

Synthèse d'oligomères du polysaccharide capsulaire de *Salmonella typhi*, bactérie à l'origine de la fièvre typhoïde

Lian Kiow Shi-Shun[◇], Jean-Maurice Mallet[◇], Monique Moreau⁺, Pierre Sinay^{◇*}

[◇] École Normale Supérieure, Département de Chimie, associé au CNRS, 24 Rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05, France

⁺ Pasteur Mérieux Connaught, 1541 Av. Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France

Received 4 December 1998; accepted 5 October 1999

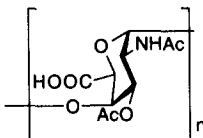
Abstract: The highly antigenic capsular polysaccharide of *Salmonella typhi* is a polysaccharide made out of N-acetyl D-galactosaminuronic acid units connected together through an $\alpha(1\rightarrow4)$ linkage. Most of the hydroxyl groups at C-3 are acetylated. In order to determine the minimal size of fragments required for eliciting a significant immunological response, the corresponding di, tri, tetra and hexasaccharides have been chemically synthesized. The strategy is based on the use of anomeric S-xanthates of 2-azido-2-deoxy-D-galactopyranosyl derivatives as glycosyl donors. It has been shown that tetra and hexasaccharides are able to inhibit antibody binding by native polysaccharide.

© 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Résumé: Le polysaccharide capsulaire de *Salmonella typhi* est un composé hautement antigénique résultant d'un assemblage régulier d'unités acide N-acétyl D-galactosaminuronique reliées en $\alpha(1\rightarrow4)$ et largement acétylées en position 3. Pour déterminer la taille minimale nécessaire à la réponse immunitaire, nous avons préparé chimiquement les di, tri, tétra et hexasaccharides correspondants en utilisant comme agent glycosylant les S-xanthates de 2-azido-2-deoxy-D-galactopyranosyle protégés. Le tétra et l'hexasaccharide sont capables d'inhiber la fixation du polysaccharide naturel sur l'anticorps considéré.

INTRODUCTION

La bactérie *Salmonella typhi* possède un polysaccharide capsulaire antigénique connu sous le nom d'antigène Vi. Il s'agit d'un homopolymère linéaire constitué d'unités acide N-acétyl D-galactosaminuronique largement acétylées en position C-3 et à liaison $\alpha(1\rightarrow4)$ ^{1,2}.



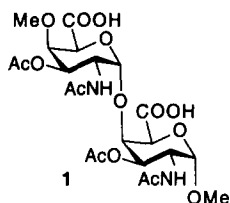
Cette bactérie est à l'origine de la fièvre typhoïde, la plus fréquente et la plus sévère des fièvres entériques dans les pays en voie de développement. Les vaccins actuellement utilisés possèdent certaines limitations. Dans le cadre d'un programme ayant pour finalité la détermination de la structure minimale pouvant donner lieu à une bonne réponse immunologique, nous décrivons ici les méthodologies de synthèse qu'il a fallu développer pour préparer des oligomères de longueur variable. Ce travail s'inscrit dans une perspective à plus long terme de préparation d'un vaccin de synthèse contre la fièvre typhoïde. A notre connaissance, des oligosaccharides de ce type n'ont jamais été synthétisés.

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse du dimère de l'antigène Vi de *S. Typhi*

Notre premier objectif a été de réaliser une synthèse du disaccharide 1 suivant:

* Fax 33-(0) 1 44 32 33 97, e-mail: Pierre.Sinay@ens.fr



L'extrémité "réductrice" est bloquée sous la forme d'un glycoside de méthyle possédant la même anomérie α que le composé naturel, l'extrémité "non réductrice" étant mimée sous la forme d'un éther méthylique. Lors d'une étude récente³, nous avons développé une nouvelle technique pour la préparation de di et oligosaccharides de la D-galactosamine. Elle utilise les *S*-xanthates anomères de dérivés du 2-azido-2-désoxy-D-galactopyranose. C'est cette méthodologie qui a été employée dans ce travail.

Le nitrate α **2**⁴ est d'abord aisément transformé en xanthate **3** avec un rendement de 88%. Le nitrate β **4**⁴ est ensuite transformé en alcool **7**, selon le schéma 1. Ceci permet d'utiliser les deux nitrates obtenus lors de la réaction initiale d'azidonitration.

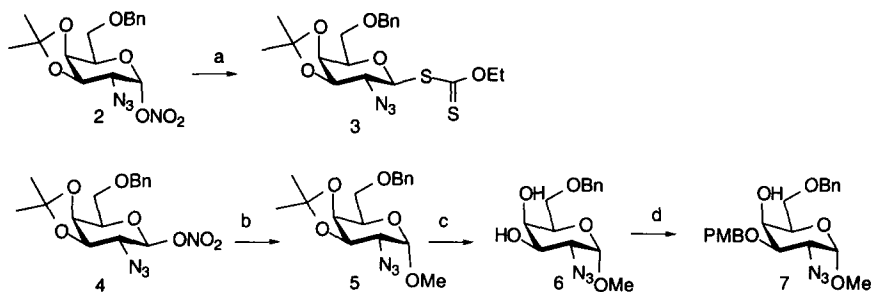
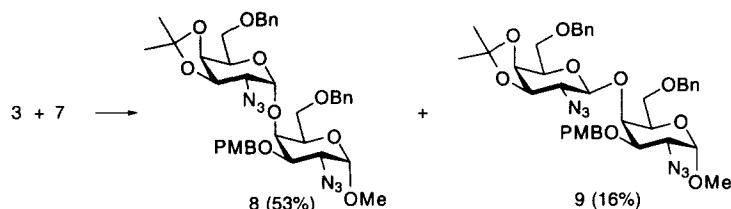


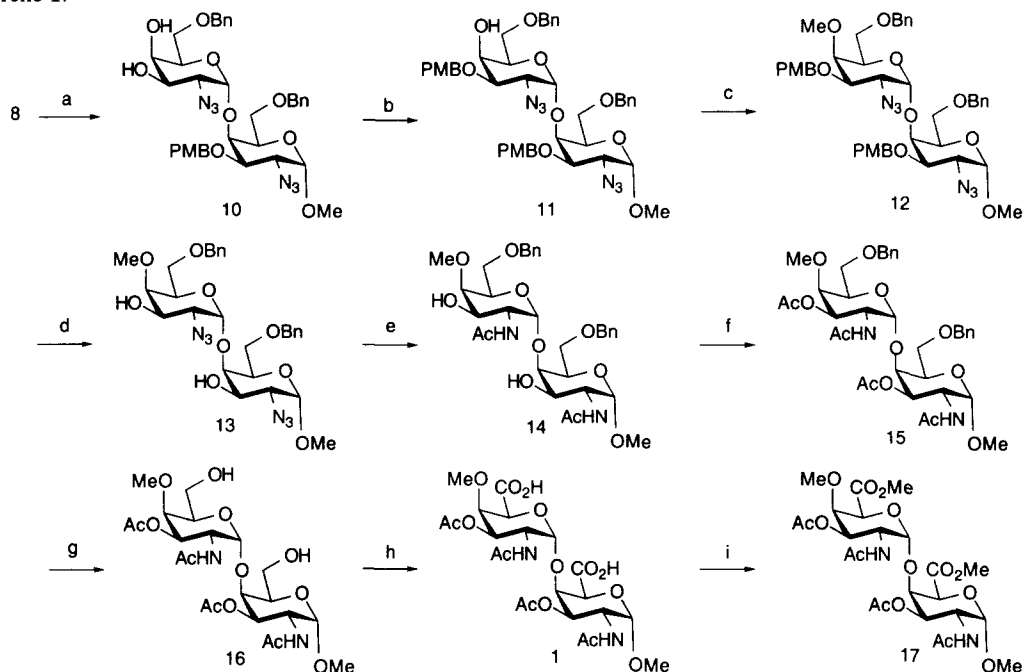
Schéma 1: Réactifs et rendements: a) EtOCSSK, EtOH (88%); b) MeONa, MeOH (64%); c) AcOH aq. à 80%, 80°C (95%); d) 1) Bu₂SnO, tamis 4Å, CH₃CN, 80°C, 2) PMB-Br, NBu₄I, 20°C (90%). (PMB= p-méthoxybenzyl)

Dans cet alcool **7**: a) le groupe azide en C-2 est le précurseur du groupement NHCOCH₃; b) les deux fonctions alcools en **3** et **6** sont différenciées en vue des aménagements ultérieurs. La protection par des éthers benzyliques conduit habituellement à une meilleure réactivité de l'alcool en **4**⁵; enfin, le groupement hydroxyle en C-4 est libre pour la glycosylation souhaitée.

La réaction à température ambiante entre cet alcool **7** (1 équivalent) et un léger excès (1,2 équivalent) du xanthate **3**, en présence de triflate de diméthyl (méthylthio) sulfonium⁶ (DMTST) conduit sélectivement (α : β 3,3/1) au disaccharide cherché **8**, obtenu sous forme cristalline, après chromatographie, avec un rendement de 53 % par rapport à l'alcool **7**. L'isomère β **9** (16%) a également été isolé et caractérisé (schéma 2). Compte tenu de la récupération de l'alcool **7** n'ayant pas réagi, le rendement global (α , β) de la glycosylation de l'alcool **7** est donc de 85%. Ce rendement, compte tenu du faible excès de xanthate utilisé, démontre l'efficacité de la méthode de glycosylation utilisée. Il s'agit à notre connaissance de la première synthèse d'un précurseur direct d'un disaccharide du type D-galactosamine $\alpha(1 \rightarrow 4)$ D-galactosamine.



Le schéma 3 précise les conditions utilisées lors de la conversion de ce disaccharide protégé **8** en produit final cherché **1**.



a) AcOH aq. à 80%, 80°C (86%); b) 1) Bu₂SnO, tamis 4Å, CH₃CN, 80°C, 2) PMB-Br, NBu₄I, 20°C (91%); c) MeI, NaH, DMF (97%); d) AcOH aq. à 60%, 130°C (83%); e) 1) NaBH₄, NiCl₂, EtOH, 2) Ac₂O, EtOH (84 %); f) Ac₂O, pyr. (91%); g) H₂, Pd/C, MeOH (93%); h) RuCl₃, NaIO₄, CCl₄, CH₃CN, H₂O (77%); i) CH₂N₂, CH₂Cl₂, Et₂O, (83%).

Le diol **10** est d'abord obtenu (86%) par hydrolyse sélective du groupement protecteur isopropylidène (acide acétique à 80% à 80°C pendant 10 min). Tous les groupements protecteurs, y compris l'éther paraméthoxybenzylique, sont parfaitement stables dans ces conditions. Une paraméthoxybenzylation sélective du diol **10** par la méthode au stannylène⁷ conduit à l'alcool **11** avec un excellent rendement (91%). Après *O*-méthylation de la fonction alcool résiduelle, les deux éthers paraméthoxybenzyliques sont hydrolysés à l'aide d'acide acétique à 60 % reflux (rendement de 83%). La méthode classique de déprotection oxydative à la DDQ (dichlorodicyanoquinone)⁸ conduit ici à un rendement modeste de l'ordre de 30%. La transformation des deux fonctions azides en groupement acétamido est réalisée avec un rendement de 84%, par réduction à l'aide du borohydrure de sodium en présence de chlorure de nickel⁹, suivie d'une *N*-acétylation sélective. La *O*-acétylation de **14** conduit au composé **15** (rendement de 91%) qui, après dé-*O*-benzylation par hydrogénation

catalytique (rendement de 93%), est finalement oxydé dans les conditions décrites par Sharpless¹⁰, livrant le disaccharide **1**, sous forme de sel de sodium. Le diester méthylique **17** a également été préparé avec un rendement de 83% à partir de **1** et complètement caractérisé. Les deux monosaccharides sélectivement protégé **3** et **7** permettent donc un accès au dimère de l'homopolysaccharide de *Salmonella typhi*. Il s'agit à notre connaissance de la première synthèse de ce motif disaccharidique.

Synthèse du trimère de l'antigène Vi de *Salmonella Typhi*

La méthodologie que nous venons de décrire est de nouveau employée. La glycosylation de l'alcool **11** par le xanthate **3** conduit au trisaccharide protégé cherché **18** avec un rendement de 51%. L'isomère β **19** (17%) a également été isolé et caractérisé (schéma 4). Les rendements sont ainsi très voisins de ceux obtenus lors de la préparation du dimère **8**.

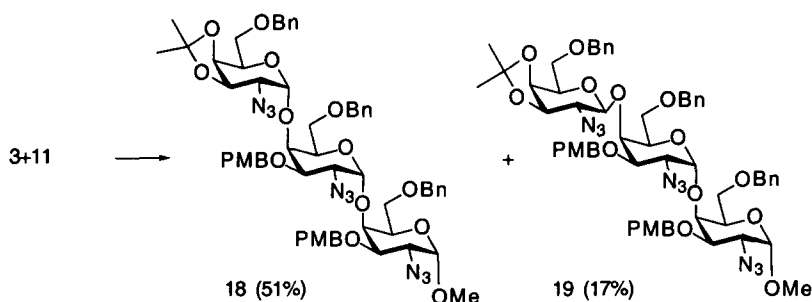


Schéma 4: Réactif: DMTST, CH₂Cl₂, 20°C.

L'emploi de la séquence réactionnelle précédemment décrite (voir schéma 3) conduit ensuite au trisaccharide cherché **25** (schéma 5).

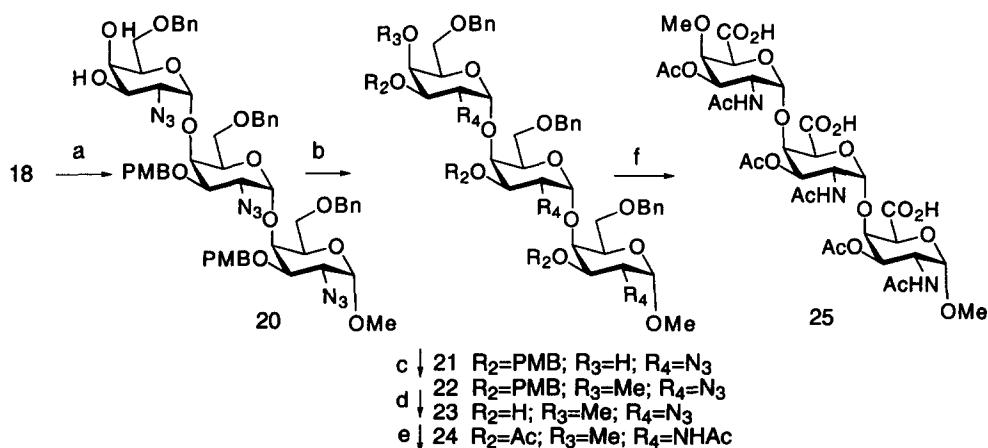


Schéma 5: Réactifs et rendements: a) AcOH aq. à 80%, 80°C (80%); b) 1) Bu₂SnO, tamis 4Å, CH₃CN, 80°C, 2) PMB-Br, NBu₄I, 20°C (90%); c) MeI, NaH, DMF, 81%; d) AcOH aq. à 60%, 130°C (74%); e) 1) NaBH₄, NiCl₂, EtOH, 2) Ac₂O, pyr. (60%); f) 1) H₂, Pd/C, MeOH (93%); 2) RuCl₃, NaIO₄, CCl₄, CH₃CN, H₂O (88%).

Synthèse du tétramère de l'antigène Vi de *S. Typhi*

La synthèse du disaccharide **1** et du trisaccharide **25** pourrait être étendue à la synthèse d'oligomères supérieurs. Afin d'accéder aux oligosaccharides tétra et hexamériques, nous avons plutôt opté pour une stratégie par blocs, qui permettrait également un accès à des oligomères pairs d'ordre supérieur. Le schéma retrosynthétique, dans le cas du tétrasaccharide, est représenté ci-dessous (Schéma 6).

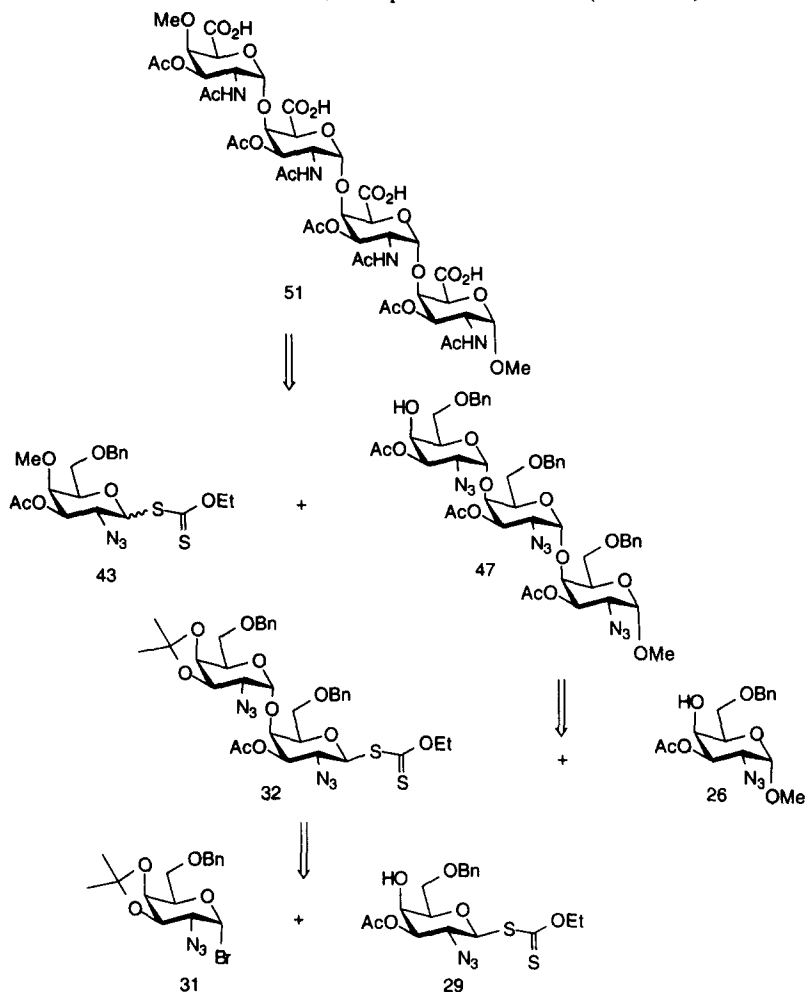


Schéma 6: Rétrosynthèse du tétrasaccharide **51**.

L'objectif est alors la synthèse d'un bloc disaccharidique donneur du type azidoxanthate **32** permettant une oligomérisation plus rapide. Nous avons été conduit, pour le préparer, à choisir le composé **29**, possédant le groupe acétyle à la place du groupement paraméthoxybenzyle précédemment employé, pour les raisons suivantes:

- le groupe xanthate anomère n'est pas compatible avec la méthode au stannylène utilisée pour l'étherification de la position 3, par suite de la forte affinité de l'étain pour le soufre.
- la présence d'un groupe acétyle en position 3 ne perturbe pas en fait la glycosylation de la position 4, ainsi que le montre la réaction de glycosylation modèle de **26** (préparé par acétylation sélective de **6**) présentée dans

le schéma 7.

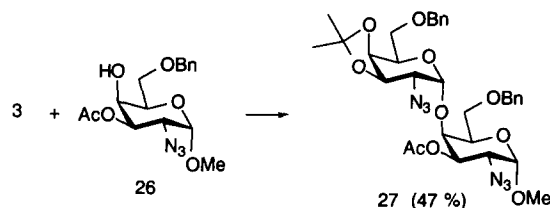


Schéma 7: Réactif: DMTST, CH₂Cl₂, 20°C.

Dans ces conditions, le xanthate **29** a été facilement préparé en deux étapes à partir de **3** (schéma 8). L'acétylation sélective du diol **28** conduit au xanthate **29** avec un rendement de 88%. En fait, ce xanthate est contaminé par le produit **30** de monoacétylation en position 4 (rapport 3OAc/4OAc 3,3:1), ces deux monosaccharides n'étant pas séparables à ce stade.

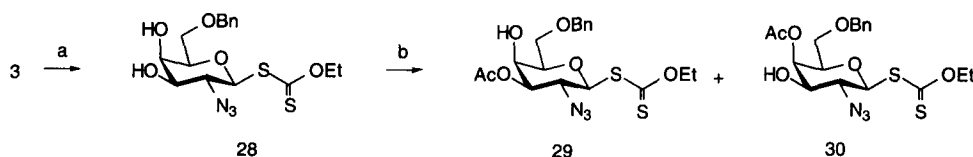


Schéma 8: Réactifs et rendements: a) AcOH aq à 80%, 80°C (93%); b) AcCl, Pyr., -20°C, **29/30** 10:3 (88%)

Ce mélange de monoacétates est alors glycosylé par le bromure **31** en présence de triflate d'argent; ce composé **31** est aisément préparé¹¹ à partir du nitrate **2** (schéma 9).

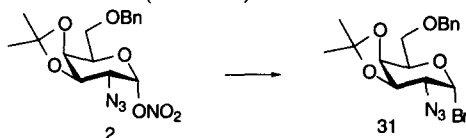


Schéma 9: Réactif: LiBr, CH₃CN, 20°C.

Le bloc disaccharidique souhaité **32** est finalement obtenu, avec un rendement de 54 %, à partir du mélange des deux composés **29** et **30**. Le disaccharide **33** a également été isolé (schéma 10).

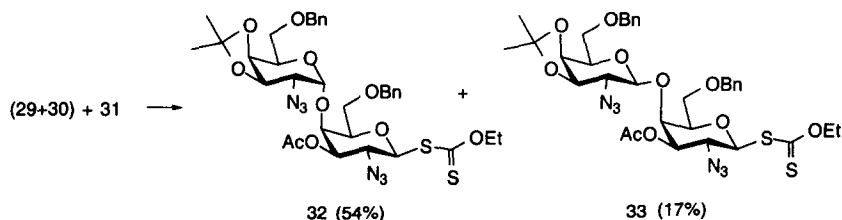


Schéma 10: Réactif: AgOTf, *sym*-collidine, tamis 4 Å, CH₂Cl₂.

La synthèse du troisième bloc **43**, précurseur de l'extrémité non -réductrice, est décrite dans le schéma 11. La méthylation de la position 4 de **29** n'étant pas compatible avec le xanthate anomérique, la réaction de méthylation est donc réalisée avant l'azidonitration. Le sulfure **34**¹² est transformé en diol **35**. Ce diol est mono para-methoxybenzylé en position 3 par la méthode au stannylène⁷. Dans l'acétonitrile, un composé **37** du type 1,4 anhydro se forme à partir de **36**, par activation du soufre. Dans le toluène, cette réaction parasite ne se produit pas.

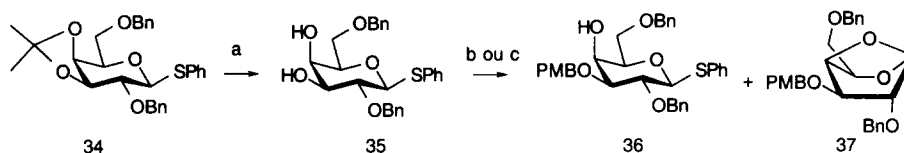


Schéma 11: Réactifs et rendements: a) AcOH aq à 80°C (97%); b) 1) Bu₂SnO, tamis 4Å, CH₃CN, 80°C, 2) PMB-Br, NBu₄I, 20°C **36**: (43%) **37**: (31%); c) 1) Bu₂SnO, Tamis 4Å, Ph-Me, 80°C, 2) PMB-Br, NBu₄Br, 100°C **36**: (92%).

Le sulfure **36** est ensuite transformé en sulfone **40** qui est traitée¹² par le naphthaléniure de lithium pour donner le galactal protégé **41**. Les xanthates **43** sont obtenus par azidonitration¹¹ de **41** et traitement au xanthogénate de potassium des azidonitrates **42** (schéma 12).

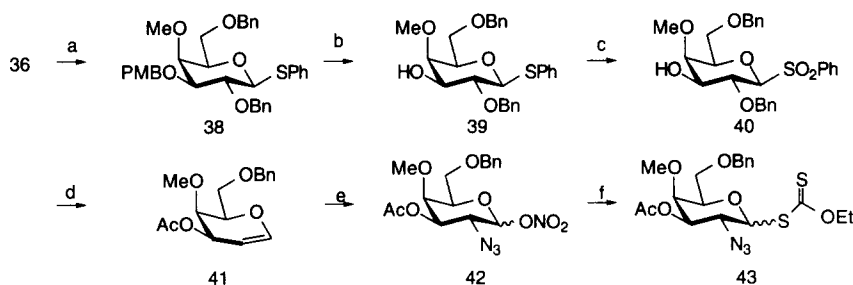


Schéma 12: Réactifs et rendements: a) MeI, NaH, DMF (90%); b) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O (93%); c) RuCl₃, NaIO₄, CCl₄, CH₃CN, H₂O (94%); d) 1) naphthaléniure de lithium, THF, -78°C; 2) Ac₂O, DMAP, Pyr. (78%); e) NaN₃, CAN, -20° C, CH₃CN, (42 %) rapport α/β 7:3; f) EtO(CS)SK, éthanol (74 %), rapport α/β:2:3.

L'assemblage des blocs commence par la glycosylation de **26** par **32** pour donner le trisaccharide **44** avec un rendement de 52% (schéma 13).

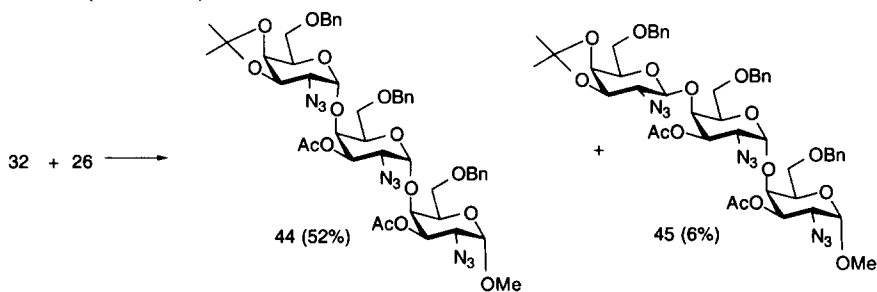


Schéma 13: Réactif: DMTST, CH₂Cl₂.

Le composé **44** est transformé en alcool accepteur **47** par déprotection des groupes hydroxyles en 3 et 4 et acétylation sélective en 3. La glycosylation avec **43** donne le tétrasaccharide protégé souhaité **48** (schéma 14).

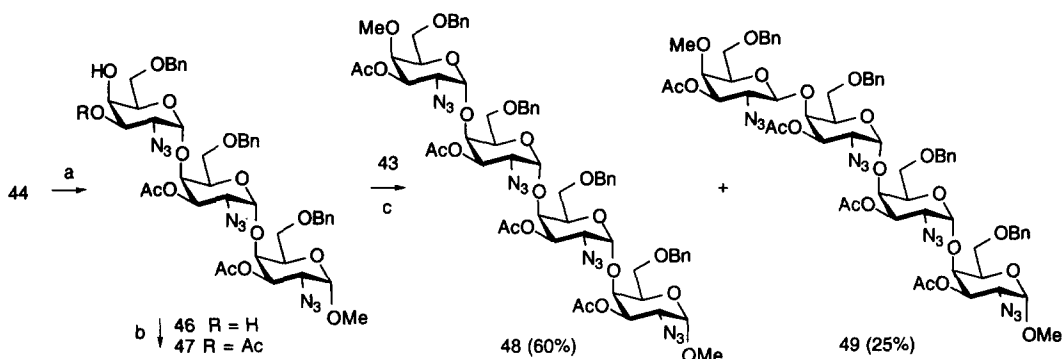


Schéma 14: Réactifs et rendements: a) AcOH aq. à 80%, 80°C (84%); b) 1) Bu₂SnO, Tamis 4Å, CH₃CN, 80°C, 2) AcCl, 20°C (97%); c) DMTST, CH₂Cl₂.

Les étapes de déprotection et d'oxydation du tétrasaccharide **48**, conduisant au composé **51**, sont décrites dans le schéma 15. L'agent réducteur des fonctions azides utilisé ici est le système CH₃COSH / CH₃COSK dans le DMF¹³, qui conduit directement aux groupes acétamido.

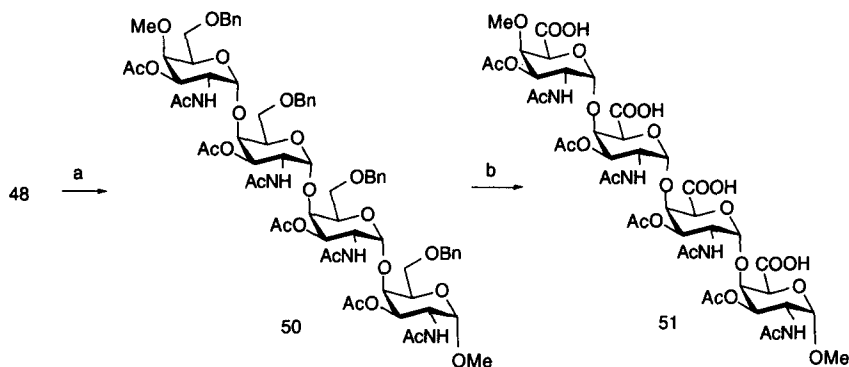
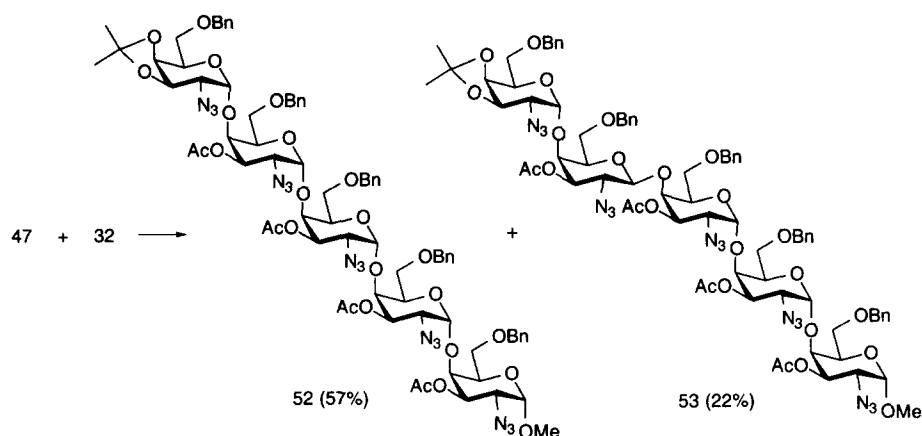


Schéma 15: Réactifs: a) CH₃COSH, CH₃COSK, DMF (70 %); b) 1) H₂, Pd/C, MeOH; 2) RuCl₃, NaIO₄, CCl₄, CH₃CN, H₂O (60%)

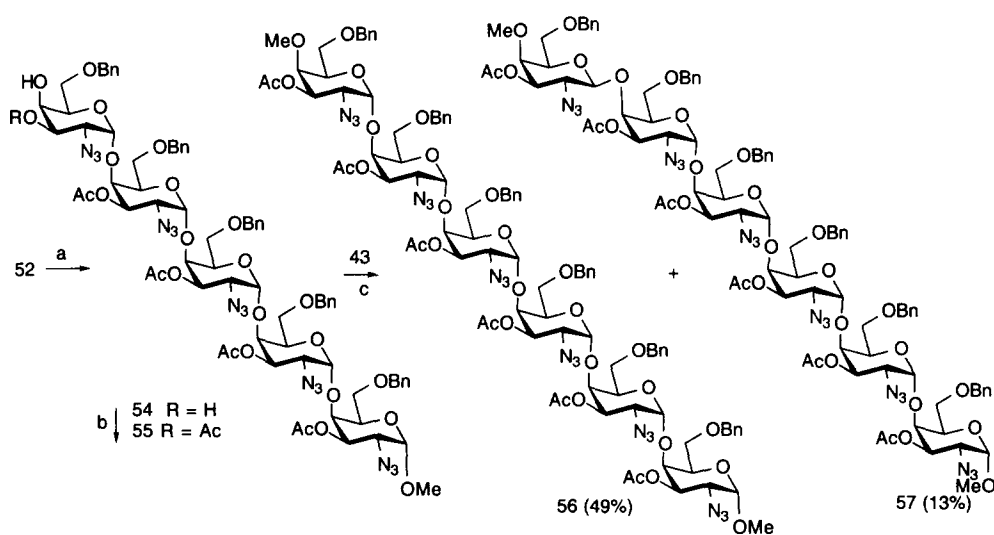
Synthèse de l'hexamère de l'antigène Vi de *S. Typhi*

La stratégie utilisée pour la synthèse du tétrasaccharide (1+2+1: c'est à dire **26+32+43**) est étendue à l'hexasaccharide (1+2+2+1: **26+32+32+43**) en condensant deux fois le bloc disaccharidique central **32** sur **26**.

Le pentasaccharide **52** est d'abord obtenu par glycosylation du trisaccharide **47** à l'aide du xanthate **32** (schéma 16).



Le composé **52** est ensuite transformé en accepteur de glycosyle **55**, de la même façon que **44**. La glycosylation de **55** par **43** donne l'hexasaccharide **56** (49%), ainsi que son isomère β **57** (13%) (schéma 17).



Le schéma 18 présente les dernières étapes de la synthèse de l'hexasaccharide **59**: réduction des groupes azides et oxydation.

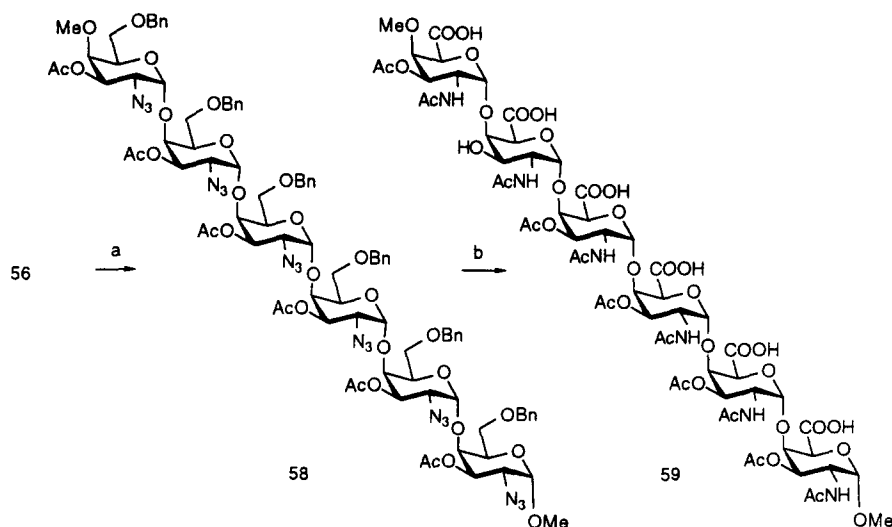


Schéma 18: Réactifs et rendements: a) CH_3COSH , CH_3COSK , DMF (65 %); b) 1) H_2 , Pd/C , MeOH ; 2) RuCl_3 , NaIO_4 , CCl_4 , CH_3CN , H_2O (78%)

Tests immunologiques et conclusion

L'avidité des fragments synthétisés di, tri, tetra, et hexasaccharide vis à vis des anticorps de souris anti polysaccharide Vi a été mesurée et comparée à l'avidité du polysaccharide Vi. Des plaques de titration sont recouvertes d'un complexe polysaccharide Vi / albumine sérique bovine méthylée, et incubées en présence du mélange du composé à tester et de l'IgG anti Vi. Après lavage, la quantité d'IgG fixée est évaluée grâce à un anticorps anti IgG de souris lié à une phosphatase¹⁴. La figure 1 montre l'inhibition de la fixation de IgG sur le polysaccharide Vi fixé sur la plaque pour chaque produit.

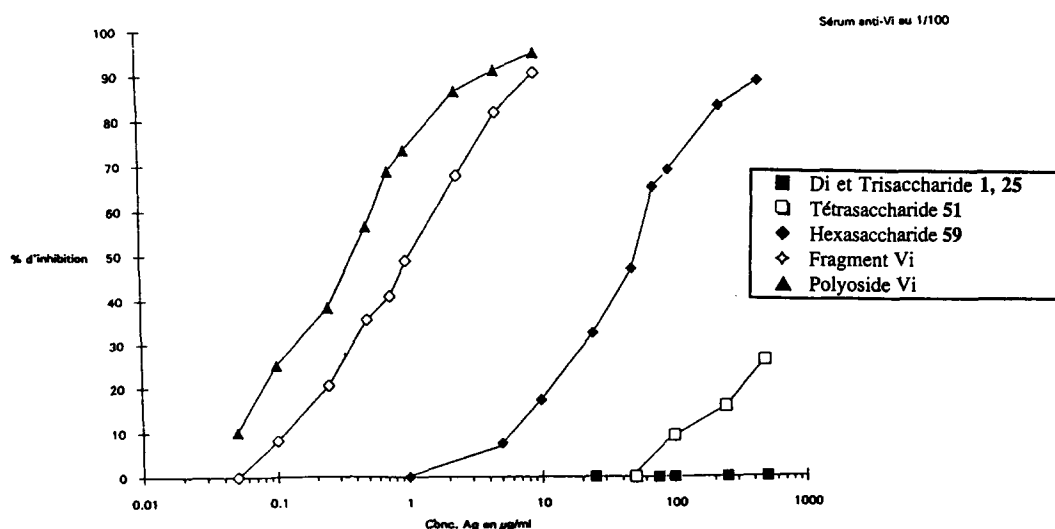


Figure 1: Inhibition de la fixation de IgG anti PS Vi sur le polysaccharide Vi fixé sur la plaque pour chaque produit en fonction de la concentration en antigène.

Le di, et le trisaccharide ne sont pas inhibiteurs, par contre l'hexasaccharide et, dans une moindre mesure, le tétrasaccharide donnent lieu à une inhibition. L'hexasaccharide possède une affinité dix fois plus faible que le polysaccharide Vi et le fragment de ce polysaccharide de dp 20.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil capillaire Buchi 510 et n'ont pas été corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à température ambiante à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241. Les spectres de masse en mode d'ionisation chimique (ammoniac) ont été obtenus avec un spectromètre Nermag R10-10. Les analyses élémentaires ont été effectuées soit par le Service de microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) soit par le Service central d'analyse du C. N. R.S. de Vernaion. Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Cameca 250 et Bruker AM-400. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS et les abréviations utilisées sont les suivantes: s (singulet); d (doublet); t (triplet); q (quadruplet) et m (multiplet). Les chromatographies sur couches minces (ccm) ont été réalisées sur plaques de silice Merck 60 F₂₅₄ et révélées par vaporisation d'une solution alcoolique d'acide sulfurique concentré (20% v/v) et chauffage. Les chromatographies sur colonne (flash) ont été faites sur gel de silice 60 (230-400 mesh, Merck).

***O*-Ethyl *S*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-β-*D*-galactopyranosyl) xanthate (3)** - Un mélange de **2** (152 mg, 0,4 mmol) d'éthyl xanthogénate de potassium (128 mg, 0,8 mmol) dans l'éthanol absolu (10 mL) est agité à température ambiante 3 heures, dilué à l'eau, extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée (MgSO₄) et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie (hexane-acétate d'éthyle 4:1) pour donner **3** (155 mg, 88%). [α]_D²⁰ +38 (c 1,1; chloroforme). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) 7,42-7,33 (m, 5 H, Ph); 5,27 (d, 1 H, J_{1,2} 10,5 Hz, H-1); 4,75-4,57 (m, 4 H, OCH₂Ph et OCH₂Me); 4,31 (dd, 1 H, J_{3,4} 5, J_{4,5} 2 Hz, H-4); 4,24 (t, 1 H, H-3); 4,12 (td, 1 H, H-5); 3,79 (2d, 2 H, H-6a,b); 3,66 (dd, 1 H, J_{2,3} 7 Hz, H-2); 1,55 (s, 3 H, CMe); 1,41 (t, 3 H, CH₃); 1,37 (s, 3 H, CMe). Analyse pour C₁₉H₂₅O₅N₃S₂ (439,56) calculée %: C 51,92; H 5,73 trouvée: C 51,7; H 5,8.

Méthyl 2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-α-*D*-galactopyranoside (5) - Une solution de **4** (591 mg, 1,6 mmol), de méthylate de sodium (259 mg, 4,8 mmol) dans du méthanol anhydre (3 mL) est agitée 4 heures à température ambiante, neutralisée par de l'acide acétique et concentrée à sec. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et la phase organique est lavée à l'eau, séchée (MgSO₄) et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié (hexane-acétate d'éthyle 4:1) pour donner **5** (348 mg, 64 %). [α]_D²⁰ +118 (c 0,9; chloroforme). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) 7,39-7,27 (m, 5 H, Ph); 4,78 (d, 1 H, J_{1,2} 3,3 Hz, H-1); 4,70-4,53 (dd, 2 H, OCH₂Ph); 4,36 (dd, 1 H, J_{2,3} 8,6, J_{3,4} 5,2 Hz, H-3); 4,23-4,15 (m, 2 H, H-4, H-5); 3,75 (2dd, 2 H, H-6a,b); 3,44 (s, 3 H, OMe); 3,38 (dd, 1 H, H-2); 1,52 (s, 3 H, CMe); 1,35 (s, 3 H, CMe). Analyse pour C₁₇H₂₃O₅N₃ (349,39) calculée %: C 58,44; H 6,64 trouvée: C 58,6; H 6,7.

Méthyl 2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-α-*D*-galactopyranoside (6) - Une solution de **5** (429 mg, 1,2 mmol) dans de l'acide acétique à 80% (15 mL) est portée à 80°C pendant 10 min., puis refroidie et concentrée. Le résidu obtenu est cristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner **6** (363 mg, 95%). p.f 89-90°C. [α]_D²⁰ +126 (c 1,0; chloroforme). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) 7,50-7,39 (m, 5 H, Ph); 4,91 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,72-4,59 (2 d, 2 H, OCH₂Ph); 4,16 (dd, 1 H, H-4); 4,10-3,99 (m, 1 H, H-3); 3,95 (td, 1 H, H-5); 3,87-3,81 (2d, 2 H, H-6a,b); 3,63 (dd, 1 H, J_{2,3} 10,5 Hz, H-2); 3,46 (s, 3 H, OMe); 3,42 (s, 1 H, OH); 2,62 (s, 1 H, OH).

Analyse pour $C_{14}H_{19}O_5N_3$ (309,32) calculée %: C 54,36; H 6,19 trouvée: C 54,5; H 6,2.

Méthyl 2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (7) - Un mélange de **6** (342 mg, 1,1 mmol), de nBu_2SnO (331 mg, 1,32 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (7 mL) est porté à reflux (80°C) pendant 14 heures en présence de tamis moléculaire 4 Å. On laisse refroidir et on ajoute une solution de bromure de p-méthoxybenzyle (334 mg, 1,65 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (5 mL) et de l'iodure de tétra *n*-butylammonium (400 mg, 1,1 mmol). On laisse agiter à température ambiante pendant 48 heures. Le mélange est ensuite filtré sur célite, évaporé à sec puis purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétone 2:1) pour donner **7** (428 mg, 90%). $[\alpha]_D +67$ (c 1,0; chloroforme). RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,49-6,93 (m, 9 H, arom.); 4,86 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,68-4,58 (2 d, 2 H, OCH_2Ph); 4,68 (s, 2 H, OCH_2Ph); 4,12 (dd, 1 H, H-4); 4,00-3,69 (m, 5 H, H-2, H-3, H-5, H-6a,b); 3,84 (s, 3 H, OMe); 3,43 (s, 3 H, OMe); 2,67 (s, 1 H, OH). Analyse pour $C_{22}H_{27}O_6N_3$ (429,48) calculée %: C 61,53; H 6,34 trouvée: C 61,7; H 6,4.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (8) et méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène- β -D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (9) - Un mélange de **3** (478 mg, 1,09 mmol), de **7** (389 mg, 0,9 mmol), de tamis moléculaire 4 Å (900mg) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL) est agité à température ambiante sous argon pendant 15 minutes. On ajoute du DMTST (570 mg, 2,2 mmol). Au bout de 3 heures, le mélange réactionnel est neutralisé par 500 μ L de diisopropyl ethylamine, filtré sur célite et évaporé à sec. Le résidu obtenu est ensuite chromatographié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle 7:3) pour donner comme premier produit élué **8** (352 mg, 53%). p.f 40-42°C (hexane). $[\alpha]_D +133$ (c 0,5; chloroforme). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,44-6,86 (m, 14 H, arom.); 4,96 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,84-4,37 (m, 6 H, 3 OCH_2Ph); 4,83 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,80 (m, 1 H, H-5'); 4,42 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 9, $J_{3',4'}$ 5 Hz, H-3'); 4,29 (dd, 1 H, $J_{4',5'}$ 3 Hz, H-4'); 4,24 (d, 1 H, H-4); 3,95-3,87 (m, 2 H, H-5, H-6a); 3,82 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 3,80 (s, 3 H, OMe); 3,69 (m, 2 H, H-2, $J_{6'a,6'b}$ 9,5, $J_{5',6'b}$ 6,5 Hz, H-6'b); 3,60 (dd, 1 H, H-6b); 3,51 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 9,5 Hz, H-6'a); 3,41 (dd, 1 H, H-2'); 3,40 (s, 3 H, OMe); 1,56 (s, 3 H, CMe); 1,39 (s, 3 H, CMe). Analyse pour $C_{38}H_{46}O_{10}N_6$ (746,82) calculée %: C 61,12; H 6,21 trouvée: C 61,0; H 6,3
Le second produit élué est **9** (108 mg, 16%). $[\alpha]_D +65$ (c 1,7; chloroforme). RMN 1H (400 Hz, $CDCl_3$) 7,41-6,90 (m, 14 H, 3 Ph); 4,87 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,76-4,50 (m, 6 H, 3 OCH_2Ph); 4,63 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 10,5 Hz, H-1'); 4,58 (m, 1 H, H-5'); 4,25 (d, 1 H, H-4); 4,09 (dd, 1 H, $J_{3',4'}$ 5,5, $J_{4',5'}$ 2 Hz, H-4'); 4,04 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,5 Hz, H-2); 4,00-3,95 (m, 1 H, H-5); 3,93 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 3,82; 3,46 (2s, 6 H, 2 OMe); 3,83-3,65 (m, 5 H, H-3', H-6a, H-6b, H-6'a, H-6'b); 3,37 (t, 1 H, $J_{2',3'}$ 10,5 Hz, H-2'); 1,58 (s, 3 H, CMe); 1,38 (s, 3 H, CMe). Analyse pour $C_{38}H_{46}O_{10}N_6$ (746,82) calculée %: C 61,12; H 6,21 trouvée: C 61,2; H 6,3.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (10) - Le procédé utilisé pour l'hydrolyse acide de **5** est appliqué au composé **8** (348 mg, 0,46 mmol) pour donner **10** (283 mg, 86%). $[\alpha]_D +137$ (c 1,0; chloroforme). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,45-6,87 (m, 14 H, arom.); 5,04 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,87 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,71-4,59 (4 d, 4 H, 2 OCH_2Ph); 4,46-4,23 (2d, 2 H, OCH_2Ph); 4,28 (d, 1 H, H-4); 4,27 (m, 1 H, H-5'); 4,10 (m, 1 H, H-4'); 4,03 (ddd, 1 H, $J_{2',3'}$ 11, $J_{3',4'}$ 3,5, $J_{H,OH}$ 14 Hz, H-3'); 3,96 (m, 2 H, H-5, H-6a); 3,92 (m, 1 H, OH en 4'); 3,85 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 3,82 (s, 3 H, OMe); 3,72 (dd, 1 H, H-2); 3,63 (dd, 1 H, H-6b); 3,60 (dd, 1 H, H-2'); 3,43 (s, 3 H, OMe); 3,31 (2dd, 2 H, H-6'a,b); 2,55 (d, 1 H, OH - 3'). Analyse pour $C_{35}H_{42}O_{10}N_6$ (706,76) calculée %: C 59,48; H 5,99 trouvée: C 59,6; H 5,9.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-azido-6-

***O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-*p*-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (11)** - Le procédé utilisé pour la *p*-méthoxy-benzylation sélective de **7** est appliqué à **10** (266 mg, 0,38 mmol) pour donner après purification sur colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle 7:3) **11** (284 mg, 91%). $[\alpha]_D^{+145}$ (c 0,5; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,44-6,87 (m, 18 H, arom.); 5,04 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,87 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,76-4,28 (m, 8 H, 4 OCH_2Ph); 4,33 (m, 1 H, H-5'); 4,26 (d, 1 H, H-4); 4,23 (d, 1 H, H-4'); 4,00-3,90 (m, 2 H, H-5, H-6a); 3,92 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 11, $J_{3',4'}$ 2,5 Hz, H-3'); 3,85 (s, 3 H, OMe); 3,83 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11, $J_{3,4}$ 2,5 Hz, H-3); 3,80 (s, 3 H, OMe); 3,78 (dd, 1 H, H-2'); 3,72 (dd, 1 H, H-2); 3,61 (dd, 1 H, H-6b); 3,56 (dd, 1 H, H-6'a); 3,42 (s, 3 H, OMe); 3,36 (dd, 1 H, H-6'b); 2,94 (s, 1 H, OH). Analyse pour $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{O}_{11}\text{N}_6$ (826,91) calculée %: C 62,46; H 6,09 trouvée %: C 62,6; H 6,1.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-*p*-méthoxybenzyl-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-*p*-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (12) - On ajoute de l'hydruide de sodium (27 mg à 60% dans l'huile, 0,68 mmol) à une solution de **11** (284 mg, 0,34 mmol) dans du *N,N*-diméthylformamide (5 mL) en agitant à 0°C pendant 15 minutes. Ensuite, on ajoute de l'iodure de méthyle (32 μL , 0,51 mmol). Après 30 minutes, le mélange réactionnel est traité au méthanol (10 mL), évaporé à sec, le résidu repris dans du dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée (MgSO_4) et évaporée à sec. Une purification sur colonne de silice donne **12** (280 mg, 97%). $[\alpha]_D^{+120}$ (c 1,1; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,43-6,89 (m, 18 H, arom.); 4,97 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,87 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,80-4,49 (m, 6 H, 3 OCH_2Ph); 4,37 (m, 1 H, H-5'); 4,26-4,20 (m, 2 H, OCH_2Ph); 4,24 (d, 1 H, H-4); 3,99-3,90 (m, 3 H, H-5, H-6a, H-3'); 3,88 (d, 1 H, H-4'); 3,85 (s, 3 H, OMe); 3,84 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11, $J_{3,4}$ 2,5 Hz, H-3); 3,79 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 11 Hz, H-2'); 3,78 (s, 3 H, OMe); 3,74 (dd, 1 H, H-2); 3,61 (dd, 1 H, H-6b); 3,57 (dd, 1 H, H-6'a); 3,53 (s, 3 H, OMe); 3,42 (s, 3 H, OMe); 3,24 (dd, 1 H, H-6'b). Analyse pour $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{O}_{11}\text{N}_6$ (840,94) calculée %: C 62,85; H 6,23 trouvée %: C 62,8; H 6,4.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (13) - Une solution de **12** (600 mg, 0,71 mmol) dans de l'acide acétique à 60 % est portée à 130°C pendant 6 heures. On concentre en coévaporant avec du toluène et chromatographie le résidu pour obtenir **13** (357 mg, 83 %). p. f. 136-137°C (acétate d'éthyle/hexane) $[\alpha]_D^{+94}$ (c 1,7; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,41-7,32 (m, 10 H, 2 Ph); 5,06 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,83 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,67-4,55 (m, 4 H, 2 OCH_2Ph); 4,45 (m, 1 H, H-5'); 4,10-4,02 (m, 4 H, H-3, H-3', H-6a,b); 3,90 (m, 1 H, H-5); 3,68-3,62 (m, 5 H, H-2', H-4, H-4', H-6'a,b); 3,57 (s, 3 H, OMe); 3,49 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11 Hz, H-2); 3,44 (s, 3 H, OMe); 2,29 (d, 1 H, OH); 1,59 (s, 1 H, OH). Analyse pour $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_9\text{N}_6$ (600,63) calculée %: C 55,99; H 6,04 trouvée %: C 55,6; H 5,9.

Méthyl *O*-(2-acétamido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acétamido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (14) - On ajoute du borohydruide de sodium (76 mg, 2 mmol) à une solution de **13** (300 mg, 0,5 mmol) dans l'éthanol (10 mL) en présence d'une quantité catalytique de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Après 1 h, on neutralise à l'acide acétique, ajoute un excès d'anhydride acétique (1,5 mL) et laisse agiter à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré, le résidu est repris au CH_2Cl_2 , la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO_3 et à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée et concentrée. Une purification du résidu sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/méthanol 9:1) donne **14** (265 mg, 84 %). $[\alpha]_D^{+40}$ (c 0,8; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,43-7,31 (m, 10 H, 2 Ph); 6,70 (d, 1 H, $J_{2',\text{NH}}$ 8 Hz, NH en 2'); 5,71 (d, 1 H, $J_{2,\text{NH}}$ 8 Hz, NH en 2); 5,00 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,87 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,68-4,54 (m, 4 H, 2 OCH_2Ph); 4,44 (m, 1 H, $J_{2',3'}$ 11 Hz, H-2'); 4,40 (m, 1 H, H-5'); 4,24 (m, 1 H, $J_{2,3}$ 11 Hz, H-2); 4,07 (m, 1 H, H-6'b); 4,00 (m, 1 H, H-5); 3,89 (dd, 1 H, $J_{3',4'}$ 3,5 Hz, H-3'); 3,86-3,74 (m, 3 H, H-3, H-6a, H-6'a); 3,67-3,63 (m, 3 H, H-4, H-4', H-6b); 3,58 (s, 3 H, OMe); 3,37 (s, 3

H, OMe); 3,05 (s, 1 H, OH); 2,98 (d, 1 H, OH); 1,95 (s, 3 H, Ac); 1,77 (s, 3 H, Ac). Analyse pour $C_{32}H_{44}O_{11}N_2$ (632,71) calculée %: C 60,75; H 7,01 trouvée %: C 60,6; H 7,3.

Méthyl O-(2-acétamido-3-O-acétyl-6-O-benzyl-2-désoxy-4-O-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acétamido-3-O-acétyl-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (15) - Un mélange de **14** (253 mg, 0,4 mmol), de pyridine (10 mL) et d'anhydride acétique (10 mL) est agité à température ambiante pendant 3 heures puis évaporé à sec, repris au CH_2Cl_2 ; la solution obtenue est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ et à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée et évaporée à sec. Une purification sur colonne (acétate d'éthyle/MeOH 95:5) donne **15** (262 mg, 91 %). $[\alpha]_D^{+96}$ (c 0,7; chloroforme). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,39-7,31 (m, 10 H, 2 Ph); 6,27 (d, 1 H, $J_{2',NH}$ 10 Hz, NH en 2'); 5,73 (d, 1 H, $J_{2,NH}$ 10 Hz, NH en 2); 5,26 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 11,5, $J_{3',4'}$ 3 Hz, H-3'); 5,23 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11,5, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 5,02 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,80 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,74 (m, 1 H, H-2'); 4,61 (m, 1 H, H-2); 4,56-4,44 (m, 4 H, 2 OCH_2Ph); 4,49 (dd, 1 H, H-6a); 4,20 (d, 1 H, H-4); 4,00 (m, 1 H, H-5'); 3,79 (d, 1 H, H-4'); 3,69 (m, 1 H, H-5); 3,54-3,48 (m, 3 H, H-6'a, H-6'b, H-6b); 3,52 (s, 3 H, OMe); 3,39 (s, 3 H, OMe); 2,13; 2,02; 1,98; 1,97 (4s, 12 H, 4 Ac). Analyse pour $C_{36}H_{48}O_{13}N_2 \cdot H_2O$ (734,80) calculée %: C 58,85; H 6,86 trouvée %: C 59,1; H 7,0.

Méthyl O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-4-O-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (16) - Une solution de **15** (226 mg, 0,32 mmol) dans du méthanol (10 mL) est agitée sous hydrogène (1 atm) en présence de Pd/C à 10 % (1 pointe de spatule) pendant 8 heures. Le mélange est filtré sur célite, rincé au méthanol et évaporé à sec. Une purification sur colonne donne **16** (158 mg, 93 %). $[\alpha]_D^{+80}$ (c 1,0; chloroforme). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,35 (d, 1 H, $J_{2',NH}$ 10 Hz, NH en 2'); 7,28 (m, 1 H, OH); 7,21 (m, 1 H, OH); 5,78 (d, 1 H, $J_{2,NH}$ 10 Hz, NH en 2); 5,24 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 11,5, $J_{3',4'}$ 3 Hz, H-3'); 5,02 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11,5, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 4,92 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,82 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,75-4,68 (m, 2 H, H-2, H-2'); 4,27 (m, 1 H, H-5'); 4,20 (d, 1 H, H-4); 3,97-3,92 (m, 2 H, H-5, H-6'b); 3,85-3,75 (m, 4 H, H-4', H-6'a, H-6a,b); 3,60 (s, 3 H, OMe); 3,46 (s, 3 H, OMe); 2,13; 2,12; 2,02; 1,98 (4s, 12 H, 4 Ac). Spectre de masse: m/z 554 ($M + NH_4$)⁺, 537 ($M + H$)⁺. Analyse pour $C_{22}H_{36}O_{13}N_2 \cdot H_2O$ (554,55) calculée %: C 47,65; H 6,91 trouvée %: C 47,6; H 6,6.

Diester méthylique de méthyl O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-4-O-méthyl- α -D-galactopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosid uronate (17) - A un mélange de **16** (12 mg, 0,02 mmol) dans le système ternaire CCl_4 (0,5 mL)- CH_3CN (0,5 mL)- H_2O (0,75 mL), on ajoute du métapériodate de sodium (80 mg, 0,168 mmol) et du chlorure de ruthénium hydraté (2 mg, 0,04 éq.) et on agite à température ambiante. La réaction est suivie par ccm avec un système $CHCl_3/MeOH/H_2O$ 6,5:3:0,5. Au bout de 5 heures, le mélange réactionnel est évaporé à sec, repris au chloroforme, filtré sur célite pour éliminer les sels insolubles et évaporé à sec. Le diacide est dissous dans du dichlorométhane (0,5 mL) et du diazométhane en solution dans l'éther est ajouté goutte à goutte dans le mélange refroidi à 0°C. Le mélange est ensuite évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice pour donner **17** (11 mg, 83 %). $[\alpha]_D^{+95}$ (c 0,6; chloroforme). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 5,79 (d, 1 H, $J_{2,NH}$ 10 Hz, NH en 2); 5,63 (d, 1 H, $J_{2',NH}$ 10 Hz, NH en 2'); 5,30 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 11,5, $J_{3',4'}$ 3 Hz, H-3'); 5,25 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11,5, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 4,99 (d, 1 H, $J_{4,5}$ 1,5 Hz, H-5); 4,98 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,97 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,78 (ddd, 1 H, H-2); 4,61 (ddd, 1 H, H-2'); 4,56 (d, 1 H, H-4'); 4,46 (s, 1 H, H-5'); 4,15 (dd, 1 H, H-4); 3,82; 3,75; 3,51; 3,48 (4s, 12 H, 4 OMe); 2,12; 2,08; 1,98; 1,95 (4s, 12 H, 4 Ac). Spectre de masse: m/z 610 ($M + NH_4$)⁺, 593 ($M + H$)⁺. Analyse pour $C_{24}H_{36}O_{15}N_2$ (592,56) calculée %: C 48,65; H 6,12 trouvée %: C 48,9; H 6,2.

Sel disodé de méthyl O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-4-O-méthyl- α -D-galactopyranosyluronate)-

(1→4)-2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosiduronate (1) - Après oxydation de **16** (12 mg, 0,02 mmol) par la méthode précédente, le diacide obtenu est dissous dans de l'eau (10 mL). La neutralisation précise de cette solution est effectuée par addition d'une solution de soude (0,01 M), l'évolution du pH étant contrôlée avec un pH-mètre. La solution est ensuite évaporée et le résidu est purifié sur une colonne de gel Sephadex G-10 avec de l'eau comme éluant. On obtient le sel disodé **1** (10 mg, 77%) sous forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D +132$ (c 1,0; H₂O). RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 5,35 (dd, 1 H, J_{2',3'} 12, J_{3',4'} 3 Hz, H-3'); 5,30 (dd, 1 H, J_{2,3} 11, J_{3,4} 2 Hz, H-3); 5,10 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,94 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,82 (m, 1 H, H-5'); 4,62-4,57 (m, 2 H, H-5, H-4); 4,49 (dd, 1 H, H-2); 4,40 (dd, 1 H, H-2'); 4,25 (m, 1 H, H-4'); 3,48 (s, 3 H, OMe); 3,42 (s, 3 H, OMe); 2,12; 2,01; 1,99; 1,98 (4s, 12 H, 4 Ac). Analyse pour C₂₂H₃₀O₁₅N₂Na₂·5H₂O (698,52) calculée %: C 37,83; H 5,77 trouvée %: C 37,8; H 5,9.

Méthyl O-(2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3,4-O-isopropylidène- α -D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3-O-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3-O-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (18) et méthyl O-(2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3,4-O-isopropylidène- β -D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3-O-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3-O-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (19) - Une glycosylation, dans les conditions décrites pour **8**, de **11** (462 mg, 0,56 mmol) avec **3** (295 mg, 0,67 mmol), suivie d'une purification sur colonne de gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 7:3) donne comme premier produit élué **18** (326 mg, 51 %). $[\alpha]_D +148$ (c 0,6; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,43-6,86 (m, 23 H, 5 Ph); 4,99 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,97 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,82 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,88-4,11 (m, 10 H, 5 OCH₂Ph); 4,76-4,71 (m, 1 H, H-5''); 4,43-4,39 (m, 1 H, H-5''); 4,38 (d, 1 H, H-4'); 4,35-4,26 (m, 2 H, H-4', H-3'); 4,24 (d, 1 H, H-4); 3,92-3,86 (m, 3 H, H-3'', H-6'a, H-6'b); 3,83-3,72 (m, 3 H, H-3, H-5, H-6a); 3,78; 3,76 (2 s, 6 H, 2 OMe); 3,65-3,56 (m, 3 H, H-2, H-2'', H-6'a); 3,40 (s, 3 H, OMe); 3,39-3,34 (m, 2 H, H-2', H-6'b); 3,25 (dd, 1 H, H-6b); 1,54; 1,39 (2s, 6 H, 2 CMe). Spectre de masse: m/z 1162 (M+NH₄)⁺. Analyse pour C₅₉H₆₉O₁₅N₉ (1144,26) calculée %: C 61,93; H 6,08 trouvée %: C 62,1; H 6,3.

Le second produit élué est **19** (109 mg, 17 %). $[\alpha]_D +117$ (c 1,2; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,39-6,81 (m, 23 H, 5 Ph); 4,98 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,81 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,78-4,24 (m, 10 H, 5 OCH₂Ph); 4,54 (d, 1 H, J_{1',2'} 10,5 Hz, H-1''); 4,46-4,39 (m, 3 H, H-4', H-5, H-5''); 4,20 (d, 1 H, H-4); 4,05 (dd, 1 H, H-4''); 3,96 (dd, 1 H, J_{2',3'} 10,5, J_{3',4'} 2,5 Hz, H-3'); 3,92-3,84 (m, 3 H, H-2', H-6'a, H-6'b); 3,80-3,72 (m, 2 H, H-3, H-3''); 3,78; 3,74 (2 s, 6 H, 2 OMe); 3,72-3,61 (m, 3 H, H-2, H-5'', H-6a); 3,59-3,53 (2dd, 2 H, H-6'a, H-6'b); 3,37 (s, 3 H, OMe); 3,36-3,29 (m, 2 H, H-2'', H-6b); 1,54; 1,34 (2s, 6 H, 2 CMe). Spectre de masse: m/z 1162 (M+NH₄)⁺. Analyse pour C₅₉H₆₉O₁₅N₉ (1144,26) calculée %: C 61,93; H 6,08 trouvée %: C 62,1; H 6,2.

Méthyl O-(2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3-O-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3-O-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (20) - Une hydrolyse acide de **18** (309 mg, 0,27 mmol) par l'acide acétique 80 % à 80° C, comme décrit pour **6**, donne après purification **20** (268 mg, 90 %). $[\alpha]_D +141$ (c 0,8; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,44-6,87 (m, 23 H, 5 Ph); 5,07 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1''); 5,02 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,83 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,78-4,12 (m, 10 H, 5 OCH₂Ph); 4,39-4,34 (m, 1 H, H-5); 4,33 (d, 1 H, H-4'); 4,27 (d, 1 H, H-4); 4,23-4,18 (m, 1 H, H-5''); 4,09 (d, 1 H, H-4''); 4,02 (dd, 1 H, H-3''); 3,93-3,87 (m, 5 H, H-3', H-5', OH-3'', OH-4''); 3,86-3,80 (m, 2 H, H-3, H-6a); 3,81; 3,76; 3,41 (3 s, 9 H, 3 OMe); 3,67 (dd, 1 H, J_{2,3} 10,5 Hz, H-2); 3,63 (dd, 1 H, J_{2',3'} 10,5 Hz, H-2'); 3,59 (2dd, 2 H, H-6'a, H-6'b); 3,55 (dd, 1 H, J_{2',3'} 10,5 Hz, H-2''); 3,27 (dd, 1 H, H-6b); 3,22 (2dd, 2 H, H-6'a, H-6'b). Spectre de masse: m/z 1121 (M+NH₄)⁺. Analyse pour C₅₆H₆₅O₁₅N₉ (1104,19) calculée %: C 60,92; H 5,93 trouvée %: C 60,7;

H 5,8.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (21) - Le procédé utilisé pour la p-méthoxybenzylation sélective de **7** est utilisé sur **20** (198 mg, 0,18 mmol) pour donner, après purification sur colonne de gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 7:3), **21** (199 mg, 90 %). $[\alpha]_D^{+166}$ (c 0,4; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,43-6,86 (m, 27 H, 6 Ph); 5,05 (d, 1 H, $J_{1',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 5,03 (d, 1 H, $J_{1',2''}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,83 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,81-4,14 (m, 12 H, 6 OCH_2Ph); 4,38-4,30 (m, 1 H, H-5''); 4,32 (d, 1 H, H-4''); 4,29-4,25 (m, 2 H, H-5, H-4'); 4,24 (d, 1 H, H-4); 3,93-3,87 (m, 3 H, H-5', H-3'', H-3); 3,85-3,80 (dd, 1 H, $J_{3',4'}$ 2,5, $J_{2',3'}$ 10,5 Hz, H-3'); 3,83; 3,79; 3,78 (3 s, 9 H, 3 OMe); 3,74 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,5 Hz, H-2); 3,66 (dd, 1 H, H-2''); 3,65 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10,5 Hz, H-2''); 3,60 (2dd, 2 H, H-6'a, H-6'b); 3,48 (dd, 1 H, H-6a); 3,41 (s, 3 H, OMe); 3,25 (3dd, 3 H, H-6b, H-6'a, H-6'b); 2,98 (s, 1 H, OH). Spectre de masse: m/z 1241 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Analyse pour $\text{C}_{64}\text{H}_{73}\text{O}_{16}\text{N}_9, 2\text{H}_2\text{O}$ (1260,38) calculée %: C 60,99; H 6,16 trouvée %: C 60,7; H 5,9.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-p-méthoxybenzyl- α -D-galactopyranoside (22) - Le composé **21** (64 mg, 0,052 mmol) est traité avec de l'iodure de méthyle (5 μL , 0,078 mmol) comme décrit pour **12** pour donner, après purification sur colonne de gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 7:3), **22** (122 mg, 81 %). $[\alpha]_D^{+165}$ (c 0,7; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,44-6,89 (m, 27 H, 6 Ph); 5,05 (d, 1 H, $J_{1',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 5,01 (d, 1 H, $J_{1',2''}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,86-4,10 (m, 12 H, 6 OCH_2Ph); 4,82 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,38-4,31 (m, 2 H, H-5, H-5''); 4,30 (d, 1 H, H-4''); 4,27 (d, 1 H, H-4); 4,21-4,10 (m, 1 H, H-5'); 3,96-3,87 (m, 4 H, H-3', H-3'', H-6a, H-6'b); 3,86 (d, 1 H, H-4'); 3,83 (s + dd, 4 H, OMe, $J_{3,4}$ 2,5, $J_{2,3}$ 10,5 Hz, H-3); 3,78-3,73 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 10,5 Hz, H-2''); 3,77; 3,76 (2 s, 6 H, 2 OMe); 3,67 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10,5 Hz, H-2''); 3,66 (dd, 1 H, H-2); 3,61 (dd, 1 H, H-6'a); 3,52 (s, 3 H, OMe); 3,50 (dd, 1 H, H-6'a); 3,41 (s, 3 H, OMe); 3,25 (dd, 1 H, H-6b); 3,13 (dd, 1 H, H-6'b). Spectre de masse: m/z 1256 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Analyse pour $\text{C}_{65}\text{H}_{75}\text{O}_{16}\text{N}_9$ (1238,37) calculée %: C 63,04; H 6,11 trouvée %: C 63,0; H 6,2.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4) - *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (23) - Une hydrolyse acide de **22** (124 mg, 0,1 mmol) par l'acide acétique à 60 % à 130° C pendant 17 heures (voir préparation du composé **13**) donne, après purification sur colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle 7:3), **23** (65 mg, 74 %). p.f 116-117° C (acétate d'éthyle/hexane) $[\alpha]_D^{+128}$ (c 0,5; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,42-7,31 (m, 15 H, 3 Ph); 4,99 (d, 1 H, $J_{1',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 4,93 (d, 1 H, $J_{1',2''}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,84 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,68-4,55 (m, 6 H, 3 OCH_2Ph); 4,50-4,46 (m, 1 H, H-5''); 4,38-4,34 (m, 1 H, H-5); 4,10-4,00 (m, 5 H, H-3, H-3', H-3'', H-4', OH-4''); 3,97 (d, 1 H, H-4); 3,94-3,89 (m, 1 H, H-5'); 3,77-3,59 (m, 7 H, H-2', H-4'', H-6a, H-6b, H-6'a, H-6'b, H-6'a, H-6'b); 3,57 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10,5 Hz, H-2''); 3,54 (s, 3 H, OMe); 3,50 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,5 Hz, H-2); 3,44 (s, 3 H, OMe); 3,41 (d, 1 H, OH-4''); 2,36 (d, 1 H, OH-4). Analyse pour $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{O}_{13}\text{N}_9$ (877,91) calculée %: C 56,09; H 5,86 trouvée %: C 56,3; H 5,9.

Méthyl *O*-(2-acétamido-3-*O*-acétyl-6-*O*-benzyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(2-acétamido-3-*O*-acétyl-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acétamido-3-*O*-acétyl-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (24). Le composé **23** (46 mg, 0,053 mmol) est réduit par le système $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$ dans l'éthanol comme décrit pour **14**. Après *O*-acétylation (Ac_2O , Pyr.) et purification sur colonne de gel de silice, on obtient le composé **24** (33 mg, 60 %). $[\alpha]_D^{+114}$ (c 1,1; chloroforme). RMN ^1H

(400 MHz, CDCl₃) 7,40–7,24 (m, 15 H, 3 Ph); 6,40 (d, 1 H, J_{2'',NH} 9,5 Hz, NH-2''); 6,32 (d, 1 H, J_{2',NH} 9,5 Hz, NH-2'); 5,69 (d, 1 H, J_{2,NH} 9,5 Hz, NH-2); 5,36 (dd, 1 H, J_{3'',4''} 3, J_{2'',3''} 11,5 Hz, H-3''); 5,27 (dd, 1 H, J_{3',4'} 3, J_{2',3'} 11,5 Hz, H-3'); 5,19 (dd, 1 H, J_{3,4} 3, J_{2,3} 11,5 Hz, H-3); 5,06 (d, 1 H, J_{1'',2''} 3,5 Hz, H-1''); 5,03 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,77 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,74 (ddd, 1 H, H-2'); 4,68 (ddd, 1 H, H-2''); 4,63 (ddd, 1 H, H-2); 4,62–4,29 (m, 6 H, 3 OCH₂Ph); 4,54–4,46 (m, 2 H, H-5', H-5''); 4,32 (d, 1 H, H-4''); 4,18 (d, 1 H, H-4); 4,02–3,97 (m, 1 H, H-5); 3,80 (d, 1 H, H-4'); 3,72–3,67 (m, 1 H, H-6'a); 3,56–3,37 (m, 5 H, H-6a, H-6b, H-6'b, H-6'a, H-6'b); 3,51; 3,38 (2s, 6 H, 2 OMe); 2,14; 2,04; 1,97; 1,96; 1,95; 1,88 (6s, 18 H, 6 Ac). Spectre de masse: m/z 1069 (M+NH₄)⁺; 1052 (M+H)⁺. Analyse pour C₅₃H₆₉O₁₉N₃ (1052,15) calculée %: C 60,51; H 6,61 trouvée %: C 60,7; H 6,9.

Sel trisodé de méthyl O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-4-O-méthyl-α-D-galactopyranosyluronate)-(1→4)-O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosyluronate)-(1→4)-2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosiduronate (25) - Une solution de **24** (12 mg, 0,012 mmol) dans du méthanol (1 mL) est traitée par l'hydrogène (1 atm) en présence de 10% Pd/C (une pointe de spatule) pendant 10 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur célite et évaporé à sec. Le produit obtenu est oxydé comme décrit pour le composé **1** et après purification sur colonne de gel de Sephadex G-10, on obtient **25** (8 mg, 88 %). [α]_D+148 (c 0,8; H₂O). RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 5,39 (dd, 1 H, J_{3'',4''} 2,5, J_{2'',3''} 11,5 Hz, H-3''); 5,32 (2dd, 2 H, H-3, H-3'); 5,17 (d, 1 H, J_{1'',2''} 3,5 Hz, H-1''); 5,08 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,92 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,89 (s, 1 H, H-5''); 4,77 (s, 1 H, H-5'); 4,66–4,62 (m, 2 H, H-4, H-4''); 4,57 (s, 1 H, H-5); 4,51 (dd, 1 H, H-2''); 4,48 (dd, 1 H, J_{2,3} 11,5 Hz, H-2); 4,40 (dd, 1 H, J_{2',3'} 11,5 Hz, H-2'); 4,25–4,21 (m, 1 H, H-4'); 3,48; 3,42 (2s, 6 H, 2 OMe); 2,11; 2,02; 2,01; 2,00; 1,97; 1,96 (6s, 18 H, 6 Ac). Analyse pour C₃₂H₄₂O₂₂N₃Na₃·4H₂O (961,73) calculée %: C 39,97; H 5,24 trouvée %: C 39,6; H 5,3.

Méthyl 3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranoside (26) - Un mélange de **6** (2,5 g, 8,1 mmol), nBu₂SnO (2,4 g, 9,7 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å dans de l'acétonitrile anhydre (100 mL) est porté à 80° C pendant 14 heures. On ajoute du chlorure d'acétyle (0,7 mL, 9,7 mmol) dilué dans de l'acétonitrile anhydre (10 mL) et on laisse sous agitation à 80° C pendant 10 minutes. On filtre sur célite et on évapore à sec. Une purification sur colonne de gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 7:3) donne **26** (2,76 g, 97 %). [α]_D+132 (c 1,2; chloroforme). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) 7,37–7,30 (m, 5 H, Ph); 5,24 (dd, 1 H, J_{3,4} 2,9, J_{2,3} 10,9 Hz, H-3); 4,91 (d, 1 H, J_{1,2} 3,6 Hz, H-1); 4,66–4,52 (2d, 2 H, OCH₂Ph); 4,28 (d, 1 H, H-4); 3,97 (td, 1 H, H-5); 3,90 (dd, 1 H, H-2); 3,79 (2d, 2 H, H-6a,b); 3,44 (s, 3H, OMe); 3,27 (s, 1H, OH); 2,18 (s, 3 H, OAc). Spectre de masse: m/z 369 (M+NH₄)⁺; 352 (M+H)⁺. Analyse pour C₁₆H₂₁N₃O₆ (351,36) calculée %: C 54,70; H 6,02 trouvée %: C 54,4; H 6,1.

Méthyl O-(2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-α-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranoside (27) - Une glycosylation de **26** (25 mg, 0,071 mmol) et **3** (47 mg, 0,107 mmol), dans les conditions utilisées pour le composé **8**, donne, après purification, **27** (22 mg, 47 %). [α]_D+126 (c 1,0; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,43–7,33 (m, 10 H, 2 Ph); 5,35 (dd, 1 H, J_{2,3} 11, J_{3,4} 3 Hz, H-3); 4,92 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,91 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,65–4,62 (m, 1 H, H-5'); 4,61 (2d, 2 H, OCH₂Ph); 4,58 (2d, 2 H, OCH₂Ph); 4,42 (dd, 1 H, J_{2',3'} 8,5, J_{3',4'} 5 Hz, H-3'); 4,36 (dd, 1 H, J_{4',5'} 2,5 Hz, H-4'); 4,28 (d, 1 H, H-4); 4,09 (dd, 1 H, J_{5,6b} 6, J_{5,6a} 8,5 Hz, H-5); 3,87 (t, 1 H, J_{6a,6b} 8,5 Hz, H-6a); 3,80 (dd, 1 H, J_{6'a,6'b} 9, J_{5',6'a} 7 Hz, H-6'a); 3,68 (dd, 1 H, H-2); 3,66–3,59 (m, 2 H, H-6b, H-6'b); 3,46 (s, 3 H, OMe); 3,40 (dd, 1 H, H-2'); 2,12 (s, 3 H, Ac); 1,55; 1,42 (2s, 6 H, 2CMe). Analyse pour C₃₂H₄₀O₁₀N₆ (668,71) calculée %: C 57,48; H 6,03 trouvée %: C 57,3; H 5,9. On obtient aussi le composé de configuration β (11 mg, 23 %).

***O*-Ethyl S-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-β-D-galactopyranosyl) xanthate (28)** - Une hydrolyse de **3** (6,5 g, 14,8 mmol) par l'acide acétique aqueux à 80% pendant 1 heure à 80°C donne après purification, **28** (5,5 g, 93 %). p.f 67-68°C (acétate d'éthyle/hexane). $[\alpha]_D^{+60}$ (c 0,9; chloroforme). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,42-7,22 (m, 5 H, Ph); 5,18 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 10,4 Hz, H-1); 4,70-4,50 (m, 4 H, OCH_2Ph , OCH_2Me); 4,12 (dd, 1 H, H-4); 3,80 (2 dd, 2 H, H-6a,b); 3,76-3,62 (m, 3 H, H-2, H-3, H-5); 1,43 (t, 3 H, CH_3); 3,27 (m, 1 H, OH); 2,82 (m, 1 H, OH). Analyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ (399,49) calculée %: C 48,11; H 5,30 trouvée: C 48,0; H 5,4.

***O*-Ethyl S-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl) xanthate (29) et *O*-Ethyl S-(4-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl) xanthate (30)** - On ajoute du chlorure d'acétyle (41 μL , 0,52 mmol) goutte à goutte à une solution de **28** (206 mg, 0,52 mmol) dans la pyridine (6 mL) refroidie à -20° C. On laisse agiter pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est traité par du méthanol (10 mL) et évaporé à sec. Une purification sur colonne de gel de silice du résidu donne comme premier produit élué le composé diacétylé (20 mg, 8 %). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,41-7,26 (m, 5 H, Ph); 5,49 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3,3 Hz, H-4); 5,29 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 10,7 Hz, H-1); 5,02 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,2 Hz, H-3); 4,72-4,62 (2dd, 2 H, OCH_2Ph); 4,57-4,36 (2dd, 2 H, OCH_2Me); 3,99-3,92 (m, 1 H, H-5); 3,84 (t, 1 H, H-2); 3,57-3,39 (4dd, 2 H, H-6a,b); 2,08; 2,06 (2s, 6 H, 2 Ac); 1,43 (t, 3 H, CH_3).

Le second composé élué est un mélange (200 mg, 88 %) contenant le dérivé **29** 3-acétylé et le dérivé **30** 4-acétylé dans un rapport 10:3. RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,40-7,27 (m, 5 H, Ph); 5,41 (dd, 0,23 H, H-4 **29**); 5,29 (d, 0,77 H, $J_{1,2}$ 10,7 Hz, H-1 **29**); 5,25 (d, 0,23 H, $J_{1,2}$ 10,7 Hz, H-1 **30**); 4,92 (dd, 0,77 H, $J_{2,3}$ 10, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3 **29**); 4,73-4,63 (m, 2 H, OCH_2Ph); 4,60-4,39 (m, 2 H, OCH_2Me); 4,27 (d, 0,77 H, H-4 **29**); 4,07 (t, 1 H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10 Hz, H-2); 3,92-3,43 (m, 4 H, H-5, H-6a,b, OH); 2,20; 2,08 (2s, 3 H, Ac); 1,42 (t, 3 H, CH_3). Analyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (441,53) calculée %: C 48,97; H 5,25 trouvée %: C 49,2; H 5,3.

Bromure de 2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-α-D-galactopyranosyle (31) - Une solution de **2** (300 mg, 0,79 mmol) et de bromure de lithium (206 mg, 2,37 mmol) dans l'acétonitrile (5 mL) est agitée sous argon à température ambiante pendant 2 heures, diluée au dichlorométhane, lavée avec une solution aqueuse de NaHSO_3 et à l'eau, séchée (MgSO_4) et concentrée à sec. Le produit **31** est immédiatement utilisé dans la réaction de glycosylation.

***O*-Ethyl S-[2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-α-D-galactopyranosyl-(1→4)-3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosyl] xanthate (32) et *O*-éthyl S-[2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-α-D-galactopyranosyl-(1→3)-4-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosyl] xanthate (33)** - Un mélange de (**29+30**) (460 mg, 1,04 mmol), de **31** (644 mg, 1,56 mmol), de *sym*-collidine (170 μL , 1,56 mmol), et de tamis moléculaire activé 4 Å dans du dichlorométhane anhydre (15 mL) est agité sous argon à -50°C pendant 30 minutes. On ajoute ensuite du triflate d'argent (330 mg, 1,56 mmol) et on agite à -25°C. Après 5 heures, le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ à 10% (20 mL). On filtre sur célite, lave à l'eau jusqu'à pH neutre, on sèche sur MgSO_4 et concentre à sec. Après purification sur colonne de gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 4:1), le premier composé élué est **32** (427 mg, 54 %). $[\alpha]_D^{+100}$ (c 1,1; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,41-7,31 (m, 10 H, 2 Ph); 5,34 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 10 Hz, H-1); 5,01 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3, $J_{2,3}$ 10,5 Hz, H-3); 4,95 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,72-4,66 (m, 2 H, OCH_2Ph); 4,64-4,51 (m, 5 H, H-5', OCH_2Ph , OCH_2Me); 4,45 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 8, $J_{3',4'}$ 5 Hz, H-3'); 4,38 (dd, 1 H, $J_{4',5'}$ 2,5 Hz, H-4'); 4,31 (d, 1 H, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-4); 3,88 (t, 1 H, H-2); 3,86-3,78 (m, 3 H, H-5, H-6a, H-6'a); 3,68-3,61 (2dd, 2 H, H-6'b, H-6'b); 3,37 (dd, 1 H, H-2'); 2,21 (s, 3 H, OAc); 1,54; 1,39 (2s, 6 H, 2 CMe); 1,44 (t, 3 H, CH_3). Analyse pour $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$ (758,87) calculée %: C 53,81; H 5,58 trouvée %: C

53,8; H 5,6.

Le deuxième composé élué est **33** (134 mg, 17 %). $[\alpha]_D^{+78}$ (c 1,2; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,42-7,30 (m, 10 H, 2 Ph); 5,64 (d, 1 H, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-4); 5,33 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 5,26 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 10,5 Hz, H-1); 4,73-4,68 (2d, 2 H, OCH_2Ph); 4,70-4,61 (2d, 2 H, OCH_2Ph); 4,59-4,44 (2d, 2 H, OCH_2Me); 4,45-4,40 (m, 2 H, H-3', H-5); 4,29 (dd, 1 H, $J_{3',4'}$ 5,5, $J_{4',5'}$ 2,5 Hz, H-4'); 4,03 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,5 Hz, H-3); 3,89 (t, 1 H, H-2); 3,89-3,84 (m, 1 H, H-5); 3,78 (2dd, 2 H, H-6'a, H-6'b); 3,61-3,56 (m, 2 H, H-2', H-6a); 3,46 (dd, 1 H, H-6b); 2,14 (s, 3 H, OAc); 1,47; 1,39 (2s, 6 H, 2 CMe); 1,45 (t, 3 H, CH_3). Analyse pour $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$ (758,87) calculée %: C 53,81; H 5,58 trouvée %: C 53,7; H 5,3. L'accepteur de glycosyle **29** qui n'a pas réagi est récupéré (18 %).

Phényl 2,6-di-O-benzyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (35) - 34 (1,92 g, 3,9 mmol) est traité par l'acide acétique à 80 % (15 mL) à 80° C comme décrit pour **5** pour conduire à des cristaux de **35** (1,71 g, 97 %). p.f 89-90°C (acétate d'éthyle/hexane) $[\alpha]_D^{-7}$ (c 0,8; chloroforme). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,63-7,23 (m, 15 H, 3 Ph); 4,98-4,67 (2d, 2 H, OCH_2Ph); 4,65 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 9,2 Hz, H-1); 4,57 (m, 2 H, OCH_2Ph); 4,05 (d, 1 H, H-4); 3,80 (2dd, 2 H, H-6a,b); 3,69-3,59 (m, 3 H, H-2, H-3, H-5). Spectre de masse: m/z 470 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, 453 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Analyse pour $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ (452,57) calculée %: C 69,00; H 6,24 trouvée %: C 68,7; H 6,2.

Phényl 2,6-di-O-benzyl-3-O-p-méthoxybenzyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (36) et 1,4-Anhydro-2,6-di-O-benzyl-3-O-p-méthoxybenzyl- β -D-galactopyranoside (37) - Méthode 1: Une p-méthoxy-benzylation sélective comme décrit précédemment pour le composé **7** est effectuée sur **35** (200 mg, 0,4 mmol) dans de l'acétonitrile (5 mL). Un examen en ccm nous indique la présence de deux produits de Rf très voisins. Après purification sur colonne de gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 8:2), on obtient comme premier produit élué **37** (64 mg, 31 %). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,37-6,84 (m, 14 H, 3 Ph); 5,47 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,4 Hz, H-1); 4,62-4,37 (m, 7 H, H-3, 3 OCH_2Ph); 3,86-3,75 (m, 2 H, H-2, H-5); 3,80 (s, 3 H, OMe); 3,53 (d, 1 H, $J_{3,4}$ 1,2 Hz, H-4); 3,40 (2dd, 2 H, H-6a,b).

Le second produit élué est **36** (108 mg, 43 %). p.f 98-99°C (éthanol) $[\alpha]_D^{-1}$ (c 1; chloroforme). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,59-6,82 (m, 19 H, 4 Ph); 4,84-4,51 (m, 6 H, 3 OCH_2Ph); 4,64 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 9,70 Hz, H-1); 4,07 (dd, 1 H, H-4); 3,84-3,53 (m, 5 H, H-2, H-3, H-5, H-6a,b); 3,79 (s, 3 H, OMe); 1,60 (m, 1 H, OH). Spectre de masse: 590 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, Analyse pour $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$ (572,72) calculée %: C 71,30; H 6,34 trouvée %: C 71,0; H 6,4.

Méthode 2: Un mélange de **35** (4,03 g, 8,9 mmol) et de nBu_2SnO (2,66 g, 10,7 mmol) dans du toluène anhydre (50 mL) est porté à 100°C pendant 14 heures en présence de tamis moléculaire 4 Å. On ajoute ensuite une solution de bromure de p-méthoxybenzyle (2,0 g, 9,8 mmol) dans du toluène anhydre (20 mL) et du nBu_4NBr (0,71 g, 2,2 mmol) et on agite à 100° C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur célite, évaporé à sec et purifié sur colonne de gel de silice. Une recristallisation dans l'éthanol donne des cristaux blancs de **36** (4,7 g, 92 %).

Phényl 2,6-di-O-benzyl-4-O-méthyl-3-O-p-méthoxybenzyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (38) - Le composé **36** (5,24 g, 9,2 mmol) est soumis à une méthylation comme indiqué pour le composé **12**. Après purification sur colonne de gel de silice et recristallisation, on obtient **38** (4,84 g, 90 %). p.f 85-86°C (acétate d'éthyle/hexane). $[\alpha]_D^{+3}$ (c 0,3; chloroforme). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,57-6,81 (m, 19 H, 4 Ph); 4,84-4,47 (m, 6 H, 3 OCH_2Ph); 4,63 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 9,75 Hz, H-1); 3,83-3,50 (m, 6 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a,b); 3,80 (s, 3 H, OMe); 3,57 (s, 3 H, OMe). Spectre de masse: m/z 604 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; 587 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Analyse pour $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{S}$ (586,75) calculée %: C 71,65; H 6,53 trouvée %: C 71,4; H 6,4.

Phényl 2,6-di-O-benzyl-4-O-méthyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (39) - Un mélange de **38** (5,34 g, 9,1

mmol) et de DDQ (2,48 g, 10,9 mmol) dans dichlorométhane/eau 18:1 (70 mL) est agité à température ambiante pendant 2 heures. On filtre sur célite, lave la phase organique avec du NaHCO_3 aq, sèche et évapore à sec. Une recrystallisation dans acétate d'éthyle/hexane donne **39** (3,95 g, 93 %). p.f 109-110°C (acétate d'éthyle/hexane). $[\alpha]_D^{25} -15$ (c 0,9; chloroforme). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,61-7,22 (m, 15 H, 3 Ph); 4,99-4,49 (m, 4 H, 2 OCH_2Ph); 4,70 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 9,4 Hz, H-1); 3,82-3,52 (m, 6 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a,b); 3,57 (s, 3 H, OMe); 1,80 (m, 1 H, OH). Spectre de masse: m/z 484 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; 467 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Analyse pour $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}$ (466,60) calculée %: C 69,50; H 6,48 trouvée %: C 69,2; H 6,4.

Phényl 2,6-di-O-benzyl-4-O-méthyl-β-D-galactopyranosyl sulfone (40) - Du chlorure de ruthénium (III) hydraté (36 mg, 0,17 mmol) et du périodate de sodium (7,54 g, 35,7 mmol) sont ajoutés à une solution de **39** (3,95 g, 8,5 mmol) dans un mélange de CCl_4 (50 mL), CH_3CN (50 mL) et H_2O (75 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à température ambiante pendant 15 minutes, soit jusqu'à disparition complète du produit de départ. On dilue avec dichlorométhane et sépare les 2 phases. La phase aqueuse est ensuite extraite 3 fois au CH_2Cl_2 et les phases organiques réunies sont séchées et évaporées à sec. Une simple filtration sur gel de silice permet d'éliminer les sels de ruthénium donne des cristaux blancs de **40** (3,97 g, 94 %). p.f 100-101°C (acétate d'éthyle/hexane) $[\alpha]_D^{25} +6$ (c 0,7; chloroforme). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,97-7,15 (m, 15 H, 3 Ph); 5,12-4,80 (2d, 2 H, OCH_2Ph); 4,33 (2d, 2 H, OCH_2Ph); 4,31 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 10,4 Hz, H-1); 4,14 (t, 1 H, $J_{2,3}$ 9,1 Hz, H-2); 3,80-3,69 (m, 1 H, H-5); 3,65-3,39 (m, 4 H, H-3, H-4, H-6a,b); 3,51 (s, 3 H, OMe); 2,40 (m, 1 H, OH). Spectre de masse: m/z 516 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; 499 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Analyse pour $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{S}$ (498,60) calculée %: C 65,04; H 6,07 trouvée %: C 64,8; H 6,0.

Préparation de la solution de naphthaléniure de lithium 1 M - A une solution de naphthalène (32 g, 0,25 mole) dans le tétrahydrofurane anhydre (250 mL), est ajoutée rapidement le lithium en petit morceaux (1,73 g, 0,25 mole). La solution est agitée sous atmosphère d'argon pendant 24 heures.

3-O-Acétyle-1,5-anhydro-6-O-benzyl-2-désoxy-4-O-méthyl-D-lyxo-hex-1-enitol (41) - Une solution de naphthaléniure de lithium (1M) dans le THF est ajoutée goutte à goutte à une solution refroidie à -78°C de **40** (3,97 g, 7,96 mmol) dans du THF anhydre jusqu'à complète disparition du produit de départ. Le mélange réactionnel est neutralisé par l'acide acétique (pH 7); évaporé à sec, repris au CH_2Cl_2 , lavé à l'eau, séché sur MgSO_4 et concentré. Le produit brut est ensuite dissout dans de la pyridine (50 mL) et on y ajoute de l'anhydride acétique (50 mL) et une pointe de spatule de DMAP. Au bout de 3 heures, le mélange est évaporé à sec, repris au CH_2Cl_2 , lavé avec une solution de NaHCO_3 et à l'eau, séché et évaporé à sec. Une purification sur colonne donne le produit **41** (1,81 g, 78 %). $[\alpha]_D^{25} -32$ (c 1,7; chloroforme). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,37-7,28 (m, 5 H, Ph); 6,44 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 8,5, $J_{1,3}$ 1,2 Hz, H-1); 5,46 (ddd, 1 H, H-3); 4,72 (ddd, 1 H, H-2); 4,66-4,52 (m, 2 H, OCH_2Ph); 4,25 (m, 1 H, H-4); 3,89-3,79 (m, 1 H, H-5); 3,78-3,67 (2dd, 2 H, H-6a,b); 3,47 (s, 3 H, OMe); 2,10 (s, 1 H, Ac). Spectre de masse: m/z 310 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Analyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (292,33) calculée %: C 65,74; H 6,90 trouvée %: C 65,9; H 7,1.

Nitrate de 3-O-acétyle-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-4-O-méthyl-α,β-D-galactopyranosyle (42) - A un mélange de NaN_3 (491 mg, 6,5 mmol) et de nitrate de cérium (IV) et d'ammonium (7,08 g, 12,9 mmol) refroidi à -20°C, on ajoute une solution de **41** (1,26 g, 4,3 mmol) dans CH_3CN anhydre (100 mL). On laisse agiter à -20°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther glacé, lavé à l'eau glacée, séché et évaporé à sec. Le résidu obtenu est ensuite purifié sur une colonne de gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 7:3) pour donner un mélange de nitrates **42** α,β (718 mg, 42 %) dans un rapport 7:3. RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 7,40-7,27 (m, 5 H, Ph); 6,27 (d, 0,7 H, $J_{1,2}$ 4,1 Hz, H-1α); 5,51 (d, 0,3 H, $J_{1,2}$ 8,9 Hz, H-1β); 5,17 (dd, 0,7 H, $J_{2,3}$ 11,3, $J_{3,4}$ 2,9 Hz, H-3α); 4,88 (dd, 0,3 H, $J_{2,3}$ 10,6, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3β); 4,60-4,46 (dd, 2 H,

OCH₂Ph); 4,25-3,52 (m, 5 H, H-2, H-4, H-5, H-6 α,β); 3,47 (s, 3 H, OMe); 2,20 (s, 0,9 H, OAc β); 2,19 (s, 2,1 H, OAc α). Spectre de masse: m/z 414 (M+NH₄)⁺, 397 (M+H)⁺. Analyse pour C₁₆H₂₀N₄O₈ (396,36) calculée %: C 48,49; H 5,09 trouvée %: C 48,7; H 5,1.

***O*-Ethyl S-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- α,β -D-galactopyranose) xanthate (43)**

Un mélange de **42** (270 mg, 0,68 mmol) et de l'éthyl xanthogénate de potassium (238 mg, 1,36 mmol) dans l'éthanol (20 mL) est agité à température ambiante 20 heures. Le mélange réactionnel est traité comme décrit précédemment pour le composé **3**. Après colonne, on obtient un mélange de xanthates **43** α,β (230 mg, 74 %) dans un rapport 2:3. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) 7,40-7,25 (m, 5 H, Ph); 5,31 (dd, 0,4 H, H-3 α); 5,25 (d, 0,6 H, J_{1,2} 10,6 Hz, H-1 β); 4,97-4,91 (m, 1 H, H-1a, H-3 β); 4,70-4,45 (m, 4 H, OCH₂Ph, OCH₂Me); 4,10-3,51 (m, 5 H, H-2, H-4, H-5, H-6a,b); 3,47 (s, 3 H, OMe); 2,19 (s, 1,8 H, OAc β); 2,16 (s, 1,2 H, OAc α); 1,46 (t, 1,8 H, CH₃ β); 1,26 (t, 1,2 H, CH₃ α). Spectre de masse: m/z 473 (M+NH₄)⁺, 456 (M+H)⁺. Analyse pour C₁₉H₂₅N₃O₆S₂ (455,55) calculée %: C 50,10; H 5,53 trouvée %: C 50,1; H 5,7.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (44) et méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-4-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (45) - Une glycosylation de **26** (548 mg, 1,56 mmol) et **29** (1,42 g, 1,87 mmol) dans les conditions décrites pour **8** donne, après purification, le composé **44** (802 mg, 52 %). [α]_D+181 (c 0,8; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,42-7,30 (m, 15 H, Ph); 5,35 (dd, 1 H, J_{2',3'} 10,5, J_{3',4'} 3 Hz, H-3'); 5,33 (dd, 1 H, J_{2,3} 10,5, J_{3,4} 3 Hz, H-3); 5,01 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,90 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,86 (d, 1 H, J_{1'',2''} 3,5 Hz, H-1''); 4,65-4,49 (m, 7 H, 3 OCH₂Ph, H-5''); 4,43-4,37 (m, 3 H, H-3'', H-4'', H-5''); 4,36 (d, 1 H, H-4); 4,28 (d, 1 H, H-4'); 4,10-4,05 (m, 1 H, H-5); 3,88-3,77 (m, 3 H, H-6a, H-6'a, H-6'a); 3,71 (dd, 1 H, H-2'); 3,65 (dd, 1 H, H-6''b); 3,58 (dd, 1 H, H-6b); 3,54 (dd, 1 H, H-2); 3,45 (s, 3 H, OMe); 3,43 (dd, 1 H, H-6'b); 3,35 (dd, 1 H, H-2''); 2,13; 2,04 (2s, 6 H, 2 AcO); 1,55; 1,43 (2s, 6 H, 2 CMe). Spectre de masse: m/z 1005 (M+NH₄)⁺, 989 (M+H)⁺. Analyse pour C₄₇H₅₇N₉O₁₅ (988,03) calculée %: C 57,14; H 5,82 trouvée %: C 57,1; H 6,1.

On obtient aussi un deuxième produit, **45** (93 mg, 6 %). [α]_D+85 (c 2,0; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,41-7,30 (m, 15 H, 3 Ph); 5,61 (d, 1 H, H-4); 5,41 (d, 1 H, J_{2',3'} 11, J_{3',4'} 3 Hz, H-3'); 5,32 (d, 2 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1, H-1'); 4,95 (d, 1 H, J_{1'',2''} 3,5 Hz, H-1''); 3,45 (s, 3 H, OMe); 2,15; 2,11 (2s, 6 H, 2 AcO); 1,54; 1,41 (2s, 6 H, 2 CMe). Spectre de masse: m/z 1005 (M+NH₄)⁺, 989 (M+H)⁺. Analyse pour C₄₇H₅₇N₉O₁₅ (988,03) calculée %: C 57,14; H 5,82 trouvée %: C 56,9; H 5,5. Le composé de départ **26** qui n'a pas réagi est récupéré (20 %).

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (46) - Une hydrolyse acide de **44** (1,08 g, 1,09 mmol) dans les conditions décrites pour **6** donne, après purification, le composé **46** (870 mg, 84 %). [α]_D+124 (c 2,3; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,42-7,30 (m, 15 H, 3 Ph); 5,35 (dd, 1 H, J_{2',3'} 10,5, J_{3',4'} 3 Hz, H-3'); 5,34 (dd, 1 H, J_{2,3} 10,5, J_{3,4} 3 Hz, H-3); 5,04 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,94 (d, 1 H, J_{1'',2''} 3,5 Hz, H-1''); 4,89 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,65-4,48 (m, 6 H, 3 OCH₂Ph); 4,42-4,37 (m, 1 H, H-5''); 4,37 (d, 1 H, H-4); 4,29 (d, 1 H, H-4'); 4,28-4,22 (m, 2 H, H-4'', H-5''); 4,12-4,05 (m, 2 H, H-3'', H-5); 3,88 (dd, 1 H, H-6'a); 3,78 (2dd, 2 H, H-6a, H-6'a); 3,70 (2dd, 2 H, H-2', H-6''b); 3,58 (dd, 1 H, H-6b); 3,55 (dd, 1 H, H-2); 3,48-3,43 (m, 2 H, H-2'', H-6'b); 3,45 (s, 3 H, OMe); 3,14 (s, 1 H, OH-4''); 2,56 (d, 1 H, OH-3''); 2,08; 2,03 (2s, 6 H, 2 OAc). Spectre de masse: m/z 965 (M+NH₄)⁺. Analyse pour C₄₄H₅₃N₉O₁₅ (947,96) calculée %: C 55,75; H 5,64 trouvée %: C 55,6; H 5,8. Du

composé **44** non hydrolysé est récupéré avec un rendement de 10 %.

Méthyl *O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (47) - Une acétylation sélective de **46** (770 mg, 0,81 mmol) dans les conditions décrites pour **26** donne, après purification par flash chromatographie, le composé **47** (780 mg, 97 %). $[\alpha]_D^{+125}$ (c 2,5; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,43-7,31 (m, 15 H, 3 Ph); 5,35 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 5,33 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 10,5, $J_{3',4'}$ 3 Hz, H-3''); 5,29 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 10,5, $J_{3',4'}$ 3 Hz, H-3''); 5,00 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 4,96 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,89 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,64-4,47 (m, 6 H, 3 OCH_2Ph); 4,42-4,36 (m, 3 H, H-4', H-4'', H-5''); 4,32-4,28 (m, 2 H, H-4, H-5''); 4,10-4,05 (m, 1 H, H-5); 3,85 (dd, 1 H, H-6'a); 3,80-3,74 (m, 3 H, H-2', H-6'a, H-6''a); 3,70 (2dd, 1 H, H-6''b); 3,68 (2dd, 1 H, H-2); 3,57 (2dd, 1 H, H-6b); 3,53 (2dd, 1 H, H-2''); 3,45 (s, 3 H, OMe); 3,43 (2dd, 1 H, H-6''b); 2,24; 2,08; 2,04 (3s, 9 H, 3 OAc). Analyse pour $\text{C}_{49}\text{H}_{55}\text{N}_9\text{O}_{16}$ (989,90) calculée %: C 55,81; H 5,60 trouvée %: C 55,3; H 5,8.

Méthyl *O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (48) et méthyl *O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (49) - Une glycosylation de **47** (140 mg, 0,14 mmol) et **43** (96 mg, 0,21 mmol) dans les conditions décrites pour **8** donne, après chromatographie sur colonne de silice, en premier le composé **48** (112 mg, 60 %). $[\alpha]_D^{+173}$ (c 1,3; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,43-7,27 (m, 20 H, 4 Ph); 5,35 (2dd, 2 H, $J_{2,3}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3', H-3''); 5,33 (2dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 5,31 (2dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10,5, $J_{3'',4''}$ 3 Hz, H-3'''); 4,99 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 4,94 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,91 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,89 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,60-4,40 (m, 8 H, 4 OCH_2Ph); 4,39-4,32 (m, 5 H, H-4, H-4'', H-5', H-5'', H-5'''); 4,27 (d, 1 H, H-4''); 4,09-4,04 (m, 1 H, H-5); 3,93 (d, 1 H, H-4'); 3,84 (dd, 1 H, H-6'a); 3,79-3,64 (m, 5 H, H-2', H-2'', H-6'a, H-6''a, H-6'''a); 3,58-3,35 (m, 6 H, H-2, H-2'', H-6b, H-6''b, H-6'''b); 3,50; 3,45 (2s, 6 H, 2 OMe); 2,24; 2,11; 2,05; 2,03 (4s, 12 H, 4 OAc). Analyse pour $\text{C}_{62}\text{H}_{74}\text{N}_{12}\text{O}_{21}$ (1323,35) calculée %: C 56,27; H 5,64 trouvée %: C 56,6; H 5,4.

Le deuxième composé élué est **49** (47 mg, 25 %). $[\alpha]_D^{+100}$ (c 0,8; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,45-7,30 (m, 20 H, 4 Ph); 5,37-5,26 (m, 4 H, H-3, H-3', H-3'', H-3'''); 5,00 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 4,97 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,89 (2d, 2 H, $J_{1,2}$ 3,5, $J_{1'',2''}$ 10 Hz, H-1, H-1''); 4,70-4,42 (m, 8 H, 4 OCH_2Ph); 4,41-4,25 (m, 7 H, H-4, H-4', H-4'', H-4''', H-5', H-5'', H-5'''); 4,10-4,03 (m, 1 H, H-5); 3,85-3,67 (m, 6 H, H-2, H-2'', H-6'a, H-6''a, H-6'''a, H-6'''b); 3,61-3,36 (m, 6 H, H-2', H-2'', H-6b, H-6''b, H-6'''b); 3,53 (s, 6 H, 2 OMe); 2,24; 2,22; 2,06; 2,05 (4s, 12 H, 4 OAc). Analyse pour $\text{C}_{62}\text{H}_{74}\text{N}_{12}\text{O}_{21}$ (1323,35) calculée %: C 56,27; H 5,64 trouvée %: C 56,1; H 5,9.

Méthyl *O*-(2-acétamido-3-*O*-acétyl-6-*O*-benzyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(2-acétamido-3-*O*-acétyl-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(2-acétamido-3-*O*-acétyl-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acétamido-3-*O*-acétyl-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (50) - CH_3COSH (1 mL) et CH_3COSK (20 mg, 0,17 mmol) sont ajoutés à une solution de **48** (74 mg, 0,056 mmol) dans du DMF (1 mL). La solution obtenue est agitée à température ambiante pendant 48 heures et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/MeOH 95:5) pour donner le composé **50** (54 mg, 70 %). $[\alpha]_D^{+155}$ (c 1,2; chloroforme). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,41-7,25 (m, 20 H, 4 Ph); 6,18 (d, 1 H, $J_{2'',\text{NH}}$ 9,5 Hz, NH-2''); 6,09 (d, 1 H, $J_{2',\text{NH}}$ 9,5 Hz, NH-2'); 6,08 (d, 1 H, $J_{2'',\text{NH}}$

9,5 Hz, NH-2"); 5,65 (d, 1 H, $J_{2,\text{NH}}$ 9,5 Hz, NH-2); 5,36 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10,5, $J_{3'',4''}$ 3 Hz, H-3"); 5,32 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10,5, $J_{3'',4''}$ 3 Hz, H-3"); 5,25 (2dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 10,5, $J_{3',4'}$ 3 Hz, H-3'); 5,19 (2dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 5,05-5,01 (m, 3 H, H-1', H-1'', H-1'''); 4,77 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,79-4,60 (m, 4 H, H-2, H-2', H-2'', H-2'''); 4,63-4,29 (m, 11 H, 4 OCH₂Ph, H-5', H-5'', H-5'''); 4,33 (d, 1 H, H-4''); 4,28 (d, 1 H, H-4'''); 4,17 (d, 1 H, H-4); 4,01-3,96 (m, 1 H, H-5); 3,82 (d, 1 H, H-4'); 3,70 (dd, 1 H, H-6'a); 3,56-3,36 (m, 7 H, H-6'b, H-6a, H-6b, H-6''a, H-6''b, H-6'''a, H-6'''b); 3,52; 3,39 (2s, 6 H, 2 OMe); 2,14; 2,05; 1,98; 1,95; 1,94; 1,93; 1,91; 1,89 (8s, 24 H, 4 OAc, 4 NAc). Analyse pour C₇₀H₉₀N₄O₂₅·H₂O (1405,52) calculée %: C 59,82; H 6,60 trouvée %: C 59,9; H 6,8.

Sel tétrasodé de méthyl *O*-(2-acétamido-3-*O*-acétyl-2-désoxy-4-*O*-méthyl- α -D-galactopyranosiduronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(2-acétamido-3-*O*-acétyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosiduronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(2-acétamido-3-*O*-acétyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosiduronate) (51) - Une hydrogénéolyse catalytique et une oxydation suivie d'une neutralisation contrôlée de **49** (19 mg, 0,019 mmol) dans les conditions décrites pour **25** donne, après purification sur gel Sephadex G-10, le composé **51** (13 mg, 60 %). [α]_D +150 (c 1,0; H₂O). RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 5,41 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10,5, $J_{3'',4''}$ 3 Hz, H-3"); 5,36 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10,5, $J_{3'',4''}$ 3 Hz, H-3"); 5,32 (2dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 10,5, $J_{3',4'}$ 3 Hz, H-3'); 5,31 (2dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3); 5,15 (2dd, 2 H, H-1', H-1''); 5,05 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,90 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,70 (s, 1 H, H-5''); 4,67 (s, 1 H, H-5'''); 4,64 (d, 1 H, H-4''); 4,62 (s, 1 H, H-5'); 4,60 (d, 1 H, H-4); 4,57 (d, 1 H, H-4''); 4,53 (dd, 2 H, H-2'', H-2'''); 4,49 (dd, 1 H, H-2); 4,40 (dd, 1 H, H-2'); 4,34 (s, 1 H, H-5); 4,18 (d, 1 H, H-4'); 3,47; 3,43 (2s, 6 H, 2 OMe); 2,11 (s, 3 H, Ac); 2,03; 2,00 (2s, 18 H, 6 Ac); 1,97 (s, 3 H, Ac). Pas d'analyse élémentaire destructive n'a été effectuée sur ce produit précieux.

Méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside) (52) et méthyl *O*-(2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(3-*O*-acétyl-2-azido-6-*O*-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside) (53) - Une glycosylation de **47** (730 mg, 0,74 mmol) et **32** (839 mg, 1,11 mmol) dans les conditions décrites pour **8** donne, après purification, comme premier produit élué **52** (683 mg, 57 %). [α]_D +181 (c 2,2; chloroforme) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,43-7,27 (m, 25 H, 5 Ph); 5,39-5,29 (m, 4 H, H-3, H-3', H-3'', H-3'''); 4,99 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,94 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,91 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 4,89 (d, 1 H, $J_{1''',2'''}$ 3,5 Hz, H-1'''); 4,88 (d, 1 H, $J_{1''',2'''}$ 3,5 Hz, H-1'''); 4,66-4,32 (m, 18 H, 5 OCH₂Ph, H-5', H-5'', H-5''', H-5''', H-4, H-4'', H-4''', H-4'''); 4,28 (d, 1 H, H-4'); 4,09-4,04 (m, 1 H, H-5); 3,88 (dd, 1 H, H-6'a); 3,85-3,64 (m, 5 H, H-6a, H-6'a, H-6''a, H-2'', H-3'''); 3,58-3,35 (m, 10 H, H-2, H-2', H-2'', H-2''', H-6b, H-6'b, H-6''b, H-6'''b, H-6'''a, H-6'''b); 3,45 (s, 3 H, OMe); 2,15; 2,06; 2,05; 2,04 (4s, 12 H, 4 OAc); 1,54; 1,43 (2s, 6 H, 2 CMe). Analyse pour C₇₇H₉₁N₅O₂₅ (1626,67) calculée %: C 56,86; H 5,64 trouvée %: C 57,0; H 5,9.

Le deuxième produit élué est **53** (263 mg, 22 %). [α]_D +96 (c 0,9; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,44-7,31 (m, 25 H, 5 Ph); 5,38-5,26 (m, 4 H, H-3, H-3', H-3'', H-3'''); 4,96; 4,94; 4,89; 4,81 (4d, 4 H, H-1, H-1', H-1'', H-1'''); 4,60 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 12 Hz, H-1''); 4,70-4,29 (m, 18 H, 5 OCH₂Ph, H-5', H-5'', H-5''', H-5''', H-4, H-4'', H-4''', H-4'''); 4,27 (d, 1 H, H-4'); 4,09-4,03 (m, 1 H, H-5); 3,95-3,88 (dd, 1 H, H-6'a); 3,87-3,67 (m, 5 H, H-6a, H-6'a, H-6''a, H-2'', H-3'''); 3,60-3,32 (m, 10 H, H-2, H-2', H-2'', H-2''', H-6b, H-6'b, H-6''b, H-6'''b, H-6'''a, H-6'''b); 3,45 (s, 3 H, OMe); 2,23; 2,03; 2,02; 1,98 (4s, 12 H, 4 OAc); 1,57; 1,43 (2s, 6 H, 2

CMe). Analyse pour $C_{77}H_{91}N_{15}O_{25}$ (1626,67) calculée %: C 56,86; H 5,64 trouvée %: C 56,5; H 5,5. On récupère du composé **47** qui n'a pas réagi (18 %).

Méthyl O-(2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (54) - Une hydrolyse acide de **52** (454 mg, 0,28 mmol) dans les conditions décrites pour **6** donne, après purification, le composé **54** (381 mg, 86 %). $[\alpha]_D^{+154}$ (c 1,9; chloroforme). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,44-7,27 (m, 25 H, 5 Ph); 5,40-5,28 (m, 4 H, H-3, H-3', H-3'', H-3'''); 4,99 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,98 (d, 1 H, $J_{1''',2''}$ 3,5 Hz, H-1'''); 4,96 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 4,91 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,89 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,66-4,32 (m, 17 H, 5 OCH_2Ph , H-4, H-4', H-4'', H-4''', H-5', H-5'', H-5'''); 4,30-4,24 (m, 2 H, H-4''', H-5''); 4,14-4,03 (m, 2 H, H-3''', H-5); 3,91 (dd, 1 H, H-6'a); 3,82-3,67 (m, 5 H, H-2', H-6'a, H-6''a, H-6'''a); 3,59-3,35 (m, 9 H, H-2, H-2', H-2'', H-2''', H-6b, H-6'b, H-6''b, H-6'''b, H-6''''b); 3,45 (s, 3 H, OMe); 2,10; 2,06 (2s, 6 H, 2 OAc); 2,05 (s, 6 H, 2 OAc); 3,12 (s, 1 H, OH-4'''); 2,52 (s, 1 H, OH-3'''). Analyse pour $C_{74}H_{87}N_{15}O_{25}$ (1586,60) calculée %: C 56,02; H 5,53 trouvée %: C 55,8; H 5,6.

Méthyl O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (55) - Une acétylation sélective de **54** (343 mg, 0,22 mmol) dans les conditions décrites pour **26** donne, après purification, le composé **55** (261 mg, 74 %). $[\alpha]_D^{+190}$ (c 1,6; chloroforme). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,44-7,27 (m, 25 H, 5 Ph); 5,39-5,29 (m, 5 H, H-3, H-3', H-3'', H-3''', H-3'''); 4,99 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,98 (d, 1 H, $J_{1''',2''}$ 3,5 Hz, H-1'''); 4,93 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 4,92 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,89 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,66-4,41 (m, 10 H, 5 OCH_2Ph); 4,41-4,31 (m, 8 H, H-4, H-4'', H-4''', H-4''', H-5', H-5'', H-5'''); 4,28 (d, 1 H, H-4'); 4,09-4,04 (m, 1 H, H-5); 3,88 (dd, 1 H, H-6'a); 3,81-3,68 (m, 6 H, H-2', H-2'', H-6a, H-6''a, H-6'''a, H-6''''a); 3,58-3,36 (m, 8 H, H-2, H-2', H-2'', H-6b, H-6'b, H-6''b, H-6'''b, H-6''''b); 3,45 (s, 3 H, OMe); 3,05 (s, 1 H, OH); 2,26; 2,10; 2,05 (3s, 9 H, 3 OAc); 2,06 (s, 6 H, 2 OAc). Analyse pour $C_{74}H_{89}N_{15}O_{26}$ (1628,64) calculée %: C 56,05; H 5,51 trouvée %: C 56,2; H 5,5.

Méthyl O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-4-O-méthyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (56) et méthyl O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy-4-O-méthyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-acétyl-2-azido-6-O-benzyl-2-désoxy- α -D-galactopyranoside (57) - Une glycosylation de **55** (225 mg, 0,14 mmol) et **43** (94 mg, 0,21 mmol) est effectuée dans les conditions décrites pour **8**. Après purification sur une colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle 7:3), on obtient en premier le composé **56** (133 mg, 49 %). $[\alpha]_D^{+130}$ (c 2,0; chloroforme). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,43-7,27 (m, 30 H, 6 Ph); 5,38-5,29 (m, 6 H, H-3, H-3', H-3'', H-3''', H-3''', H-3'''''); 4,99 (d, 1 H, $J_{1''',2''}$ 3,5 Hz, H-1'''); 4,96 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 3,5 Hz, H-1''); 4,93 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,92 (2d, 2 H, H-1, H-1''); 4,89 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'); 4,63-4,31 (m, 21 H, 6 OCH_2Ph , H-4, H-4'', H-4''', H-

4''''', H-5, H-5'', H-5''', H-5''''', H-5'''''''); 4,27 (m, 1 H, H-4''); 4,09-4,04 (m, 1 H, H-5); 3,93 (d, 1 H, H-4''); 3,85 (dd, 1 H, H-6'a); 3,81-3,63 (m, 7 H, H-2'', H-2''', H-6'a, H-6''a, H-6''''a, H-6''''''a, H-6'''''''); 3,58-3,52 (m, 2 H, H-2''''', H-6b); 3,51-3,35 (m, 8 H, H-2, H-2'', H-2''', H-6'b, H-6''b, H-6''''b, H-6''''''b, H-6'''''''); 3,50; 3,45 (2s, 6 H, 2 OMe); 2,24; 2,12; 2,08; 2,07; 2,06; 2,05 (6s, 18 H, 6 OAc). Analyse pour C₉₂H₁₀₈N₁₈O₃₁·H₂O (1980,00) calculée %: C 55,81; H 5,60 trouvée %: C 55,6; H 5,8.

Le deuxième produit élué est **57** (35 mg, 13 %). [α]_D+156 (c 1,0; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,43-7,24 (m, 30 H, 6 Ph); 5,39-5,29 (m, 6 H, H-3, H-3'', H-3''', H-3''''', H-3'''''''); 4,99 (d, 1 H, J_{1'',2''} 3,5 Hz, H-1'''); 4,94 (d, 1 H, J_{1''',2'''} 3,5 Hz, H-1'''); 4,91 (d, 2 H, H-1, H-1''); 4,89 (d, 1 H, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'); 4,65 (d, 1 H, J_{1''''',2'''''} 3,5 Hz, H-1'''''); 4,68-4,25 (m, 22 H, 6 OCH₂Ph, H-4, H-4'', H-4''', H-4''''', H-4''''''', H-5', H-5'', H-5''', H-5''''', H-5'''''''); 4,24 (d, 1 H, H-4''); 4,06-4,00 (m, 1 H, H-5); 3,85-3,64 (m, 9 H, H-2, H-2'', H-2''', H-6'a, H-6'a', H-6''a, H-6''a', H-6''''a, H-6''''a'); 3,59-3,30 (m, 9 H, H-2'', H-2''', H-2''''', H-6b, H-6'b, H-6''b, H-6''''b, H-6''''''b, H-6'''''''); 3,46; 3,41 (2s, 6 H, 2 OMe); 2,22; 2,19; 2,05; 2,04 (4s, 12 H, 4 OAc); 2,02 (s, 6 H, 2 OAc). Analyse pour C₉₂H₁₀₈N₁₈O₃₁ (1961,99) calculée %: C 56,32; H 5,55 trouvée %: C 56,4; H 5,6. Le composé **55** qui n'a pas réagi est récupéré avec un rendement de 18 %.

Méthyl O-(2-acétamido-3-O-acétyl-6-O-benzyl-2-désoxy-4-O-méthyl-α-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acétamido-3-O-acétyl-6-O-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acétamido-3-O-acétyl-6-O-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acétamido-3-O-acétyl-6-O-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acétamido-3-O-acétyl-6-O-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-acétamido-3-O-acétyl-6-O-benzyl-2-désoxy-α-D-galactopyranoside (58) - Une réduction de **56** (103 mg, 0,053 mmol) par CH₃COSH/CH₃COSK comme décrit pour **48**, donne le composé **58** (70 mg, 65 %) après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle/MeOH 95:5). [α]_D+128 (c 1,1; chloroforme). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,44-7,25 (m, 30 H, 6 Ph); 6,31-6,04 (m, 4 H, 4 NH); 5,76-5,64 (m, 2 H, 2 NH); 5,40-5,30 (m, 4 H, 4 H-3); 5,23-5,16 (m, 2 H, 2 H-3); 5,10-4,97 (m, 4 H, 4 H-1); 4,85-4,75 (m, 2 H, 2 H-1); 3,52 (s, 3 H, OMe); 3,40 (s, 3 H, OMe); 2,18-1,82 (m, 36 H, 12 Ac). Analyse pour C₁₀₄H₁₃₂N₆O₃₇·H₂O (2076,24) calculée %: C 60,16; H 6,59 trouvée %: C 60,4; H 6,9.

Sel hexasodé de méthyl O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-4-O-méthyl-α-D-galactopyranosiduronate)-(1→4)-O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosiduronate)-(1→4)-O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosiduronate)-(1→4)-O-(2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosiduronate)-(1→4)-2-acétamido-3-O-acétyl-2-désoxy-α-D-galactopyranosiduronate (59) - Une hydrogénolyse catalytique et une oxydation suivie d'une neutralisation contrôlée par NaOH 0,01 M de **58** (27 mg, 0,013 mmol) donne, après purification sur gel Sephadex G-10, le composé **59** (18 mg, 78 %). [α]_D+165 (c 1,0; H₂O). RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 5,45-5,29 (m, 6 H, 6 H-3); 5,19-5,13 (m, 4 H, H-1'', H-1''', H-1''''', H-1'''''''); 5,07 (d, 1 H, H-1'); 4,93 (d, 1 H, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,79-4,60 (m, 8 H, 6 H-5, H-4''', H-4'''''); 4,64 (d, 1 H, H-4); 4,56-4,47 (m, 7 H, H-2, H-2'', H-2''', H-2''''', H-2''''''', H-4'', H-4'''); 4,41 (dd, 1 H, H-2'); 4,22 (d, 1 H, H-4'); 3,49; 3,43 (2s, 6 H, 2 OMe); 2,12; 1,98 (2s, 6 H, 2 Ac); 2,04-1,99 (4s, 30 H, 10 Ac). Pas d'analyse élémentaire destructive n'a été effectuée sur ce produit précieux.

Tests immunologiques.

Réactifs: Les IgG sont obtenues à partir du sérum de souris immunisée à l'aide du polysaccharide Vi couplé à l'anatoxine tétanique (Pasteur Mérieux Connaught: PMC). Le polysaccharide Vi (PS Vi) purifié est obtenu à partir de *Salmonella Typhi*. (PMC). Les compétiteurs du polysaccharide Vi sont les oligosides de synthèse (hexa, tétra, tri et disaccharides), et le polysaccharide Vi partiellement dépolymérisé à dp moyen de 20 (PMC).

Elisa: Des plaques de microtitration (96 puits) sont couvertes successivement par une solution du complexe PS Vi/albumine sérique bovine méthylée, puis saturées par une solution de lait à 1% dans un tampon phosphate salin Brij (M-PBS-B) pendant 2h à 37°C, et enfin lavées trois fois au PBS. La concentration de la solution d'anticorps anti polysaccharide Vi est préalablement diluée de façon à développer une densité optique DO₄₀₅ inférieure ou égale à 1,2; à cette concentration, des échantillons de sérum anti PS Vi dans le tampon PBS-Brij sont incubés, en présence des inhibiteurs à des concentrations variables, soit avec le PS Vi (de 0 à 10µg dans du M-PBS-B), soit le fragment Vi de dp 20, les hexa, tétra, tri ou disaccharides (de 0 à 500 µg dans du M-PBS-B) et agités doucement pendant 1h à 37°C. Les échantillons sont alors analysés par ELISA. Après 1h d'incubation à 37°C et lavage, on ajoute dans chaque cupule un anticorps anti IgG de souris marqué à la phosphatase alcaline et convenablement dilué; après 2h d'incubation à 37°C, on révèle à l'aide du phosphate de p-nitrophényle dans un tampon tris. La réaction est stoppée après 15 min par addition de NaOH 2,5M. L'absorption est lue à 405 nm. Pour chaque concentration d'antigène, le pourcentage d'inhibition (%Ab) est exprimé comme étant le pourcentage d'anticorps dont la fixation est inhibée par le PS Vi ou les composés à tester et est calculée selon la formule: $\%Ab = 100 * [DO_m - DO_x] / DO_m$ avec $DO_m = DO_{405}$ obtenu avec le sérum non inhibé et $DO_x = DO_{405}$ obtenu avec le sérum inhibé à une concentration donnée de compétiteurs..

REFERENCES.

1. Szu, S.C.; Stone, A. L.; Robbins, J. D.; Schneerson, R.; Robbins, J. B. *J. Exp. Med.* **1987**, *166*, 1510.
2. Robbins, J. D.; Robbins, J. B. *J. Infect. Dis.*, **1984**, *150*, 436; Acharya, I. L.; Lowe, C. U.; Thapa, R.; Gurubacharya, V. L.; Shrestha, M. B.; Cadoz, M.; Schultz, D.; Armand, J.; Bryla, D. A.; Trollfors, B.; Cranton, T.; Schneerson, R.; Robbins, J. B. *N. Eng. J. Med.* **1987**, *317*, 1101.
3. Marra, A.; Shi-Shun, L. K.; Gaffeny, F.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5149.
4. Marra, A.; Dong, X.; Petitou, M.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1989**, *195*, 39.
5. Jacquinet, J.-C.; Petit, J.-M.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, 305.
6. Ravenscroft, M.; Roberts, R. M. G.; Tillett, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1982**, 1569; Fügedi, P.; Garregg, P. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9.
7. Augé, C.; David, S.; Veyrières, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 375; Hannessian, S.; David, S. *Tetrahedron* **1985**, 643
8. Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Let.* **1982**, *23*, 885; *ibid*, 889.
9. Paulsen, H.; Schnell, D. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 333.
10. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.
11. Lemieux, R. U.; Ratcliffe, R. M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244.
12. Fernandez Mayoralas, A.; Marra, A.; Trumtel, M.; Veyrières, A.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1989**, *188*, 81.
13. Rakotomanomana, N.; Lacombe, J. M.; Pavia, A.A. *Carbohydr. Res.* **1990**, *197*, 318.
14. Nieto, A.; Gaya, A.; Jansa, M.; Moreno, C.; Vives, J. *Molecular Immunology* **1984**, vol. 21, No. 6, pp. 537-543.