H, H-4, H-6a and H-6b), 3.67 – 3.58 (m, 1H, H-5), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 – 3.13 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 1.57 – 1.43 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 – 1.19 (m, 10H, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), 1.02 – 0.79 (m, 3H, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  157.0, 100.7, 75.4, 72.2, 69.8, 67.8, 64.0, 55.0, 41.4, 31.9, 29.9, 29.3, 29.3, 26.9, 26.0, 22.8, 18.4, 14.2, -5.3.

### 3.7.12. Methyl 3-*O*-cyclohexylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-Dmannopyranoside (<u>4</u>])



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub>Si Molecular Weight: 433,62 g/mol

Following the general procedure above, a mixture of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (<u>1a</u>) (154 mg, 0.500 mmol), 1-cyclohexyl-carbamoylimidazole (<u>2e</u>) (135 mg, 0.700 mmol) and borinic acid (<u>3a</u>) (15 mg, 0.075

mmol) afforded, after 20 h of agitation, the title compound (<u>4</u>I) as an off-white powder (167.0 mg, 77%).  $R_f = 0.44$  (dichloromethane/ethyl acetate 7:3);  $[\alpha]^{20}_D - 2.8$  (*c* 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>7</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 434.2569, found 434.2562; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  5.02 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, N*H*), 4.89 (dd, 1H, *J* = 9.7 Hz, *J* = 2.3 Hz, *H*-3), 4.70 (s, 1H, *H*-1), 3.99 (br s, 1H, *H*-2), 3.94 – 3.84 (m, 3H, *H*-4, *H*-6a and *H*-6b), 3.66 – 3.57 (m, 1H, *H*-5), 3.55 – 3.42 (m, 1H, NHC*H*), 3.38 (s, 3H, OC*H*<sub>3</sub>), 1.99 – 1.87 (m, 2H, Cyclohexyl*H*), 1.76 – 1.64 (m, 2H, Cyclohexyl*H*), 1.64 – 1.53 (m, 1H, Cyclohexyl*H*), 1.41 – 1.26 (m, 2H, Cyclohexyl*H*), 1.22 – 1.06 (m, 3H), 0.90 (s, 9H, SiC(C*H*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, Si(C*H*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  156.2, 100.7, 75.3, 72.4, 69.8, 67.7, 63.9, 55.0, 50.3, 33.3, 33.2, 26.0, 25.5, 24.8, 18.4, –5.3.

#### REFERENCES

1. Carlberg, C., In *Cancer Biology: How Science Works*, Carlberg, C.; Velleuer, E., Springer: **2021**; pp 1-16.

2. Statistique Canada, Tableau 13-10-0142-01 Décès, selon la cause, Chapitre II : Tumeurs (C00 à D48). **2019**.

3. Price, P., In *Treatment of cancer*, Price, P.; Sikora, K., CRC Press: **2020**; pp xii-xiv.

4. Liu, Z.; Huang, P.; Law, S.; Tian, H.; Leung, W.; Xu, C., Preventive effect of Curcumin against chemotherapy-induced side-effects. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 1374.

5. Ijiri, K.; Potten, C. S., Response of intestinal cells of differing topographical and hierarchical status to ten cytotoxic drugs and five sources of radiation. *Br. J. Cancer.* **1983**, *47* (2), 175-185.

6. Low, P. S.; Henne, W. A.; Doorneweerd, D. D., Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *41* (1), 120-129.

7. Sievers, E. L.; Senter, P. D., Antibody-drug conjugates in cancer therapy. *Annu. Rev. Med.* **2013**, *64*, 15-29.

8. Francisco, J. A.; Cerveny, C.; Meyer, D. L.; Mixan, B. J.; Klussman, K.; Chace, D. F.; Rejniak, S. X.; Gordon, K. A.; DeBlanc, R.; Toki, B. E., cAC10-vcMMAE, an anti-CD30–monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* **2003**, *102* (4), 1458-1465.

9. Bhattacharya, C.; Yu, Z.; Rishel, M. J.; Hecht, S. M., The carbamoylmannose moiety of bleomycin mediates selective tumor cell targeting. *Biochemistry* **2014**, *53* (20), 3264-3266.

10. Yu, Z.; Schmaltz, R. M.; Bozeman, T. C.; Paul, R.; Rishel, M. J.; Tsosie, K. S.; Hecht, S. M., Selective tumor cell targeting by the disaccharide moiety of bleomycin. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (8), 2883-2886.

11. Boger, D. L.; Honda, T., Total synthesis of bleomycin  $A_2$  and related agents for synthesis of the disaccharide subunit: 2-*O*-(3-*O*-Carbamoyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-L-gulopyranose and completion of the total synthesis of Bleomycin  $A_2$ . *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5647-5656.

12. Chan, L.; Taylor, M. S., Regioselective alkylation of carbohydrate derivatives catalyzed by a diarylborinic acid derivative. *Org. lett.* **2011**, *13* (12), 3090-3093.

13. Padiya, K. J.; Gavade, S.; Kardile, B.; Tiwari, M.; Bajare, S.; Mane, M.; Gaware, V.; Varghese, S.; Harel, D.; Kurhade, S., Unprecedented "in water" imidazole carbonylation: paradigm shift for preparation of urea and carbamate. *Org. Lett.* **2012**, *14* (11), 2814-2817.

14. Brenner, D. R.; Weir, H. K.; Demers, A. A.; Ellison, L. F.; Louzado, C.; Shaw, A.; Turner, D.; Woods, R. R.; Smith, L. M., Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *Cmaj* **2020**, *192* (9), E199-E205.

15. Aslam, M.; Naveed, S.; Ahmed, A.; Abbas, Z.; Gull, I.; Athar, M., Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patients opinion about starvation based differential chemotherapy. *J. Cancer Ther.* **2014**, *2014*.

16. Alsarraf, J.; Péraudeau, E.; Poinot, P.; Tranoy-Opalinski, I.; Clarhaut, J.; Renoux, B.; Papot, S., A dendritic β-galactosidase-responsive folatemonomethylauristatin E conjugate. *ChemComm.* **2015**, *51* (87), 15792-15795. 17. Sheridan, R.; Hudon, J.; Hank, J. A.; Sondel, P. M.; Kiessling, L. L., Rhamnose glycoconjugates for the recruitment of endogenous anti-carbohydrate antibodies to tumor cells. *Chembiochem.* **2014**, *15* (10), 1393.

18. Chen, J.; Stubbe, J., Bleomycins: towards better therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5* (2), 102-112.

19. Carter, S. K., In *Bleomycin chemotherapy*. Sikic, B. I.; Rozencweig, M.; Carter, S. K., Elsevier: **2016**; pp 3-4.

20. Chapuis, J.; Schmaltz, R. M.; Tsosie, K. S.; Belohlavek, M.; Hecht, S. M., Carbohydrate dependent targeting of cancer cells by bleomycin–microbubble conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (7), 2438-2439.

21. Madathil, M. M.; Bhattacharya, C.; Yu, Z.; Paul, R.; Rishel, M. J.; Hecht, S. M., Modified bleomycin disaccharides exhibiting improved tumor cell targeting. *Biochemistry* **2014**, *53* (43), 6800-6810.

22. Li, M.; Huang, W.; Jiang, Z.; Shi, Y.; Yuan, S.; Fu, K.; Chen, Y.; Zhou, L.; Zhou, W., Multi-gram scale synthesis of a bleomycin (BLM) carbohydrate moiety: exploring the antitumor beneficial effect of BLM disaccharide attached to 10-hydroxycamptothecine (10-HCPT). *New J. Chem.* **2019**, *43* (15), 6010-6020.

23. Yu, Z.; Paul, R.; Bhattacharya, C.; Bozeman, T. C.; Rishel, M. J.; Hecht, S. M., Structural features facilitating tumor cell targeting and internalization by bleomycin and its disaccharide. *Biochemistry* **2015**, *54* (19), 3100-3109.

24. Elferink, H.; Geurts, K.; Jue, S.; MacCormick, S.; Veeneman, G.; Boltje, T. J., Synthesis and cellular uptake of carbamoylated mannose derivatives. *Carbohydr. Res.* **2019**, *481*, 67-71.

25. Dimakos, V.; Taylor, M. S., Site-selective functionalization of hydroxyl groups in carbohydrate derivatives. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (23), 11457-11517.

26. Saikam, V.; Dara, S.; Yadav, M.; Singh, P.; Vishwakarma, R., Dimethyltin dichloride catalyzed regioselective alkylation of *cis*-1, 2-diols at room temperature. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 11916-11925.

27. Ren, B.; Ramström, O.; Zhang, Q.; Ge, J.; Dong, H., An iron (III) catalyst with unusually broad substrate scope in regioselective alkylation of diols and polyols. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (7), 2481-2486.

28. Lee, D.; Williamson, C.; Chan, L.; Taylor, M. S., Regioselective, borinic acidcatalyzed monoacylation, sulfonylation and alkylation of diols and carbohydrates: expansion of substrate scope and mechanistic studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (19), 8260-8267.

29. Dimitrijević, E.; Taylor, M. S., 9-Hetero-10-boraanthracene-derived borinic acid catalysts for regioselective activation of polyols. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (8), 3298-3303.

30. Sardon, H.; Pascual, A.; Mecerreyes, D.; Taton, D.; Cramail, H.; Hedrick, J. L., Synthesis of polyurethanes using organocatalysis: a perspective. *Macromolecules* **2015**, *48* (10), 3153-3165.

31. Ghosh, A. K.; Brindisi, M., Organic carbamates in drug design and medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (7), 2895-2940.

32. Duspara, P. A.; Islam, M. S.; Lough, A. J.; Batey, R. A., Synthesis and reactivity of *N*-alkyl carbamoylimidazoles: development of N-methyl carbamoylimidazole as a methyl isocyanate equivalent. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (22), 10362-10368.

33. Lee, D.; Taylor, M. S., Borinic acid-catalyzed regioselective acylation of carbohydrate derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (11), 3724-3727.

34. Niu, L.; Yang, H.; Jiang, Y.; Fu, H., Efficient synthesis of dibenzoxaborininols from diaryl ethers and their application to dibenzofuran synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (18), 3625-3632.

35. Mancini, R. S.; McClary, C. A.; Anthonipillai, S.; Taylor, M. S., Organoboronpromoted regioselective glycosylations in the synthesis of a saponin-derived pentasaccharide from Spergularia ramosa. J. Org. Chem. **2015**, 80 (17), 8501-8510.

36. Elsaidi, H. R. H.; Lowary, T. L., Effect of phenolic glycolipids from *Mycobacterium kansasii* on proinflammatory cytokine release. A structure–activity relationship study. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (5), 3161-3172.

37. Agnihotri, G.; Mandal, P. K.; Misra, A. K., Concise synthesis of two trisaccharide analogs related to the glycone constituent of phanoside, a novel insulin releasing natural product. *Tetrahedron* **2007**, *63* (30), 7240-7245.

38. Fortunato, S.; Lenzi, C.; Granchi, C.; Citi, V.; Martelli, A.; Calderone, V.; Di Pietro, S.; Signore, G.; Di Bussolo, V.; Minutolo, F., First examples of H<sub>2</sub>S-releasing glycoconjugates: stereoselective synthesis and anticancer activities. *Bioconjug. Chem.* **2019**, *30* (3), 614-620.

39. Grzyb, J.; Shen, M.; Yoshina-Ishii, C.; Chi, W.; Brown, R.; Batey, R. A., Carbamoylimidazolium and thiocarbamoylimidazolium salts: novel reagents for the synthesis of ureas, thioureas, carbamates, thiocarbamates and amides. *Tetrahedron* **2005**, *61* (30), 7153-7175.

40. Grzyb, J.; Batey, R. A., Achieving functional group diversity in parallel synthesis: solution-phase synthesis of a library of ureas, carbamates, thiocarbamates, and amides using carbamoylimidazolium salts. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (36), 5279-5282.

41. Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I., NMR chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics* **2010**, *29* (9), 2176-2179.

42. Lv, J.; Luo, T.; Zou, D.; Dong, H., Using DMF as both a catalyst and cosolvent for the regioselective silylation of polyols and diols. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (37), 6383-6395.

43. Kumar, A.; Geng, Y.; Schmidt, R. R., Silicon fluorides for acid-base catalysis in glycosidations. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (8), 1489-1499.

**ANNEXES - SPECTRES RMN** 

Annexe 1 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>1a</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>1a</u>)



2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>1a</u>)



Annexe 2 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>1b</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-galactopyranoside (<u>1b</u>)



2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-galactopyranoside (<u>1b</u>)



Annexe 3 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>1c</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>1c</u>)



2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>1c</u>)



Annexe 4 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>1d</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>1d</u>)





2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>1d</u>)

Annexe 5 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>1e</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>1e</u>)






Annexe 6 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>21</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-glucopyranoside (<u>21</u>)



2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of methyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-glucopyranoside (<u>21</u>)



Annexe 7 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>2a</u>









Annexe 8 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>2c</u>





2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 1-butyl-carbamoylimidazole (<u>2c</u>)



Annexe 9 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>2d</u>









Annexe 10 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>2e</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 1-cyclohexyl-carbamoylimidazole (<u>2e</u>)





# 2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 1-cyclohexyl-carbamoylimidazole (<u>2e</u>)

Annexe 11 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>2f</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of (1*H*-imidazol-1-yl)(piperidin-1-yl)methanone (<u>2f</u>)





# 2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of (1*H*-imidazol-1-yl)(piperidin-1-yl)methanone (<u>2f</u>)

Annexe 12 : <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of compound <u>3a</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 10*H*-dibenzo[b,e][1,4]oxaborinin-10-ol (<u>3a</u>)







# 2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 10*H*-dibenzo[b,e][1,4]oxaborinin-10-ol (<u>3a</u>)

Annexe 13 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4a</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4a</u>)





## 2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of methyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4a</u>)



**3.** COSY NMR spectrum of methyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4a</u>)

Annexe 14 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4b</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-galactopyranoside (<u>4b</u>)



2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of methyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-galactopyranoside (<u>4b</u>)





3. COSY NMR spectrum of methyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-galactopyranoside (<u>4b</u>)

Annexe 15 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4c</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>4c</u>)





## 2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of methyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>4c</u>)



## 3. COSY NMR spectrum of methyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>4c</u>)

Annexe 16 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4d</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4d</u>)





2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4d</u>)



#### 3. COSY NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4d</u>)

Annexe 17 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4e</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>4e</u>)





## 2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (<u>4e</u>)



## 3. COSY NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-6-O-(tert-butyldimethyl)silyl-β-D-galactopyranoside (4e)

Annexe 18 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4f</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-α-L-rhamnopyranoside (<u>4f</u>)





2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-α-L-rhamnopyranoside (<u>4f</u>)



3. COSY NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-α-L-rhamnopyranoside (<u>4f</u>)

Annexe 19: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4g</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-α-L-arabinopyranoside (<u>4g</u>)





## 2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-α-L-arabinopyranoside (<u>4g</u>)



#### 3. COSY NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-α-L-arabinopyranoside (4g)

Annexe 20 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4h</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-α-L-lyxopyranoside (<u>4h</u>)




2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-*O*-benzylcarbamoyl-α-L-lyxopyranoside (<u>4h</u>)



## 3. COSY NMR spectrum of 4-methoxyphenyl 3-O-benzylcarbamoyl-α-L-lyxopyranoside (4h)

Annexe 21 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4i</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 3-O-methylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4i</u>)









3. COSY NMR spectrum of methyl 3-*O*-methylcarbamoyl-6-*O*-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4i</u>)

Annexe 22 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4i</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 3-O-butylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4i</u>)









3. COSY NMR spectrum of methyl 3-O-butylcarbamoyl-6-O-(tert-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4i</u>)

Annexe 23 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>4k</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 3-O-octylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4k</u>)









3. COSY NMR spectrum of methyl 3-O-octylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4k</u>)

Annexe 24 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and COSY NMR Spectra of compound <u>41</u>

1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of methyl 3-O-cyclohexylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4</u>)





2. <sup>13</sup>C NMR spectrum of methyl 3-O-cyclohexylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4</u>)



3. COSY NMR spectrum of methyl 3-O-cyclohexylcarbamoyl-6-O-(*tert*-butyldimethyl)silyl-α-D-mannopyranoside (<u>4</u>)