



HAL
open science

Symbiose mycorhizienne : développement de nouvelles méthodes pour la synthèse de glycoconjugués bioactifs

Arnaud Stevenin

► **To cite this version:**

Arnaud Stevenin. Symbiose mycorhizienne : développement de nouvelles méthodes pour la synthèse de glycoconjugués bioactifs. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112147 . tel-00737492

HAL Id: tel-00737492

<https://theses.hal.science/tel-00737492>

Submitted on 2 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ORSAY

N°ORDRE

UNIVERSITÉ PARIS SUD XI

Faculté des Sciences d'Orsay

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : Chimie Organique

Présentée pour obtenir le

GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS SUD XI

par **Arnaud Stévenin**

**SYMBIOSE MYCORHIZIENNE : DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES
MÉTHODES POUR LA SYNTHÈSE DE GLYCOCONJUGUÉS BIOACTIFS**

Le 23 septembre 2011 devant la commission d'examen :

Professeur Jean-Yves Lallemand	Président
Docteur Jean-Claude Jacquinet	Rapporteur
Docteur Jean-Maurice Mallet	Rapporteur
Professeur Jacques Rouden	Examineur
Professeur Jean-Marie Beau	Directeur de thèse
Docteur François-Didier Boyer	Co-directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens tout t'abord à exprimer mes remerciements au Professeur Jean-Yves Lallemand, Professeur émérite de l'École Polytechnique et membre de l'Académie des sciences, pour m'avoir permis de réaliser cette thèse au sein de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles en finançant ce projet de recherche, ainsi que pour avoir retenu ma candidature. Je vous remercie également pour avoir accepté de présider le jury lors de ma soutenance.

J'exprime également mes remerciements aux autres membres du jury pour avoir accepté de juger le travail accompli au cours de ces trois dernières années. Je remercie le Docteur Jean-Claude Jacquinet, Directeur de Recherche INSERM à l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) ainsi que le Docteur Jean-Maurice Mallet, Directeur de Recherche CNRS au Laboratoire des Biomolécules de l'École Normale Supérieure pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit. Mes remerciements vont également au Professeur Jacques Rouden, Professeur au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique de l'Université de Caen - ENSICAEN, pour m'avoir suivi et encouragé tout au long de mes études supérieures jusqu'au Doctorat. Les discussions et remarques très constructives de ce jury auront une influence certaine quant à la poursuite de ces travaux.

Je remercie bien évidemment mon Directeur de thèse, le Professeur Jean-Marie Beau, pour m'avoir engagé au sein de son équipe récente de l'ICSN. Je vous remercie pour m'avoir fait confiance tout au long de cette thèse, pour les nombreuses idées qui ont permis de donner une impulsion différente du projet initial de recherche. Je vous remercie pour les nombreuses conversations scientifiques ainsi que pour m'avoir donné une grande liberté de travail m'ayant apportée une bonne autonomie. Enfin, et une qualité non négligeable lorsque l'on encadre des étudiants, je vous remercie pour votre aspect humain qui a fortement contribué au bon déroulement de cette thèse.

Je remercie ensuite le Docteur François-Didier Boyer, co-encadrant de cette thèse. Quand je suis arrivé, je ne savais pas manipuler parfaitement et tu m'as formé à la paillasse "académique". Je te remercie pour m'avoir suivi au jour le jour avec une patience et une disponibilité constantes. Je pense que j'ai eu beaucoup de chances de tomber sur quelqu'un comme toi. Je te remercie pour ta sympathie et ton humour ainsi que pour toute l'aide que tu

m'as apporté afin de mener au mieux les différents projets. Je n'oublierai jamais la bonne humeur et les bons moments de vie du labo 316 avec notamment les conversations variées lors du café matinal.

Mes remerciements vont ensuite au Docteur Stéphanie Norsikian, responsable de la deuxième thématique de l'équipe de Gif. Tu ne m'as pas encadré directement, mais tu m'as beaucoup aidé en répondant toujours avec beaucoup d'engouement aux différentes questions que j'ai pu te poser. Merci pour ta sincérité et ta bonne humeur et merci pour avoir toujours joué le jeu lors des moments plus au moins sérieux de la vie du labo, comme les films de thèse par exemple.

Vient ensuite le tour des autres membres de l'équipe en commençant par mon voisin de paillasse le Docteur Victor X. Chen !! Tu auras gardé le secret de la signification de ton prénom chinois jusqu'au bout ! On a vécu une sacrée aventure tous les deux durant ces trois ans et l'on a quand même trouvé du temps pour bien s'éclater en plus de tout le travail accompli. Au tout début, je te trouvais trop sérieux et j'avais peur de m'ennuyer dans ce petit labo et finalement notre humour commun nous a emmené dans de grands moments de fou rire. Du point de vue professionnel, je retiens de toi quelqu'un de très bosseur, sérieux et de très doué. Bon courage pour la suite et j'espère te recroiser très rapidement. Si un jour, j'oublie quelques anecdotes, je dois absolument me souvenir de ton tricycle, de tes péripéties dans la douche, de tes petites phrases chocs comme " tu es rentré dans Paris !" ou encore de tes blagues parfois douteuses... Je remercie aussi le Docteur Jean-François Soulé pour nous avoir si bien accueilli dans le laboratoire à notre arrivée. Merci pour m'avoir appris pleins de petits trucs et astuces de bricoleurs et merci pour m'avoir toujours rendu service dès que je te sollicitais. Je me souviendrais toujours des pauses sur le balcon avec Victor et toi où nous nous sommes bien marrés. Je tiens également à remercier le Docteur Aurélie Mathieu pour son accueil chaleureux au moment où tu finissais ta thèse ainsi que pour les parties de "Tout le monde veut prendre sa place" le soir sur internet. Continuons chez les filles, en remerciant le Docteur Julia Deschamp (première vraie post-doc de l'équipe), pour avoir enchanté cette dernière année de thèse ! Merci pour tes conseils, pour ta joie de vivre et je te souhaite une belle carrière de Maître de Conférences dans le 9 3 ! Je voudrais ensuite remercier Alexandre Cannillo pour s'être autant investi dans nos fins de thèse à Victor et moi-même ! T'as bien géré ! Je te souhaite encore plein d'aventures au sein de cet institut et une belle carrière de chimiste!

Je souhaite également remercier les stagiaires qui ont travaillé sur ce sujet de thèse. Je remercie Caroline Dessal pour avoir synthétisé sur un mois les précurseurs de la synthèse. Je te souhaite plein de bonnes choses sur Strasbourg !! Merci également à Julien Crouhy pour avoir mené à bien une grande partie de la synthèse du facteur "Myc". Je te souhaite de réussir dans le domaine de ton choix après tes études de Chimie Montpellier. Je remercie également tous les autres stagiaires de l'équipe et plus particulièrement Laura Gillard qui va continuer ces travaux. Je te souhaite une belle thèse remplie de résultats et j'espère que tu me tiendras au courant !

Je remercie tous les membres du CEI 2008 pour tout ce qu'on a vécu ensemble depuis octobre 2008. Je remercie notre présidente Leslie Duroure pour nous avoir si bien chouchouté. Je remercie Damien Bosc, mon meilleur pote de l'institut, Cécile Ouairy pour ta grande gentillesse, Ronan Gealeageas pour la fête, Julie Muñoz, pour les délires et le théâtre ainsi que tous les autres : Guillaume Malik, Mathilde Neel, Camille Lescot et Delphine Karila. Je vous souhaite à tous de réussir !

Je remercie, bien entendu, pratiquement toutes les autres personnes de l'institut composé de services communs tels que l'informatique, l'HPLC, la RMN ou encore la gestion. Je remercie plus particulièrement Olivier Stephan et Émilie Laville pour nos repas très sympathiques du midi.

Je remercie ma meilleure amie Amandine pour avoir su m'écouter à chaque fois que je revenais sur Caen et aussi pour son aide précieuse lors du jour J.

Je remercie enfin ma petite famille composée de mes parents et de ma tante. Merci de m'avoir permis de faire des études dans un contexte qui n'a pas toujours été facile. Merci pour votre soutien tout au long de ma vie.

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION GÉNÉRALE	11
CHAPITRE 1 : OUVERTURE RÉGIOSÉLECTIVE DE 4,6- <i>O</i> -BENZYLIDÈNES DE GLYCOPYRANOSIDES PAR LE DIMÉTHYLDIOXIRANE	13
I. LES ACÉTALS DE 4,6- <i>O</i> -BENZYLIDÈNE EN GLYCOCHIMIE	13
<i>I.A. Introduction</i>	13
<i>I.B. Ouverture réductrice d'acétals de 4,6-<i>O</i>-benzylidene</i>	15
I.B.1. Généralités	15
I.B.2. Études mécanistiques	16
I.B.3. Les protocoles monotopes	19
I.B.4. Conclusion	22
<i>I.C. Ouverture oxydante d'acétals de 4,6-<i>O</i>-benzylidene</i>	22
I.C.1. La réaction d'Hanessian-Hullar	22
I.C.2. Les ouvertures oxydantes	25
I.C.2.a. Acétals de 4,6- <i>O</i> -benzylidène.....	25
I.C.2.b. Acétals de <i>para</i> -méthoxybenzylidène	28
I.C.3. Conclusion	29
II. LE DMDO DANS LA SYNTHÈSE DE LA (+)-LACTACYSTINE	29
<i>II.A. Généralités</i>	29
<i>II.B. Extension de la réaction aux 1,3-dioxolanes et aux 1,3-dioxanes</i>	31
<i>II.C. Conclusion</i>	32
III. UTILISATION DU DMDO POUR L'OUVERTURE D'ACÉTALS DE 4,6- <i>O</i> -BENZYLIDÈNE DE GLYCOPYRANOSIDES.....	32
<i>III.A. Présentation de l'étude</i>	32
<i>III.B. Série gluco</i>	33
III.B.1. Série 2-désoxy-2-phthalimido-D-glucopyranoside.....	33
III.B.2. Série méthyl α -D-glucopyranoside.....	37
III.B.3. Série 2-acétamido-2-désoxy-D-glucosamine	39
<i>III.C. Série altro, galacto et manno</i>	41
<i>III.D. Conclusion</i>	44
IV. ÉTUDE DU MÉCANISME DE L'OUVERTURE OXYDANTE PAR LE DMDO	44

<i>IV.A. DMDO : préparation et mécanisme de l'oxydation d'alcanes non activés</i>	44
IV.A.1. Préparation.....	44
IV.A.2. Oxydation d'alcanes non activés	45
<i>IV.B. Hypothèse du mécanisme de l'ouverture oxydante de l'acétal de 4,6-O-benzylidène par le DMDO</i>	47
<i>IV.C. Expériences en vue de la validation du mécanisme proposé</i>	49
V. CONCLUSION	51

CHAPITRE 2 : FORMATION DE β -GLYCOSIDES DE LA *N*-ACÉTYL-D-GLUCOSAMINE PAR CATALYSE AU TRIFLATE DE FER (III)53

I. RÉACTION DE GLYCOSYLATION : PRINCIPES GÉNÉRAUX	54
II. MÉTHODES CONTEMPORAINES POUR LA FORMATION DE LIAISONS β -1,4 SUR DES DÉRIVÉS DE LA GLUCOSAMINE	56
<i>II.A. Utilisation des trichloroacétimidates de glycosyle</i>	57
<i>II.B. Les thioglycosides</i>	62
II.B.1. Généralités.....	62
II.B.2. Activation des thioglycosides	63
II.B.2.a. NIS/TfOH	64
II.B.2.b. BSP/Tf ₂ O.....	68
<i>II.C. Conclusion</i>	73
III. MÉTHODES DE GLYCOSYLATION EMPLOYANT DES DÉRIVÉS DE LA <i>N</i> -ACÉTYL-D-GLUCOSAMINE	73
<i>III.A. Application des méthodes classiques aux dérivés de la N-acétyl-D-glucosamine</i> ..	74
<i>III.B. Formation de glycosides à partir de l'oxazoline</i>	80
<i>III.C. Formation de glycosides à partir de donneurs β-acétate de la N-acétyl-D-glucosamine</i>	85
IV. LE TRIFLATE DE FER (III).....	90
V. FORMATION DE β -GLYCOSIDES DE LA <i>N</i> -ACÉTYL-D-GLUCOSAMINE PAR CATALYSE AU TRIFLATE DE FER(III)	95
<i>V.A. Présentation de l'étude</i>	95
<i>V.B. Étude de la réaction sur le donneur acétyl 2-acétamido-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside</i>	95
V.B.1. Optimisation des conditions réactionnelles et formation de liaison β -1,6.....	97
V.B.2. Formation de liaison β -1,4	101
V.B.3. Autres exemples de β -glycosides	107

<i>V.C. Utilisation d'autres donneurs</i>	108
<i>V.D. Etude du mécanisme</i>	111
V.D.1. Variation des groupements protecteurs en position 2	111
V.D.2. Réactivité des oxazolines	115
V.D.3. Mécanismes proposés.....	118
V.D.4. Étude RMN	120
<i>V.E. Chimie en flux continu</i>	124
V.E.1. Transfert de chaleur et contrôle de la réaction	126
V.E.2. Contrôle du temps de résidence	127
V.E.3. Quelques exemples d'utilisation pour la synthèse d'oligosaccharides	129
V.E.4. Utilisation du système Vapourtec®	133
VI. CONCLUSION	140
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE TOTALE D'UN LIPO-CHITOLIGOSACCHARIDE	143
I. LES SYMBIOSES	143
<i>I.A. Nodulation ou symbiose rhizobiacées-légumineuses</i>	143
I.A.1. Présentation	143
I.A.2. Dialogue moléculaire.....	144
I.A.3. Facteurs de nodulation.....	147
I.A.3.a. Structure des facteurs de nodulation	147
I.A.3.b. Synthèse des facteurs Nod.....	148
• Synthèse de K. C. Nicolaou	150
• Synthèse de J.-M. Beau	153
• Synthèse de T. Ogawa	157
• Synthèse de Y.-Z. Hui	160
• Synthèse du facteur [NodRf-III (C18:1, MeFuc)] par B. Fraser-Reid	163
• Synthèses d'analogues des facteurs Nod de <i>Rhizobium</i> sp. NGR 234 par V. I. Torgov et V. N. Shibaev	167
• Synthèse de facteurs Nod par génie biotechnologique.....	170
I.A.4. Application en agriculture	172
<i>I.B. La symbiose mycorhizienne</i>	173
I.B.1. Présentation	173
I.B.2. Les effets bénéfiques de la mycorhization.....	174
I.B.3. Applications de la mycorhization dans l'agriculture	177
I.B.4. Les principaux types de mycorhizes	177
I.B.4.a. Les ectomycorhizes	177
I.B.4.b. Les endomycorhizes ou "mycorhizes à arbuscules" (MA).....	178
I.B.5. Processus de colonisation des racines de la plante-hôte par les champignons endomycorhiziens	179

I.B.6. L'arbuscule : cœur de la symbiose	181
I.B.7. Dialogue moléculaire	183
I.B.8. Isolement guidé des facteurs Myc	186
II. SYNTHÈSE TOTALE DU FACTEUR [MYC-IV (C16:0, S)]	189
II.A. Travaux antérieurs du laboratoire.....	189
II.B. Rétrosynthèse du facteur [Myc-IV (C16:0, S)].....	192
II.C. Synthèse des monosaccharides.....	194
II.D. Synthèse des disaccharides	195
II.D.1. Synthèse du disaccharide 368 possédant l'atome d'azote différencié.....	195
II.D.2. Synthèse des accepteurs silylés 369 et 370	197
II.E. Assemblage du tétrasaccharide selon une séquence convergente [2+2]	200
II.F. Fonctionnalisation	202
II.G. Conclusion et perspectives.....	204
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	207
EXPERIMENTAL SECTION.....	211
BIBLIOGRAPHIE.....	317

Abréviations

Ac :	acétyle
AIBN :	azobisisobutyronitrile
AL :	acide de Lewis
All :	allyle
APP :	Appareil de PréPénétration
Ar :	aryle
Bn :	benzyle
BPO :	peroxyde de benzoyle
br :	<i>broad</i>
BSM :	1-benzènesulfinylmorpholine
BSP :	1-benzènesulfinylpipéridine
Bz :	benzoyle
CAN :	nitrate de cérium et d'ammonium
cat. :	catalytique
CCaMK :	<i>calcium/calmodulin-dependent protein kinase</i>
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
Cl ₂ Ac :	2,2-dichloroacétyle
ClAc :	2-chloroacétyle
CO :	chitooligosaccharide
COSY :	<i>COrrrelation SpectroscopY</i>
Cp :	cyclopentadiényle
CSA :	acide camphorsulfonique
d :	débit ou doublet
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCP :	4,5-dichlorophtalimido
DDQ :	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEPT :	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>
DIBAL-H :	hydrure de di-iso-butylaluminium
DMAP :	<i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DMDO :	diméthylldioxirane
DME :	diméthoxyéthane

DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
<i>dmi</i> :	<i>does not make infection</i>
DMM :	diméthylmaléoye
DMSO :	diméthylsulfoxyde
DMTST :	triflate de diméthyl(méthylthio)sulfonium
DTBMP :	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
DTBP :	di- <i>tert</i> -butylperoxyde
éq. ou eq.:	équivalent
ESI :	<i>ElectroSpray Ionization</i>
Et :	éthyle
Fmoc :	fluorénylméthoxy-carbonyle
Fuc :	L-fucose
g :	gazeux
GlcNac :	<i>N</i> -acétyl-D-glucosamine
Gro :	glycérol
h :	heure
HAPyU :	1-(1-pyrrolidinyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-ylmethylene)pyrrolidinium hexafluorophosphate <i>N</i> -oxide
Hex :	hexyle
HMBC :	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HMQC :	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HPLC :	chromatographie liquide haute performance (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
<i>hsn</i> :	<i>host specific nodulation</i>
h ν :	photons
IDCP :	perchlorate de dicollidine et d'iodonium
<i>i</i> -Pr :	<i>iso</i> -propyle
IR :	InfraRouge
l :	longueur pour un microconduit
LCO :	lipo-chitoooligosaccharide
MA :	Mycorhizes à Arbuscules

Maj :	majoritaire
MALDI :	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation</i>
Mbp :	5-(<i>tert</i> -butyl)-2-méthyle
MBz :	<i>para</i> -méthoxybenzoyle
<i>m</i> -CPBA :	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me :	méthyle
MET	microscope électronique en transmission
MFR :	<i>Myc factor receptor</i>
min :	minutes
Min :	minoritaire
Mol. Wt. :	<i>Molecular Weight</i>
Mp	<i>melting point</i>
MP :	<i>para</i> -méthoxyphényle
MPBT :	<i>S</i> -(4-méthoxyphényl)benzèthiosulfinate
MS :	<i>Mass Spectrometry</i>
Ms :	mésyle
NBS :	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu :	butyle
NFR :	<i>Nodulation Factor Receptor</i>
NHPI :	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NIS :	<i>N</i> -iodosuccinimide
<i>n</i> -Pr :	propyle
<i>nsp</i> :	<i>nodulation signaling pathway</i>
<i>p</i> :	<i>para</i>
PAPS :	3'-phosphoadénosine 5'-phosphosulfate
PDC :	dichromate de pyridinium
Ph :	phényle
Phth :	phtaloyle
Piv :	pivaloyle
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PNZ :	<i>para</i> -nitrobenzyloxy-carbonyle
ppm :	partie par million
PPTS :	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium

py :	pyridine
q :	quadruplet
quant. :	quantitatif
Rdt :	rendement
Réf. :	référence
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
s :	singulet
S _N :	substitution nucléophile
t :	triplet
T :	température
TA :	Température Ambiante
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
TCA :	2,2,2-trichloroacétyle
TCAA :	anhydride trichloroacétique
TCP :	tétrachlorophtaloyle
TES :	triéthylsilyle
Tf :	triflate
TFA :	acide trifluoroacétique ou 2,2,2-trifluoroacétyle
TFAA :	anhydride trifluoroacétique
TFDO :	méthyl(trifluorométhyl)dioxirane
THF :	tétrahydrofurane
TIPST :	triisopropylsilanethiol
TM :	tamis moléculaire
TMS :	triméthylsilyle
TOCSY :	<i>Total Correlation Spectroscopy</i>
TOF :	<i>Time Of Flight mass spectrometry</i>
Tol :	tolyle
tr :	temps de résidence
Troc :	trichloroéthoxycarbonyle
Ts :	tosyle

TTBP :	2,4,6-tri- <i>tert</i> -butylpyrimidine
UDP :	uridine diphosphate
UPLC :	chromatographie liquide ultra performance (<i>Ultra Performance Liquid Chromatography</i>)
Z :	benzyloxycarbone
δ :	déplacement chimique
μw :	micro-ondes

Introduction Générale

La chimie à travers la synthèse organique est encore à notre époque un acteur majeur dans la mise au point de nouveaux produits industriels et technologiques. Les réussites de demain se feront par la construction du développement durable vers lequel s'orientent de plus en plus les politiques de nos sociétés occidentales. Il est aujourd'hui particulièrement primordial de développer une agriculture plus propre et plus respectueuse de l'environnement en favorisant les interactions biologiques bénéfiques présentes dans la rhizosphère. Les symbioses bactérie-légumineuse (nodulation) et champignon-plante (mycorhization) présentent un intérêt agrobiologique et écologique majeur, car elles permettent aux plantes de croître naturellement sur un sol aride et peu fertile. L'établissement de ces associations entre un végétal et un microorganisme résulte d'un dialogue préliminaire entre les deux espèces au moyen de différents signaux chimiques. Si les événements moléculaires initiateurs de la symbiose rhizobiacées-légumineuses ont bien été identifiés (découvertes fondamentales ayant conduit à une valorisation récente), la découverte des facteurs nécessaires à la mise en place des symbioses mycorhiziennes, au potentiel agro-économique bien plus large, est très récente. Ces substances appelés "facteurs Myc" sont des glycoconjugués possédant un oligosaccharide dérivé de la chitine comportant des unités *N*-acétyl-D-glucosamine reliées entre elles par des liaisons glycosidiques β -1,4. Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles méthodes non toxiques et peu polluantes pour la construction de ce type de molécules bioactives. Dans un premier temps, nous présenterons les résultats obtenus lors de l'étude de l'ouverture oxydante du motif acétal de 4,6-*O*-benzylidène (groupement protecteur fréquemment employé en glycochimie) par le diméthylidioxirane. Nous présenterons ensuite nos travaux concernant l'utilisation du triflate de fer (III) comme nouveau promoteur de glycosylation lors de l'étude de l'activation de donneurs simples. Enfin, nous verrons l'utilité particulière de l'une de ces méthodes pour la première synthèse totale d'un des facteurs Myc identifié comme étant le plus abondant et bioactif.

Chapitre 1 : Ouverture régiosélective de 4,6-*O*-benzylidènes de glycopyranosides par le diméthylidioxirane

Dans les stratégies de synthèse totale d'oligosaccharides, l'assemblage des monomères est réalisé par la formation stéréosélective de liaisons glycosidiques. Les réactions de glycosylation font intervenir un donneur de glycosyle (motif possédant un groupe partant ou activable sur le carbone anomérique) ainsi qu'un accepteur de glycosyle (nucléophile possédant au moins une fonction alcool). Nous reviendrons plus en détail sur cette réaction dans le chapitre 2.

Les sucres contiennent plusieurs fonctions hydroxyles avec des réactivités chimiques similaires. Il est souvent difficile d'effectuer des réactions permettant de différencier ces fonctions chimiques, notamment les fonctions alcools secondaires.

Durant ces dernières années, notre groupe s'est intéressé au développement de nouvelles méthodes pour la protection régiosélective de sucres afin de rendre les synthèses d'oligosaccharides plus efficaces.¹

Les stratégies d'isolement utilisées pour la synthèse d'accepteurs nécessitent fréquemment l'interconversion de groupements fonctionnels comme les *O*-acétals. Ce chapitre résume la mise en place d'une nouvelle méthodologie permettant l'ouverture régiosélective d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène par le diméthylidioxirane.

I. Les acétals de 4,6-*O*-benzylidène en glycochimie

I.A. Introduction

La condensation d'aldéhydes et de cétones avec des polyols est une des réactions les plus anciennes de la chimie organique² illustrée notamment par les travaux pionniers sur les sucres d'Emil Fischer à la fin du XIX^e siècle.³ Les nombreux avantages des acétals en font aujourd'hui un des groupements protecteurs les plus utilisés. En effet, les réactifs sont facilement accessibles pour un coût peu élevé, les protocoles expérimentaux sont simples et

¹ (a) Grenouillat, N.; Vauzeilles, B.; Bono, J.-J.; Samain, E.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4644-4646. (b) Zameo, S.; Vauzeilles, B.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 965-969. (c) Malapelle, A.; Abdallah, Z.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6016-6020.

² *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Hanessian, S.; Ed.; Marcel Dekker, Inc.: New York, **1997**; pp 3-14.

³ Fisher, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1145-1167.

permettent d'obtenir les produits protégés avec des rendements élevés. Ces produits sont compatibles avec une large variété de réactifs lors des étapes de fonctionnalisation de la molécule. Enfin, les étapes de déprotection sont réalisées sans difficulté avec de bons rendements.

La préparation d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène de glycopyranosides a largement été étudiée.⁴ Une des méthodes les plus utilisées est la condensation de l' α,α -diméthoxytoluène en catalyse acide avec le sucre dans l'acétonitrile ou le DMF.⁵ L'utilisation de conditions thermodynamiques permet un contrôle parfait du centre stéréogénique créé, seul le 1,3-dioxane possédant le groupement phényle en position équatoriale est obtenu (Schéma 1).

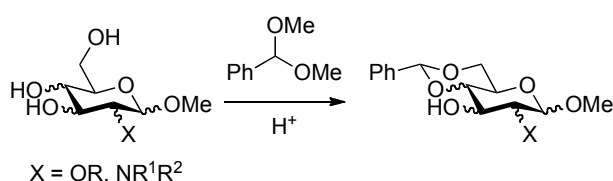


Schéma 1

Un des intérêts majeurs de ce groupement protecteur est le fait qu'il possède sa propre réactivité en tant que groupement fonctionnel. Durant ces dernières années, plusieurs réactions ont été développées afin d'effectuer l'ouverture d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène permettant ainsi de libérer, soit l'alcool en position 4, soit l'alcool en position 6 (Schéma 2).

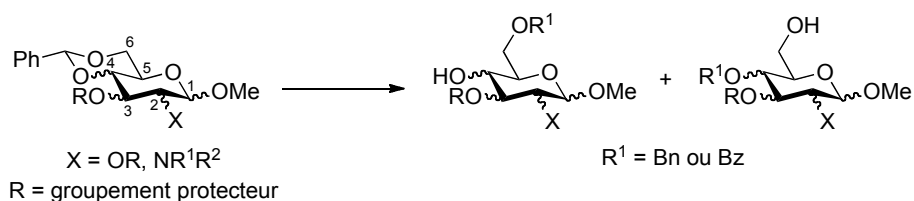


Schéma 2

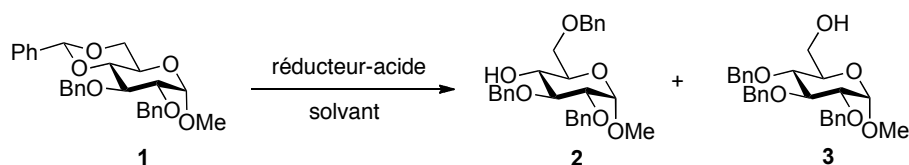
⁴ *Protecting Groups*, 3rd ed.; Kocienski, P. J.; Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2005** et références citées.

⁵ (a) Evans, M. E. *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 473-475. (b) Hall, D. M. *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, 158-160.

I.B. Ouverture réductrice d'acétals de 4,6-O-benzylidène

I.B.1. Généralités

Les réactions d'ouverture réductrice des acétals, et notamment du 4,6-O-benzylidène sur des glycopyranosides, sont très largement décrites dans la littérature.^{4,6,7} Elles nécessitent un acide de Lewis ou de Brønsted et un agent réducteur. La régiosélectivité de l'ouverture dépend de la nature des réactifs (réducteur et acide) et du solvant utilisé. Il existe de nombreux couples réducteur-acide employés en chimie des sucres. Les principaux sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 1). Afin de pouvoir mieux les comparer, les rendements obtenus sur un composé modèle ont été rassemblés.



Entrée	Réducteur-Acide (éq.)	T°C	Temps	Solvant	Rdt 2 (%)	Rdt 3 (%)	Réf.
1	BH₃•NMe₃-AlCl₃ (6 / 6)	TA	-	THF	71		8
2	NaBH₃CN-HCl (12,5 / ?)	TA	5 min	THF	81		9
3	Et₃SiH-TFA (5 / 5)	0°C-TA	2-4 h	CH ₂ Cl ₂	81		10
4	Me₂EtSiH-Cu(OTf)₂ (2 / 0,01)	TA	0,5 h	MeCN	84		11
5	BH₃•NMe₃-AlCl₃ (5 / 5)	TA	-	Toluène		50	8
6	DIBAL-H (5)	-30°C	21 h	CH ₂ Cl ₂	4	88	12
7	LiAlH₄-AlCl₃ (4,75 / 4,06)	Reflux	2 h	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O		94	13
8	BH₃•THF-Cu(OTf)₂ (5 / 0,05)	TA	2,5 h	THF		95	11

Tableau 1

⁶ Garegg, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 845-858.

⁷ Tanaka, N.; Ogawa, I.; Yoshigase, S.; Nokami, J. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2675-2679.

⁸ Ek, M.; Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 305-311.

⁹ Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Wallin, S. *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97-101.

¹⁰ DeNinno, M. P.; Etienne, J. B.; Duplantier, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 669-672.

¹¹ Shie, C.-R.; Tzeng, Z.-H.; Kulkarni, S. S.; Uang, B.-J.; Hsu, C.-Y.; Hung, S.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1665-1668.

¹² Mikami, T.; Asano, H.; Mitsunobu, O. *Chem. Lett.* **1987**, 2033-2036.

¹³ Lipták, A.; Jodál, I.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 1-11.

Les principaux inconvénients de certaines de ces méthodes sont l'incompatibilité avec d'autres groupements protecteurs présents sur la molécule comme les dérivés silylés, l'utilisation de conditions strictement anhydres ainsi que la présence d'un excès d'acide pouvant conduire à l'hydrolyse de l'acétal. Les aspects mécanistiques ont fait l'objet de plusieurs études afin de rationaliser les régiosélectivités obtenues.

I.B.2. Études mécanistiques

Les couples $\text{NaBH}_3\text{CN-HCl}$ et $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ ont souvent été pris comme exemples afin d'expliquer la régiosélectivité de l'ouverture (Schéma 3).

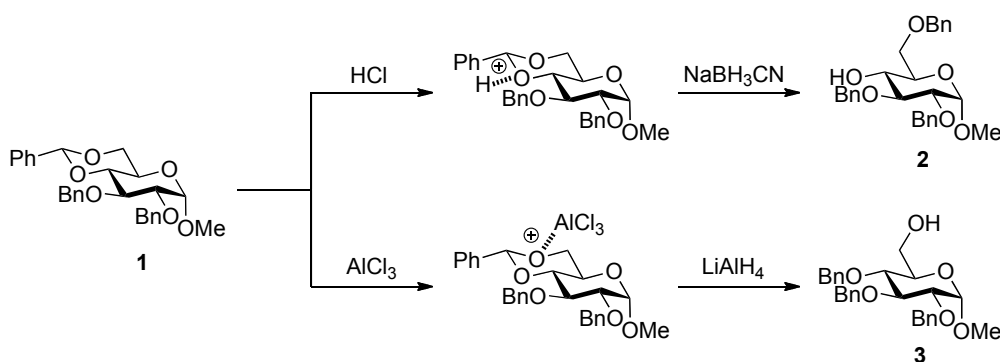


Schéma 3

Il est fréquemment admis qu'un acide protique se coordine préférentiellement sur l'oxygène de la position 4 alors qu'un acide de Lewis relativement encombré se coordine sur l'oxygène de la position 6 plus accessible.² Des études récentes ont montré que cette explication simple de la régiosélectivité de l'ouverture est en partie inexacte.

Le groupe de Hung a mis en évidence qu'un même acide de Lewis est capable de conduire exclusivement à l'un ou l'autre des isomères en faisant varier le donneur d'hydrure utilisé (Tableau 1, entrée 4 et 8). Le mécanisme ferait intervenir deux paires ioniques en équilibre *via* le composé 1 (Schéma 4).

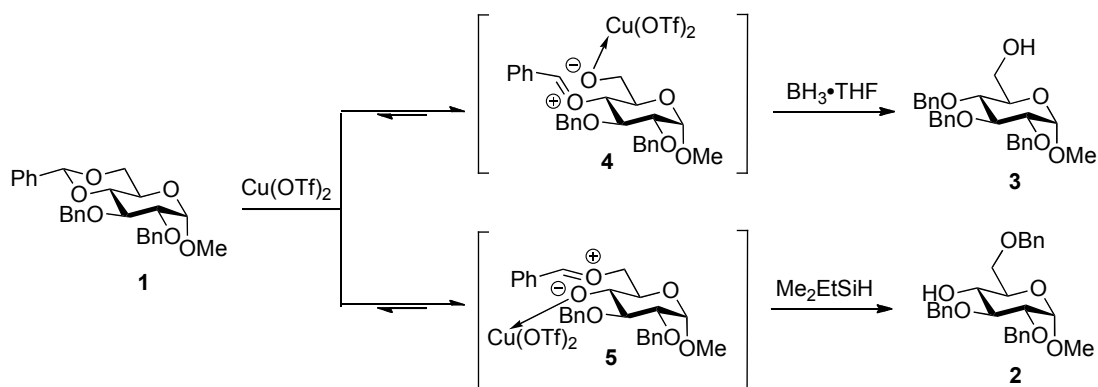


Schéma 4

Selon les auteurs, le triflate de cuivre se coordonnerait en premier avec l'atome d'oxygène en position 6, plus nucléophile, pour former l'espèce zwitterionique **4** réduite par le borane.

Le triéthylsilane est quant à lui trop encombré et non suffisamment réactif pour réduire cet intermédiaire **4**. Un équilibre se ferait alors entre celui-ci et l'espèce **5** où le site électrophile est accessible au silane. Il est à noter qu'une très faible quantité d'acide de Lewis suffit pour effectuer l'ouverture ce qui rend cette méthode particulièrement intéressante dans le cas de composés sensibles aux conditions classiques.

Plus récemment, l'équipe d'Ellervik a réalisé une étude isotopique complète afin d'évaluer la régio et stéréosélectivité de cette réaction.¹⁴ Ils sont arrivés à la conclusion que trois voies mécanistiques différentes pouvaient avoir lieu en fonction de la nature du réducteur et du solvant utilisé (Schéma 5).

¹⁴ Johansson, R.; Ohlin, M.; Ellervik, U. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8003-8011.

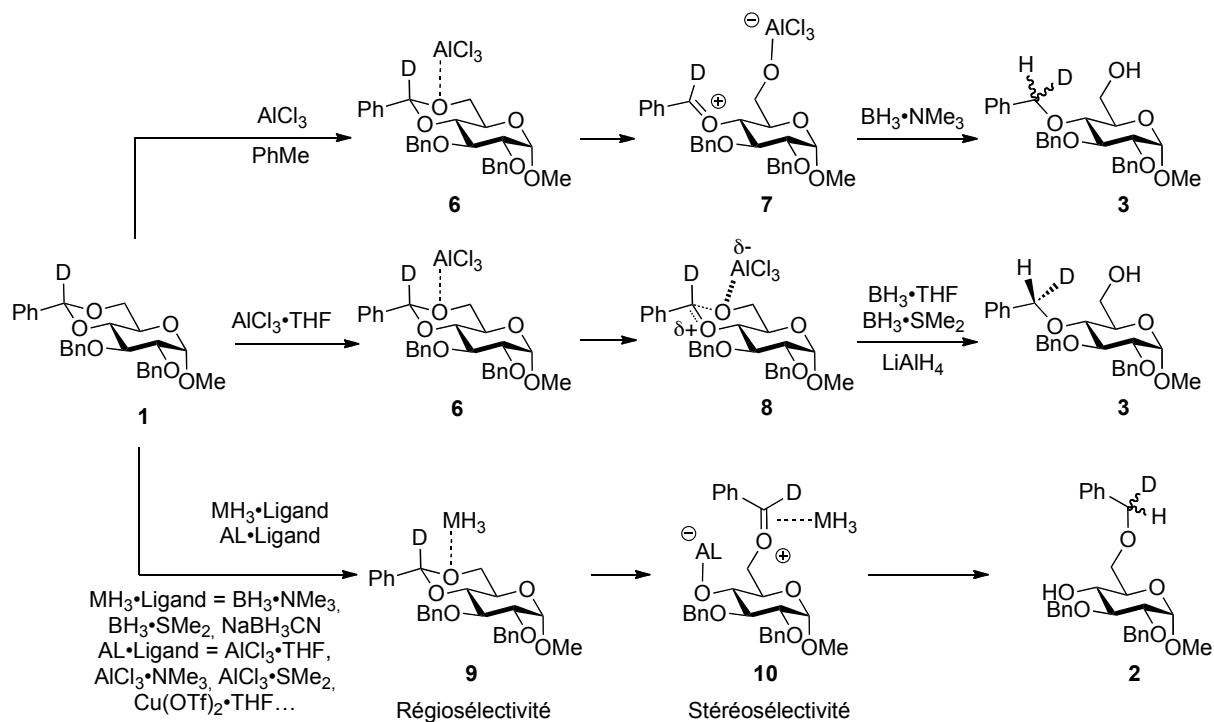


Schéma 5

Dans un solvant non polaire comme le toluène, l'acétal est activé par un acide de Lewis très puissant car sans ligand. Le complexe initial **6** se transforme immédiatement en oxacarbenium **7** réduit par le borane avec une faible stéréosélectivité. Dans le THF, l'acide de Lewis est plus doux. Il en résulte la formation d'une paire ionique intime **8** réduite stéréosélectivement par le borane ou l'alane. Ces deux mécanismes conduisent au même régioisomère **3**.

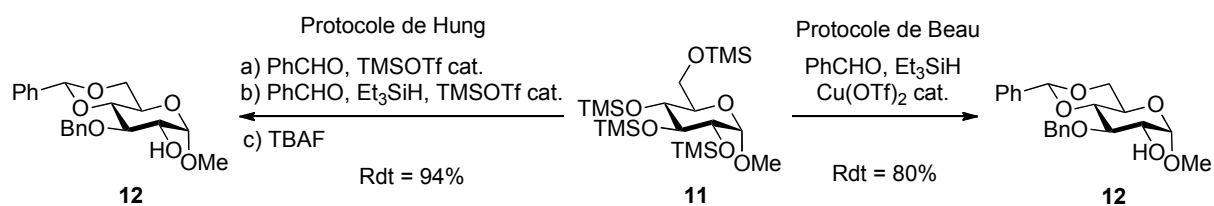
Si l'agent réducteur est le meilleur acide de Lewis présent dans le milieu réactionnel, c'est lui qui se coordine en premier sur l'acétal afin de conduire au complexe initial **9**. Cet intermédiaire évolue rapidement en oxacarbenium **10** réduit par le borane avec une faible stéréosélectivité. Ce mécanisme s'applique également au couple $\text{NaBH}_3\text{CN-HCl}$ puisque dans ces conditions l'agent réducteur formé *in situ* est BH_2CN dont la réactivité est analogue à BH_3 .¹⁵ De plus, il est raisonnable de penser que les réactions avec les silanes peuvent procéder aussi *via* ce mécanisme compte tenu du caractère très oxophile de l'atome de silicium.

En outre, cette étude a permis de montrer que l'étape de formation du complexe initial entre l'acétal et, soit l'acide de Lewis utilisé en tant que tel, soit l'agent réducteur, oriente la régiosélectivité de l'ouverture.

¹⁵ Lane, C. F. *Aldrichim. Acta* **1975**, 8, 3-10.

I.B.3. Les protocoles monotopes

De nos jours, les processus synthétiques envisagés doivent prendre en compte non seulement les problèmes cruciaux de chimio-, régio- et stéréo-sélectivité, mais aussi les aspects économiques et écologiques. Le développement de nouvelles voies de synthèse rapides, efficaces, peu coûteuses et non polluantes est aujourd'hui un des principaux enjeux des chimistes. Les protocoles monotopes récemment développés pour la protection sélective des fonctions hydroxyle de glucopyranosides ont permis d'accéder aux produits désirés en minimisant la production de déchets. En effet, ils font appel à des procédés de catalyse tandem combinés avec d'autres réactions sans recours à des purifications intermédiaires. Simultanément, le groupe de Hung¹⁶ et le nôtre¹⁷ ont montré que l'utilisation de D-glucopyranoside per-*O*-silylé en conditions d'alkylation réductrice permet de protéger simultanément les positions 3,4 et 6 (Schéma 6).



Conditions réactionnelles : (protocole de Hung)¹⁶ a) PhCHO (1,05 éq.), TMSOTf (15 mol%), CH₂Cl₂, 2 h, -86°C ; b) PhCHO (1,2 éq.), Et₃SiH (1,1 éq.), TMSOTf (7,5 mol%), 5 h, -86°C ; c) TBAF (2 éq.), 15 h, TA ; (protocole de Beau)¹⁷ PhCHO (3 éq.), Et₃SiH (1,1 éq.), Cu(OTf)₂ (1 mol%), CH₂Cl₂/MeCN (4:1), 10 min, 0°C, c = 0,5 M à sec.

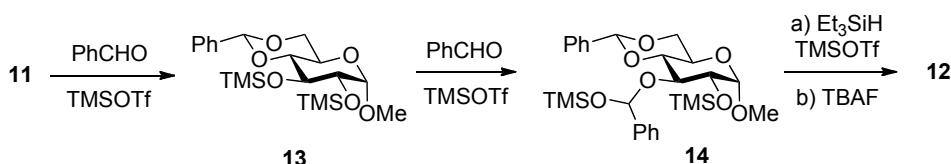
Schéma 6

Le sucre persilylé **11** a été choisi pour son excellente solubilité dans un solvant organique et pour sa meilleure réactivité.¹⁸ Dans les conditions de Hung, le benzaldéhyde est activé grâce à l'acide de Lewis présent dans le milieu autorisant ainsi la formation de l'acétal de benzylidène en position 4 et 6. La formation de l'éther benzylique sélectivement en position 3 a été envisagée par Hung comme étant le résultat d'une meilleure nucléophilie de cet alcool vis-à-vis du benzaldéhyde activé (Schéma 7).

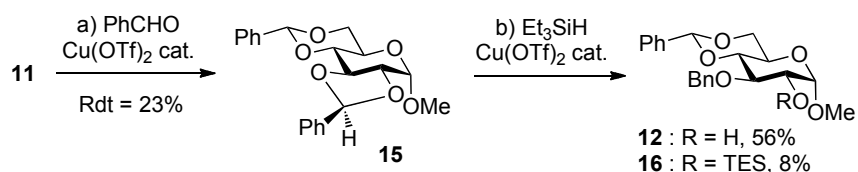
¹⁶ (a) Wang, C.-C.; Lee, J.-C.; Luo, S.-Y.; Kulkarni, S. S.; Huang, Y.-W.; Lee, C.-C.; Chang, K.-L.; Hung, S.-C. *Nature* **2007**, *446*, 896-899. (b) Wang, C.-C.; Kulkarni, S. S.; Lee, J.-C.; Luo, S.-Y.; Hung, S.-C. *Nature Protocols* **2008**, *3*, 97-113.

¹⁷ Français, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662-8665.

¹⁸ *Advanced Organic Chemistry*; Smith, M. B.; March, J. Ed.; Wiley. **2007**.



L'intermédiaire **13** donnerait lieu à la formation d'un héli-acétal silylé **14** réduit par le silane. L'alcool en position 2 serait ensuite déprotégé par le TBAF. Le protocole de Beau montre d'une part que l'addition séquentielle des réactifs n'est pas nécessaire et d'autre part que le produit **12** est obtenu sans l'utilisation de fluorure. Il est aussi important de noter que le triflate de cuivre (II) est un catalyseur très puissant dans ce type de protocole puisqu'une charge catalytique de seulement 1 mol% est suffisante ce qui est peu fréquent en glycochimie. Afin d'étudier la régiosélectivité de la formation de l'éther de benzyle, le D-glucopyranoside persilylé **11** a été mis en réaction sans réducteur (Schéma 8).

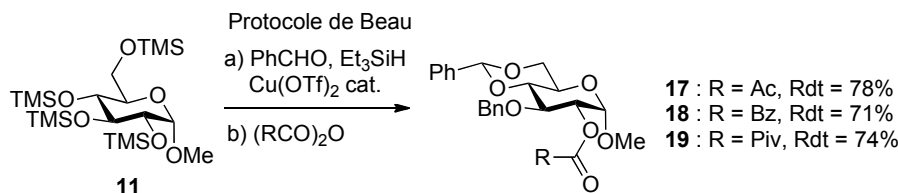


Conditions réactionnelles : a) PhCHO (3 éq.), Cu(OTf)₂ (1 mol%), CH₂Cl₂/MeCN (4:1), 30 min, 0°C ; b) Et₃SiH (1,1 éq.), Cu(OTf)₂ (1 mol%), CH₂Cl₂/MeCN (4:1), 30 min, TA, c = 0,5 à sec.

Dans ces conditions, le diacétal **15** a été isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère sélectivement ouvert par le triéthylsilane en présence de l'acide de Lewis. L'alcool libéré peut être silylé dans ces conditions ce qui explique la formation du produit **16**. La plus grande nucléophile de l'atome d'oxygène de la position 3 pourrait expliquer la formation sélective de l'éther de benzyle comme le stipule Hung.¹⁶ Néanmoins, d'autres expériences menées sur l'anomère β de l'acétal **11** ont montré que cette sélectivité était aussi influencée par la configuration du centre anomérique. En effet, un mélange des deux isomères possibles est obtenu en faisant varier la partie aglycone du sucre.¹⁹ Le mécanisme proposé par Hung n'est pas totalement exclu, mais représente vraisemblablement une contribution mineure dans la sélectivité de la réaction.

¹⁹ Français, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Résultats non publiés.*

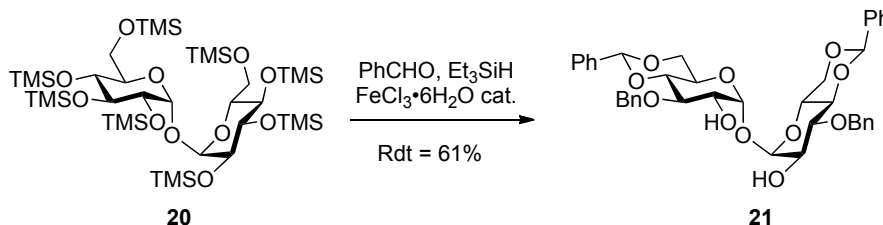
L'extension de ces protocoles monotopes à d'autres réactions a été étudiée. Il est possible de faire réagir la fonction alcool en position 2 avec des anhydrides afin de la protéger orthogonalement (Schéma 9).



Conditions réactionnelles : a) PhCHO (3 équ.), Et₃SiH (1,1 équ.), Cu(OTf)₂ (1 mol%), CH₂Cl₂/MeCN (4:1), 10 min, 0°C, c = 0,5 M à sec. b) (RCO)₂O (3-4 équ.), CH₂Cl₂, TA ou reflux, 1 à 24 h.

Schéma 9

L'acétal de 4,6-*O*-benzylidène peut être mis à réagir avec l'un des couples réducteur-acide précédemment détaillé. D'autres aldéhydes ont aussi été utilisés afin de faire varier les substituants sur le noyau aromatique.¹⁶ Enfin, ces protocoles sont applicables pour la protection de saccharides plus sophistiqués (Schéma 10).²⁰



Conditions réactionnelles : PhCHO (6 équ.), Et₃SiH (2,2 équ.), FeCl₃·6H₂O (5 mol%), CH₂Cl₂/MeCN (4:1), 3 h, 0°C à TA.

Schéma 10

Le triflate de cuivre (II) peut être remplacé par du chlorure de fer (III) hexahydraté ; les sels de fer ayant l'avantage d'être très stables, non toxiques et peu chers. De plus, ce système catalytique n'est pas sensible à l'air et permet plus facilement d'effectuer la réaction sur de plus grandes échelles. L' α,α -D-tréhalose per-*O*-silylé **20** a été protégé régiosélectivement selon une séquence réactionnelle similaire où seules la nature et la charge catalytique de

²⁰ Bourdreux, Y.; Lemétais, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2146-2148.

l'acide de Lewis ont été modifiées. Le produit symétrique **21** a été isolé avec un rendement correct et un contrôle parfait de la réaction d'éthérification réductrice.

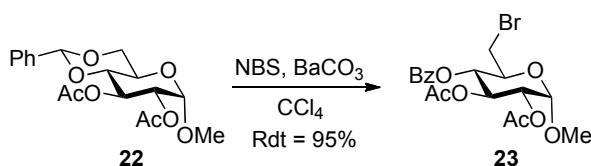
I.B.4. Conclusion

Les ouvertures réductrices d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène sont un formidable outil pour la synthèse de sucres possédant une fonction alcool libre pouvant ensuite être fonctionnalisée ou engagée dans des réactions de glycosylation pour l'élaboration d'oligosaccharides. La régiosélectivité dépend du couple réducteur-acide et du solvant. La mise au point de protocoles monotopes réduit considérablement le temps nécessaire à l'élaboration de sucres protégés régiosélectivement en minimisant l'impact sur l'environnement. Néanmoins, les étapes finales de déprotection réalisées la plupart du temps par hydrogénation catalytique peuvent poser problèmes en particulier sur des produits hautement fonctionnalisés.

I.C. Ouverture oxydante d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène

I.C.1. La réaction d'Hanessian-Hullar

L'ouverture d'acétals de benzylidène par le NBS a été décrite pour la première fois par Marvell dans les années 50.²¹ Indépendamment, les groupes de Hanessian²² et de Hullar²³ ont développé cette réaction aux sucres protégés par ce groupement protecteur. De façon majoritaire, la fragmentation conduit aux produits possédant un benzoate en position 4 et un brome en position 6 (Schéma 11).²⁴



Conditions réactionnelles : NBS (1,1 éq.), BaCO₃ (excès), CCl₄, 2 h, reflux.

Schéma 11

²¹ Marvell, E. N.; Joncich, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 973-975.

²² (a) Hanessian, S. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 86-88. (b) Hanessian, S.; Plessas, N. R. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1035-1044, 1045-1052, 1053-1058.

²³ Failla, D. L.; Hullar, T. L.; Siskin, S. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 716-717.

²⁴ Baer, H. H.; Hanna, H. R. *Carbohydr. Res.* **1982**, 102, 169-183.

Dans ces conditions, l'acétal **22** est ouvert régiosélectivement et chimiosélectivement par le NBS afin de conduire au produit **23** qui possède un fort intérêt synthétique entre autres dans l'élaboration de sucres désoxygénés. Après bromation radicalaire de l'acétal, le départ de l'halogène est assisté par l'atome d'oxygène en position 6 afin de conduire à la formation de l'oxacarbénium **24** réagissant ensuite avec l'ion bromure libéré dans le milieu (Schéma 12).²⁵

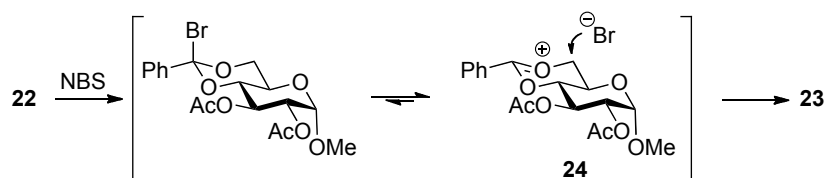
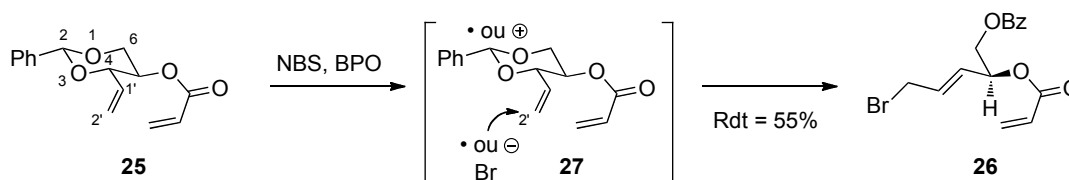


Schéma 12

À l'origine, deux principaux mécanismes avaient été proposés pour la formation du produit **23**. Après formation d'un radical benzylidène, la fragmentation pouvait être radicalaire ou ionique.

L'équipe de McNulty a appliqué la réaction à des acétals judicieusement choisis afin de clarifier le mécanisme de la réaction.²⁶ L'oléfine substituée par un groupement acryloyle **25** a été mise à réagir dans des conditions optimisées de la réaction de Hanessian-Hular (Schéma 13).



Conditions réactionnelles : NBS (1,2 éq.), BPO (0,05 éq.), PhCl, 3 h, 70°C.

Schéma 13

L'utilisation du peroxyde de benzoyle (BPO) en tant qu'initiateur radicalaire a pour but d'améliorer l'efficacité de la formation du radical initial en position benzylique 2. La régiosélectivité de l'ouverture est ici inversée car l'introduction du substituant allylique a modifié l'environnement électronique de l'acétal **25**. L'obtention exclusive du produit **26** peut

²⁵ Dang, H.-S.; Roberts, B. P.; Sekhon, J.; Smits, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1330-1341.

²⁶ McNulty, J.; Wilson, J.; Rochon, A. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 563-565.

s'expliquer par l'addition d'un radical brome ou d'un anion bromure sur l'atome de carbone en position 2' d'un intermédiaire de type radical benzylique ou oxcarbénium **27** selon un mécanisme de type S_N2' . La formation du radical **28** provenant de la fragmentation spontanée de l'acétal est en revanche exclue. Si un tel radical se formait, il devrait subir une cyclisation *6-endo-trig* donnant **29** en plus de la formation du produit **26** (Schéma 14).

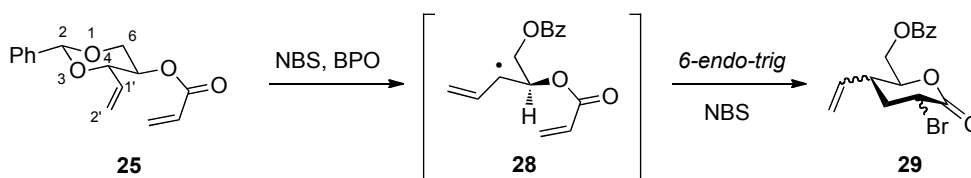


Schéma 14

Après réaction, aucune trace du produit cyclisé **29** n'a été détectée. Les sous-produits de la réaction sont liés à l'hydrolyse du produit bromé **26**. L'acétal **25** n'ayant pas réagi a quant à lui été récupéré avec un rendement de 25 %. Comme ces résultats ne permettaient pas de définir clairement la nature chimique de l'espèce intermédiaire **27**, l'étude a été poursuivie avec l'acétal **30** possédant un groupement électroattracteur sur la partie allylique (Schéma 15).

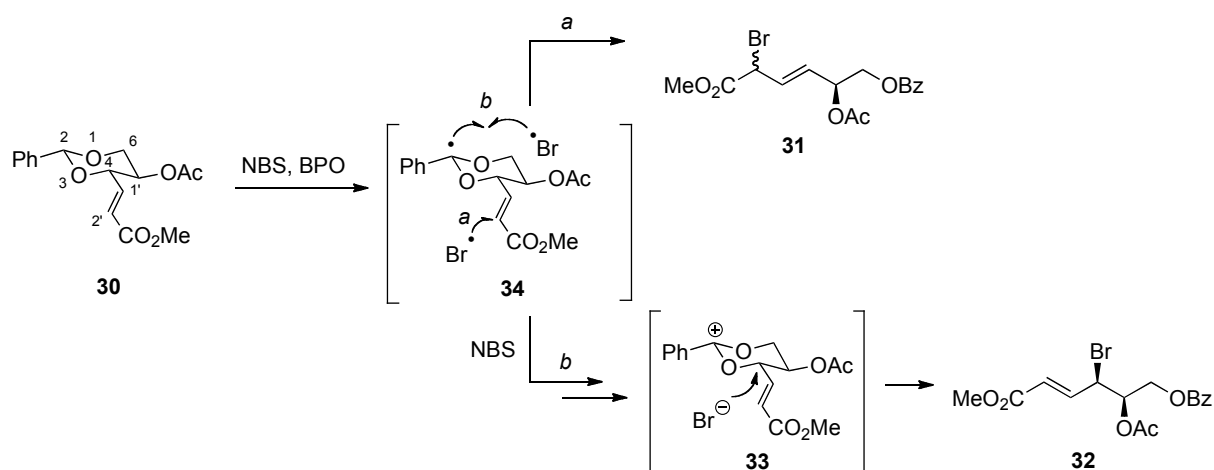


Schéma 15

Deux produits différents peuvent être obtenus selon le type de mécanisme. Si l'addition du brome est radicalaire, le benzoate **31** serait un mélange de diastéréoisomères provenant de l'attaque de l'halogène sur la position 2' comme précédemment. Au contraire, si la bromation benzylique est la réaction la plus rapide, la formation de l'oxcarbénium **33** conduirait à

l'attaque de celui-ci par l'anion bromure selon un mécanisme de type S_N2 directement sur l'atome de carbone en position 4. Le seul produit formé en accord avec cette hypothèse serait donc le produit *syn* **32**. La fragmentation de l'acétal de benzylidène **30** dans les conditions réactionnelles a conduit à la formation exclusive du composé bromé **32** sous la forme d'un seul isomère. Ce résultat montre clairement que la vitesse de formation du bromure benzylique **33** est supérieure à la fragmentation radicalaire de l'acétal de benzylidène **34** (voie *a*). L'inversion de configuration de l'atome de carbone en position 4 est la preuve d'une réaction d'ouverture par l'ion bromure selon une substitution nucléophile d'ordre 2.

Par ailleurs, d'autres études ont montré que l'utilisation de conditions strictement radicalaires entraînait la perte de la régiosélectivité observée avec le NBS (Schéma 16).²⁷

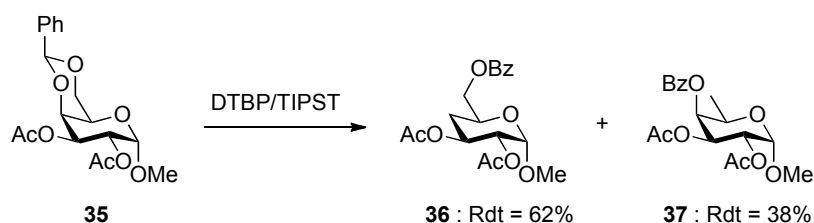


Schéma 16

L'acétal de 4,6-*O*-benzylidène du galactopyranoside **35** a été mis en réaction avec le couple di-*tert*-butylperoxide (DTBP) / triisopropylsilanethiol (TIPST) ce qui a conduit à la formation des deux sucres désoxygénés **36** et **37** avec une très faible régiosélectivité. Le passage par des espèces chargées est donc nécessaire pour l'obtention d'un seul dérivé bromé lors de cette réaction.

En outre, le mécanisme de la réaction de Hanessian-Hular procède *via* la recombinaison d'une paire ionique selon un déplacement 1,3 formel *antarafacial* d'un atome de brome.

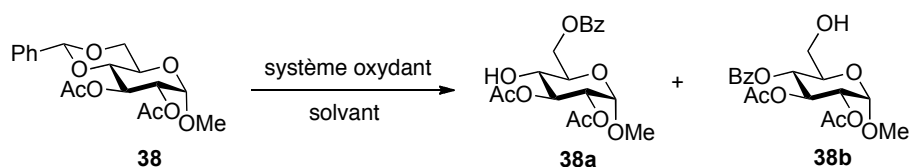
I.C.2. Les ouvertures oxydantes

I.C.2.a. Acétals de 4,6-*O*-benzylidène

L'ouverture d'acétals de benzylidène en conditions oxydantes est beaucoup moins employée car la plupart des méthodes nécessitent l'utilisation de réactifs moins doux, plus polluants et offrent des régiosélectivités modérées. Les principaux agents étudiés sur des substrats non

²⁷ Crich, D.; Yao, Q.; Bowers, A.A. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1748-1752 et références citées.

glycosidiques sont Pd(OAc)₂/t-BuOOH,²⁸ PDC/t-BuOOH,²⁹ chlorochromate de 2,2'-bipyridinium,³⁰ NaBO₃,³¹ et récemment RuCl₃•3H₂O/NaIO₄.³² Les principales méthodes évaluées sur les sucres sont rassemblées dans le tableau suivant (Tableau 2) en utilisant comme substrat modèle le D-glucopyranoside **38**.



Entrée	Système oxydant (éq.)	T°C	Temps	Solvant	Rdt (%)	Ratio 38a:38b	Réf.
1	Co(OAc)₂ / NHPI / O₂ / m-CPBA (0,005 / 0,1 / ? / 0,05)	TA	15 h	AcOEt	66	55:45	33
2	NaBrO₃ / Na₂S₂O₄ (3 / 2,9)	TA	-	AcOEt-H ₂ O	88	35:65	34
3	KBrO₃ / Na₂S₂O₄ (6 / 6)	TA	0,5 h	AcOEt-H ₂ O	90	23:77	35
4	Ozone (60)	TA	1,5 h	AcOH	-	85:15	36
5	CuCl₂ / t-BuOOH (0,1 / 6)	50	15 h	Benzène	81	67:33	37

Tableau 2

Les systèmes oxydants présentés peuvent être classés en deux grandes catégories selon la nature de l'intermédiaire réactionnel formé au cours du processus. Les sels utilisés dans les entrées 2 et 3 permettent de générer *in situ* l'acide hypobromeux HOBr³⁸ capable de réagir avec l'acétal dans des conditions plus douces qu'avec NBS et dans un solvant moins toxique. Le mécanisme de la fragmentation est identique à celui de la réaction de Hanessian-Hullar et permet d'obtenir majoritairement le benzoate secondaire **38b** grâce à l'addition de l'eau sur le

²⁸ (a) Wiegerinck, P. H. G.; Fluks, L.; Hammink, J. B.; Mulders, S. J. E.; de Groot, F. M. H.; van Rozendaal, H. L. M.; Scheeren, H. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7092-7100. (b) Ziegler, F. E.; Tung, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6530-6537.

²⁹ Chidambaram, N.; Bhat, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5013-5015.

³⁰ Luzzio, F. A.; Bobb, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1733-1736.

³¹ Bhat, S.; Ramesh, A. R.; Chandrasekaran, S. *Synlett* **1995**, 329-330.

³² Ponminor Senthil, K.; Amit, B.; Sundarababu, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 804-807.

³³ (a) Chen, Y.; Wang, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4955-4958. (b) Karimi, B.; Rajabi, J. *Synthesis* **2003**, 2373-2377.

³⁴ Adinolfi, M.; Barone, G.; Guariniello, L.; Iadonisi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8439-8441.

³⁵ Senthilkumar, P. M.; Aravind, A.; Baskaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1175-1178.

³⁶ Deslongchamps, P.; Moreau, C.; Frehel, D.; Chenevert, R. *Can. J. Chem.* **1975**, *73*, 1204-1211.

³⁷ Sato, K.; Igarashi, T.; Yanagisawa, Y.; Kawauchi, N.; Hashimoto, H.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1988**, 1699-1702.

³⁸ Kikuchi, D.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6023-6026.

bromure benzylique intermédiaire. Le couple NBS/H₂O a d'ailleurs déjà fait l'objet d'une étude.³⁹ Dans les autres systèmes, l'isomère majoritairement formé est le benzoate primaire **38a**. L'acétal est dans un premier temps oxydé par un peroxyde avec l'aide d'un catalyseur (entrée 5), par un peroxyde formé *in situ* en conditions aérobies (entrée 1) ou par l'ozone (entrée 4).

L'intermédiaire supposé est l'hémiorthoester **39** même si son existence n'a jamais pu être prouvée (Schéma 17).

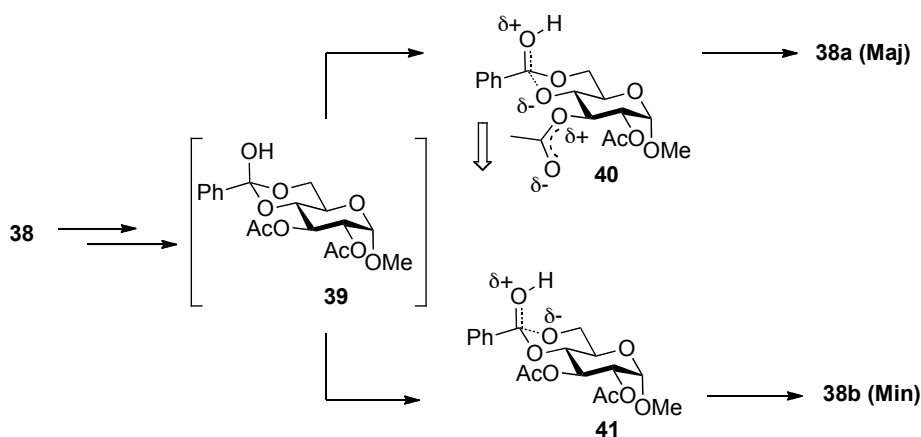


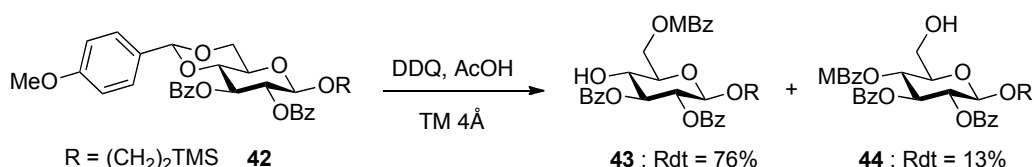
Schéma 17

Aucune étude mécanistique n'a été menée à notre connaissance, néanmoins, la régiosélectivité inverse peut s'expliquer par la formation des paires ioniques **40** et **41**. Le groupement acétate présent sur la position 3 du sucre stabiliserait le développement de charges sur l'atome d'oxygène en position 4. Tout comme dans la réaction de Hanessian-Hullar, nous pouvons supposer que la formation d'intermédiaires chargés serait un facteur important dans le contrôle de l'ouverture, au contraire, un mécanisme de fragmentation radicalaire entraînerait la perte de ce contrôle. Ainsi, les différents degrés de régiosélectivité peuvent s'expliquer par la nature et la taille de l'agent oxydant influençant le mécanisme de l'ouverture. Suivant le type d'oxydant, le passage par un mécanisme radicalaire serait plus ou moins favorisé (entrée 1).

³⁹ Binkley, R. W.; Goewey, G. S.; Johnson, J. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 992-996.

I.C.2.b. Acétals de *para*-méthoxybenzylidène

Les ouvertures plus spécifiques d'acétals de *para*-méthoxybenzylidène par la DDQ ont aussi été étudiées sur les sucres.⁴⁰ Un exemple significatif est la fragmentation en conditions aqueuses de l'acétal **42** conduisant aux benzoates désirés avec une régiosélectivité en faveur de l'alcool secondaire **43** (Schéma 18).



Conditions réactionnelles : DDQ (1,5 éq.), AcOH (1,5 éq.), TM non activé, toluène, 2-6 h, 80°C.

Schéma 18

Le mécanisme postulé pour cette réaction ferait intervenir également un hémiorthoester intermédiaire qui proviendrait de l'attaque de l'eau présente dans le tamis moléculaire non activé sur le carbocation benzylique formé par l'action de la DDQ (Schéma 19).

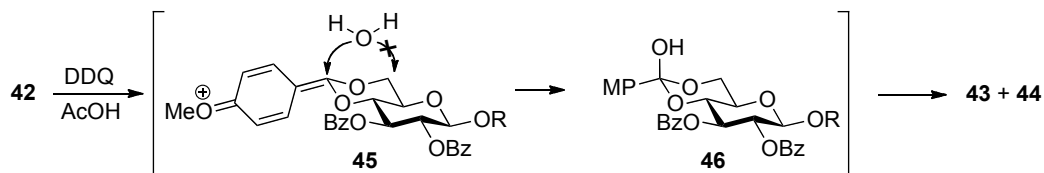


Schéma 19

Le noyau aromatique très riche en électrons défavoriserait ici la formation d'un oxacarbénium analogue à celui de la réaction de Hanessian-Hular. La molécule d'eau s'ajouterait principalement sur l'atome de carbone de l'acétal activé **45** et non sur celui de la position 6. La fragmentation de l'hémiorthoester **46** ferait intervenir la formation d'espèces chargées identiques à celles postulées en série benzylidène.

⁴⁰ (a) Oikaw, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 889-892. (b) Zhang, Z. Y.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2394-2400.

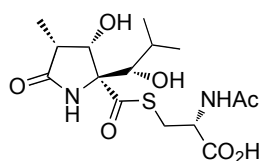
I.C.3. Conclusion

Les ouvertures oxydantes d'acétals de 4,6-O-benzylidène conduisent aux benzoates correspondants avec en général de bons rendements mais sans contrôle parfait de la régiosélectivité. Les méthodes existantes ont été peu appliquées pour la synthèse de glycoconjugués élaborés bien que ce groupement protecteur soit plus labile que les éthers de benzyle. Les principales raisons sont évidemment l'obtention de mélanges mais aussi la toxicité, le manque de compatibilité et de simplicité de la plupart des protocoles expérimentaux. Il apparaît donc intéressant de développer une méthode performante, prenant en compte ces problèmes ainsi que les considérations économiques et écologiques actuelles.

II. Le DMDO dans la synthèse de la (+)-Lactacystine

II.A. Généralités

La (+)-Lactacystine **47** a été isolée à partir d'une souche bactérienne *Streptomyces* sp. OM-6519 par le groupe de Ōmura en 1991.⁴¹ C'est un inhibiteur spécifique du protéasome 20S impliqué dans les phénomènes naturels de dégradation des protéines présentes dans les cellules des bactéries et des mammifères.⁴² Cette propriété biologique intéressante ainsi que la structure particulière de ce produit naturel en ont fait une cible de choix pour les chimistes de synthèse (Figure 1).⁴³



(+)-Lactacystine **47**

Figure 1

⁴¹ Ōmura, S.; Fujimoto, T.; Otaguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113-116.

⁴² Fentanyl, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Science*, **1995**, *268*, 726-731.

⁴³ Hayes, C. J.; Sherlock, A. E.; Green, M. P.; Wilson, C.; Blake, A. J.; Selby, M. D.; Prodger, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2041-2051.

Lors de la synthèse totale de cette substance par le groupe de Hayes, le précurseur Omuralide **48** a été obtenu à partir du benzoate secondaire **49** provenant de la fragmentation de l'acétal de benzylidène **50** (Schéma 20).⁴³

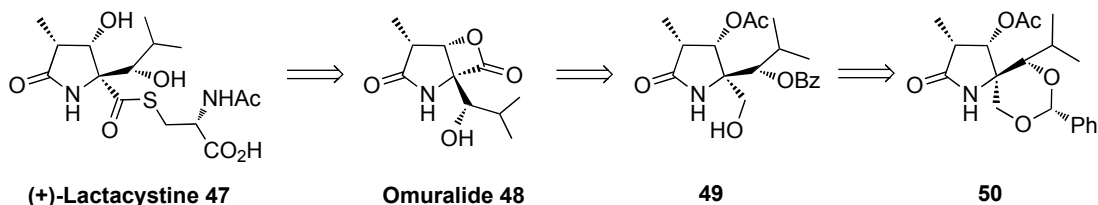


Schéma 20

Lors d'études préliminaires d'époxidation sur l'intermédiaire **51** comportant une fonction alcène, l'acétal de benzylidène a été en partie oxydé par le diméthylidioxirane **52** (DMDO) et a conduit à la formation du seul régioisomère **53** (Schéma 21).

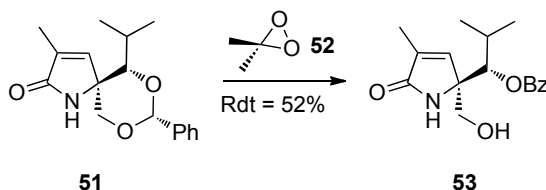


Schéma 21

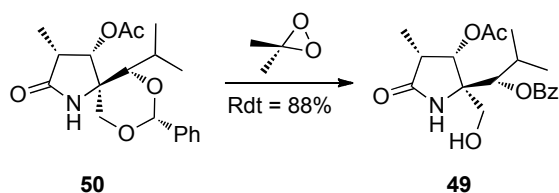
Le DMDO est un puissant agent oxydant possédant un grand nombre d'atouts.⁴⁴ En effet, il est préparé et utilisé en solution dans l'acétone (~ 0,1 M) sans besoin de précautions particulières, hormis le travail sous aspiration compte tenu de sa grande volatilité, et peut être conservé plusieurs jours à -20°C. Son utilisation est en accord avec le concept d'économie d'atomes⁴⁵ car le seul sous-produit formé est l'acétone facilement éliminée, peu toxique et peu polluante. Les conditions réactionnelles sont neutres et non-nucléophiles ce qui facilite l'isolement des produits notamment dans le cas d'intermédiaires instables.⁴⁶

Intrigués par leur observation, les auteurs ont donc décidé d'étudier davantage cette ouverture oxydante et ont optimisé les conditions réactionnelles afin de l'inclure dans leur stratégie de synthèse (Schéma 22).

⁴⁴ Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O.; *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205-211.

⁴⁵ Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.

⁴⁶ (a) Boyer, F. D.; Descoins, C. L.; Thanh, G. V.; Descoins, C.; Prange, T.; Ducrot, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1172-1183. (b) Boyer, F. D.; Beauhaire, J.; Martin, M. T.; Ducrot, P. H. *Synthesis* **2006**, 3250-3260.



Conditions réactionnelles : DMDO (0,06 M dans l'acétone, 3 éq.), 18 h, 0-3°C.

Schéma 22

Les temps de réaction pour une conversion totale sont plutôt longs car, malgré sa grande réactivité, le DMDO est très sélectif des oléfines ce qui explique d'ailleurs son utilisation sur des substrats comportant des acétals comme l'époxidation de glycols possédant le motif benzylidène.⁴⁷ Aucune transestérification n'a été observée et seul le benzoate **49** a été isolé avec un excellent rendement.

II.B. Extension de la réaction aux 1,3-dioxolanes et aux 1,3-dioxanes

Afin de mieux comprendre cette forte régiosélectivité, la réaction a été étendue à des substrats plus simples pour essayer de mieux déterminer les facteurs influençant l'ouverture.⁴⁸ En faisant varier les effets électroniques des substituants présents sur les acétals, la fragmentation a ainsi pu être modulée. Le mécanisme proposé pour expliquer ce contrôle est présenté dans le schéma suivant (Schéma 23).

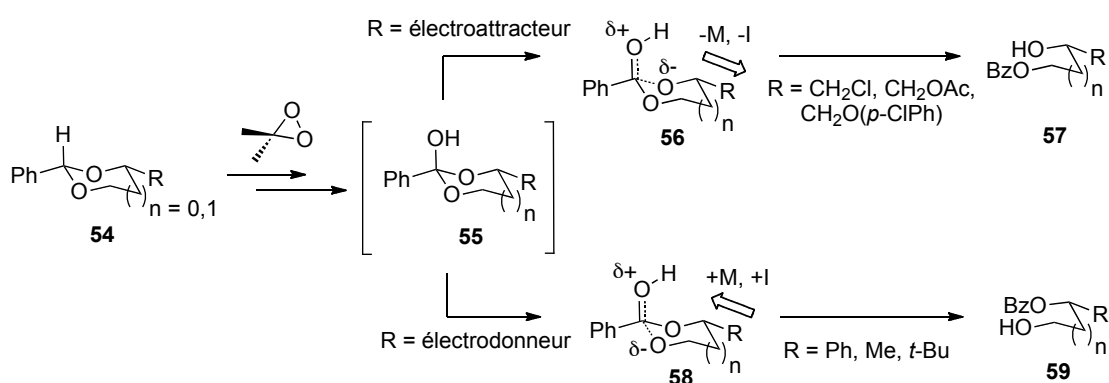


Schéma 23

⁴⁷ (a) Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661-6666. (b) *Handbook of Chemical Glycosylation*; Demchenko, A. V., Ed., Wiley-VCH; 2008, pp. 436-437.

⁴⁸ Mycock, D. K.; Sherlock, A. E.; Glossop, P. A.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6390-6392.

Le mécanisme aurait pour intermédiaire l'hémiorthoester **55** qui pourrait suivre deux fragmentations différentes. Si le groupement R est électroattracteur, il pourrait stabiliser un développement de charge sur l'atome d'oxygène adjacent qui conduirait à la formation d'un intermédiaire type paire ionique intime **56** plus probable que l'espèce zwitterionique envisagée par les auteurs.⁴⁸ Après ouverture, le benzoate primaire **57** est obtenu. Au contraire, un substituant enrichi en électrons favoriserait la formation de l'espèce **58** où la charge partielle négative est stabilisée par l'atome d'oxygène le plus éloigné du groupement électrodonneur. Tous les substrats étudiés sont en accord avec ce mécanisme sauf les exemples substitués par un groupement gem-diméthyle où les facteurs stériques l'emportent sur les facteurs électroniques.

II.C. Conclusion

Les différentes études menées sur l'ouverture d'acétals de benzylidène par le DMDO ont révélé un autre aspect de l'intérêt synthétique de ce réactif simple d'utilisation, faiblement toxique et de loin l'un des plus éco-compatibles parmi les oxydants disponibles en chimie organique. Les résultats intéressants obtenus sur des dérivés non glycosidiques en termes de rendement et de régiosélectivité nous ont amené à évaluer le DMDO sur des acétals de 4,6-*O*-benzylidène de glycopyranosides afin de proposer une alternative aux ouvertures réductrices majoritairement utilisées dans la synthèse d'oligosaccharides.

III. Utilisation du DMDO pour l'ouverture d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène de glycopyranosides

III.A. Présentation de l'étude

Les résultats obtenus lors de notre étude sur l'utilisation du DMDO pour l'ouverture oxydante d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène de glycopyranosides sont présentés dans cette partie. Tout d'abord, il nous a fallu vérifier la chimiosélectivité de l'étape d'oxydation. L'insertion de l'atome d'oxygène dans la liaison C-H benzylique doit être en effet exclusive, sans réaction secondaire au niveau du centre anomérique. Nous devons ensuite déterminer si le contrôle de la régiosélectivité pouvait être effectué par la nature du groupement protecteur de la fonction alcool en position 3. Il est plus éloigné du centre réactionnel si l'on compare aux exemples précédemment mentionnés. Les régiosélectivités des ouvertures oxydantes détaillées pages 27

à 25 et le mécanisme proposé (Schéma 17) montrent cependant un contrôle possible. Les substrats pour cette étude ne doivent pas comporter de fonctions chimiques plus rapidement oxydables par le DMDO (Schéma 24).

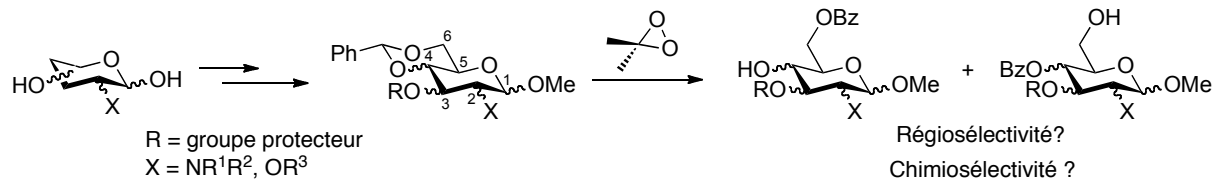


Schéma 24

III.B. Série *gluco*

III.B.1. Série 2-désoxy-2-phthalimido-D-glycopyranoside

Nous avons voulu dans un premier temps tester la réaction sur un dérivé de la D-glucosamine, sucre principalement étudié au laboratoire. L'acétal **64** possédant un groupement acétate en position 3 a été rapidement synthétisé à partir du chlorhydrate de D-glucosamine commercial en 6 étapes avec un rendement global de 63 % (Schéma 25).

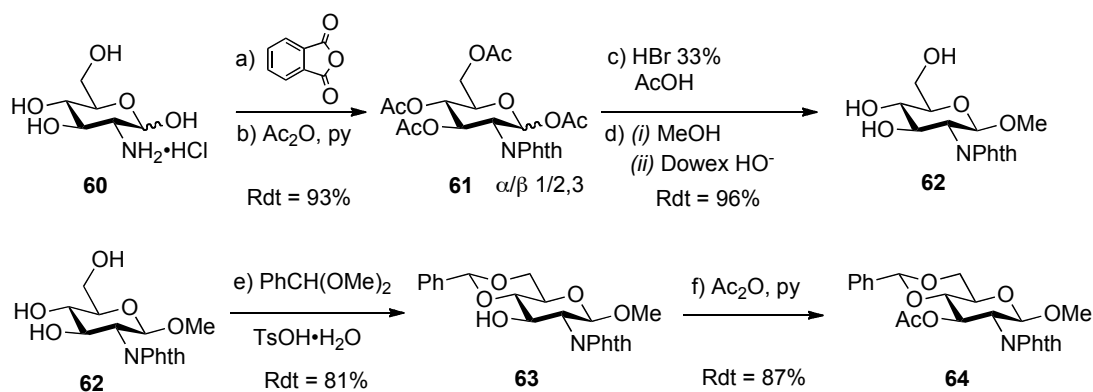
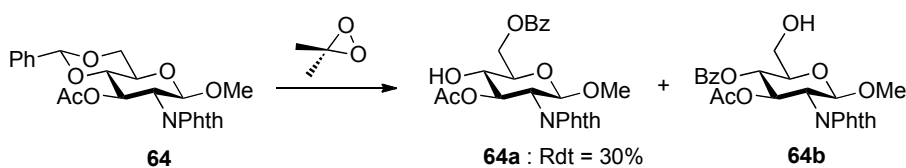


Schéma 25

Une fois préparé, l'acétal **64** a été mis en réaction avec une solution de DMDO dans l'acétone fraîchement préparée. Nous avons constaté la formation des benzoates désirés avec des résultats très encourageants (Schéma 26).

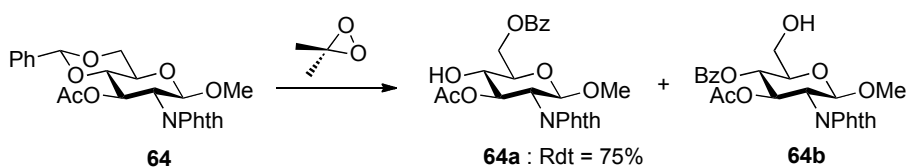


Conditions réactionnelles : DMDO (~ 0,1 M dans l'acétone, 3 équ.), CH₂Cl₂, 48 h, 5°C.

Schéma 26

L'analyse du spectre RMN ¹H du produit brut a révélé la formation des deux isomères **64a** et **64b** dans un rapport 80:20. Les deux produits n'ont pas pu être totalement séparés sur gel de silice, l'alcool secondaire **64a** majoritaire a cependant été isolé avec un rendement de 30 % et identifié par l'analyse des spectres COSY ¹H-¹H, HMQC ¹H-¹³C et HMBC ¹H-¹³C. Un mélange des deux produits **64a** et **64b** a aussi été obtenu avec 19 % de rendement ainsi que la récupération du produit de départ **64** avec un rendement de 27 %. Aucun produit d'hydrolyse ni de suroxydation n'a été détecté.

Les conditions réactionnelles ont ensuite été brièvement optimisées. L'emploi du dichlorométhane comme co-solvant aurait ralenti la cinétique de la réaction par une trop grande dilution de l'oxydant dans le milieu réactionnel. Le manque de solubilité de l'acétal **64** a été résolu en augmentant le volume de la solution de DMDO ce qui a aussi garanti une concentration maximale et relativement constante de celui-ci au cours des heures nécessaires pour l'obtention d'une conversion totale (Schéma 27).



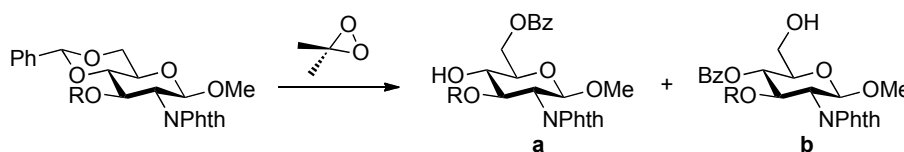
Conditions réactionnelles : DMDO (~ 0,1 M dans l'acétone, 5 équ.), 96 h, 5°C.

Schéma 27

Le temps nécessaire pour une conversion totale a été déterminé par un suivi CCM. Les produits d'ouverture ont été obtenus dans un même rapport, seul le benzoate primaire **64a** a été entièrement séparé sur colonne de gel de silice et isolé avec un rendement de 75 %, l'autre fraction étant un mélange de **64a** et **64b** obtenue avec un rendement de 20 %. Le rendement est quasi-quantitatif et la régiosélectivité de l'ouverture est en accord avec les travaux de

Hayes : le produit majoritaire **64a** possède la fonction alcool secondaire la plus proche du substituant électroattracteur.

L'oxydation de l'acétal de 4,6-O-benzylidène par le DMDO est donc chimiosélective. Il semblerait que la régiosélectivité soit facilement contrôlée par l'acétate présent sur notre composé test **64**. Nous avons ensuite étudié le contrôle de la fragmentation par d'autres groupements protecteurs que nous avons introduits sur la fonction alcool du dérivé 2-désoxy-2-phthalimido-D-glucopyranoside **63**. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 3).



Entrée	Substrat	Produits	Rdt (%)	Ratio a:b
1	63 : R = H	63a 63b	97	71:29
2	65 : R = Bz	65a 65b	84	62:38
3	66 : R = 4-Cl-Bz	66a 66b	99	67:33
4	67 : R = Piv	67a 67b	99	56:44
5	68 : R = TBS	68a 68b	94	01:99
6	69 : R = TBDPS	69a 69b	97	> 01:99
7	64 : R = Ac	64a 64b	95	80:20*
8	70 : R = ClAc	70a 70b	96	94:06
9	71 : R = Cl ₂ Ac	71a 71b	97	98:02
10	72 : R = TCA	-	-	-

* Ratio déterminé par RMN ¹H du produit brut

Tableau 3

Les conditions réactionnelles sont compatibles avec une large gamme de groupements protecteurs et conduisent aux produits désirés avec d'excellents rendements isolés sauf pour l'acétal **72** (entrée 10). Dans ce cas où le groupement trichloroacétyle est trop labile, l'acétal possédant l'alcool libre **63** et le produit d'ouverture **63a** ont été isolés avec des rendements respectifs de 38 et 33 %. Les régioisomères **a** et **b** ont été facilement séparés sur colonne de gel de silice après simple évaporation du milieu réactionnel et identifiés sans ambiguïté. Les différents ratios obtenus pour chacun des cas nous ont permis d'établir les observations et conclusions suivantes.

Sans effet électronique particulier (entrée 1), le produit principal de l'ouverture du substrat **63** est le benzoate primaire **63a**. Ceci peut s'expliquer par la différence électronique intrinsèque entre les deux atomes d'oxygène de l'acétal. Une augmentation du caractère électroattracteur du groupement protecteur en position 3 (Ac, ClAc et Cl₂Ac) a augmenté la sélectivité en faveur de la formation du benzoate en position 6 (les ratios allant de 80:20 à 98:2, entrées 7 à 9). Les facteurs stériques ont aussi une importance sur la régiosélectivité de la réaction comme le montrent les sélectivités plus modestes obtenues en présence de groupements protecteurs électroattracteurs plus volumineux (Bz et Piv, entrées 2 et 4). La présence d'un atome de chlore sur le benzoate ne modifie que très peu le ratio (entrée 3). L'inversion totale de la régiosélectivité a été obtenue en employant des groupements électrodonneurs volumineux (TBS et TBDPS) avec une formation quasi-exclusive du benzoate secondaire (entrées 6 et 7).

Les meilleurs résultats ont donc été obtenus avec le substrat **71** possédant le groupement dichloroacétate pour l'obtention du benzoate primaire et avec l'acétal **68** où la fonction alcool en position 3 est protégée par un groupement silylé pour l'obtention du benzoate secondaire (Schéma 28).

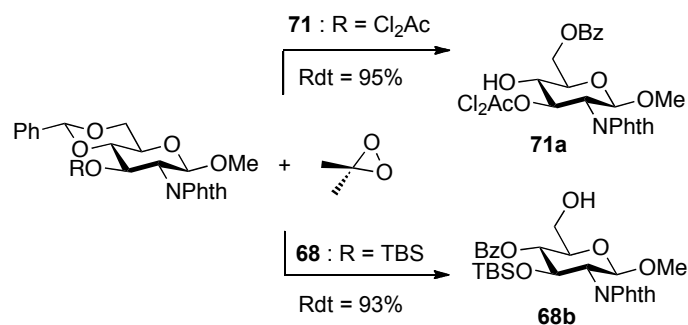
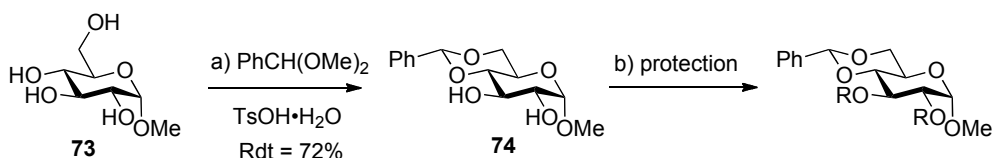


Schéma 28

Par un simple changement du groupement protecteur, il est donc possible d'obtenir l'un ou l'autre des régioisomères dans les mêmes conditions réactionnelles. Nous avons ensuite étudié l'extension de ce protocole à d'autres sucres et en particulier à des dérivés du méthyl α -D-glycopyranoside afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

III.B.2. Série méthyl α -D-glucopyranoside

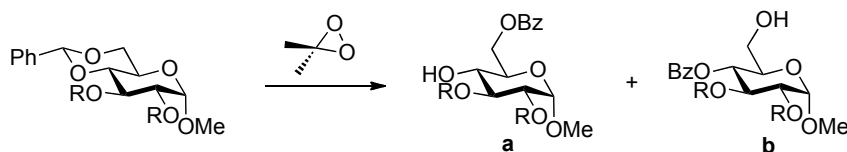
Une fois l'acétal de 4,6-O-benzylidène installé sur le méthyl α -D-glucopyranoside **73**, les fonctions alcools en position 2 et 3 ont été simultanément protégées par les différents groupements protecteurs que nous voulions étudier (Schéma 29).



Conditions réactionnelles : a) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$ (1 éq.), $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ($2,6 \cdot 10^{-3}$ éq.), DMF, 1 h, 60°C ; b) voir partie expérimentale.

Schéma 29

Les résultats obtenus après ouverture au DMDO ont été rassemblés et sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 4).



Entrée	Substrat	Produits	Rdt (%)	Ratio a:b	
1	74 : R = H	74a	74b	93	71:29
2	75 : R = Bz	75a	75b	95	76:24
3	76 : R = TBS	76a	76b	95	03:97*
4	38 : R = Ac	38a	38b	96	80:20
5	77 : R = ClAc	77a	77b	99	90:10
6	78 : R = Cl ₂ Ac	78a	78b	93	95:5*
7	79 : R = Ts	79a	79b	99	11:89
8	80 : R = Ms	80a	80b	92	64:36
9				80	> 99:01*

* Ratio déterminé par RMN ¹H du produit brut

Tableau 4

Les résultats obtenus en présence des groupements protecteurs déjà étudiés en série 2-désoxy-2-phtalimido-D-glucopyranoside sont identiques en termes de rendements et de régiosélectivité (entrées 1 à 6). De façon surprenante, un groupement tosylate pourtant très électroattracteur conduit à la formation majoritaire du benzoate secondaire **79b** non attendu (entrée 7). Ce résultat est en accord avec la régiosélectivité observée par l'équipe de Deslongchamps.³⁶ Elle est bien meilleure que celle décrite par le groupe de Sato.³⁷ Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer cette inversion de sélectivité : le groupement tosyle pourrait être trop encombrant pour que l'ouverture se déroule correctement (par analogie avec Bz, entrée 2) ou alors la présence des atomes d'oxygène de la fonction sulfonyle à proximité de l'acétal, grâce à un rapprochement des deux noyaux aromatiques par effet d'empilement, pourrait perturber le déroulement normal de la réaction (Figure 2).

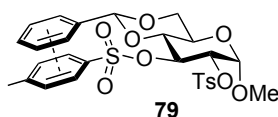


Figure 2

Le groupement mésyle, pourtant moins volumineux, conduit à une faible régiosélectivité en faveur du benzoate primaire (entrée 8). La nature électronique de cette fonction chimique semble donc jouer un rôle particulier dans le contrôle de l'ouverture oxydante, comme dans le cas du tosyle. Enfin, la fonction époxyde de l'acétal **81** oriente l'ouverture exclusivement en faveur du benzoate primaire **81a** contrairement à ce qui a été décrit par l'équipe de Sato³⁷ où le produit principal obtenu avec le couple *t*-BuOOH/CuCl₂ est l'autre isomère **81b** (ratio **81a:81b** : 46:54). La conformation demi-chaise du produit **81** pourrait expliquer cette étonnante régiosélectivité.

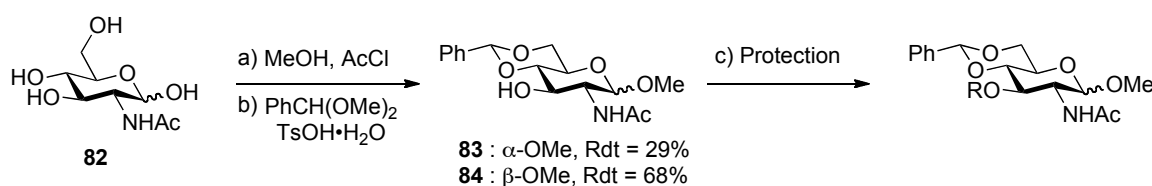
Ces résultats permettent de conclure qu'il n'y a pas d'effets supplémentaires liés à l'introduction du groupement protecteur étudié sur la fonction alcool en position 2. Seule la nature du groupement protecteur en position 3 a une influence sur les régiosélectivités observées que ce soit en série D-glucopyranoside ou en série 2-désoxy-2-phtalimido-D-glucopyranoside.

L'étude s'est ensuite dirigée vers des dérivés possédant un groupement protecteur différent sur l'atome d'azote de la D-glucosamine. Notre choix s'est porté sur la *N*-acétyl-D-glucosamine. En effet, le groupement acétamido est un des seuls substituants présents sur ce type de sucre à l'état naturel, il est donc particulièrement intéressant de pouvoir effectuer des modifications

chimiques en sa présence. Ces monomères pourront ensuite être engagés dans d'autres réactions chimiques, notamment pour la construction d'oligomères dérivés de la chitine (voir chapitre 2 et 4).

III.B.3. Série 2-acétamido-2-désoxy-D-glucosamine

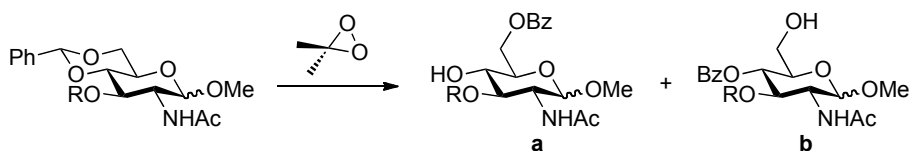
Les produits testés ont été préparés en accord avec la littérature à partir de la *N*-acétyl-D-glucosamine **82** commerciale (Schéma 30).



Conditions réactionnelles : a) AcCl (4,5 éq.), MeOH, 23 h, TA ; b) PhCH(OMe)₂ (6 éq.), TsOH·H₂O (0,2 éq.), MeCN, 8 h, TA ; c) voir partie expérimentale.

Schéma 30

Les résultats obtenus après ouverture oxydante de l'acétal par le DMDO sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 5).



Entrée	Substrat	Produits	Rdt (%)	Ratio a:b
1		 	76	50:50
2		 	91	60:40 ^a
3		 	95	03:97 ^b
4		 	99	80:20 ^b

^a Mélange inséparable, ratio déterminé par RMN ¹H du produit brut. ^b Ratio déterminé par RMN ¹H du produit brut.

Tableau 5

Par rapport aux dérivés du 2-désoxy-2-phthalimido-D-glycopyranoside, les ouvertures oxydantes ont eu lieu avec des rendements toujours excellents mais avec une diminution de la régiosélectivité. Cependant, les meilleurs groupements protecteurs préalablement identifiés ont donné des résultats très satisfaisants (entrées 3 et 4). La stéréochimie du centre anomérique n'a pas d'influence sur le déroulement de la réaction : aucun autre produit n'a été détecté. Le DMDO est totalement sélectif de l'acétal de 4,6-*O*-benzylidène vis-à-vis de l'acétal anomérique quelle que soit sa configuration. La réaction n'est cependant pas applicable aux C-glycosides où l'observation de produits de suroxydation de l'acétal **89** a été confirmée par UPLC-MS en plus des benzoates attendus (ratio **89a:89b** : 1:1) lors de l'essai d'ouverture suivant (Schéma 31).

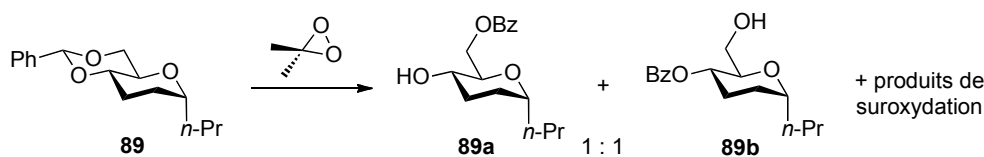
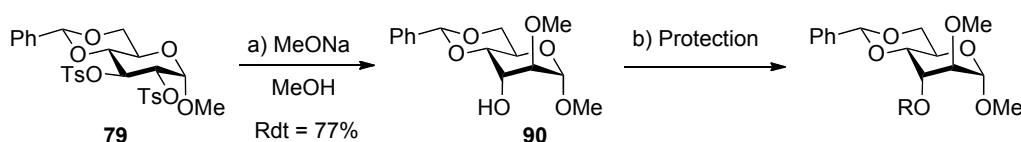


Schéma 31

Afin d'identifier la généralité de cette réaction, nous avons étendu notre méthodologie d'ouverture oxydante aux acétals de 4,6-O-benzylidène installés sur des sucres comportant une stéréochimie différente de celle de la série *gluco*.

III.C. Série *altro*, *galacto* et *manno*

Les sucres de la série *allo* diffèrent de ceux de la série *gluco* au niveau de la stéréochimie de l'atome de carbone en position 3. Comme ils sont peu disponibles et assez onéreux, nous avons décidé de choisir pour notre étude méthodologique un sucre de la série *altro*, facilement accessible par voie chimique, afin d'observer une éventuelle différence de régiocontrôle avec un substituant axial. Le D-altropyranoside **90** a été obtenu à partir du D-glucopyranoside **79** possédant deux groupements tosylate en milieu alcalin. La fonction alcool a ensuite été protégée (Schéma 32).



Conditions réactionnelles : a) MeONa (10 éq.), MeOH, 12 h, reflux ; b) voir partie expérimentale.

Schéma 32

La formation exclusive du produit **90** provient de l'ouverture de l'époxyde intermédiaire **81** sur sa position la moins encombrée (Schéma 33).⁴⁹

⁴⁹ Raaijmakers, H. W. C.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1993**, 238, 185-192.

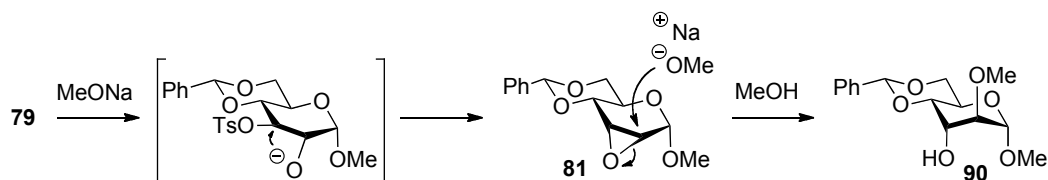
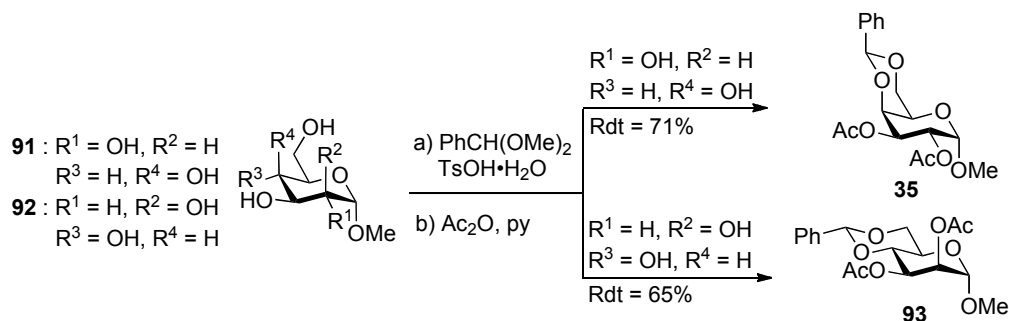


Schéma 33

Les sucres des séries *galacto* et *manno* nous ont permis d'étudier l'influence de substituants axiaux sur les atomes de carbones respectivement en position 4 et 2.

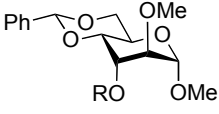
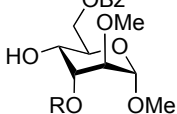
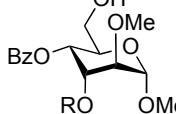
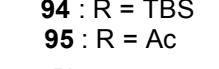
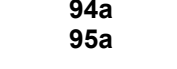
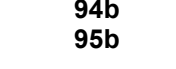
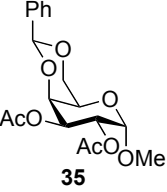
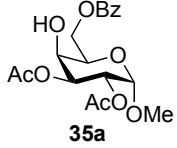
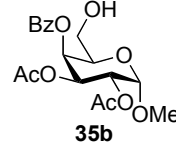
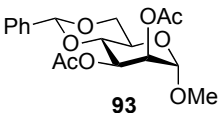
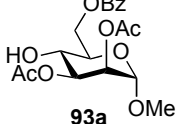
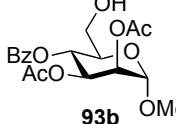
Les acétals **35** et **93** ont été synthétisés selon la même séquence réactionnelle à partir des méthylglycosides **91** et **92** commerciaux (Schéma 34).



Conditions réactionnelles : (*galacto*) a) PhCH(OMe)₂ (6 éq.), TsOH·H₂O (0,25 éq.), MeCN, 8 h, TA ; b) Ac₂O (6 éq.), pyridine, 10 h, TA. (*manno*) a) PhCH(OMe)₂ (1,1 éq.), TsOH·H₂O (0,005 éq.), DMF, 3 h, 50°C ; b) Ac₂O (6 éq.), pyridine, 10 h, TA.

Schéma 34

Les régiosélectivités obtenues après ouverture oxydante de l'acétal de 4,6-O-benzylidène par le DMDO sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 6).

Entrée	Substrat	Produits	Rdt (%)	Ratio a:b	
1				91	65:35*
2				90	64:36*
3				95	87:13
4				92	80:20

* Ratio déterminé par RMN ¹H du produit brut

Tableau 6

L'orientation axiale du groupement protecteur en position 3 en série *altro* a conduit à la perte du régiocontrôle lors de la réaction (Tableau 6, entrées 1 et 2). La sélectivité de l'ouverture de l'acétal comportant le motif silylé **94** est identique à celle du substrat **95** comportant le groupement acétate. Le rapport **a:b** observé est du même ordre que celui des composés où la fonction alcool est libre (Tableau 3, entrée 1 ; Tableau 4, entrée 1). Les effets électroniques du groupement protecteur seraient donc nuls dans ces cas. Cette orientation spatiale particulière semblerait être aussi responsable de la dégradation du benzoate primaire **96a** lors de l'ouverture de l'acétal **96**. Seul le benzoate secondaire **96b** a pu être détecté lors de la réaction. (Schéma 35).

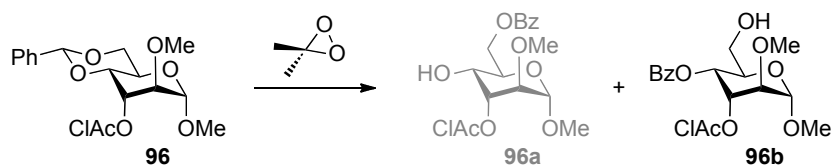


Schéma 35

Finalement, la régiosélectivité n'est pas sensible à la configuration de l'atome de carbone en position 4 (entrée 3) et en position 2 (entrée 2). Les acétals **35** et **93** en série *galacto* et *manno* conduisent aux benzoates avec les mêmes ratios qu'en série *gluco*.

III.D. Conclusion

Le contrôle de l'ouverture oxydante des acétals de 4,6-*O*-benzylidène a été réalisé grâce au groupement protecteur introduit sur la fonction hydroxyle en position 3. La méthode est compatible avec toutes les séries de sucre étudiées sauf ceux de la série *altro* où l'orientation axiale du substituant a entraîné la perte de la régiosélectivité. La réaction est chimiosélective et bien que le DMDO soit reconnu pour être très réactif, les temps de réaction sont assez longs (≈ 96 h) afin d'avoir une conversion totale. Nous nous sommes donc intéressés aux différentes étapes de ce mécanisme afin de mieux comprendre les résultats expérimentaux obtenus.

IV. Étude du mécanisme de l'ouverture oxydante par le DMDO

IV.A. DMDO : préparation et mécanisme de l'oxydation d'alcanes non activés

IV.A.1. Préparation

Le DMDO a été popularisé en synthèse organique grâce à la découverte de la réaction entre le peroxomonosulfate **97** de potassium ($\text{KHSO}_5 = \text{K}^+ \text{ } ^-\text{OSO}_2\text{OOH}$, $\text{p}K_a$ 9,2) et l'acétone en milieu tamponné générant le dioxirane **52** correspondant (Schéma 36).

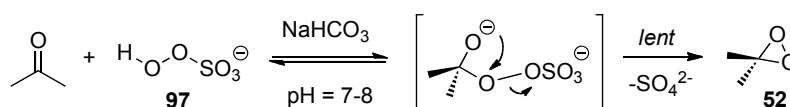
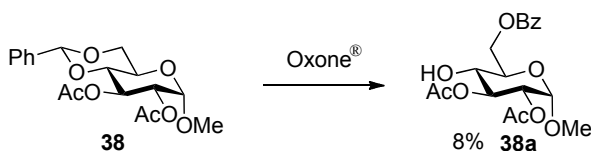


Schéma 36

Le peroxomonosulfate de potassium ou également appelé Caroate de potassium (dérivé de l'acide de Caro de formule H_2SO_5 ou acide persulfurique) est aujourd'hui principalement accessible grâce au produit commercial Oxone[®] composé de trois sels de potassium :

2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄. Ce réactif a été utilisé directement pour l'oxydation d'acétals⁵⁰ ce qui nous a conduit à l'évaluer comme substitut au DMDO pour notre méthodologie afin de s'affranchir de sa préparation. Les résultats ont cependant été décevants puisque après 48 h de réaction, la conversion en benzoate primaire **38a** n'a été que de 8 % (Schéma 37).



Conditions réactionnelles : Oxone[®] (3 éq.), Al₂O₃ (30 éq.), MeOH, 48 h, TA.

Schéma 37

IV.A.2. Oxydation d'alcane non activés

Les réactions entre le DMDO et des nucléophiles donneurs de paires d'électrons σ ou π (comme les sulfures, les phosphines ou les alcènes) impliquent un mécanisme concerté de type S_N2 où la rupture de la liaison O-O du dioxirane et la création de la nouvelle fonctionnalité sont simultanées. Un des exemples les plus fréquents est l'époxydation d'oléfines (Schéma 38).⁴⁴

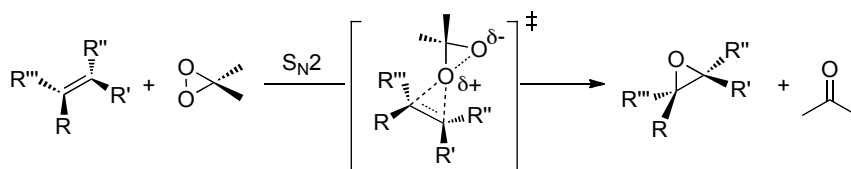


Schéma 38

L'insertion stœchiométrique d'un atome d'oxygène sur des liaisons C-H non activées d'alcane par le DMDO a été largement étudiée.⁵¹ Le mécanisme pour ce type de réaction est différent d'une S_N2 puisqu'il ne peut y avoir rupture de la liaison C-H de l'hydrocarbure conjointement à l'addition du dioxirane sur celui-ci dans des conditions aussi douces. Les temps de réaction observés sont plus longs et les produits sont en général obtenus avec de très grandes chimio-, régio- et stéréosélectivités ainsi qu'avec d'excellents rendements tout comme pour notre

⁵⁰ Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Synlett* **1999**, 6, 777-779.

⁵¹ Curci, R.; D'Accolti, L.; Fusco, C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 1-9 et références citées.

ouverture oxydante. Plusieurs études mécanistiques^{51,52,53} et cinétiques⁵⁴ ont été menées afin d'expliquer les particularités observées par l'emploi de cet oxydant.

La réaction débiterait par la formation de l'état de transition asynchrone **98** type oxénoïde *via* une insertion électrophile directe de l'un des atomes d'oxygène du DMDO dans la liaison C-H concernée (Schéma 39).



Schéma 39

Le groupe de Houk a effectué une étude théorique de cette réaction basée sur des calculs de modélisation moléculaire.⁵³ Les niveaux d'énergie déterminés de l'état de transition de l'oxydation sont plus proches de ceux impliquant des espèces radicalaires que de ceux impliquant un carbocation. Néanmoins, les valeurs obtenues sont intermédiaires, ce qui illustre une certaine dichotomie mécanistique. L'état de transition **98** aurait donc un caractère diradical assez marqué tout en étant très polarisé (Schéma 39). Ce caractère ionique partiel serait davantage marqué si l'espèce carbocationique formée est plus stabilisée. Cette insertion concertée de l'atome d'oxygène permet d'expliquer la stéréospécificité avec rétention de configuration de certaines réactions. Par ailleurs, il a été démontré par l'utilisation de sondes à horloge radicalaire qu'aucun produit de réarrangement n'était observé ce qui exclut la formation d'espèces radicalaires libres et favorise le mécanisme concerté proposé.

Cependant, le passage par ce type d'intermédiaires n'a pas été totalement exclu puisque l'autre mécanisme possible serait la formation d'espèces radicalaires cagées **99** après abstraction de l'atome d'hydrogène de la liaison C-H de l'alcane (Schéma 40).

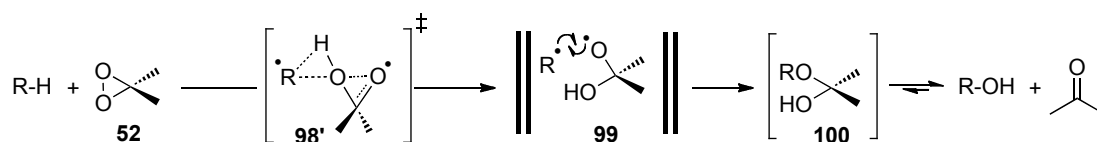


Schéma 40

⁵² Fokin, A. A.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1551-1593.

⁵³ Du, X.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6480-6483.

⁵⁴ Baumstark, A. L.; Kovac, F.; Vasquez, P. C. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 308-312.

La réaction débiterait par la formation de l'état de transition **98'** du même type que celui de l'insertion directe. Il donnerait très rapidement lieu à la formation de la paire radicalaire cagée **99**. En effet, il est assez difficile de distinguer cinétiquement un mécanisme concerté type oxénoïde d'un processus en plusieurs étapes faisant intervenir une paire de radicaux cagés dont la recombinaison est très rapide.⁵² La grande proximité spatiale est assurée par la cage que forment les molécules de solvant autour des deux entités sans s'insérer au sein du couple. Après recombinaison par transfert monoélectronique, l'hémiacétal **100** serait l'intermédiaire réactionnel en équilibre rapide avec le produit d'oxydation de la réaction et l'acétone. Le mécanisme singulier de l'activation C-H par le DMDO est donc à l'origine des résultats intéressants et parfois surprenants obtenus lors de l'oxydation d'hydrocarbures. Il semble donc être aussi impliqué dans le contrôle de la régiosélectivité de notre réaction.

IV.B. Hypothèse du mécanisme de l'ouverture oxydante de l'acétal de 4,6-*O*-benzylidène par le DMDO

La première étape de l'ouverture oxydante serait la formation de l'état de transition asynchrone **101** type oxénoïde *via* une insertion électrophile directe de l'un des atomes d'oxygène du DMDO dans la liaison C-H benzylique ou la formation d'espèces radicalaires cagées **102** par abstraction de l'atome d'hydrogène de l'acétal de 4,6-*O*-benzylidène (Schéma 41).

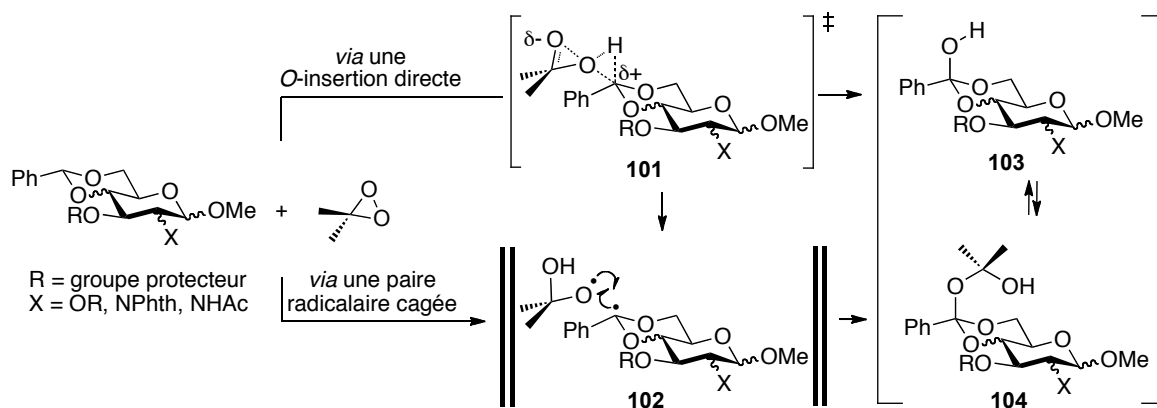


Schéma 41

Les intermédiaires formés seraient l'hémiorthoester **103** déjà postulé dans le mécanisme des ouvertures réductrices par l'ozone³⁶ en équilibre avec le produit de recombinaison radicalaire **104**. Ces espèces très réactives suivraient ensuite deux voies d'ouverture différentes selon la nature du groupement protecteur de la fonction alcool en position 3 (Schéma 42).

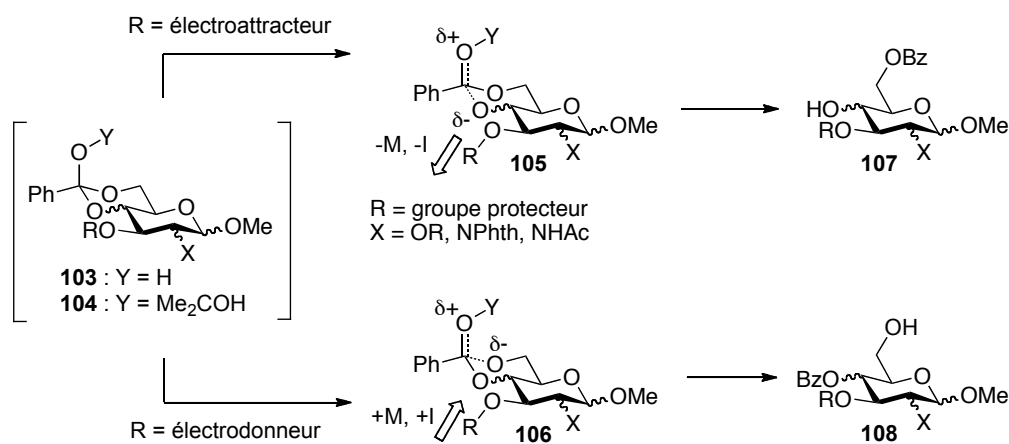


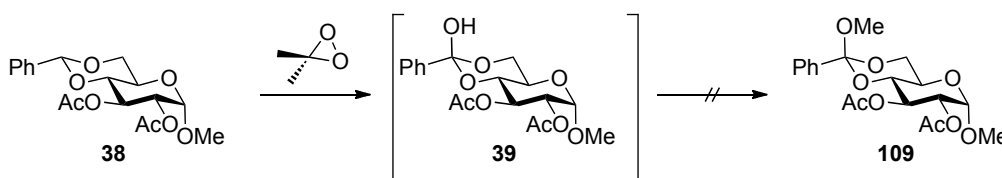
Schéma 42

Les espèces paires ioniques **105** et **106** sont du même type que celles que nous avons postulées pour expliquer la régiosélectivité des réactions d'ouverture oxydante et sont en accord avec le raisonnement adopté par le groupe de Hayes lors de son étude d'oxydation des acétals non glycosidiques (pages 31 et 32). Si le groupement protecteur est électro attracteur, le développement de charge se situerait sur l'atome d'oxygène adjacent à celui-ci grâce à une stabilisation par effet de champ et permettrait d'obtenir le produit d'ouverture **107** possédant le benzoate primaire. Au contraire, un substituant enrichi en électrons favoriserait la formation de l'espèce chargée **106** où la charge négative est repoussée sur l'atome d'oxygène le plus éloigné et permettrait d'obtenir l'autre isomère **108**. Nous pensons que la formation des espèces **105** et **106** est indispensable pour le contrôle de la régiosélectivité par analogie avec les travaux menés sur la réaction de Hanessian-Hular (pages 22 à 25) où il a été démontré qu'une fragmentation radicalaire menait à un mélange de régioisomères. Ce raisonnement est uniquement valable pour les sucres avec une orientation équatoriale du groupement protecteur en position 3 (séries *gluco*, *galacto* et *manno*). Par contre, l'ouverture des acétals en série *altro* n'est pas contrôlée par la nature du groupement protecteur. L'orientation spatiale axiale serait défavorable quant à la stabilisation des espèces intermédiaires chargées impliquées dans la sélectivité de la réaction. En plus des effets électroniques, les effets stériques de certains de ces groupements protecteurs doivent aussi être considérés dans le régiocontrôle de l'ouverture.

Ainsi, le mécanisme de cette ouverture se déroulerait en deux temps avec tout d'abord la formation d'un intermédiaire hémioorthoester par oxydation de la liaison C-H de l'acétal (étape lente) puis l'ouverture régiocontrôlée de celui-ci par le groupement protecteur introduit sur la fonction hydroxyle en position 3. Différentes expériences ont ensuite été menées afin de valider ce mécanisme.

IV.C. Expériences en vue de la validation du mécanisme proposé

Nous avons appliqué notre protocole à l'acétal **38** en présence d'un excès de méthanol afin de piéger l'hémioorthoester **39** qui serait un intermédiaire possible de l'étape d'oxydation (Schéma 43).



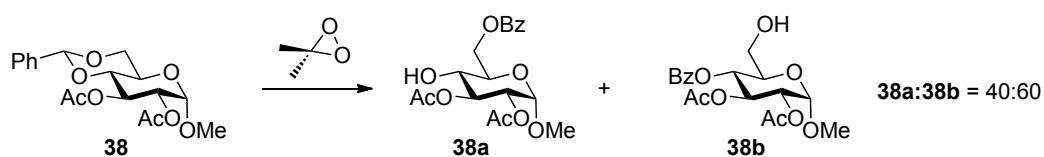
Conditions réactionnelles : DMDO (~ 0,1 M dans l'acétone, 5 éq.), MeOH (10 éq.), 96 h, 5°C.

Schéma 43

L'orthoester **39** n'a pu être détecté dans ces conditions, l'ajout de méthanol dans le milieu réactionnel n'ayant seulement eu pour effet que de ralentir la vitesse de la réaction. Ce résultat ne permet donc pas de prouver l'existence de l'hémioorthoester **39** postulé. Il indiquerait cependant la faible probabilité qu'un carbocation soit formé dans ces conditions ce qui est en accord avec notre mécanisme. Les conditions réactionnelles employées sont douces et réalisées en conditions neutres ce qui n'est pas propice à la formation d'entités ioniques. L'abaissement du pH pourrait peut-être avoir un impact sur la réaction.

Nous avons poursuivi selon cette idée et nous avons réalisé la réaction dans des conditions acides. Plusieurs travaux ont montré que l'ajout d'une source protique pouvait avoir un effet notable sur les vitesses et sélectivités des réactions au DMDO faisant intervenir un carbocation.⁵⁵ L'ouverture oxydante du substrat **38** a été réalisée en présence d'acide paratoluènesulfonique ou d'acide camphorsulfonique (Schéma 44).

⁵⁵ (a) Bernini, R.; Mincione, E.; Sanetti, A.; Mezetti, M.; Bovicelli, P. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 1087-1090.
 (b) Adam, W.; Shimizu, M. *Synthesis* **1994**, 560-562.



Conditions réactionnelles : DMDO (~ 0,1 M dans l'acétone, 5 éq.), TsOH·H₂O (1 éq.) ou CSA (0,5 éq.), 96 h, 5°C.

Schéma 44

La présence d'un acide de Brønsted dans le milieu réactionnel a eu pour effet de ralentir la vitesse de réaction. Après 96 h d'agitation à 5°C, l'analyse RMN ¹H du produit brut a révélé une faible conversion en benzoates **38a** et **38b** ainsi qu'une inversion de la régiosélectivité (ratio **38a:38b** : 40:60 vs 80:20). Ce résultat peut s'expliquer par une autre voie réactionnelle avec la formation de l'intermédiaire ionique **24** en plus du mécanisme habituel (Schéma 45).

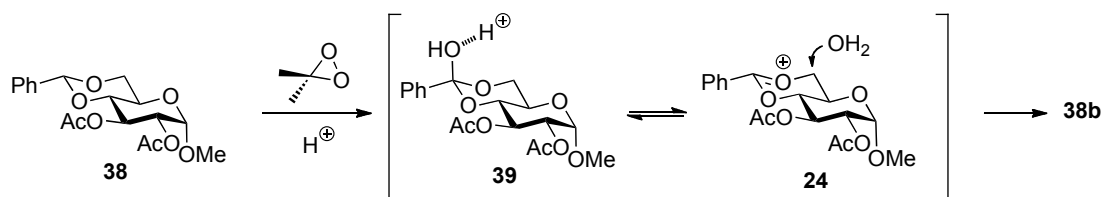


Schéma 45

Il y aurait compétition entre l'ouverture standard de l'hémioorthoester **39** telle que nous l'imaginons et la formation d'une espèce oxacarbénium **24** déjà mentionnée dans le cas des ouvertures oxydantes procédant par bromation benzylique en conditions aqueuses (pages 26 et 27). L'observation d'un ralentissement de la réaction est en accord avec cette explication. L'hémioorthoester **39** en milieu acide s'ouvrirait moins vite et il y aurait ainsi concurrence entre la fragmentation régiocontrôlée et l'élimination d'une molécule d'eau assistée par l'atome d'oxygène en position 6, plus riche en électrons. Cette sélectivité inverse en conditions acides peut être interprétée comme une preuve indirecte de la formation de l'hémioorthoester **39**.

Nous avons également effectué la réaction en présence d'acide de Lewis (CeCl₃·7H₂O et FeCl₃·H₂O) ou en milieu tamponné par le bicarbonate de potassium ce qui n'a eu aucun effet sur la régiosélectivité de la réaction.

V. Conclusion

Nous avons développé la méthode d'ouverture oxydante des acétals de 4,6-*O*-benzylidène de glycopyranosides la plus performante à ce jour.⁵⁶ Le contrôle parfait de la régiosélectivité est effectué par le choix du groupement protecteur de la fonction hydroxyle en position 3 des sucres où ce substituant est équatorial (Schéma 46).

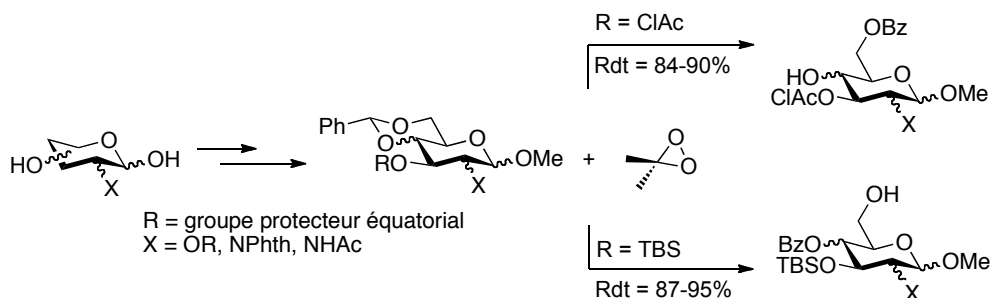


Schéma 46

L'agent oxydant choisi et utilisé, le DMDO, est en accord avec le principe d'économie d'atomes. Le seul sous-produit formé est l'acétone, solvant de la réaction peu toxique et peu polluant. Enfin, le protocole expérimental est simple et ne nécessite pas de conditions rigoureusement anhydres.

Ce travail pourrait être poursuivi par l'utilisation d'un dioxirane plus puissant comme le TFDO. Ce réactif a souvent été décrit comme permettant l'obtention de temps de réaction beaucoup plus courts lors de la fonctionnalisation d'alcane non activés.⁵¹ Cependant, sa préparation et son utilisation sont moins faciles et demandent un matériel plus élaboré.⁵⁷ En effet, la cétone de départ, beaucoup plus onéreuse (25 g : 96 €), est assez difficile à manipuler car très volatile.

⁵⁶ Stévenin, A.; Boyer, F.-D.; Beau, J.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1783-1786.

⁵⁷ Mello, R.; González-Núñez, M. E.; Asensio, G. *Synlett* **2007**, *1*, 47-50.

Chapitre 2 : Formation de β -glycosides de la N-acétyl-D-glucosamine par catalyse au triflate de fer (III)

La formation de liaisons glycosidiques est sans doute la réaction la plus importante en chimie des sucres. Les premières études remontent à la fin du XIX^e siècle.⁵⁸ Les oligosaccharides et les glycoconjugués (oligosaccharides reliés à un peptide ou un lipide fréquemment situé sur la partie aglycone) sont en effet impliqués dans de nombreux phénomènes biologiques.⁵⁹ Ces molécules se distinguent aussi par leurs implications dans divers domaines industriels comme l'agroalimentaire ou encore le secteur pharmaceutique.⁶⁰ L'engouement pour l'accès à ces structures complexes a conduit les chercheurs à développer de nouvelles méthodes chimiques ou enzymatiques durant ces dernières années.⁶¹ L'obtention rapide et simple de fragments de tailles contrôlées de la chitine (biopolymère naturel présent dans l'exosquelette des insectes, des arthropodes et également dans la paroi de certains champignons) est aujourd'hui un des défis importants en glycochimie. La chitine est constituée d'unités N-acétyl-D-glucosamine reliées entre elles par des liaisons glycosidiques β -1,4 (Figure 3).

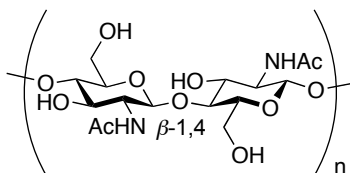


Figure 3

Les méthodes chimiques nécessitent souvent la préparation de monomères où la fonction amine est protégée intermédiairement ainsi que l'utilisation de réactifs en quantités stœchiométriques pour promouvoir la glycosylation. Peu de méthodes sont compatibles avec

⁵⁸ (a) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 155-173 ; (b) Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 212-235 ; (c) *Chemical Synthesis of Glycosides and Glycomimetics, in Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Vol. 1, (Eds.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ), Wiley-VCH, Weinheim; **2000** ; (d) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576-1624.

⁵⁹ (a) *Chemical Synthesis of Glycosides and Glycomimetics, in Carbohydrates in Chemistry and Biology*, (Eds.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ), Wiley-VCH, Weinheim; **2000** ; (b) Toshima, K. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1282-1297. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2947-2993.

⁶⁰ Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5561-5577.

⁶¹ (a) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2-37 ; (b) *Handbook of Chemical Glycosylation* Demchenko, A. V. Ed.; Wiley. **2008** ; (b) Hanson, S.; Best, M.; Bryan, M C.; Wong, C.-H. *Trends Biochem. Sci.* **2004**, *29*, 656-663 ; (d) Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465-4493.

le groupement acétamido, substituant présent à l'état naturel dans la grande majorité des exemples connus. Ce chapitre expose la mise en place d'une méthodologie pour la formation directe de β -glycosides de la *N*-acétyl-D-glucosamine par catalyse au triflate de fer (III).

I. Réaction de glycosylation : principes généraux

La réaction de *O*-glycosylation est une substitution nucléophile d'une fonction alcool sur un donneur de glycosyle possédant un groupe partant sur l'atome de carbone du centre anomérique. Cet électrophile est appelé ainsi car il transfère le motif "glycosyle" à l'espèce nucléophile plus généralement nommée accepteur de glycosyle. La fonction alcool mise en jeu peut provenir de tout type de molécules. L'accepteur peut être par exemple le précurseur de la partie aglycone d'un glycoconjugué ou un autre sucre (Schéma 47).

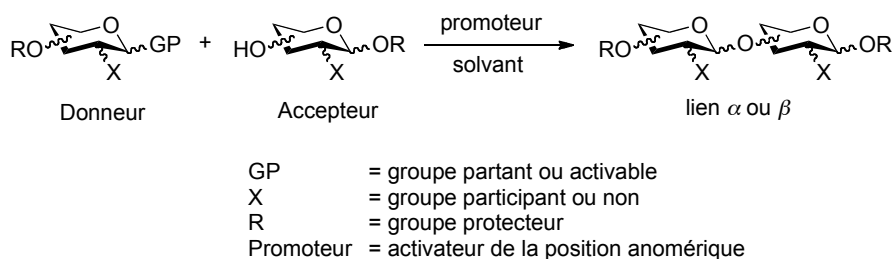


Schéma 47

La réaction procède par un échange d'atome d'oxygène au niveau du centre anomérique ; la nature du groupe partant est donc un des paramètres fondamentaux pour l'obtention de hauts rendements. Les sélectivités observées sont assurées principalement par la présence de groupements protecteurs. Les principaux protocoles impliquent souvent un donneur totalement protégé et un accepteur possédant une unique fonction alcool libre afin d'assurer la formation d'une seule nouvelle liaison au cours du processus. Les liaisons glycosidiques existent sous deux formes anomères α et β (respectivement appelées *1,2-cis* et *1,2-trans* comme par exemple pour les sucres communs de configuration *gluco* ou *galacto*). Les paramètres influençant la stéréosélectivité de la réaction sont nombreux : comme la température, la nature du solvant, la pression, l'utilisation d'un type particulier de promoteur ou encore le choix des groupements protecteurs. Le mécanisme détaillé de la glycosylation n'est toujours pas connu à ce jour, cependant grâce aux nombreuses études menées depuis sa

découverte plusieurs constats ont pu être établis.⁶² Il est fréquemment admis que le mécanisme est de type S_N1 avec la formation d'un intermédiaire oxcarbénium. Un des éléments critiques dans le contrôle de la stéréosélectivité est le choix du groupement introduit sur la position 2 du sucre donneur. Si celui-ci est non participant et peu encombrant, le produit formé est en général un mélange des deux formes anomères possibles avec la plupart du temps une prédominance pour la forme α sous la dépendance de l'hyperconjugaison $n\sigma^*$ ou encore appelé effet anomère (Schéma 48).

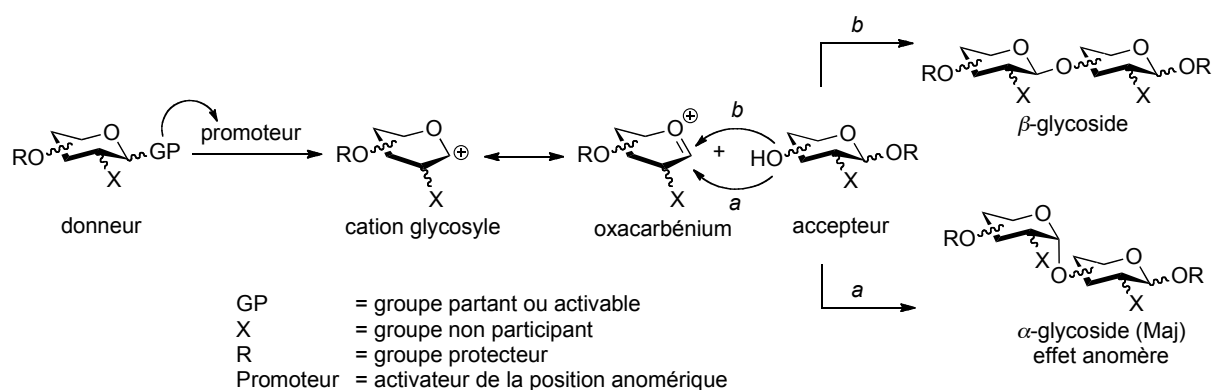


Schéma 48

En série *gluco*, un groupement participant équatorial en position 2 est traditionnellement impliqué dans la formation sélective de la liaison β (Schéma 49).

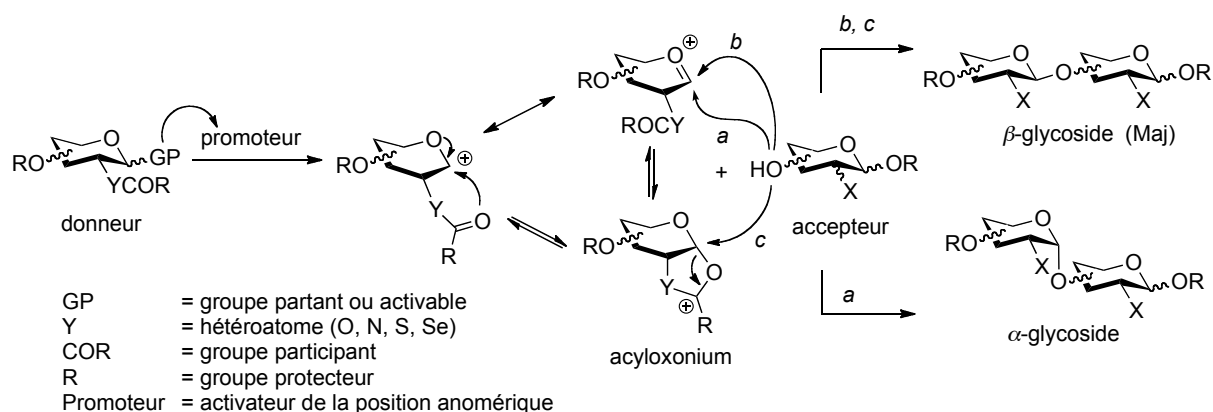


Schéma 49

⁶² Mydock, L.; Demchenko, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497-510.

L'assistance anchimérique observée lors de la formation de l'espèce réactive provient généralement de l'utilisation d'un groupement protecteur possédant une fonction carbonyle. Les principaux exemples en série *gluco* sont *O*-acétyle (OAc) et *O*-benzoylé (OBz). La réaction débute par la formation de l'espèce oxacarbénium piégée de façon intramoléculaire par l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle présente en position 2. L'acyloxonium résultant serait donc l'espèce activée intermédiaire à l'origine du contrôle de la stéréosélectivité : la face α n'est pas accessible, ce qui entraîne la formation majoritaire du β -glycoside. Les discussions autour de ce mécanisme seront détaillées ultérieurement dans ce chapitre.

Un nombre important de donneurs de glycosyle a été étudié pour la synthèse de dérivés de la glucosamine.^{63,64} Ils possèdent une protection temporaire de la fonction 2-amino⁶⁵ comme les groupements *N*-phtaloyle (NPhth),⁶⁶ *N*-tétrachlorophtaloyle (NTCP),⁶⁷ *N*-trichloro et trifluoroacétyle (NHTCA et NHTFA),⁶⁸ ou encore le groupement *N*-acétyl-2,3-oxazolidinone.⁶⁹ Les réactions s'effectuent souvent à basse température avec d'excellents rendements grâce notamment à l'introduction de groupes partants très nucléofuges. Parmi toutes les stratégies développées, deux types de donneurs se sont particulièrement distingués : les trichloroacétimidates de glycosyle et les thioglycosides. Les principaux atouts et inconvénients de ces glycosylations sont discutés dans la suite de ce chapitre.

II. Méthodes contemporaines pour la formation de liaisons β -1,4 sur des dérivés de la glucosamine

L'observation de réactivités particulières dans le transfert de motifs glycosyle de la glucosamine a été constatée depuis un demi-siècle.⁷⁰ La réaction de Koenigs-Knorr est l'une des plus anciennes méthodes pour la préparation sélective de liaisons β à partir de donneurs

⁶³ *Handbook of Chemical Glycosylation* Demchenko, A. V. Ed.; Wiley. **2008**.

⁶⁴ Banoub, J.; Boullanger, P.; Lafont, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1167-1195.

⁶⁵ Bongat, A. F. G.; Demchenko, A. V. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 374-406.

⁶⁶ Lemieux, R. U.; Takeda, T.; Chung, B. *ACS Symp. Ser.* **1976**, *39*, 90-115.

⁶⁷ Debenham, J. S.; Madsen, R.; Roberts, C.; Fraserreid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3302-3303.

⁶⁸ Wolfrom, M. L.; Bhat, H. B.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1821-1823.

⁶⁹ (a) Geng, Y.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Chem. Commun.* **2008**, 597-599. (b) Olsson, J. D. M.; Eriksson, L.; Lahmann, M.; Oscarson, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.

⁷⁰ (a) Kuhn, R.; Kirschenlohr, W. *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 1331 ; (b) Lee, R. T.; Lee, Y. C. *Carbohydr. Res.* **1974**, *37*, 193-201 ; (c) Lemieux, R. U.; Bundle, D. R.; Baker, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4076-4083.

per-*O*-acétylés possédant un halogène au niveau du centre anomérique.⁷¹ En série *N*-acétyl-D-glucosamine, le produit principal de la réaction du donneur **110** placée dans les conditions réactionnelles est l'oxazoline **111**.⁶⁴ Ce bicyclic stable provient du piégeage intramoléculaire de l'oxacarbénium formé *in situ* par le groupement acétamido de la position 2 (Schéma 50).

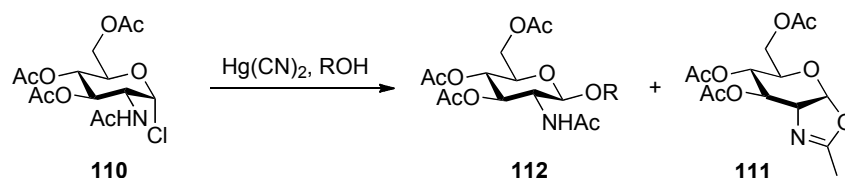


Schéma 50

Même si le produit de glycosylation **112** est obtenu avec une parfaite stéréosélectivité, l'utilisation de ce type de dérivés dans ces conditions n'a pu être envisagée pour l'élaboration de sucres plus complexes. L'oxazoline **111** a été appréhendée selon deux visions différentes. Elle peut être utilisée comme donneur et ainsi conduire à la formation de glycosides de la *N*-acétyl-D-glucosamine (réactions détaillées pages 80 à 85) ou, au contraire, sa formation peut être contournée par l'emploi d'une large variété de groupements protecteurs autres que l'acétyle sur l'atome d'azote. Cette protection temporaire permet d'assurer l'exclusivité de la formation de la liaison glycosidique au cours du processus. Cette stratégie a largement été illustrée dans la littérature et en particulier avec les sucres possédant un motif trichloroacétimide anomérique.

II.A. Utilisation des trichloroacétimides de glycosyle

L'installation d'un motif imidate sur le centre anomérique d'un sucre a été décrite pour la première fois par l'équipe de Sinaÿ en 1976.⁷² Quelques années plus tard, l'équipe de Schmidt a perfectionné cette approche par l'utilisation de dérivés trichloroacétimides comme donneurs de glycosyle.⁷³ Ce type de réactifs est aujourd'hui l'un des plus employés en glycochimie contemporaine.⁷⁴ L'introduction du groupement partant se fait généralement par

⁷¹ Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957-981.

⁷² Pougny, J. R.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073-4076.

⁷³ Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 731-733.

⁷⁴ *Handbook of Chemical Glycosylation* Demchenko, A. V. Ed.; Wiley. **2008**, p 143.

réaction entre la fonction hydroxyle de l'hémiacétal précurseur et le trichloroacétonitrile (Cl_3CCN) en milieu basique (Schéma 51).⁷⁵

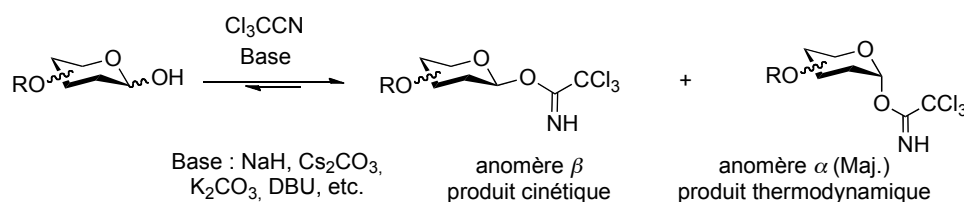


Schéma 51

La réaction est réversible ce qui permet le contrôle de la stéréochimie du centre anomérique en faveur de l'anomère α le plus stabilisé pour la plupart des substrats. Les conditions réactionnelles classiques de la réaction de glycosylation nécessitent l'emploi d'un acide de Lewis en quantité catalytique. Les acides de Lewis TMSOTf et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sont les plus fréquemment employés dans ce type de protocole. La formation de liaisons β -1,4 entre des monomères de la glucosamine est réalisée en présence d'un groupement protecteur participant sur l'atome d'azote de telle sorte que la face α soit masquée (Schéma 52).

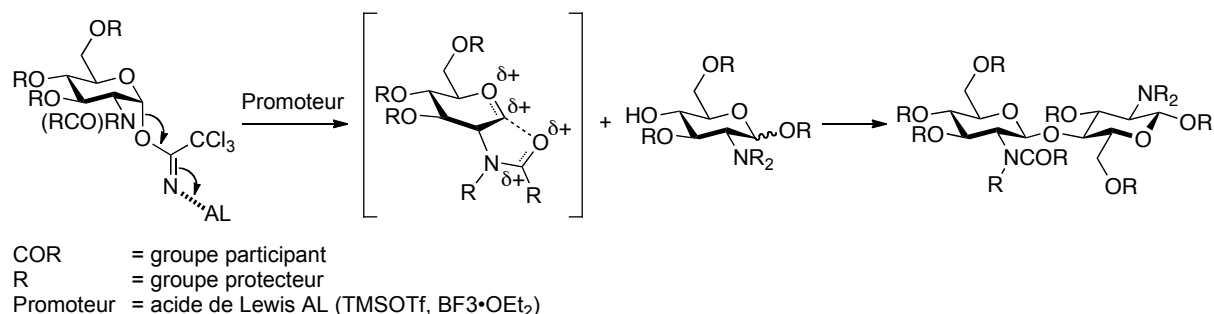


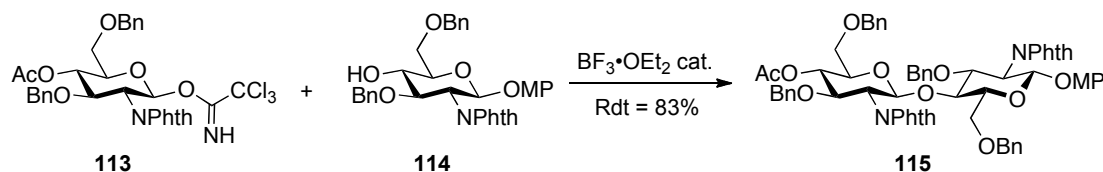
Schéma 52

Il existe un grand nombre de synthèses d'oligosaccharides ou de glycoconjugués s'appuyant sur l'utilisation de trichloroacétimidates de glycosyle.⁶¹ Cette méthode de glycosylation a été illustrée par l'emploi de divers groupements protecteurs de la fonction amine. Ainsi, la synthèse stéréocontrôlée d'un dodécamère du chitosane a pu être réalisée en exploitant l'encombrement stérique du groupement phtalimido de la position 2 du sucre.⁷⁶ La face α des dérivés de la glucosamine possédant ce substituant est en effet totalement masquée comme en

⁷⁵ Schmidt, R. R. Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21-123.

⁷⁶ Kuyama, H.; Nakahara, Y.; Nukada, T.; Ito, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1993**, 243, C1-C7.

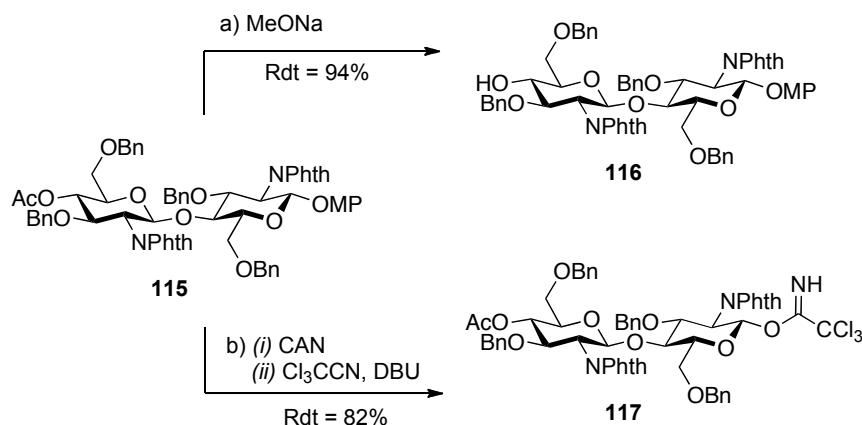
témoigne l'obtention exclusive de l'anomère β -trichloroacétimide du donneur de glycosyle **113** (Schéma 53).⁷⁷



Conditions réactionnelles : $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (cat.), TM 3Å, CH_2Cl_2 , -78°C .

Schéma 53

Le disaccharide **115** a été obtenu avec un parfait contrôle stéréochimique de la liaison glycosidique créée. Il a pu ensuite être engagé comme accepteur après saponification de l'ester en position 4 de l'unité non réductrice ou comme donneur après oxydation au CAN afin de libérer la fonction hémiacétal et installation du groupement partant (Schéma 54).



Conditions réactionnelles : a) MeONa, MeOH/THF (4:1), TA ; b) (i) CAN, MeCN/H₂O/PhMe (4:3:3), TA (ii) CCl₃CCN, DBU, (CH₂Cl)₂, 0°C.

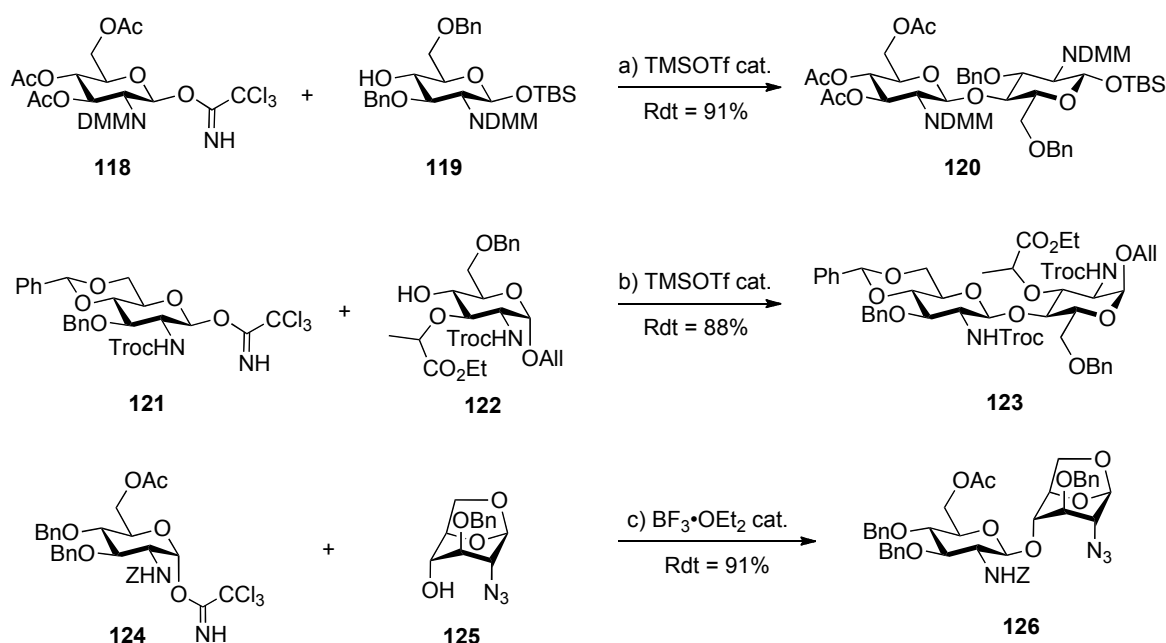
Schéma 54

Les étapes de synthèse supplémentaires pour l'obtention de l'accepteur **116** et du donneur **117** constituent d'ailleurs la principale limitation de la méthode. Le groupement trichloroacétimide est obligatoirement introduit sur la molécule lors de l'étape précédant la glycosylation. Les substrats doivent être compatibles avec les agents utilisés, notamment ceux contenant des fonctionnalités plus complexes et plus sensibles. Enfin, ces étapes

⁷⁷ Yamakazi, F.; Nukada, T.; Ito, Y.; Sato, S.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4417-4420.

supplémentaires de manipulations de groupements protecteurs sont aujourd'hui peu en adéquation avec les critères idéaux recommandés pour les synthèses totales.⁷⁸

Afin de faire varier les conditions de déprotection de la fonction azotée de la glucosamine, d'autres groupements protecteurs participants orthogonaux au phtalimido ont été évalués pour l'obtention de liaisons β -1,4. Le *N*-diméthylmaléoyl (NDMM),⁷⁹ le *N*-trichloroéthoxycarbonyl (NHTroc)⁸⁰ ou encore le *N*-benzyloxycarbonyl (NHZ)⁸¹ sont les principales protections rencontrées dans ce type de protocole (Schéma 55).



Conditions réactionnelles : a) TMSOTf (1,1 mol%), donneur (1,4 éq.), MeCN, 4 h, TA ; b) TMSOTf (0,1 éq.), donneur (1,3 éq.), CH₂Cl₂, 10 min, -15°C ; c) BF₃·OEt₂ (0,1 éq.), accepteur (1,4 éq.), PhMe, 20 min, -78°C à -20°C.

Schéma 55

Le rendement quasi-quantitatif obtenu pour l'assemblage des deux unités glucosamine **118** et **119** est lié au solvant utilisé. Les auteurs ont tout d'abord effectué la réaction en utilisant du dichlorométhane, ce qui a conduit à l'observation d'une conversion plus faible en disaccharide **120** (49 % de rendement en produit isolé). Avec l'usage de l'acétonitrile, il est souvent mentionné qu'un intermédiaire plus réactif de type cation nitrilium serait formé *in situ* en

⁷⁸ Gaiche, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.

⁷⁹ Aly, M. R. E.; Ibrahim, E.-S. I.; El Ashry, E. S. H.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **2001**, *331*, 129-142.

⁸⁰ Inamura, S.; Fujimoto, Y.; Kawasaki, A.; Shiokawa, Z.; Woelk, E.; Heine, H.; Lindner, B.; Inohara, N.; Kusumoto, S.; Fukase, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 323-242.

⁸¹ Tailler, D.; Jacquinet, J.-C.; Noirot, A.-M.; Beau, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, *23*, 3163-3164.

adoptant une orientation axiale exclusive.⁸² Cette espèce favoriserait ainsi la formation stéréosélective de la liaison β . Par rapport au substituant phthalimido, le groupement DMM est déprotégeable dans des conditions basiques relativement douces suivies d'un traitement acide.⁸³ Bien que possédant des fonctions carbonyle, il semblerait cependant que la stéréosélectivité de la réaction ne soit pas entièrement liée à sa présence. Les carbamates NHTroc et NHZ présents sur les donneurs **121** et **124** sont très tolérants vis-à-vis d'une large variété de réactifs et se retirent dans des conditions réductrices plus spécifiques.⁸⁴ Le groupement Z est très fréquemment enlevé par hydrogénation catalytique, réduction de Birch ou par acidolyse. Les fonctions amines protégées par un groupement Troc sont classiquement déprotégées par réaction avec du zinc dans un mélange d'acétate d'ammonium et de THF. Le disaccharide **123** possédant un acétal de 4,6-O-benzylidène a été obtenu dans des conditions strictement anhydres avec un rendement de 88 %. L'acétal peut ensuite être ouvert sélectivement selon les protocoles détaillés dans le premier chapitre. L'accepteur 1,6-anhydro **125** a été utilisé par notre groupe afin d'exalter la nucléophilie de la fonction alcool en position 4 par un changement de conformation du glucopyranoside. Les substituants équatoriaux de la conformation chaise 4C_1 normale ont ici basculé grâce à la tension de cycle exercée sur le sucre. Le disaccharide **126** peut servir ensuite comme donneur après restitution de sa conformation originale. L'utilisation de l'accepteur **125** où la conformation 1C_4 est bloquée a été à l'origine d'une stratégie de synthèse particulière d'un facteur de nodulation. Les synthèses de ces molécules seront présentées au chapitre suivant.

En outre, l'emploi du groupe partant activable trichloroacétimidate de glycosyle s'est principalement illustré par les hauts rendements obtenus dans la plupart des exemples mentionnés dans la littérature. Les stéréosélectivités dépendent principalement de la nature du groupement en position 2. Ces imidates sont en revanche très labiles ; il ne peuvent être présents tout au long de la synthèse, ce qui nécessite un nombre important de manipulations de groupements protecteurs. Ces étapes peuvent être considérablement réduites par l'utilisation d'une autre classe de donneurs de glycosyle : les thioglycosides. Ils sont très stables, faciles à synthétiser et sont activés directement par un grand nombre de promoteurs.⁸⁵

⁸² Eby, R.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1974**, *34*, 79-90.

⁸³ Aly, M. R. E.; Castro-Palomino, J. C.; Ibrahim, E.-S. I.; El Ashry, E. S. H.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2305-2316.

⁸⁴ *Protecting Groups, 3rd Edition* Kocienski, P. J. Ed.; Thieme, **2005**, p 512 et 540.

⁸⁵ (a) Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, *52*, 179-205 ; (b) Fugedi, P.; Garegg, P. J.; Lönn, H.; Norberg, T. *Glycoconjugate J.* **1987**, *4*, 97-108.

Ils peuvent aussi être des intermédiaires de synthèse pour l'obtention d'autres catégories de donneurs (sulfoxydes, imidates, bromures...).

II.B. Les thioglycosides

II.B.1. Généralités

Le groupe thio-alkyle ou thio-aryle est en général introduit assez tôt dans la préparation des précurseurs de la réaction de glycosylation car c'est un excellent groupe protecteur du centre anomérique à la différence des imidates. La méthode la plus simple est la réaction entre un sucre per-*O*-acétylé et un thiol en présence d'un large excès d'acide de Lewis afin de garantir une conversion maximale (Schéma 56).⁶³

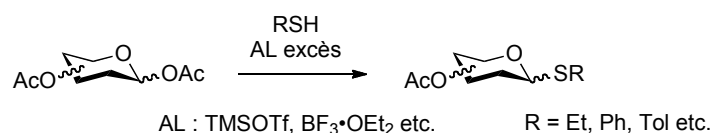


Schéma 56

L'inconvénient majeur de cette réaction est la manipulation de thiols légers souvent très odorants et toxiques comme le thioéthanol ou le thiophénol. Pour contourner ce problème, plusieurs groupes ont substitué le noyau aromatique afin d'alourdir ces molécules soufrées ce, qui permet ainsi de les rendre inodores.⁸⁶ Néanmoins, les étapes de préparation de ces réactifs intervenant dès le début de la synthèse ne sont pas très attractives et l'emploi de réactifs commerciaux reste souvent privilégié.

Dans ce contexte, l'équipe de Mallet a publié récemment l'usage du 5-(*tert*-butyl)-2-méthylthiophénol⁸⁷ (MbpSH) **127** comme substitut aux exemples précédemment mentionnés (Figure 4).⁸⁸

⁸⁶ (a) Node, M.; Kajimoto, T. *Heteroatom Chemistry* **2007**, *18*, 572-583 ; (b) Kajimoto, T.; Ishioka, Y.; Katoh, T.; Node, M. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 469-495 ; (c) Kajimoto, T.; Ishioka, Y.; Katoh, T.; Node, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5736-5739.

⁸⁷ Weiss, H.; Unverzagt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4261-4263.

⁸⁸ Collot, M.; Savreux, J.; Mallet, J.-M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1523-1535.

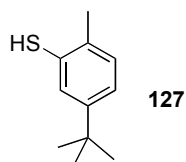


Figure 4

Il est commercial, peu odorant et son prix est raisonnable. Les thioglycosides correspondants sont parfaitement stables et cristallins. Leur synthèse peut être réalisée sur des échelles importantes.

II.B.2. Activation des thioglycosides

L'activation des thioglycosides nécessite l'utilisation d'agents électrophiles plutôt doux afin de générer dans le milieu réactionnel des espèces de type sulfonium beaucoup plus réactives. L'équipe de Ferrier a été la première à exploiter le groupement thio présent sur le carbone anomérique pour une utilisation directe en glycosylation.⁸⁹ L'acétate de mercure (II) a été utilisé comme promoteur en exploitant l'affinité bien connue des composés soufrés avec ce métal ; l'ancien nom des thiols étant *mercaptans* du latin *mercurius captans*.

Aujourd'hui, les promoteurs les plus employés sont évidemment moins toxiques et moins polluants. Ils sont divisés en deux catégories assez proches selon leur développement chronologique. La première classe comprend les réactifs utilisant l'acide triflique ou des triflates préformés comme les combinaisons NIS/TfOH⁹⁰ ou NIS/TMSOTf,⁹¹ le triflate de phénylesulfényle (PhSOTf),⁹² le triflate de diméthyl(méthylthio)sulfonium (DMTST),⁹³ le perchlorate de dicollidine et d'iodonium (IDCP)⁹⁴ ou encore le triflate de phénylesélenyle (PhSeOTf).⁹⁵ Les autres systèmes développés plus récemment sont des couples mettant en jeu l'anhydride triflique avec un dérivé soufré souvent oxydé. Les principaux représentants sont le N-(phénylthio)caprolactame,⁹⁶ le diphenylsulfoxyde (Ph₂SO),⁹⁷ le S-(4-

⁸⁹ Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviasar, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61.

⁹⁰ Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.

⁹¹ Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraseir-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316.

⁹² Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, *177*, C13-C17.

⁹³ Fugedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12.

⁹⁴ (a) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2205; (b) Veeneman, G. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275-278.

⁹⁵ (a) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1061-1064 ; (b) Ito, Y.; Ogawa, T.; Numata, M.; Sugimoto, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 165-175.

⁹⁶ Durón, S. G.; Polat, T.; Wong, C.-H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 839-841.

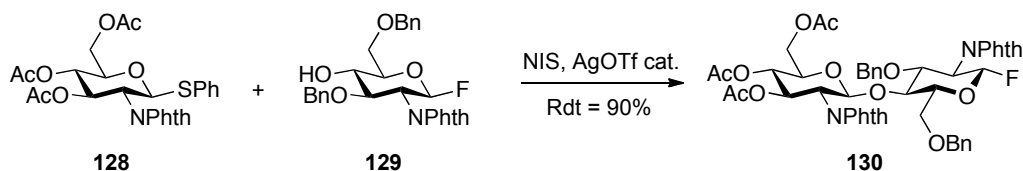
⁹⁷ (a) Codée, J. D. C.; Litjens, R.; den Heeten, R.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org.*

méthoxyphényl)benzénethiosulfinate (MPBT),⁹⁸ la 1-benzènesulfinylpipéridine (BSP)⁹⁹ et la 1-benzènesulfinylmorpholine (BSM).¹⁰⁰ Les principales méthodes utilisées au sein de notre laboratoire sont détaillées dans la suite de ce chapitre.

II.B.2.a. NIS/TfOH

L'utilisation de *N*-iodosuccinimide en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique comme promoteur de réactions de glycosylation a été développée indépendamment par l'équipe de Fraser-Reid¹⁰¹ et de van Boom.⁹⁰ Les premières applications de Fraser-Reid mettaient en jeu des *n*-pentényl glycosides dans le rôle de donneur, tout en laissant entrevoir un possible élargissement aux thioglycosides.¹⁰² Les premières applications à une large gamme de thioglucopyranosides ont montré que la durée réactionnelle était très courte (moins d'une heure en général à 0°C) et que les groupements protecteurs présents sur les donneurs avaient peu d'influence sur la réactivité.⁹⁰

L'équipe d'Ogawa a combiné cette méthode à d'autres déjà connues afin d'effectuer la synthèse d'un chitooligosaccharide selon une stratégie orthogonale de formation de liaisons glycosidiques β -1,4 (Schéma 57).¹⁰³



Conditions réactionnelles : NIS (1,3 éq.), AgOTf (0,1 éq.), donneur et accepteur en proportions stœchiométriques, CH₂Cl₂, -50°C à TA.

Schéma 57

En présence de *N*-iodosuccinimide et de triflate d'argent utilisé ici en tant que source alternative d'acide triflique, le thioglycoside **128** a été activé sélectivement et a ensuite réagi

Lett. **2003**, *5*, 1519-1522 ; (b) Codée, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R.; Overkleeft, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1057-1064.

⁹⁸ Crich, D.; Smith, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4067-4069.

⁹⁹ Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015-9020.

¹⁰⁰ Wang, C.; Wang, H.; Huang, X.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Synlett* **2006**, 2846-2850.

¹⁰¹ Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8540-8542.

¹⁰² Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; McDevitt, R. E.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1990**, 270-272.

¹⁰³ Kanie, O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12073-12074.

avec l'accepteur **129**. La stéréochimie du disaccharide **130** obtenu a été parfaitement contrôlée par la présence du groupement phtalimido en position 2. Une fois isolé, ce substrat a pu être engagé comme donneur de glycosyle car il possède un groupement fluorure lui aussi activable spécifiquement.⁶³

La réaction est très efficace grâce à la formation dans le milieu réactionnel du triflate d'iodonium très électrophile (Schéma 58).¹⁰⁴

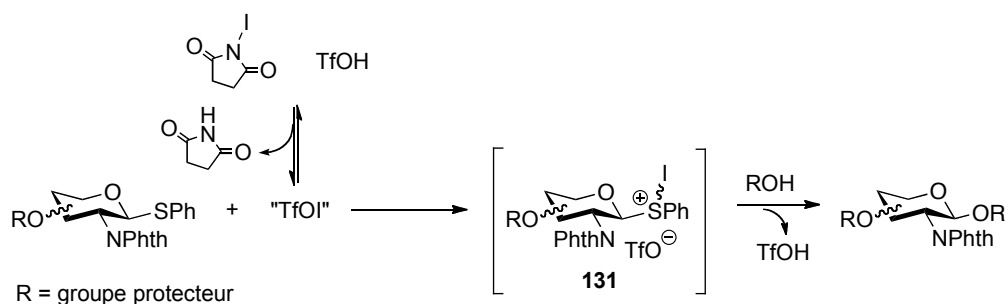


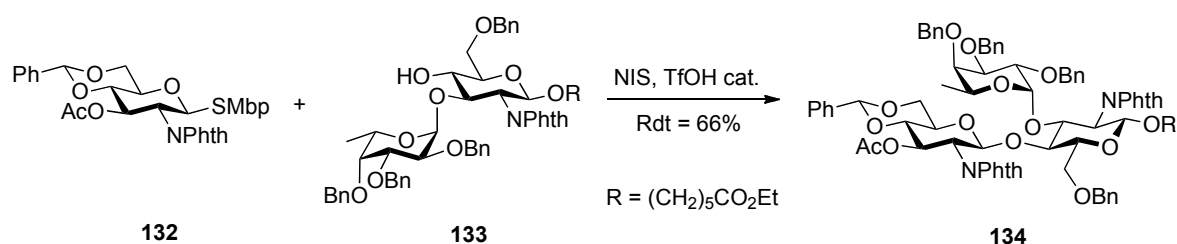
Schéma 58

L'atome de soufre du thioglycoside réagit avec l'iodonium généré *in situ* et conduit à la formation de l'espèce activée triflate de iodosulfonium **131** très instable. L'atome d'oxygène de la fonction alcool de l'accepteur attaquerait aussitôt l'atome de carbone de la position anomérique uniquement sur la face β compte tenu de la présence du groupement participant encombrant phtalimido. L'acide triflique est régénéré ce qui justifie son utilisation catalytique lors de la réaction. Cette méthode nécessite la présence du donneur et de l'accepteur dans le milieu réactionnel avant l'addition du promoteur. La position anomérique de l'accepteur est en général protégée par un groupement autre qu'un thio pour éviter la formation de mélange complexe au cours du processus.

Le donneur **132** préparé à partir du thiol non odorant MbpSH **127**, identifié par le groupe de Kumar¹⁰⁵ pour la déprotection du groupement méthyl de fonctions phosphates lors de la préparation d'oligonucléotides et introduit par les équipes de Unverzagt⁸⁷ et de Mallet⁸⁸ en glycochimie, s'est avéré être aussi un parfait candidat pour la formation de liaison β -1,4 (Schéma 59).

¹⁰⁴ Dalziel, J. R.; Aubke, F. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2707-2711.

¹⁰⁵ Kumar, R. K.; Cole, D. L.; Ravikumar, V. T. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, 453-460.

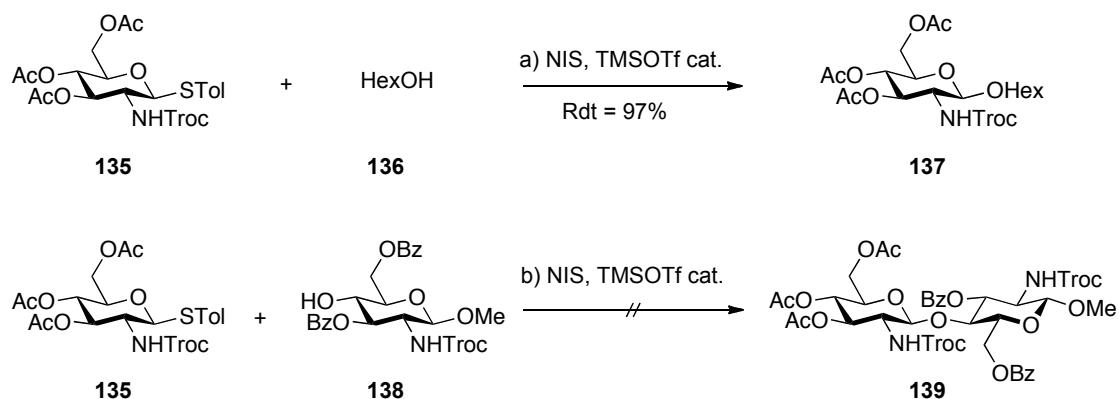


Conditions réactionnelles : NIS (2 éq.), TfOH (0,1éq.), donneur (2 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 2 min, TA.

Schéma 59

Le trisaccharide **134** intermédiaire dans la synthèse de *N*-glycanes impliqués dans certains problèmes d'allergies alimentaires a été obtenu avec un rendement légèrement inférieur à ceux observés avec les dérivés du thiophénol lors de la glycosylation d'accepteurs plus simples (Schéma 57). L'encombrement stérique autour de l'atome de soufre nuancerait la réactivité des donneurs correspondants, ce qui est en accord avec les travaux de Gildersleeve.¹⁰⁶ Néanmoins, d'un point de vue pratique, l'usage de cette catégorie de thioglycosides est grandement justifié par la faible toxicité du thiol **127** et par sa non-volatilité.

Certains groupements protecteurs portés par l'atome d'azote, déjà étudiés sur d'autres types de donneurs, ont été évalués pour cette méthode. Les carbamates testés ont montré des réactivités différentes en fonction de l'accepteur utilisé (Schéma 60).¹⁰⁷



Conditions réactionnelles : a) NIS (1,2 éq.), TMSOTf (0,33 éq.), accepteur (1,1 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 5 min, -18°C ; b) NIS (1,2 éq.), TMSOTf (0,33 éq.), accepteur (1,1 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, une nuit, TA.

Schéma 60

¹⁰⁶ Li, Z.; Gildersleeve, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11612-11619.

¹⁰⁷ Hansen, S. H.; Skrydstруп, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3392-3401.

La réaction de glycosylation entre le donneur carbamate **135** et l'accepteur simple **136** a conduit au produit glycosylé **137** avec un excellent rendement et une parfaite stéréosélectivité après seulement 10 minutes de réaction. L'accepteur **138** possédant la fonction alcool en position 4 n'a pas réagi avec le donneur **135** même après une nuit d'agitation à température ambiante. Seul l'accepteur de départ a été récupéré après purification. La faible nucléophilie de cette fonction alcool pourrait expliquer ce résultat. Il est en effet bien connu que cette position est la plus difficile à glycosyler. Afin de rationaliser les constatations expérimentales faisant état de cette réactivité particulière, une étude très récente réalisée par l'équipe de Bols a consisté en l'évaluation du pK_a d'aminosucres, où un atome d'azote remplace l'atome d'oxygène, afin de déterminer la nucléophilie des fonctions alcools secondaire des sucres.¹⁰⁸ Ces mesures ont ainsi donné des informations sur la densité de charges des substituants sur chacune des positions possibles : 2, 3, 4 et 6. Ces valeurs ont également permis de mesurer l'effet stéréoelectronique singulier du glycopyranoside pour ces différentes fonctions chimiques (Schéma 61).

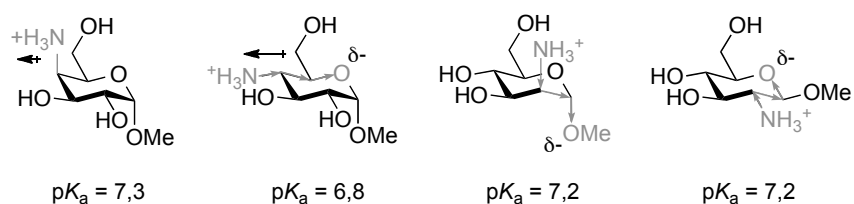


Schéma 61

Pour tous les substrats étudiés, une augmentation du pK_a du substituant ammonium a été observée lorsqu'ils sont en position axiale. Les auteurs ont expliqué cette particularité par une variation des interactions dipolaires entre le substituant et le cycle pyranoside. Si le substituant est axial, il est perpendiculaire au cycle oxygéné, ce qui a pour conséquence de réduire le vecteur du moment dipolaire. L'effet électroattracteur exercé par effet de champ sur la fonction chimique est minimisé. Au contraire, avec un substituant équatorial, le moment dipolaire est pratiquement aligné avec le cycle pyranoside, ce qui se traduit par un vecteur dipolaire beaucoup plus important. Les effets stéréoelectroniques du cycle sur les substituants axiaux sont donc très importants surtout pour ceux en position 4. En effet, les conclusions de cette étude sont que le faible pK_a du substituant ammonium de cette position serait la conséquence d'une relation antipériplanaire entre celui-ci et l'oxygène endocyclique. Cela se traduirait par une nucléophilie très faible de la fonction hydroxyle correspondante

¹⁰⁸ Pedersen, C. M.; Olsen, J.; Brka, A. B.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7080-7086.

naturellement présente sur les sucres. La position 2 serait aussi sujette à des effets stéréoelectroniques similaires. En série *gluco*, la relation antipériplanaire entre la fonction ammonium et l'oxygène endocyclique serait à l'origine de l'abaissement moins prononcé du pK_a mesuré. En série *manno*, ce serait également lié à un effet de champ entre le substituant de la position 2 et l'oxygène de la partie aglycone si l'anomère est α . En outre, la fonction alcool la plus nucléophile est toujours celle de la position 6. La fonction hydroxyle en position 3 serait légèrement plus nucléophile que celle en position 2 même si dans certains cas les effets stériques peuvent modifier cet ordre de réactivité. Enfin, dans toutes les séries, la fonction alcool de la position 4 équatoriale est la moins réactive et donc la plus difficile à glycosyler.

L'usage de thioglycosides activés par le couple NIS/TfOH présente de nombreux avantages. Cette méthode de glycosylation est en général très efficace et permet l'accès aux β -glycosides avec des rendements élevés et un contrôle de la stéréochimie par le choix du groupement protecteur de la fonction azotée du sucre, principalement le *N*-phtaloyle. Les promoteurs sont commerciaux et l'utilisation catalytique d'acide triflique est compétitive économiquement avec la méthode dite de Schmidt. Les accepteurs utilisés ne peuvent cependant pas posséder de fonction soufrée sur la position anomérique car la préactivation des donneurs est impossible. L'espèce intermédiaire formée aurait en effet une durée de vie trop courte. Les promoteurs de dernière génération autorisent la formation d'espèces réactives stables dérivées du donneur à basse température. Des protocoles séquentiels de glycosylation itératives ont été développés en utilisant notamment le couple BSP/Tf₂O mis au point par le groupe de Crich.

II.B.2.b. BSP/Tf₂O

L'activation des thioglycosides s'effectue donc par l'utilisation dans le milieu réactionnel d'un électrophile réagissant avec les doublets non liants disponibles sur l'atome de soufre. L'équipe de Kahne a utilisé des dérivés du glucose possédant une fonction sulfoxyde sur la position anomérique.¹⁰⁹ En utilisant ce type de donneurs, l'activation s'effectue par *O*-alkylation de l'atome d'oxygène porté par l'atome de soufre afin d'effectuer la réaction de glycosylation dans des conditions plus douces (Schéma 62).

¹⁰⁹ Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Engen, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881-6882.

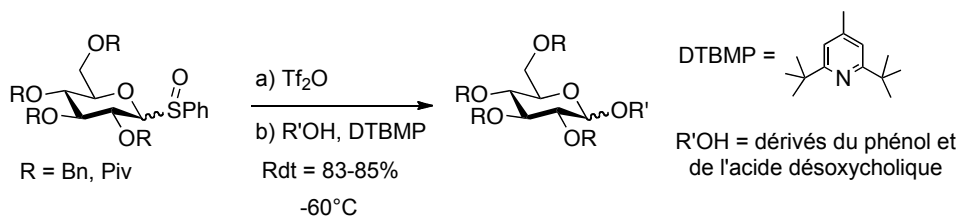


Schéma 62

La réaction s'effectue en deux étapes bien distinctes. Tout d'abord l'activation du groupement partant se fait par l'addition de l'anhydride triflique, puis l'accepteur est introduit conjointement à une base non nucléophile dont le but est de piéger les traces d'acide. Cette méthode est particulièrement efficace puisqu'elle permet d'obtenir avec de bons rendements des glycosides du phénol connu pour être peu nucléophile. Cette méthode a particulièrement été illustrée par les travaux de Crich et de son équipe lors d'études menées en série *manno*.¹¹⁰ Le mécanisme de cette réaction ferait intervenir des espèces intermédiaires activées de type triflate¹¹¹ ou sulfénate¹¹² de glycosyle (Schéma 63).

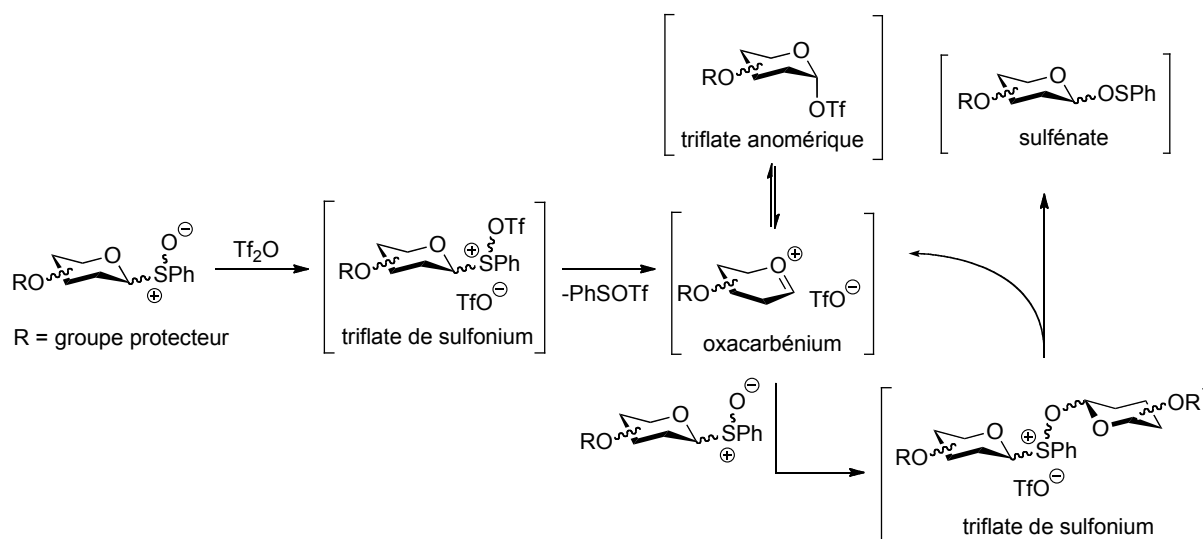


Schéma 63

Le donneur sulfoxyde est activé par l'anhydride triflique et conduit à la formation d'une première espèce triflate de sulfonium. Celle-ci se transformerait en paire ionique triflate d'oxcarbénium qui pourrait subir l'attaque de plusieurs nucléophiles présents dans le milieu

¹¹⁰ Crich, D.; Sun, S. X. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8321-8348.

¹¹¹ Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217-11223.

¹¹² Gildersleeve, J.; Pascal, R. A.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5961-5969.

en l'absence de l'accepteur. La formation de l'anion triflate a été mise en évidence par l'équipe de Crich par étude RMN à basse température.^{110,111} La formation de sulfénates isolés et caractérisés par le groupe de Kahne proviendrait de l'attaque nucléophile du donneur sulfoxyde sur l'intermédiaire oxcarbénium. Cette espèce chimique est plus stable et constitue un donneur potentiel beaucoup moins réactif. Il est aujourd'hui admis que ce sont les triflates anomériques en équilibre avec des espèces paires ioniques qui sont les intermédiaires réactionnels lors de la glycosylation.¹¹³

Les sulfoxydes sont préparés par oxydation des thioglycosides correspondants. Cette étape de synthèse supplémentaire est probablement à l'origine de la faible utilisation de cette catégorie de donneurs pour la synthèse d'édifices glycochimiques complexes.⁶³

En 2001, le groupe de Crich a développé un nouveau promoteur pour l'activation directe de thioglycosides : la combinaison de la 1-benzènesulfinylpipéridine (BSP) et de l'anhydride triflique utilisés tous deux en quantité stœchiométrique.⁹⁹ Comme dans le cas précédent, une base non nucléophile est utilisée afin de tamponner le milieu. Ce laboratoire a décidé d'utiliser la 2,4,6-*tert*-butylpyrimidine (TTBP) car sa synthèse est simple et réalisable sur une grande échelle.¹¹⁴ La réaction procède par la formation d'une espèce sulfonium relais dans l'activation du thioglycoside (Schéma 64).

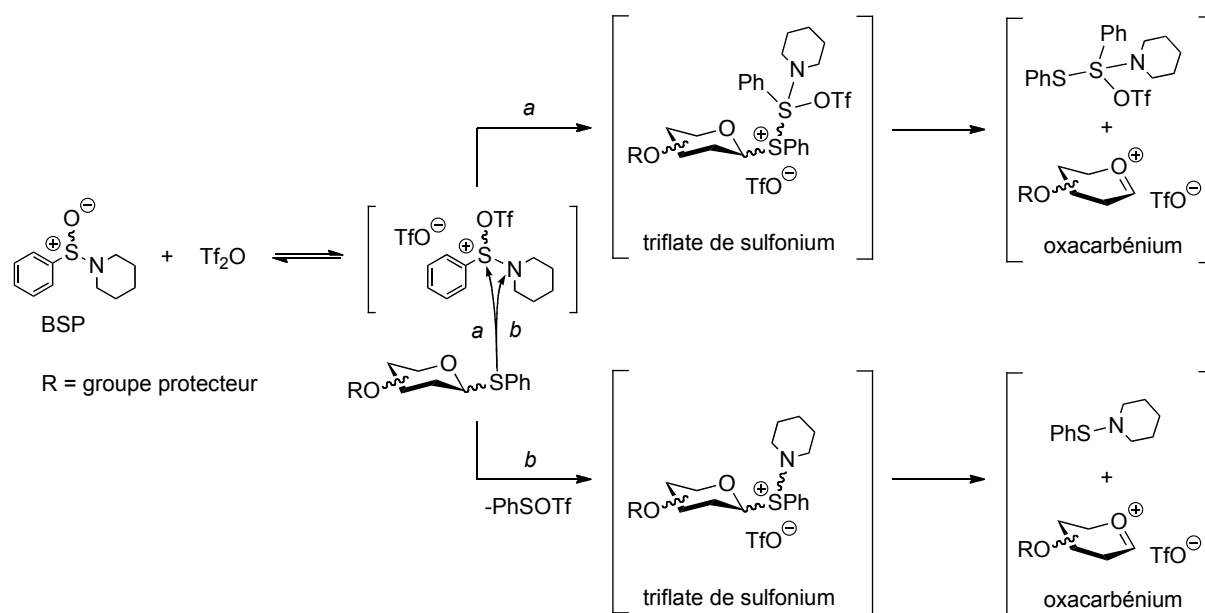


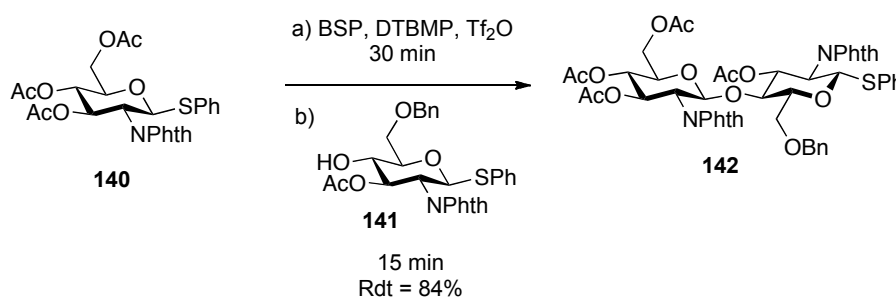
Schéma 64

¹¹³ Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144–1153.

¹¹⁴ Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q.; Picione, J. *Synthesis* **2001**, *2*, 323-326.

La première étape est l'activation de la BSP par l'anhydride triflique afin de conduire à l'espèce activée triflate de sulfonium intermédiaire. Le donneur thioglycoside réagit ensuite avec celle-ci selon les voies *a* ou *b* afin de donner une espèce activée intermédiaire menant à la formation du triflate d'oxacarbénium en équilibre avec les différentes espèces précédemment mentionnées (Schéma 63). L'attaque de l'atome de soufre du donneur sur l'atome d'azote de la BSP activée (voie *b*) générerait dans le milieu PhSOTf qui est également un promoteur potentiel.⁹² Ce mécanisme permettrait de mieux comprendre les exemples où l'emploi d'une quantité sous-stœchiométrique de promoteur BSP/Tf₂O est suffisante pour une activation totale.¹¹⁵

Il est possible de faire réagir ce donneur préactivé avec un accepteur possédant lui aussi une fonction thio sur sa position anomérique. Ce protocole séquentiel a ainsi autorisé l'élaboration d'oligosaccharides par glycosylation itérative. L'équipe de Yamago s'est intéressée à l'utilisation de cette méthode de glycosylation pour la synthèse linéaire d'oligoglucosamines (Schéma 65).¹¹⁶



Conditions réactionnelles : a) BSP (1,1 éq.), DTBMP (2 éq.), Tf₂O (1,4 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 30 min, -60°C ; b) accepteur (1,5 éq.), 15 min, -60°C.

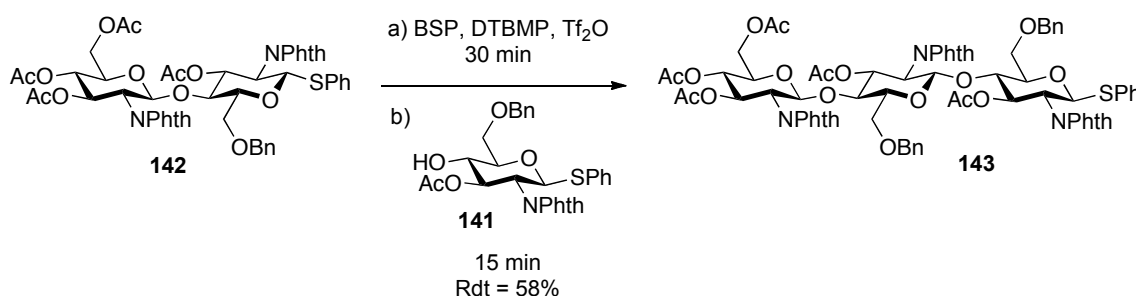
Schéma 65

Le donneur **140** a été préactivé à basse température en présence d'un léger excès de BSP et d'anhydride triflique. Une fois l'espèce active formée, l'addition de l'accepteur **141** possédant également une fonction thiophényle en position anomérique a conduit à la formation du disaccharide **142** avec un rendement de 84 %. Le contrôle de la stéréosélectivité a encore une fois été assuré par la présence du groupement phtalimido en position 2. Aucun sous produit lié

¹¹⁵ (a) Mong, T. K.-K.; Lee, H.-K.; Durón, S. G.; Wong, C.-H. *Proc. Nat. Ac. Sci.* **2003**, *100*, 797-802 ; (b) Wang, Y.; Huang, X.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4415-4417.

¹¹⁶ Yamago, S.; Yamada, T.; Maruyama, T.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2145-2148.

à l'activation de l'accepteur n'a été détecté. Ce sucre a été ensuite engagé comme donneur dans une autre réaction afin d'obtenir le trisaccharide correspondant **143** (Schéma 66).



Conditions réactionnelles : a) BSP (1,1 éq.), DTBMP (2 éq.), Tf₂O (1,4 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 30 min, -60°C ; b) accepteur (1,5 éq.), 15 min, -60°C.

Schéma 66

L'activation du donneur **142** plus complexe s'est avérée être moins performante, vu que dans les mêmes conditions réactionnelles et avec le même accepteur, le trisaccharide **143** n'a été isolé qu'avec un rendement de 58 %.

L'utilisation d'autres groupements protecteurs a été étudiée par cette même équipe. Les dérivés 4,5-dichlorophthalimido (NDCP) et tétrachlorophthalimido (NTCP) ont montré des réactivités similaires en utilisant des conditions identiques.¹¹⁷ Ces groupements plus appauvris en électrons nécessitent des conditions plus douces lors de la déprotection de la fonction amine du sucre.¹¹⁸

L'utilisation du promoteur BSP/Tf₂O permet la préactivation du donneur à basse température avant l'addition de l'accepteur de glycosyle. Cette stratégie permet de réduire significativement les étapes de protection/déprotection et d'installation du groupement partant souvent critiquées dans l'élaboration d'oligosaccharides par voie chimique. La stéréosélectivité de ces réactions est induite par la présence d'un groupement protecteur masquant totalement la fonction azotée. D'un point de vue écologique et économique, il faut cependant remarquer que cette méthode de glycosylation est la plus coûteuse. Les promoteurs de la réaction ne sont pas employés en quantité catalytique et souvent un léger excès est nécessaire pour l'obtention de rendements satisfaisants. Enfin, les méthodes de purification doivent être extrêmement performantes compte tenu de la très grande similarité entre les donneurs et accepteurs utilisés.

¹¹⁷ Yamada, T. ; Kinjyo, S. ; Yoshida, J.-I.; Yamago, S. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1556-1557.

¹¹⁸ Stangier, P.; Hindsgaul, O. *Synlett* **1996**, 179-181.

II.C. Conclusion

Les principales méthodes de formation de liaisons glycosidiques β -1,4 pour l'obtention d'oligomères de la glucosamine nécessitent la synthèse de précurseurs bien spécifiques. Dans les deux méthodes principalement utilisées à l'heure actuelle, la fonction azotée du sucre est obligatoirement protégée par un groupement temporaire afin d'éviter toute réaction secondaire à basse température. Les groupes partants ou activables utilisés sont les trichloroacétimidates de glycosyle et les thioglycosides. Les premiers doivent être introduits tardivement dans la synthèse, ce qui nécessite un nombre important de manipulations de groupements protecteurs. Les seconds possèdent comme avantage d'être très stables. Cependant, leur activation fait intervenir des promoteurs plus élaborés et souvent en quantités stœchiométriques.

Le développement de méthodes de glycosylation catalytiques utilisant des donneurs plus simples est en accord avec les problèmes environnementaux et économiques actuels. L'obtention de glycosides de la *N*-acétyl-D-glucosamine sans l'utilisation de groupements protecteurs temporaires sur l'atome d'azote est la voie la plus directe afin de minimiser la production de déchets et de simplifier les synthèses. L'oxazoline **111** souvent isolée comme produit secondaire est aussi un donneur de glycosyle potentiel. Les différents travaux décrits dans la littérature font l'objet du paragraphe suivant.

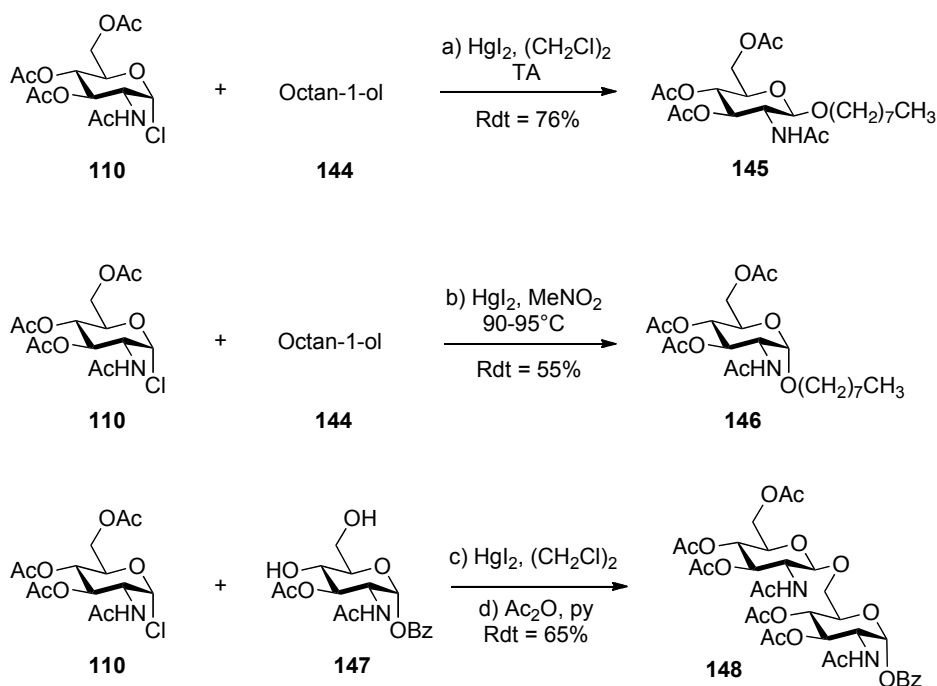
III. Méthodes de glycosylation employant des dérivés de la *N*-acétyl-D-glucosamine

Les différentes approches étudiées pour la formation de β -glycosides de la *N*-acétyl-D-glucosamine sans l'utilisation de groupements protecteurs temporaires ont été réparties en trois catégories. Tout d'abord, quelques exemples significatifs utilisant des substrats possédant des groupements partants très nucléofuges seront présentés. Ensuite, les méthodologies basées sur l'activation de donneurs de type oxazoline seront exposées. Enfin, les réactions de glycosylation procédant par le déplacement nucléophile d'un groupement acétate anomérique seront détaillées.

III.A. Application des méthodes classiques aux dérivés de la *N*-acétyl-D-glucosamine

Le recours à une protection temporaire lors de la formation de liaisons glycosidiques à partir de dérivés de la glucosamine permet d'éviter la réaction intramoléculaire entre le groupement acétamido et le carbone anomérique. Dans certains cas, la formation de l'oxazoline est minoritaire si l'accepteur utilisé est un excellent nucléophile.

Les méthodes de glycosylation classiques ont été évaluées sur des substrats possédant le groupement *N*-acétyle en position 2 dont la fonction carbonyle induit majoritairement la formation des anomères β . La réactivité du donneur chlorure de glycosyle **110** mis en présence de plusieurs accepteurs a été établie par le groupe de Chirva dans les conditions de Koenigs-Knorr (Schéma 67).¹¹⁹



Conditions réactionnelles : a) Hgl₂ (1,16 éq.), TM 3Å, (CH₂Cl)₂, 45 h, 20-25°C ; b) Hgl₂ (1,16 éq.), TM 3Å, MeNO₂, 2 h, 90-95°C ; c) Hgl₂ (1 éq.), TM 3Å, (CH₂Cl)₂, TA ou 50°C ; d) Ac₂O/pyridine (1:1), TA.

Schéma 67

¹¹⁹ Zemlyakov, A. E.; Kur'yanov, V. O.; Sidorova, E. A.; Chirva, V. Y. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1998**, *24*, 551-558.

Le donneur **110** activé par l'iodure de mercure (II) en présence d'octan-1-ol a pu conduire à la formation de l'un ou l'autre des anomères **145** et **146** en faisant varier les conditions réactionnelles. À température ambiante, l'anomère β **145** a été isolé exclusivement avec un rendement correct de 76 %. L'assistance anchimérique du groupement acétamido serait responsable de la stéréosélectivité de la réaction grâce à la formation d'un intermédiaire de type oxazolinium, analogue azoté de l'acyloxonium (Schéma 68).¹²⁰

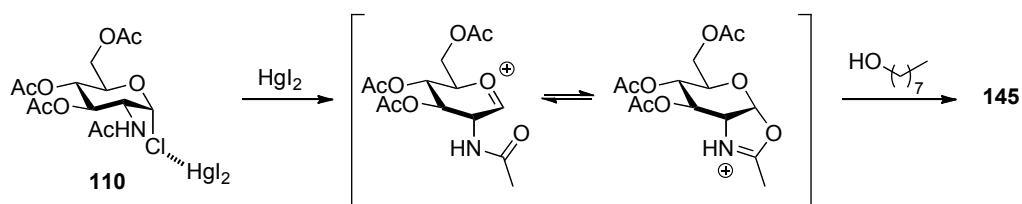


Schéma 68

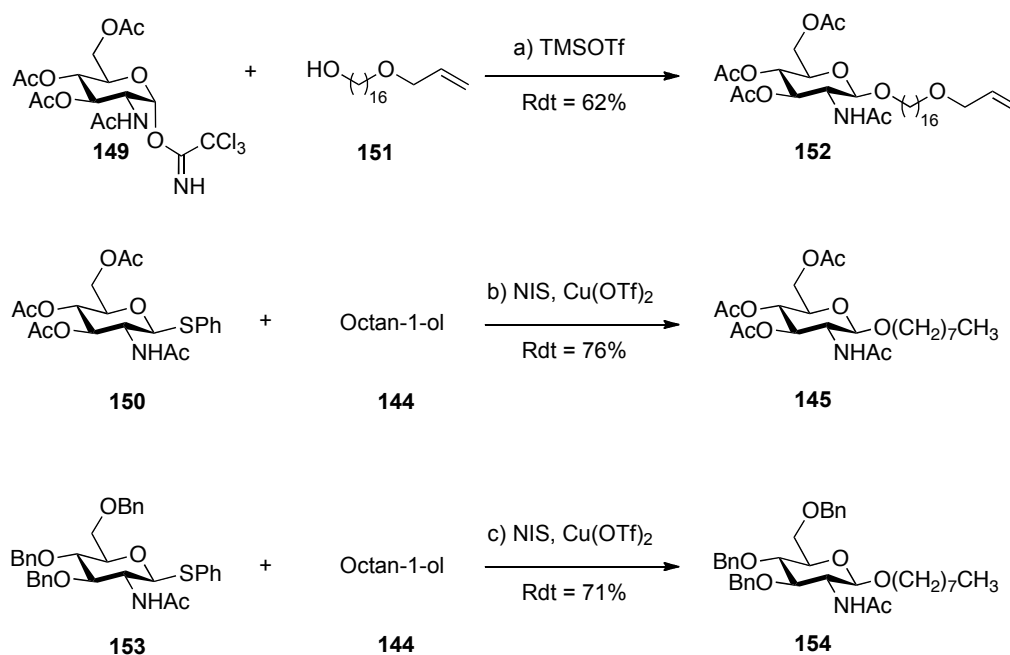
L'addition de l'accepteur **144** est ici plus rapide que la perte du proton conduisant à la formation de l'oxazoline. Dans des conditions plus drastiques, l'autre anomère α **146** a été le produit principal de la réaction. Sa formation serait la conséquence d'une post-anomérisation induite par la présence d'acides halogénohydriques libérés lors de la réaction. La formation de liaisons β -1,4 semble cependant difficile comme l'atteste la sélectivité observée lors de la glycosylation du diol **147**. Le disaccharide **148** obtenu avec un rendement de 65 % illustre cependant la possibilité de préparer rapidement et avec peu d'étapes de synthèse de petits oligomères de la *N*-acétyl-D-glucosamine.

Les résultats obtenus avec les donneurs trichloroacétimide de glycosyle¹²¹ **149** et thioglycoside¹²² **150** sont similaires (Schéma 69).

¹²⁰ Arsequell, G.; Krippner, L.; Dwek, R. A.; Wong, S. Y. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2383-2384.

¹²¹ Sudibya, H. G.; Ma, J.; Dong, X.; Ng, S.; Li, L.-J.; Liu, X.-W.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2723-2726.

¹²² Krag, J.; Christiansen, M. S.; Petersen, J. G.; Jensen, H. H. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 872-879.



Conditions réactionnelles : a) TMSOTf (1 éq.); donneur (1,7 éq.), CH₂Cl₂, 3 h, 0°C à TA ; b) NIS (2,5 éq.), Cu(OTf)₂ (0,15 éq.), accepteur (3 éq.), CH₂Cl₂, 4,5 h, reflux ; c) NIS (2,5 éq.), Cu(OTf)₂ (0,15 éq.), accepteur (3 éq.), CH₂Cl₂, 16 h, TA.

Schéma 69

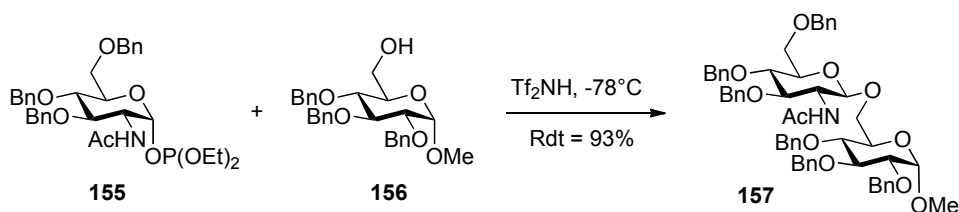
Le faible rendement obtenu lors de la glycosylation de l'alcool **151** s'explique par la formation très rapide de l'oxazoline à partir du donneur **149**. Le glycolipide **152** synthétisé directement à partir du donneur **149** a servi pour la mise au point d'une technique de détection de biomolécules à la surface de nanotubes.¹²¹

L'étude menée par le laboratoire de Jensen sur les donneurs thioglycosides a révélé l'indifférence de la réaction à la nature des groupements protecteurs présents sur les fonctions alcools des donneurs **150** et **153**. En effet, le donneur plus armé¹²³ **153** n'a pas montré de meilleure réactivité. Les plus hauts rendements ont été obtenus en employant un large excès d'accepteur **144** (3 éq.).¹²² Ce genre de stratégie semble également peu applicable pour l'assemblage de monomères de la glucosamine avec formation de liaisons β -1,4.

En 2005, l'équipe de Hashimoto a publié un protocole très intéressant puisqu'il autorise la formation de liaisons glycosidiques à partir de donneurs possédant un groupement phosphite activable à basse température (Schéma 70).¹²⁴

¹²³ (a) Mootoo, D. R.; Konradson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584 ; (b) Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Udodong, U.; Ottoson, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6068-6070 ; (c) Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Andrews, C. W.; Skowrinski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1434-1435.

¹²⁴ Arihara, R.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2245-2249.



Conditions réactionnelles : Tf_2NH (2,2 éq.), donneur (2 éq.), TM 4Å, CH_2Cl_2 , 1h, -78°C .

Schéma 70

L'utilisation des phosphites de glycosyle comme donneurs a été introduite indépendamment par les groupes de Wong¹²⁵ et de Schmidt.¹²⁶ Les promoteurs originalement employés étaient des acides de Lewis tels que TMSOTf ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Ils se sont avérés être peu efficaces lors de l'activation du donneur **155**. Très nettement, les auteurs ont remarqué que l'abaissement de la température augmentait la formation du disaccharide **157** et diminuait l'apparition de l'oxazoline **158** provenant du donneur. L'utilisation d'un super acide de Brønsted a eu pour effet de considérablement accroître la conversion en produit désiré (avec TfOH , le rendement en produit isolé a été de 75 % après 5 heures de réaction). L'activation du groupement phosphite par un proton avait déjà été proposée par Wong.¹²⁷ Il avait supposé que l'utilisation de TMSOTf permettait de générer l'acide triflique après silylation de la fonction alcool de l'accepteur. Le réel promoteur serait donc le proton généré *in situ*, ce qui confirme les résultats obtenus par Hashimoto. Enfin, la vitesse de la réaction a été accélérée par l'utilisation d'un contre ion triflimidure à la place du triflate (1 heure vs 5 heures).

Afin de clarifier le mécanisme de cette glycosylation, ces chercheurs ont décidé de tester l'oxazoline **158** afin de savoir si la formation du disaccharide **157** est le résultat du passage par un intermédiaire de type oxazolinium **159** (Schéma 71).

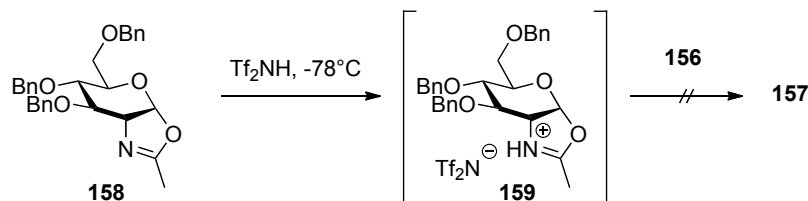


Schéma 71

¹²⁵ Kondo, H.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748-8750.

¹²⁶ Martin, T. J.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123-6126.

¹²⁷ Kondo, H.; Aoki, S.; Ichikawa, Y.; Halcomb, R. L.; Ritzen, H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864-877.

Dans les conditions réactionnelles optimisées, le produit attendu **157** n'a pas été détecté. Le mécanisme postulé de cette glycosylation s'effectuerait sans l'assistance anchimérique du groupement acétamido et procéderait par la formation d'intermédiaires triflimidures anomériques par analogie avec les triflates anomériques (Schéma 72).¹¹¹

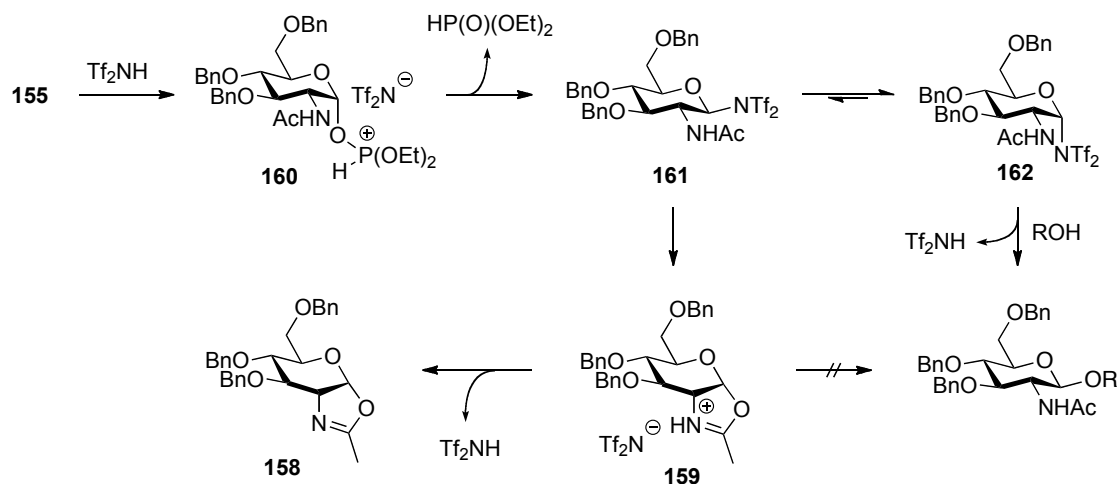
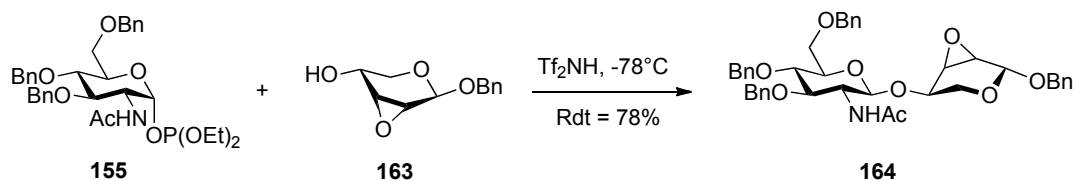


Schéma 72

La réaction débiterait par la protonation de l'atome de phosphore présent sur le centre anomérique. Le départ de ce groupement partant sur l'intermédiaire **160** serait effectué par l'anion triflimidure qui serait meilleur nucléophile que l'accepteur selon les auteurs. L'espèce triflimidure anomérique β **161** s'équilibrerait alors très rapidement avec la forme α **162** sous la dépendance de l'effet anomère. L'accepteur présent dans le milieu réagirait ensuite selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ et conduirait ainsi à l'obtention du produit glycosylé. Si l'équilibre entre les deux formes anomériques **161** et **162** est trop lent, l'oxazolinium **159** se formerait et conduirait exclusivement à la formation du sous-produit oxazoline **158**.

Cette proposition mécanistique est très discutable. Tout d'abord, le passage par un intermédiaire triflimidure paraît surprenant sachant que l'accepteur est présent dès le début de la réaction, à la différence des protocoles de préactivation des dérivés soufrés où la formation de triflates anomériques n'a pu être observée qu'en l'absence de celui-ci. L'accepteur, beaucoup plus nucléophile que la base faible triflimidure, pourrait très bien effectuer la substitution directe sur le phosphite activé **160**. Le mécanisme montre aussi que l'acide triflimique est régénéré au cours de la réaction ; il pourrait donc être utilisé en quantité catalytique, ce qui n'a pourtant pas fait l'objet d'un essai lors de leur optimisation.

La formation de liaisons β -1,4 entre monomères de la glucosamine n'a pas été testée. La réaction avec l'accepteur désoxygéné **163** est l'exemple qui s'en rapproche le plus même si la présence de la fonction époxyde permet d'exalter la nucléophilie de la fonction alcool en déformant la conformation 4C_1 du sucre (Schéma 73).



Conditions réactionnelles : Tf_2NH (2,2 éq.), donneur (2 éq.), TM 4Å, CH_2Cl_2 , 1h, -78°C .

Schéma 73

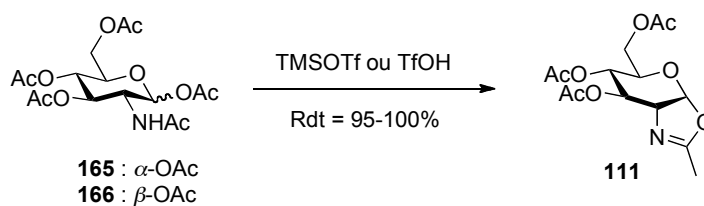
Le disaccharide **164** a été obtenu avec un rendement de 78 % et un contrôle total de la configuration du centre anomérique. En effet, la réaction est stéréospécifique et c'est donc la configuration du donneur phosphite **155** qui détermine celle du produit de glycosylation selon le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ proposé. Or, pour une application sur des substrats plus élaborés, ce type de protocole doit permettre un accès simple aux précurseurs employés. C'est ici la principale limitation de cette méthode, puisqu'en général les protocoles connus pour l'installation du motif phosphite sur le centre anomérique conduisent à la formation des deux formes épimères et ne sont pas bien détaillés.¹²⁸ Cette réaction est donc très intéressante d'un point de vue mécanistique, mais semble peu applicable pour la synthèse de sucres complexes.

La formation directe de glycosides de la *N*-acétyl-*D*-glucosamine à partir de donneurs possédant les meilleurs groupements partants identifiés aujourd'hui est principalement dépendante de l'accepteur. Les fonctions alcools très nucléophiles permettent l'accès aux produits souhaités avec des bons rendements grâce à une cinétique favorable vis-à-vis de la formation de l'oxazoline. Un seul exemple de glycosylation à basse température sans le passage par l'oxazolinium intermédiaire a clairement été démontré. Dans les autres méthodes, l'oxazoline est fréquemment isolée ce qui n'est pas propice à l'utilisation des accepteurs 4-OH très peu réactifs. Les méthodes employant ce système bicyclique comme donneur sont détaillées ci-dessous.

¹²⁸ Hashimoto, S.; Umeo, K.; Sano, A.; Watanabe, N.; Nakajima, M.; Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2251-2254.

III.B. Formation de glycosides à partir de l'oxazoline

Lors de la glycosylation de dérivés de la *N*-acétyl-D-glucosamine, l'intermédiaire oxazolinium est souvent mentionné comme étant une des espèces intermédiaires intervenant au cours de la réaction. L'activation de son équivalent neutre, l'oxazoline **111**, a été étudiée pour la formation directe de β -glycosides. La préparation du donneur **111** se fait à partir de la *N*-acétyl-D-glucosamine per-*O*-acétylée (Schéma 74).¹²⁹



Conditions réactionnelles : (anomère α **165**) : TMSOTf (1,1 éq.), (CH₂Cl)₂, 16 h, 50°C, Rdt = 95 % ; TfOH (1,1 éq.), (CH₂Cl)₂, 12 h, 50°C, Rdt = 97 % ; (anomère β **166**) : TMSOTf (1,1 éq.), (CH₂Cl)₂, 30 min, 50°C, Rdt = 100 %.

Schéma 74

L'oxazoline **111** est préparée à partir de l'un ou l'autre des deux anomères sans grande variation au niveau du rendement. La réaction est évidemment beaucoup plus rapide avec l'anomère β **166** car le substituant est antipériplanaire par rapport au groupement acétamido. Il est aussi plus réactif car il n'y a pas de stabilisation par effet anomère.

Les promoteurs principalement utilisés sont des acides de Brønsted comme *p*-TsOH,^{129,130} et CSA¹³¹ ou des acides de Lewis tels que FeCl₃¹³². Les conditions réactionnelles sont dures et nécessitent un chauffage, ce qui illustre la moins bonne réactivité de l'oxazoline et sa grande stabilité lorsqu'elle se forme dans les protocoles classiques.

Plus récemment, l'usage d'acides de Lewis comme le chlorure de cuivre (II)¹³³ et le triflate d'ytterbium¹³⁴ ont autorisé l'accès au disaccharide **167** dans des conditions plus douces (Schéma 75).

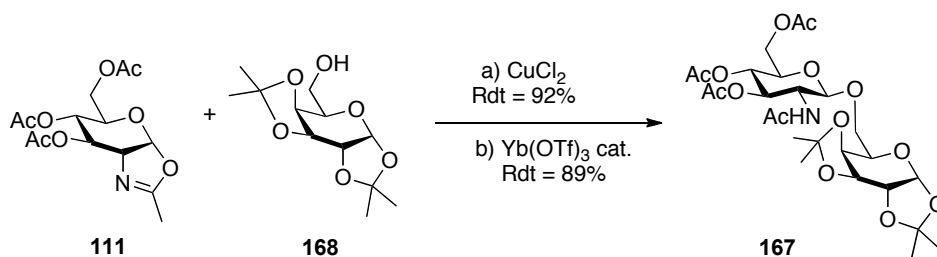
¹²⁹ Nakabayashi, S.; Warren, C. D.; Jeanloz, R. W. *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, C7-C10.

¹³⁰ (a) Zurabyan, S. E.; Voloskyuk, T. P.; Khorlin, A. J. *Carbohydr. Res.* **1969**, *9*, 215-220 ; (b) Zurabyan, S. E.; Antonenko, S. T.; Khorlin, A. Y. *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 21-27 ; (c) Warren, C.; Jeanloz, R. W. *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, 67-84.

¹³¹ (a) Nishimura, S.; Matsuoka, K.; Lee, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5654-5660 ; (b) Matsuoka, K.; Ohtawa, T.; Hinou, H.; Koyama, T.; Esumi, Y.; Nishimura, S.; Hatano, K. Terunuma, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3617-3620.

¹³² Kiso, M.; Anderson, L. *Carbohydr. Res.* **1979**, *72*, C12-C14; C15-C17.

¹³³ Wittmann, V.; Lennartz, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1363-1367.



Conditions réactionnelles : a) CuCl_2 (1,1 éq.), donneur (1,5 éq.), CHCl_3 , 43 h, reflux ; b) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (30 mol%), donneurs et accepteurs en proportions stœchiométriques, CH_2Cl_2 , 24 h, reflux.

Schéma 75

Ces deux méthodes d'activation de l'oxazoline n'ont pas amélioré la réactivité de ce donneur, car seuls des accepteurs très nucléophiles comme le galactoside **168** ont été testés. Le grand intérêt est la forte amélioration des rendements car les conditions de température employées, moins violentes, ont évité la dégradation des sucres mis en réaction. Les auteurs ont remarqué que l'introduction de triéthylamine dans le milieu bloquait la réaction. Ils ont supposé que l'acide triflique généré au cours du cycle catalytique n'était pas le promoteur de la réaction, mais permettait de régénérer l'espèce triflate de lanthanide au degré d'oxydation (III) activateur de l'oxazoline (Schéma 76).

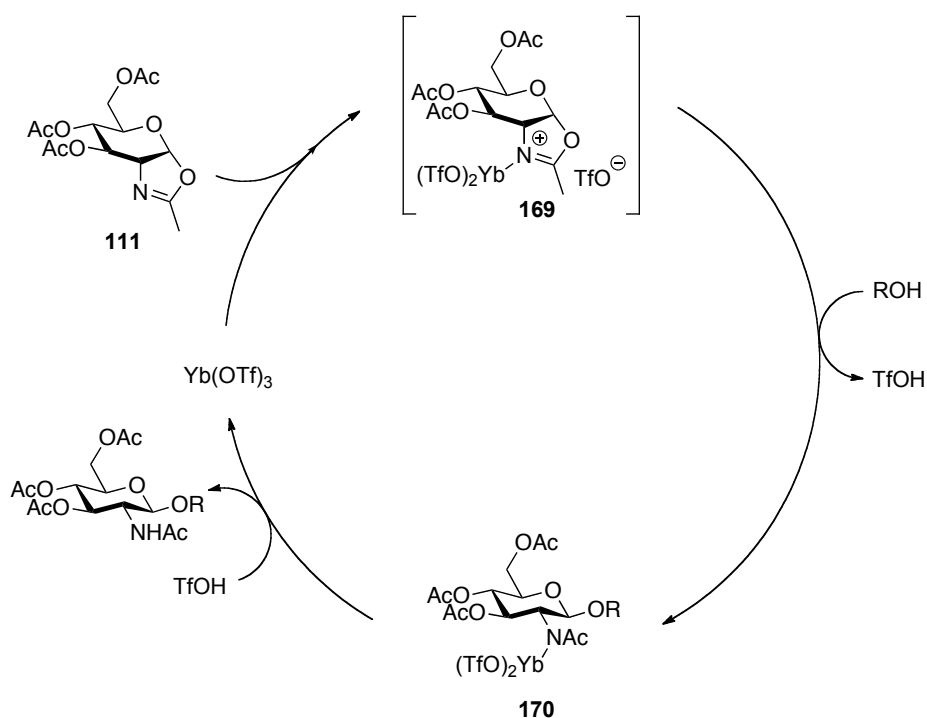
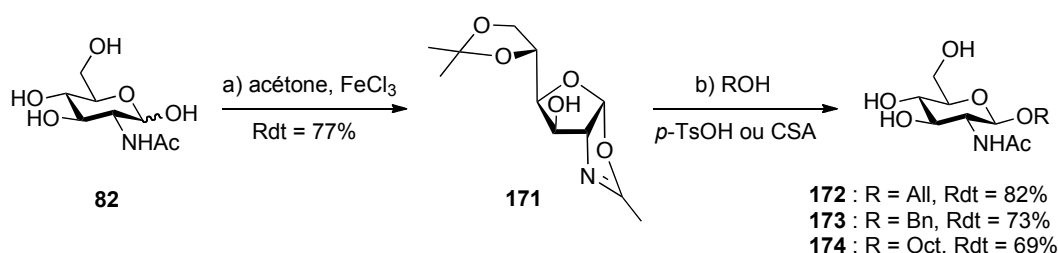


Schéma 76

¹³⁴ Crasto, C. F.; Jones, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4891- 4894.

L'atome d'azote du donneur **111** se coordinerait avec l'acide de Lewis et formerait la paire ionique **169**. Après réaction avec l'accepteur, le produit de glycosylation serait encore chélaté avec le métal et de l'acide triflique serait libéré dans le milieu réactionnel. Ce seraient les traces d'acide qui permettraient de régénérer le triflate d'ytterbium (III) en réagissant avec le complexe **170**. Néanmoins, ce mécanisme ne permet pas d'exclure la possible activation de l'oxazoline directement par l'acide triflique.

L'oxazoline furanosyle **171** a été préparée et utilisée par l'équipe de Bundle pour la formation directe de β -glycosides de la *N*-acétyl-D-glucosamine non protégés (Schéma 77).¹³⁵



Conditions réactionnelles : a) acétone, FeCl₃ (cat.), 20 min, reflux, b) ROH (solvant), *p*-TsOH ou CSA (0,5 équ.), 1 h, TA.

Schéma 77

L'oxazoline **171** a été synthétisée dans l'acétone en utilisant une catalyse au fer (III) à partir du sucre commercial **82**. Les glycosides formés sont très simples et l'alcool utilisé est le solvant de la réaction. Les auteurs ont attiré l'attention sur le fait que cette méthode permet de générer en seulement deux étapes et sans purification des glycosides non protégés, certes peu complexes (**172**, **173** et **174**), mais avec un contrôle parfait de la stéréochimie du centre anomérique. Le mécanisme suivant a été proposé afin d'expliquer la stéréosélectivité (Schéma 78).

¹³⁵ Cai, Y.; Ling, C.-C.; Bundle, D. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4021-4024.

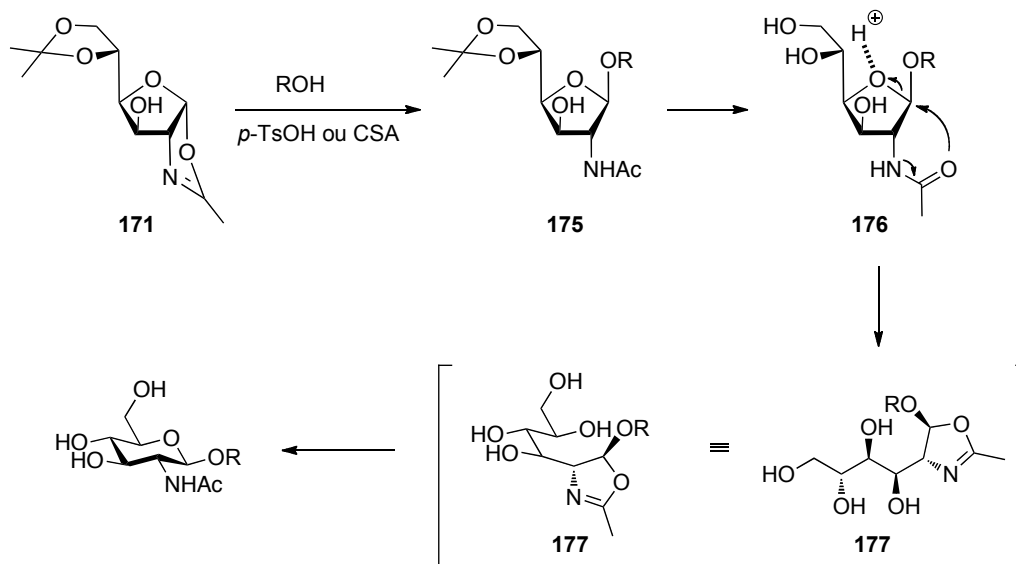


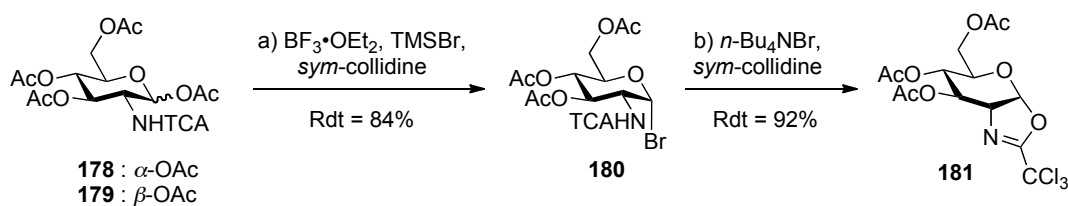
Schéma 78

L'alcool réagit avec l'oxazoline **171** afin de donner le furanoside intermédiaire **175** dont la formation peut être suivie par CCM. Il est même possible de l'isoler après un traitement basique rapide. Dans les conditions normales, l'acétonide serait ouvert par transacétalisation avec l'alcool employé ici en large excès. L'oxygène endocyclique du triol **176** serait ensuite protoné et favoriserait l'ouverture de l'acétal par le groupement acétamido. L'oxazoline **177** intermédiaire aurait une durée de vie très courte et cycliserait spontanément afin de former le glycoside non protégé. Ce mécanisme a potentiellement été validé par l'isolement d'un mélange d'anomères lors du traitement de l'acétonide du D-glucose dans les mêmes conditions réactionnelles. La stéréosélectivité de cette cyclisation serait donc dépendante de l'assistance du groupement *N*-acétyle pour l'ouverture du cycle furanosyle.

L'usage des donneurs de nature oxazoline a été moins employé dans la littérature malgré l'accès direct aux glycosides souhaités. Les conditions réactionnelles pour effectuer la réaction nécessitent très souvent un chauffage en milieu acide. Ce type d'activation est peu compatible avec les fonctionnalités pouvant être présentes sur les précurseurs avancés impliqués dans la synthèse d'oligosaccharides.

L'électrophilie de l'oxazoline a été fortement améliorée par la présence de groupements électroattracteurs au niveau du méthyle. L'oxazoline possédant le substituant trichlorométhyle a été introduite par le groupe de Beau et Jacquinet (Schéma 79).¹³⁶

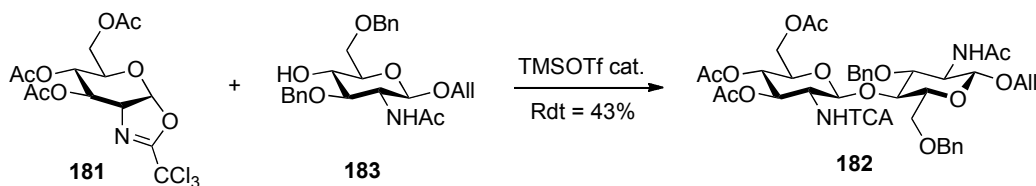
¹³⁶ Blatter, G.; Beau, J.-M.; Jacquinet, J.-C. *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 189-202.



Conditions réactionnelles : a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3 éq.), TMSBr (3 éq.), *sym*-collidine (3 éq.), $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 36 h, TA ; b) $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (1 éq.), *sym*-collidine (1,5 éq.), $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 30 min, TA.

Schéma 79

Le groupement trichloroacétyl beaucoup plus électroattracteur renforce la liaison C-O entre l'atome de carbone anomérique et l'atome d'oxygène de la partie aglycone par effet de champ. La préparation de l'oxazoline **181** a donc été effectuée en deux étapes en obtenant tout d'abord le bromure de glycosyle **180** intermédiaire. La meilleure réactivité de ce donneur a été confirmée avec la formation du produit **182** avec un rendement de 43 % en utilisant un acide de Lewis (TMSOTf) en quantité catalytique (Schéma 80).



Conditions réactionnelles : TMSOTf (0,2 éq.), donneur (1,1 éq.), TM 4Å, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 2 h, 0°C.

Schéma 80

L'emploi du donneur **181** a autorisé la formation de liaison β -1,4 avec l'accepteur **183**. La nature du promoteur utilisé ici suggère que la réactivité de cette oxazoline est du même ordre que celle des trichloroacétimidates ; c'est une version intramoléculaire de ce groupement activable. Ce constat établi par ce laboratoire a d'ailleurs été à nouveau mentionné lors de la synthèse d'un trisaccharide en série *allo* par l'équipe de Donohoe.¹³⁷ L'inconvénient majeur de cette stratégie est l'étape supplémentaire nécessaire pour obtenir le groupement acétamido. La déprotection a été effectuée en conditions radicalaires neutres (hydrure de tributylétain, AIBN au reflux du benzène), très toxiques et peu compatibles comme étape finale pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

¹³⁷ Donohoe, T. J.; Logan, J. G.; Laffan, D. D. P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4995-4998.

L'usage de l'oxazoline permet l'accès aux β -glycosides de la glucosamine sans l'utilisation de groupements protecteurs ni de groupements activables. Les méthodes développées utilisent en général une catalyse acide à température ambiante ou en chauffant la réaction. Ce donneur est formé à partir de dérivés per-*O*-acétylés dont l'utilisation en glycosylation a également fait l'objet de plusieurs travaux.

III.C. Formation de glycosides à partir de donneurs β -acétate de la N-acétyl-D-glucosamine

Les glycosides possédant un groupement acétate anomérique représentent une des catégories les plus simples de donneurs disponibles pour la formation de glycosides. Cette méthode assez ancienne a été originalement introduite par Helferich et Schmitz-Hillerbrecht et consiste en un échange d'atome d'oxygène au niveau du centre anomérique avec formation d'un acétal par catalyse acide.¹³⁸ Les travaux réalisés pour l'activation de ces composés sont proches de ceux décrits avec l'oxazoline. Le groupe d'Anderson, qui s'était déjà intéressé à l'activation d'oxazolines, a développé la formation de disaccharides basés sur cette méthode.¹³⁹ Le promoteur qui a été employé par ce laboratoire est le chlorure de fer (III) préalablement séché. Il est abondant, peu toxique et peu polluant en comparaison aux réactifs métalliques très souvent utilisés en chimie organique. Plusieurs groupements protecteurs participants dérivés de l'acétyle ont été introduits sur la fonction azotée à partir du précurseur **184**. (Schéma 81).

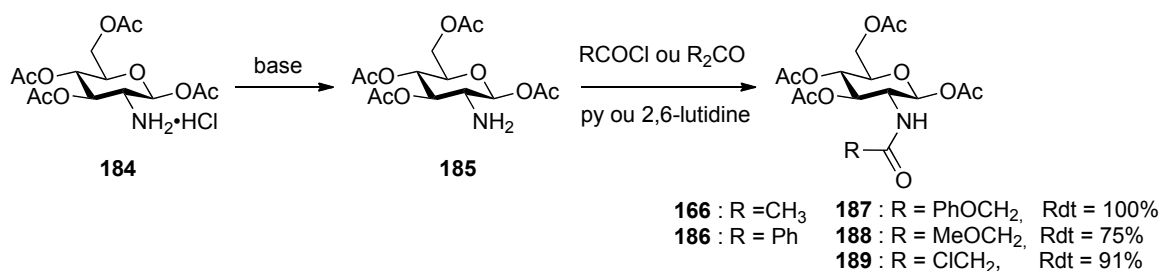


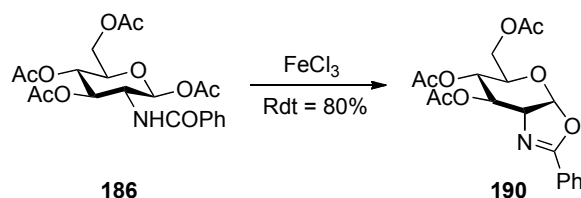
Schéma 81

Le chlorhydrate **184** obtenu exclusivement sous la forme d'un seul anomère a permis la formation des donneurs désirés par simple réaction avec les chlorures d'acides ou les

¹³⁸ Helferich, B.; Schmitz-Hillerbrecht, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 378-383.

¹³⁹ (a) Kiso, M.; Anderson, L. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 309-323 ; (b) Dasgupta, F.; Anderson, L. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 239-255.

anhydrides correspondants.¹⁴⁰ Ces différents composés testés en glycosylation ont montré des réactivités très variées. La formation d'oxazoline et sa stabilité sont dépendantes du groupement R présent sur l'acétate de départ. Ainsi, le donneur **186** s'est illustré par la formation de l'oxazoline **190** avec un rendement de 80 % en l'absence d'accepteur (Schéma 82).



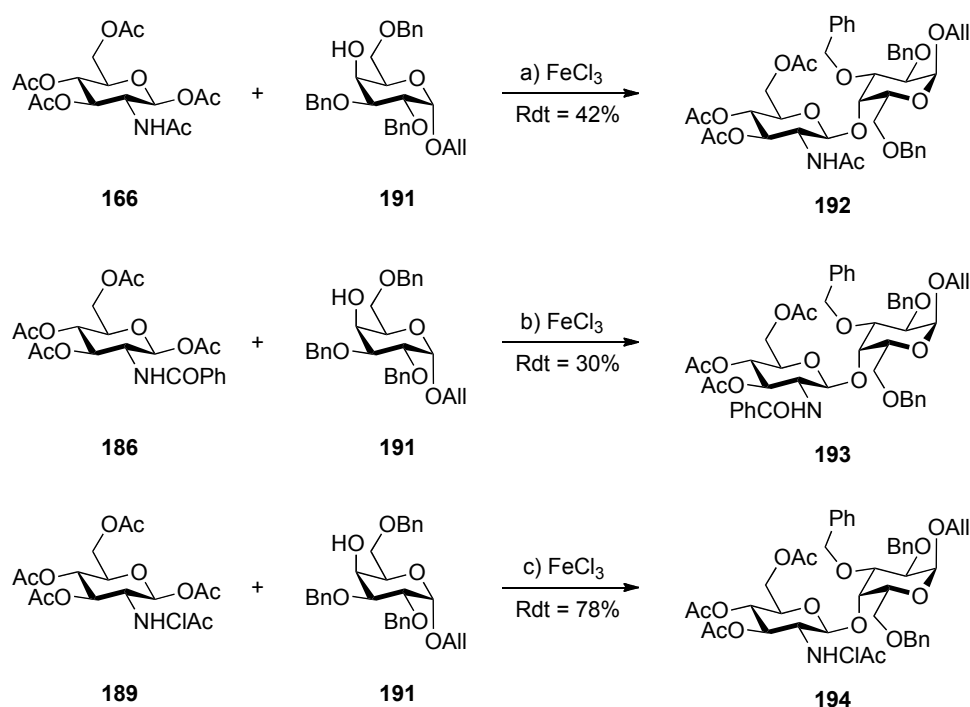
Conditions réactionnelles : FeCl₃ (1,5 éq.), TM 3Å, CH₂Cl₂, 12 h, TA.

Schéma 82

Les donneurs **188** et **189** traités dans les mêmes conditions réactionnelles autorisent la formation des oxazolines correspondantes avec des rendements nettement inférieurs de 40 et 50 % respectivement. L'augmentation du temps réactionnel n'a pas amélioré ces résultats, les produits se sont davantage dégradés. Cette observation indique clairement une meilleure réactivité des oxazolines vis-à-vis des accepteurs introduits si elles se forment *in situ* lors de la glycosylation.

Parmi les accepteurs étudiés, la formation de liaison β -1,4 à partir d'un dérivé du galactose **191** a été étudiée (Schéma 83).¹³⁹

¹⁴⁰ Bergmann, M.; Zervas, L. *Ber.* **1931**, 64B, 975-980.



Conditions réactionnelles : a) FeCl_3 (3 éq.), donneur (2 éq.), tétraméthylurée (2 éq.), CH_2Cl_2 , 60 h, 35°C ; b) FeCl_3 (3 éq.), donneur (2 éq.), tétraméthylurée (2 éq.), CH_2Cl_2 , 60 h, 35°C ; c) FeCl_3 (1,72 éq.), donneur (1,14 éq.), CH_2Cl_2 , TM 3Å, 6 h, TA.

Schéma 83

Le dérivé **192** possédant le groupement acétamido a été obtenu avec un rendement modeste de 42 %. Les conditions réactionnelles (ajout de base et température peu élevée) ont été adaptées de telle sorte que la formation en anomère α soit minimisée. En effet, dans des conditions plus drastiques il est possible d'obtenir exclusivement le produit thermodynamiquement le plus stable.¹⁴¹ Le donneur **186** mis en présence du même accepteur **191** s'est révélé être beaucoup moins réactif et n'a donné que 30 % de disaccharide **193**. La formation de l'oxazoline **190** préalablement isolée lors de la mise en réaction de ce donneur sans l'accepteur semble être la cause de ce faible rendement par une mauvaise activation. Le résultat supérieur obtenu avec le donneur **189** apparaît comme étant le meilleur compromis dans ce type de stratégie. La présence du groupement chloroacétamido sur le sucre permettrait la formation d'un intermédiaire oxazolinium bien plus réactif que dans les cas précédemment mentionnés. Le disaccharide **194** obtenu ici avec un rendement de 78 % a été converti en produit **192** par une simple réduction au zinc en présence d'acide acétique avec un rendement de 82 % (Schéma 84).

¹⁴¹ Wei, G.; Lv, X.; Du, Y. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3096-3099.

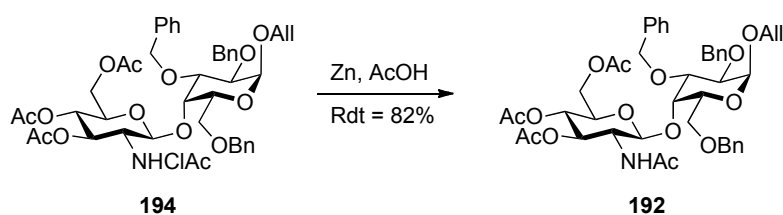
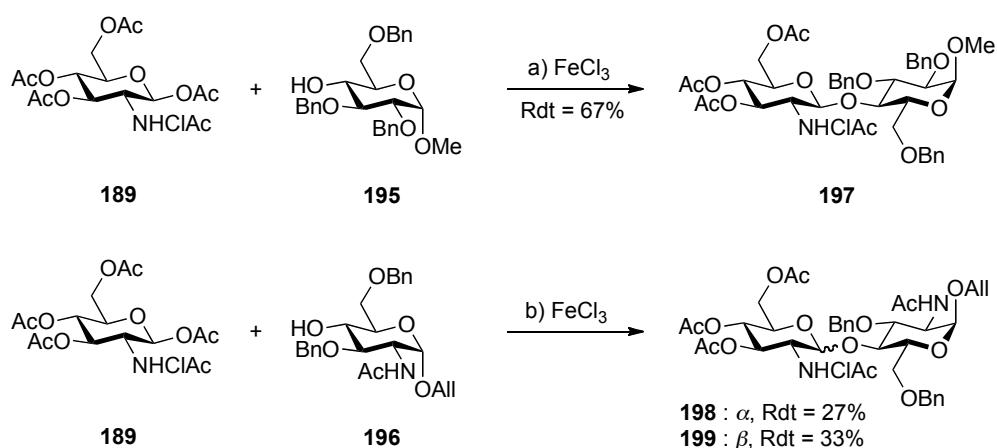


Schéma 84

D'autres produits ont été synthétisés afin d'exemplifier la méthode. Les accepteurs **195** et **196** ont été mis en réaction avec le donneur **189** afin de former les glycosides souhaités (Schéma 85).

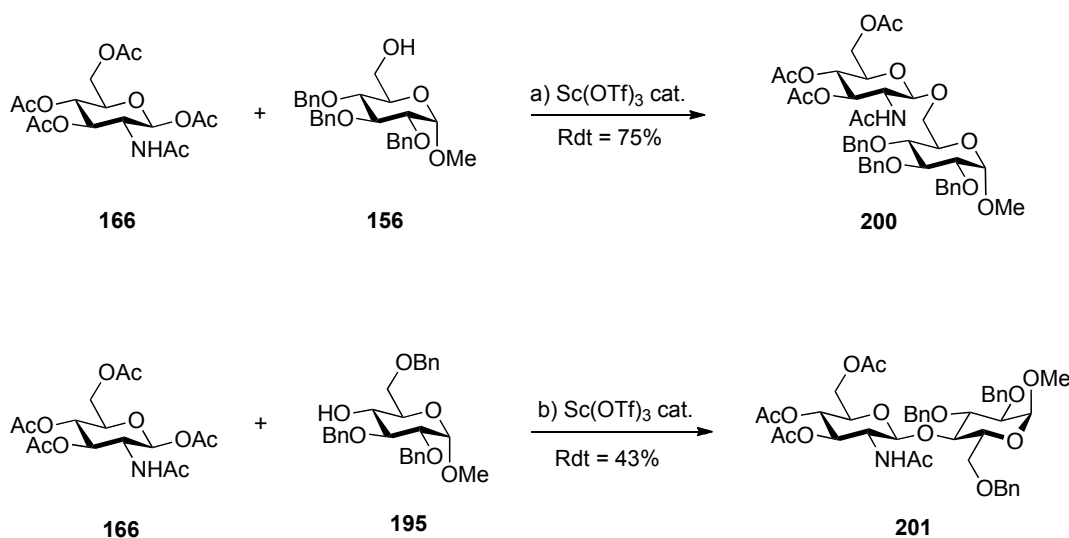


Conditions réactionnelles : a) FeCl_3 (2,8 éq.), donneur (2 éq.), TM 3Å, CH_2Cl_2 6 h, TA ; b) FeCl_3 (6,4 éq.), donneur (1,2 éq.), TM 3Å, CH_2Cl_2 , 30 h, reflux.

Schéma 85

La réaction entre les sucres **189** et **195** où la fonction alcool est ici équatoriale a prouvé l'efficacité de la méthode. Le produit **197** a été obtenu avec un rendement inférieur mais satisfaisant compte tenu de la liaison glycosidique formée. La mauvaise stéréosélectivité obtenue avec l'accepteur **196** a encore une fois illustré la difficulté de travailler avec des dérivés de la *N*-acétyl-D-glucosamine. Les conditions employées beaucoup plus drastiques (30 h au reflux avec 6 éq. d'acide de Lewis) ont favorisé la post-anomérisation déjà constatée par l'équipe de Chirva lors de l'étude de donneurs chlorure de glycosyle (pages 74 et 75).

Des exemples plus récents ont décrit l'usage de triflates de terres rares comme promoteurs.¹⁴² Ces acides de Lewis qui ont permis le développement de nouvelles méthodologies en synthèse organique possèdent de nombreux avantages.¹⁴³ Ils sont non hygroscopiques et très stables ; par contre, ils sont beaucoup plus chers que les sels de fer [Sc(OTf)₃ : 69 €/g vs Fe(OTf)₃ : 27 €/g]. Le laboratoire de Jensen a développé une méthodologie de glycosylation basée sur une catalyse au chauffage micro-ondes réduisant considérablement les temps de réaction (Schéma 86).¹⁴⁴



Conditions réactionnelles : a) Sc(OTf)₃ (15 mol%), donneur (2 équ.), CH₂Cl₂, 3 h, 80°C (μ w) ; b) Sc(OTf)₃ (15 mol%), donneur (4 équ.), CH₂Cl₂, 16 h, 80°C (μ w).

Schéma 86

Le disaccharide **200** possédant la liaison glycosidique β -1,6 a été obtenu avec un rendement modeste de 75 % si l'on compare à celui obtenu par le groupe de Hashimoto à basse température (pages 76 à 79). Le rendement de 43 % pour la formation du produit **201** après 16 h de chauffage micro-ondes illustre encore une fois la faible nucléophilie de l'accepteur **195** et la supériorité des méthodes classiques avec protection temporaire adaptée de la fonction amine. Néanmoins, ces conditions réactionnelles se sont avérées être particulièrement efficaces pour l'activation du donneur **166**. Une charge catalytique (15 %) de celui-ci suffit à mener à bien la réaction. Il est donc apparu très intéressant d'étudier l'activation du donneur

¹⁴² Ponticelli, F.; Trendafilova, A.; Valoti, M.; Saponara, S.; Sgaragli, G. *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 459-468.

¹⁴³ Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L. *Chem. Rev.* **2002**, *2*, 242-246.

¹⁴⁴ Christensen, H.; Christiansen, M. S.; Petersen, J.; Jensen, H. H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3276-3283.

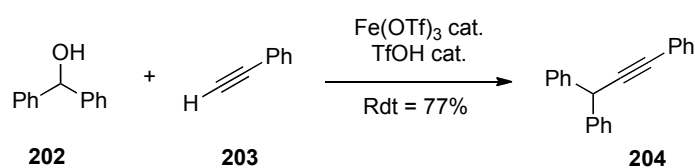
166, très simple et ne libérant que de l'acide acétique comme sous-produit, en employant des sels de fer d'une nouvelle génération comme catalyseur.

IV. Le triflate de fer (III)

L'utilisation des triflates métalliques en chimie organique n'a cessé de croître ces dernières années. Ces sels ont en effet été utilisés dans beaucoup de protocoles catalytiques¹⁴³ et notamment en glycochimie pour la protection régiosélective monotopie de sucres et comme promoteur de glycosylation.¹⁴⁵ La plupart de ces acides de Lewis sont des dérivés du cuivre, de l'argent ou des terres rares.¹⁷

Les sels de fer représentent aujourd'hui une classe très intéressante d'acide de Lewis car leur utilisation est en accord avec les problèmes économiques et écologiques actuels.¹⁴⁶ Le développement de nouvelles méthodologies employant des dérivés du fer est aujourd'hui en pleine expansion et ne concerne pas uniquement la catalyse acide. Ces dérivés ont été évalués comme substitut au palladium dans plusieurs réactions de couplage, le fer étant également un métal de transition.¹⁴⁷

L'usage de plus en plus important du triflate de fer (III) est assez récent et les travaux effectués en glycochimie sont peu nombreux. Il s'est récemment illustré comme catalyseur pour la formation de liaison C-C mettant en jeu un alcyne vrai et un alcool dans un processus déshydratant (Schéma 87).¹⁴⁸



Conditions réactionnelles : Fe(OTf)₃ (5 mol%), TfOH (10 mol%), alcyne (1,5 éq.), (CH₂Cl)₂, 24 h, reflux.

Schéma 87

¹⁴⁵ Crich, D.; Cai, F.; Yang, F. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1858-1862.

¹⁴⁶ (a) Correa, A.; Mancheno, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108-1117 ; (b) Bauer, E. B. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.

¹⁴⁷ Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500-1511.

¹⁴⁸ Xiang, S.-K.; Zhang, L.-H.; Jiao, N. *Chem. Comm.* **2009**, 6487-6489.

L'alcool secondaire **202** mis en réaction avec l'alcyne vrai **203** selon une catalyse acide a conduit à la formation du produit de couplage **204** avec un rendement isolé de 77 %. Plusieurs conditions ont été testées par l'équipe de Jiao et les meilleures identifiées sont l'emploi du couple triflate de fer (III) et acide triflique comme catalyseur acide. En effet, le sel de fer seul ne suffit pas à l'obtention de rendement satisfaisant pour cette réaction. Dans un premier temps, l'alcool **202** serait déshydraté en milieu acide et conduirait à une espèce carbocationique très stabilisée par les deux groupements phényles. Le triflate de fer (III) se chélaterait à la triple liaison de l'alcyne qui s'additionnerait ensuite sur l'espèce réactive formée. Le produit de couplage serait obtenu par retour à la neutralité de l'espèce intermédiaire **205** (Schéma 88).

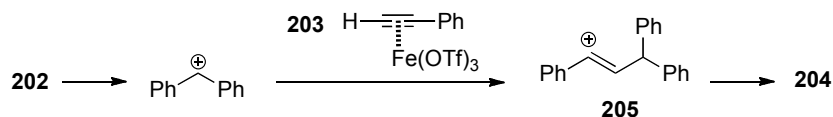
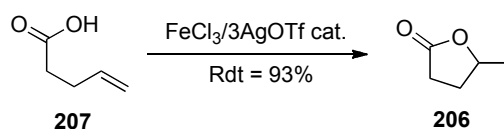


Schéma 88

Le triflate de fer (III) peut aussi être généré *in situ* à partir du chlorure de fer (III) et du triflate d'argent, ce qui a été mis en évidence lors de la mise au point des conditions réactionnelles pour la formation de la lactone **206** (Schéma 89).¹⁴⁹

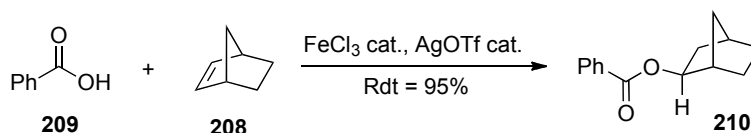


Conditions réactionnelles : FeCl₃/3AgOTf (10 mol%), (CH₂Cl)₂, 5 h, 80°C.

Schéma 89

Les différentes conditions testées pour la cyclisation intramoléculaire de l'acide carboxylique **207** sur la fonction alcène activée ont démontré la supériorité du triflate de fer (III). Il a également été possible d'effectuer la réaction de façon intermoléculaire sur le norbornène **208** (Schéma 90).

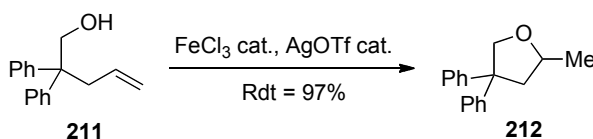
¹⁴⁹ Komeyama, K.; Mieno, Y.; Yukawa, S.; Morimoto, T.; Takaki, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 752-753.



Conditions réactionnelles : FeCl_3 (2 mol%), AgOTf (6 mol%), $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 2-3 h, 80°C .

Schéma 90

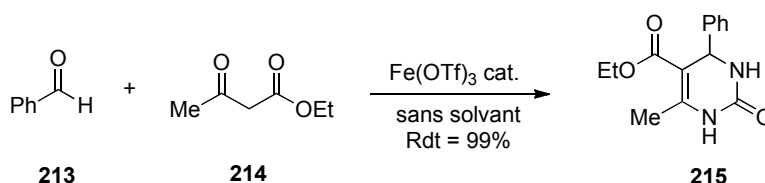
De la même manière, l'hydroalkoxylation de l'oléfine **211** a été réalisée par génération *in situ* du triflate de fer (III) (Schéma 91).¹⁵⁰



Conditions réactionnelles : FeCl_3 (10 mol%), AgOTf (30 mol%), $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 30 min, 80°C .

Schéma 91

Cet acide de Lewis a aussi été utilisé pour la synthèse d'hétérocycles azotés. L'obtention de motifs 3,4-dihydropyrimidinones a ainsi pu être obtenue par réaction de Biginelli sans solvant (Schéma 92).¹⁵¹



Conditions réactionnelles : Fe(OTf)_3 (5 mol%), urée ou thiourée (1,5 éq.), 10 min, 70°C .

Schéma 92

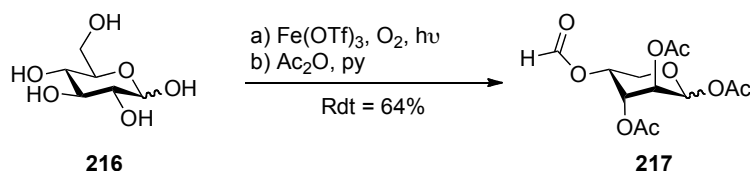
La condensation de l'aldéhyde **213** et du composé β -carbonylé **214** est très efficace puisqu'en seulement 10 minutes et avec un rendement quantitatif la dihydropyrimidinone **215** a été synthétisée de façon monotope. Les substituants présents sur le cycle sont différents ; il est possible de les faire varier grâce à l'emploi d'autres précurseurs compatibles avec les conditions réactionnelles. Cette réactivité sur les dérivés carbonylés a aussi été exploitée pour

¹⁵⁰ Komeyama, K.; Morimoto, T.; Nakayama, Y.; Takaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3259-3261.

¹⁵¹ Adibi, H.; Samimi, H. A.; Beygzadch, M. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2119-2124.

la protection de cette fonction chimique sous forme d'oxathiolanes¹⁵² ou pour la formation de cyanohydrines.¹⁵³

L'utilisation du triflate de fer (III) sur les sucres a été mentionnée à la fin des années 80. L'équipe de Sato a réalisé une coupure oxydante du D-glucose en présence de ce sel sous irradiation lumineuse (Schéma 93).¹⁵⁴



Conditions réactionnelles : a) Fe(OTf)_3 (1 éq.), pyridine, O_2 (1 atm), 24 h, $h\nu$; b) Ac_2O (20 éq.).

Schéma 93

La stéréochimie du sucre désoxygéné **217** a été déterminée après acétylation des fonctions alcools. La réaction photochimique procède par une coupure oxydante de la liaison C1-C2 (Schéma 94).

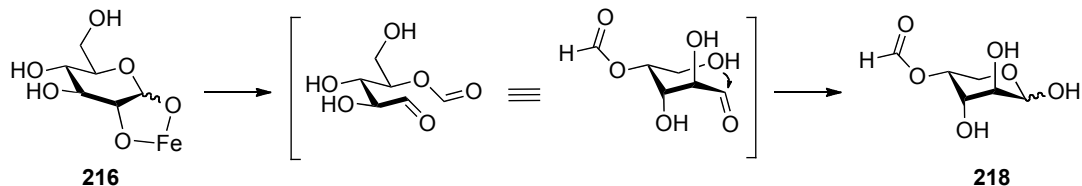


Schéma 94

La formation de l'hémiacétal **218** provient de la réaction entre la fonction aldéhyde créée en position 2 avec la fonction alcool primaire de la position 6.

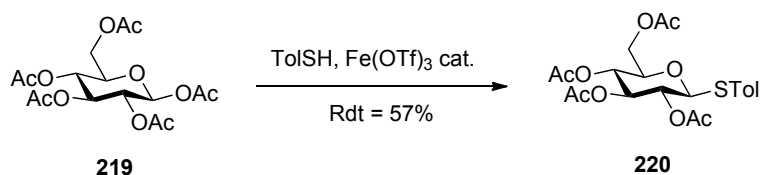
Plus récemment, il a été montré que la formation stéréosélective de thioglycosides pouvait être effectuée avec une catalyse au triflate de fer (III) dans le but de remplacer l'excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ souvent utilisé lors de cette réaction (Schéma 95).¹⁵⁵

¹⁵² Adibi, H.; Jafari, H. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 679-682.

¹⁵³ Iwanami, K.; Aoyagi, M.; Oriyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4741-4744.

¹⁵⁴ Ichikawa, S.; Tomita, I.; Hosaka, A.; Sato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 513-520.

¹⁵⁵ Weng, S.-S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6414-6417.



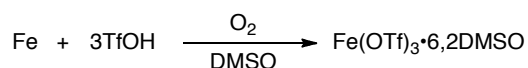
Conditions réactionnelles : TolSH (1,3 éq.), Fe(OTf)₃ (20 mol%), CH₂Cl₂, 48 h, TA.

Schéma 95

Le thioglycoside **220** a été obtenu avec un rendement modeste de 57 % après 2 jours de réaction. Lors de cette étude, le catalyseur identifié comme étant le plus performant a été l'iodure de fer (III) (rdt = 97 % avec une charge de 1 mol% en FeI₃) généré *in situ* à partir du fer métallique et de l'iode moléculaire.

Le triflate de fer (III) a ainsi été utilisé comme catalyseur acide dans une large variété de réactions. Dans plusieurs des exemples mentionnés, il n'a pas été employé comme catalyseur réel mais préformé à partir du chlorure de fer (III) et du triflate d'argent.

Récemment, l'équipe de Duñach a simplifié la préparation de plusieurs triflates ou triflimidures de métaux en utilisant l'oxydation de poudres métalliques en solution dans le DMSO sous atmosphère d'oxygène et en présence du super acide correspondant. De cette façon, le triflate de fer (III) solvaté par le DMSO a été préparé directement à partir de limaille de fer (Schéma 96).¹⁵⁶



Conditions réactionnelles : Fe (1 éq.), TfOH (3 éq.), DMSO, O₂ (1 atm.), 24 h, 100°C.

Schéma 96

Ce protocole beaucoup plus simple à mettre en œuvre que les méthodes électrochimiques permet d'accéder aux espèces désirées sur des échelles importantes. Les solvates formés sont non hygroscopiques et faciles à utiliser. Le triflate de fer (III) est donc un catalyseur très facile d'accès dont nous avons étudié son activité en tant qu'activateur de donneurs de glycosyle de type acétate.

¹⁵⁶ Antoniotti, S.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2008**, 993-995.

V. Formation de β -glycosides de la *N*-acétyl-*D*-glucosamine par catalyse au triflate de fer(III)

V.A. Présentation de l'étude

Les résultats obtenus pour la formation de β -glycosides dérivés de la *N*-acétyl-*D*-glucosamine par catalyse au triflate de fer (III) sont présentés dans cette partie. Nous avons étudié la possibilité de former ces produits à partir du donneur **166** commercial présenté dans le paragraphe précédent, possédant le substituant naturel de la fonction amine. La stéréosélectivité et l'efficacité de la réaction sont assurées par la présence du groupement acétamido de la position 2. Les conditions thermiques classiques avec des temps de réaction longs ont souvent été la cause de faibles rendements en produits isolés. Nous avons utilisé les moyens modernes disponibles aujourd'hui comme le chauffage micro-ondes ou la chimie en flux continu afin d'augmenter l'efficacité de cette réaction catalytique (Schéma 97).

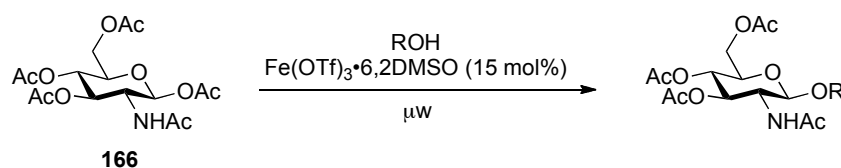
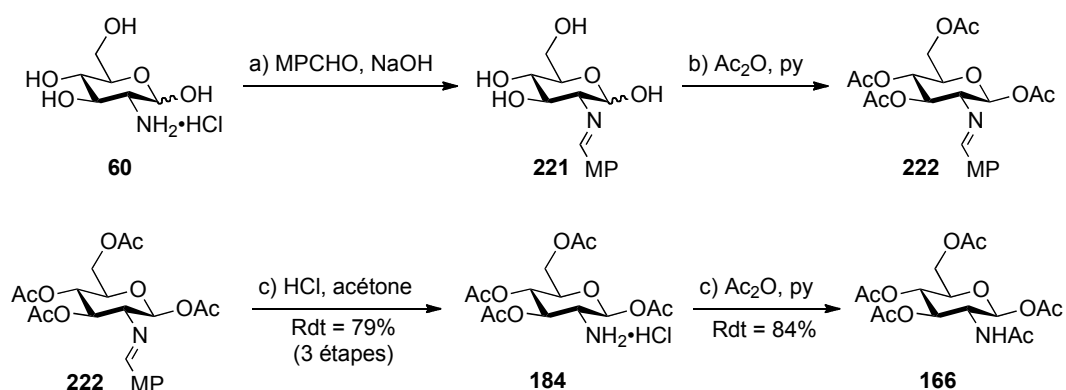


Schéma 97

V.B. Étude de la réaction sur le donneur acétyl 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside

L'utilisation du donneur **166** pour la formation directe de β -glycosides s'est justifiée par son accès rapide et par sa plus grande stabilité par rapport à son équivalent oxazoline. Bien qu'il soit commercial, nous avons préféré le synthétiser à partir du chlorhydrate de la glucosamine **60** avec un rendement global de 66 % (Schéma 98) afin de l'avoir en quantité importante (≈ 25 g).¹⁵⁷

¹⁵⁷ Myszk, H.; Bednarczyk, D.; Najder, M.; Kaca, W. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 133-141.



Conditions réactionnelles : a) MPCHO (1,2 éq.), NaOH (1 M, 1 éq.), H₂O, 10 min à TA puis 2 h à -20°C ; b) Ac₂O (9,2 éq.), pyridine, 1 h à 0°C puis 12 h à TA ; c) HCl (5 M, 1,1 éq.), acétone, 10 min, 50°C ; d) Ac₂O (6 éq.), pyridine, 5 h, TA.

Schéma 98

Le chlorhydrate de glucosamine **60** a été mis à réagir avec l'anisaldéhyde en présence de soude afin de conduire à la formation de l'imine **221** très hygroscopique. Après plusieurs heures de séchage sur pentoxyde de phosphore, ce sucre a été mis en réaction d'acétylation dans des conditions standard afin de conduire au produit per-*O*-acétylé **222** sous la forme du seul anomère β . Cette stéréosélectivité s'explique par la formation d'un hémiaminal **223** en équilibre avec l'hémiacétal **221** (Schéma 99).

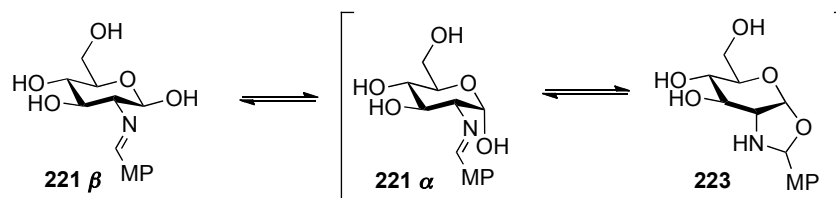
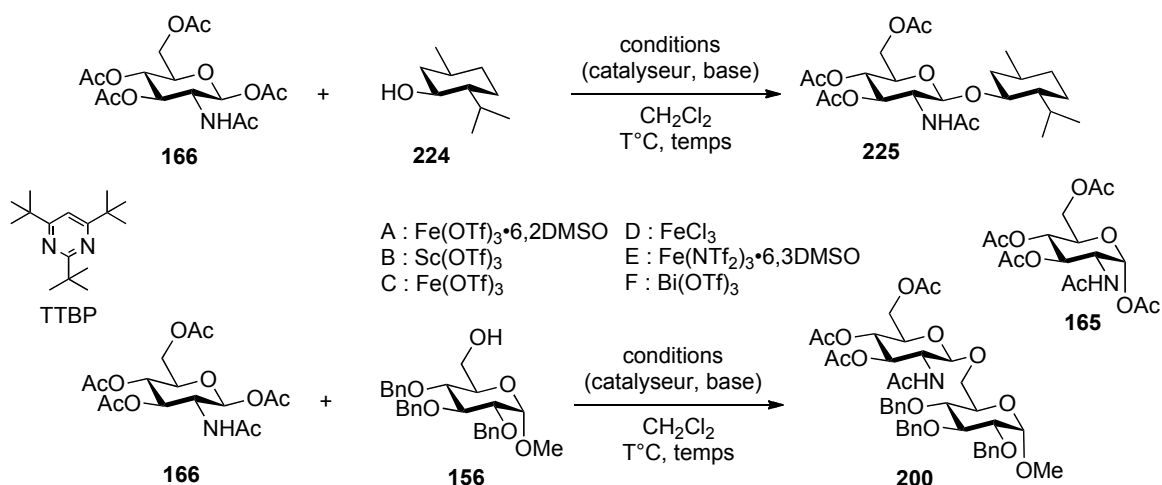


Schéma 99

La face α étant bloquée, seule la fonction hydroxyle de l'anomère β **221** est disponible pour réagir avec l'acétylpyridinium présent dans le milieu réactionnel et conduit à la formation exclusive du produit per-*O*-acétylé **222**. Le chlorhydrate **184** est obtenu après hydrolyse en milieu acide de la fonction imine. Cet intermédiaire peut ensuite être engagé dans plusieurs réactions afin de faire varier les groupements protecteurs présents sur le sucre. Le donneur **166** a ainsi été obtenu après acétylation avec un rendement de 84 %.

V.B.1. Optimisation des conditions réactionnelles et formation de liaison β -1,6

Une fois préparé, le donneur acétyl 2-acétamido-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside **166** a été mis en réaction avec des accepteurs simples et très réactifs afin de mettre au point les conditions de glycosylation et de comparer le triflate de fer (III) avec les autres catalyseurs employés pour l'activation de ce donneur (Tableau 7).



Entrée	Donneur (D)	Accepteur (A)	Produits	(D) : (A)	T°C	Temps	Conditions	Rdt
1	166	224	225	1 : 2	reflux	24 h	A (15 mol%)	61%
2	166	224	225	1 : 2	80, μ w	20 min	A (15 mol%)	85%
3	166	156	200	2 : 1	80, μ w	3 h	B (15 mol%)	62%
4	166	156	200	1 : 2	80, μ w	30 min	A (15 mol%)	82%
5	166	156	200	2 : 1	80, μ w	30 min	A (15 mol%)	92%
6	166	156	200	2 : 1	80, μ w	30 min	C (15 mol%)	90%
7	166	156	200	2 : 1	80, μ w	30 min	D (15 mol%)	31%
8	166	156	200	2 : 1	80, μ w	30 min	E (15 mol%)	51%
9	165	156	-	-	80, μ w	30 min	A (15 mol%)	-
10	166	-	166/165 (4 : 1)	-	80, μ w	30 min	A (15 mol%)	99%
11	166	156	200	2 : 1	80, μ w	30 min	TfOH (0,45 éq.)	47%
12	166	156	200	2 : 1	80, μ w	30 min	TfOH (0,45 éq.), TTBP (2 éq.)	70%
13	166	156	200	2 : 1	80, μ w	30 min	TfOH (0,1 éq.), TTBP (2 éq.)	72%
14	166	156	200	2 : 1	80, μ w	30 min	A (15 mol%), TTBP (2 éq.)	80%
15	166	156	200	2 : 1	80, μ w	45 min	A (15 mol%), TTBP (2 éq.)	98%
16	166	156	200	2 : 1	80, μ w	45 min	A (5 mol%), TTBP (2 éq.)	66%
17	166	156	200	2 : 1	80, μ w	45 min	F (15 mol%), TTBP (2 éq.)	88%

Tableau 7

Les premiers essais ont été réalisés avec le (-)-menthol **224** au reflux du dichlorométhane pendant 24 heures (entrée 1) avec le triflate de fer (III) solvatoé par le DMSO.¹⁵⁶ Le rendement en produit isolé n'a été que de 61 %. La stéréochimie du glycoside a été confirmée par l'analyse du spectre RMN ¹H en mesurant la constante de couplage du proton anomérique ($J_{1,2} = 8,5$ Hz). Compte tenu de la faible réactivité du donneur **166**, l'utilisation des micro-ondes a fortement amélioré l'efficacité de la réaction.¹⁴⁴ En seulement 20 minutes, le β -glycoside **225** a été obtenu et isolé avec un excellent rendement de 85 % (entrée 2). Nous avons ensuite étudié la formation du disaccharide **200** comportant la liaison β -1,6. Les résultats obtenus avec l'accepteur **156** sont similaires en termes de rendement (entrée 4). Celui-ci a été amélioré en utilisant un excès de donneur au lieu d'un excès d'accepteur (entrée 5). Par rapport aux conditions décrites par l'équipe de Jensen, nos conditions sont nettement plus efficaces pour l'obtention du produit **200**. En effet, lorsque nous avons testé le triflate de scandium (III) comme promoteur, le rendement obtenu n'a été que de 62 % après 3 heures de chauffage sous irradiations micro-ondes (entrée 3). Il est inférieur à celui observé par les auteurs (75 %)¹⁴⁴ et démontre la supériorité de notre catalyseur. Le triflate de fer (III) a aussi été comparé à d'autres sels de ce métal. Avec le chlorure de fer (III) anhydre, le rendement est nettement inférieur (entrée 7). Ce résultat peut s'expliquer par la présence d'eau lors de la réaction due à la forte hygroscopicité de ce composé. En effet, nous n'avons pas préalablement séché le catalyseur sur sulfate de calcium avant de le mettre en réaction comme cela a pu être fait par l'équipe d'Anderson.¹³⁹ Le triflate de fer (III) n'est donc pas hygroscopique, qu'il soit ligandé ou non par le DMSO (entrée 6), tout comme les triflates de terres rares.

Les triflimidures métalliques représentent aujourd'hui une classe très intéressante de catalyseurs car ce ligand beaucoup plus électroattracteur que les triflates correspondants exalte davantage l'acidité de Lewis du centre métallique.¹⁵⁸ Le triflimidure de fer (III) a été préparé selon la même méthode que celle employée pour la synthèse du triflate de fer (III)¹⁵⁶ et a été évalué comme promoteur pour cette réaction. Son utilisation n'a pas été à la hauteur des résultats escomptés car en employant les mêmes conditions réactionnelles, le rendement après purification sur gel de silice n'a été que de 51 % (entrée 8). En analysant les sous-produits formés lors de cet essai, il est apparu que la présence de l'anomère α **165** était très importante (Schéma 100).

¹⁵⁸ Antonietti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860-7888.

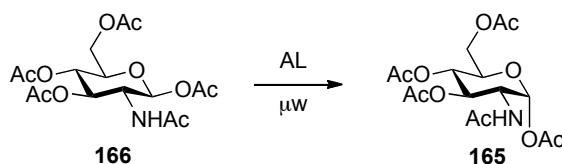


Schéma 100

Cette anomérisation du donneur **166** serait la conséquence du chauffage micro-ondes en milieu acide afin de conduire au produit **165** thermodynamiquement le plus stable par effet anomère. Nous avons aussi observé sa formation avec le triflate de fer (III) en quantité nettement plus faible (entrée 10). L'impact sur la conversion en produit **200** est quasiment nul et a été complètement minimisé en utilisant un excès de donneurs (entrées 4 et 5). Le résultat inattendu obtenu avec le triflimidure de fer (III) s'expliquerait par la trop grande acidité de ce catalyseur qui favoriserait l'anomérisation du donneur avant qu'il ne cède son motif glycosyle à l'accepteur **156**. L'anomère α formé *in situ* bloquerait ainsi le déroulement de la réaction car il est totalement inerte dans ces conditions (entrée 9).

Lors de la réaction, de l'acide protique est généré dans le milieu après l'addition de l'accepteur, ce qui pourrait être aussi à l'origine de l'anomérisation du donneur (Schéma 101).

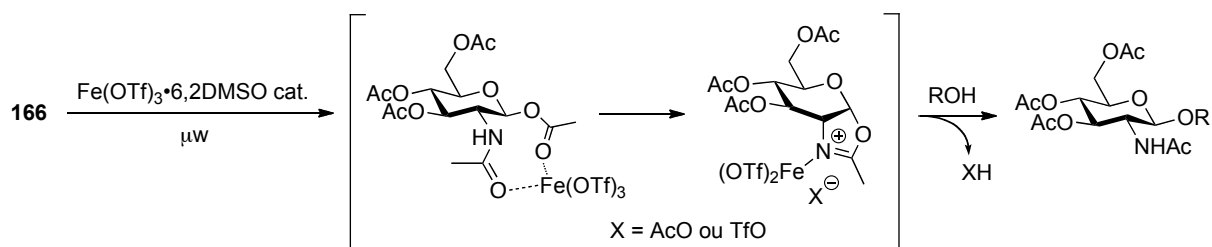


Schéma 101

Si on se réfère aux travaux précédents,¹³⁹ le triflate de fer (III) se coordonnerait tout d'abord sur le groupement acétamido de la position 2, ce qui permettrait ainsi de faciliter le départ de l'acétate anomérique afin de générer dans le milieu l'espèce réactive supposée de type oxazolium. L'addition de l'accepteur sur cette paire ionique libre dans le milieu de l'acide acétique ou de l'acide triflique. La coordination initiale avec le groupement de la position 2 est indispensable pour l'activation du donneur **166**. En effet, le triflate de fer (III) initialement en suspension dans le dichlorométhane est entièrement solubilisé après réaction. Dans les mêmes conditions, le donneur **226** possédant la fonction acétate n'a pas conduit à la formation de glycosides, le mélange réactionnel n'étant pas devenu homogène (Schéma 102).

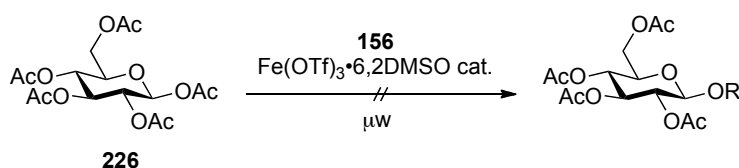
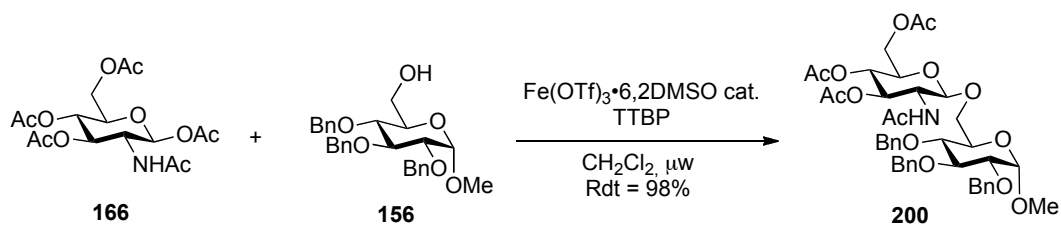


Schéma 102

Nous avons vérifié si l'acide triflique était capable de catalyser la réaction. En considérant que 3 équivalents pouvaient être générés à partir du triflate de fer (III), le produit **200** a été obtenu avec un rendement de 47 % (entrée 11) en présence de 0,45 équivalents d'acide triflique. Nous avons ensuite introduit une base faible non nucléophile utilisée dans les protocoles d'activation des donneurs soufrés afin de tamponner le milieu réactionnel. L'ajout de TTBP a augmenté le rendement en disaccharide **200** (entrée 12) avec cet acide. La glycosylation s'est déroulée de manière identique avec une charge catalytique en acide triflique plus faible (0,1 éq.) toujours en présence de TTBP (entrée 13). Ces résultats indiquent que l'acidité générée *in situ* est aussi un promoteur de la réaction. Cependant, les rendements sont nettement inférieurs à ceux obtenus avec le triflate de fer (III) (entrée 13 vs entrée 5), ce qui démontre que cet acidité de Brønsted n'est pas le seul promoteur actif dans le milieu réactionnel. Le triflate de fer (III) est donc un réel promoteur de la réaction et non seulement une source facile à manipuler d'acide triflique.

En tamponnant le milieu, l'ajout de TTBP a eu pour conséquence de ralentir la vitesse de la réaction (entrée 14). Néanmoins, avec 45 minutes d'irradiation micro-ondes, le disaccharide **200** a été obtenu avec un rendement parfait de 98 % (entrée 15). L'addition de TTBP a eu pour conséquence de minimiser la dégradation de l'accepteur et du donneur et ainsi d'augmenter la formation en produit désiré. La quantité de promoteur a aussi été étudiée en diminuant la charge catalytique. Avec 5 mol% de triflate de fer (III), le rendement a fortement chuté (entrée 16). Nous avons aussi testé le triflate de bismuth (III) déjà connu pour l'activation d'acétates de l'acide sialique.¹⁵⁹ Ce sel est compétitif au triflate de fer (III) en termes de prix et de toxicité. Le résultat obtenu est cependant légèrement inférieur (entrée 17). Les meilleurs résultats ont donc été obtenus avec le triflate de fer (III) en présence de TTBP sous irradiation micro-ondes (Schéma 103).

¹⁵⁹ (a) Ikeda, K.; Torisawa, Y.; Nishi, T.; Minamikawa, J.; Tanaka, K.; Sato, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2073-3076 ; (b) Gaspard-Iloughmane, H.; Le Roux, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517-2532.



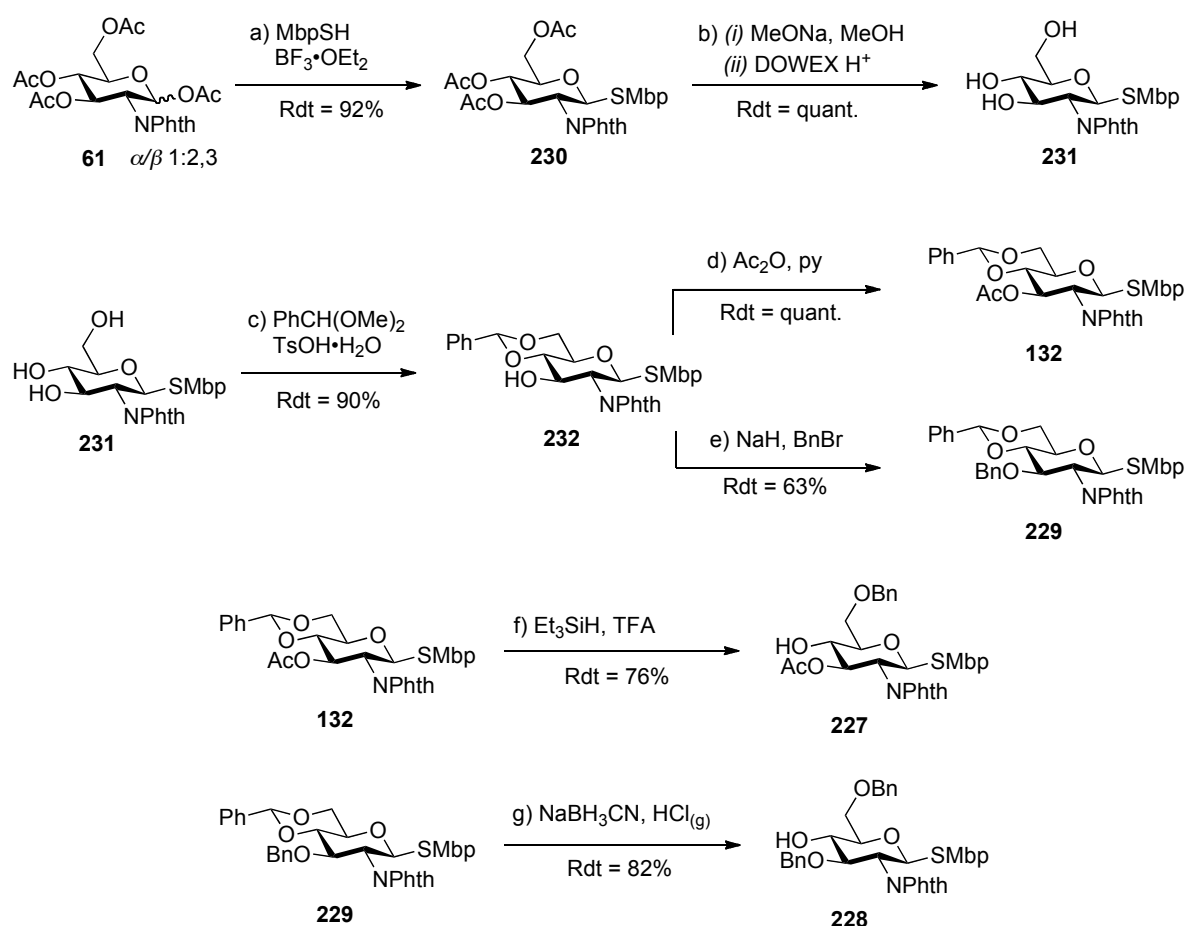
Conditions réactionnelles : $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 45 min, 80°C (μw).

Schéma 103

Ces conditions optimisées ont ensuite été appliquées à la formation de disaccharides possédant la liaison glycosidique β -1,4.

V.B.2. Formation de liaison β -1,4

Les accepteurs **227** et **228** ont été synthétisés par ouverture réductrice des acétals de benzylidène **132** et **229** employés comme donneurs de glycosyle par le groupe de Mallet (Schéma 104).⁸⁸



Conditions réactionnelles : a) MbpSH (1,5 éq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5 éq.), CH_2Cl_2 , 12 h, 0°C à TA ; b) (i) MeONa, MeOH, 2 h, TA (ii) DOWEX[®] H⁺, 10 min, TA ; c) PhCH(OMe)_2 (6,1 éq.), $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,25 éq.), MeCN, 8 h, TA ; d) Ac_2O (6 éq.), pyridine, 8 h, TA ; e) BnBr (1,5 éq.), NaH (1,25 éq.), DMF, 5 h, TA ; f) Et_3SiH (5 éq.), TFA (5 éq.), CH_2Cl_2 , 8 h, 0°C à TA ; g) NaBH_3CN (13,7 éq.), HCl (2M dans l'éther, 20 éq.), CH_2Cl_2 , 8 h, 0°C à TA.

Schéma 104

Nous les avons ensuite engagés comme accepteurs dans les conditions optimisées de la réaction de glycosylation. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 8).

A : Fe(OTf)₃•6,2DMSO B : Fe(NTf₂)₃•6,3DMSO C : Fe(OTf)₃

227 : R = Ac
 228 : R = Bn

Entrée	Donneur (D)	Accepteur (A)	Produits	(D) : (A)	T°C	Temps	Conditions	Rdt
1	166	195	201	2 : 1	80, μ W	3 h	A (15 mol%), TTBP (2 éq.)	20%
2	166	195	201	2 : 1	80, μ W	3 h	B (15 mol%), TTBP (2 éq.)	14%
3	166	195	201	4 : 1	80, μ W	16 h	A (15 mol%), TTBP (2 éq.)	25%
4	166	195	201	1 : 2	70, μ W	2 h	A (15 mol%), TTBP (2 éq.)	20%
5	166	195	201	2 : 1	80, μ W	3 h	A (15 mol%), TTBP (2 éq.), (CH ₂ Cl) ₂	0%
6	166	227	233	1 : 2	80, μ W	3 h	A (15 mol%)	18%
7	166	227	233	1 : 2	70, μ W	2 h	A (15 mol%)	20%
8	166	227	233	4 : 1	70, μ W	5 h	A (15 mol%)	21%
9	166	227	233	5 : 1	70, μ W	11 h	A (15 mol%)	23%
10	166	227	233	2 : 1	tube scellé	4 j	A (15 mol%), TM 4Å	19%
11	166	227	233	2 : 1	80, μ W	3 h	A (15 mol%), TM 4Å	19%
12	166	227	233	2 : 1	80, μ W	3 h	C (15 mol%)	13%
13	166	228	234	1 : 2	80, μ W	3 h	A (15 mol%)	25%
14	166	228	234	5 : 1	80, μ W	3 h	A (50 mol%)	25%
15	166	228	234	5 : 1	60, μ W (300 W)	1 h	A (50 mol%)	0%
16	166	228	234	5 : 1	150, μ W	2 h	A (50 mol%), (CH ₂ Cl) ₂	0%
17	166	228	234	1 : 1	80, μ W	1 h	A (1 éq.), TTBP (2 éq.)	0%

Tableau 8

L'accepteur **195** dérivé du D-glucose possédant la fonction hydroxyle en position 4 a été mis en réaction avec le donneur **166** par catalyse au triflate de fer (III) dans les conditions optimisées de la réaction. Après 45 minutes de chauffage micro-ondes, la présence du produit **201** a été confirmée par CCM avec une faible conversion. Il a été isolé avec un rendement de

20 % après 3 heures de réaction (entrée 1). L'accepteur **195** qui n'a pas réagi a été entièrement récupéré. Le donneur **166** a fortement été dégradé lors de la réaction. Il a été récupéré avec un rendement de 24 % en mélange avec l'anomère α (α/β 1:1). L'utilisation du triflimidure de fer (III) n'a pas amélioré la formation en produit désiré comme nous aurions pu l'envisager (entrée 2). Nous avons ensuite effectué la réaction en employant les conditions mise au point par l'équipe de Jensen pour la formation du produit **201** par catalyse au triflate de scandium (III). Lors de leur étude, ce disaccharide avait été isolé avec un rendement de 43 %. Le rendement que nous avons obtenu avec notre promoteur est nettement inférieur (25 %, entrée 3). Ce résultat est assez surprenant étant donné que notre catalyseur s'est avéré être plus efficace pour la formation de la liaison β -1,6. Nous avons poursuivi cette étude en utilisant un excès d'accepteur au lieu d'un excès de donneur dans des conditions plus douces (entrée 4). La encore, le rendement en glycoside **201** a été très faible. La réaction a ensuite été effectuée en remplaçant le dichlorométhane par le dichloroéthane (entrée 5). Avec ce solvant, la formation du disaccharide **201** n'a pas pu être observée.

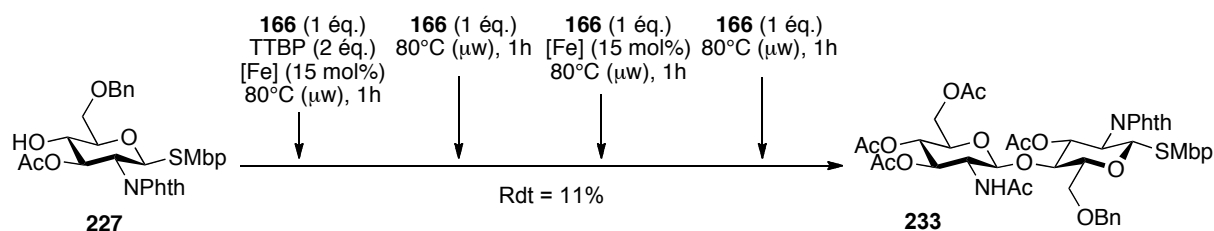
Les accepteurs **227** et **228** ont été mis en réaction avec le donneur **166** afin d'évaluer notre méthode pour la synthèse de disaccharides dérivés de la glucosamine. Les produits **233** et **234** possèdent tous deux un intérêt synthétique comme donneurs de glycosyle avec l'activation possible de la fonction thioaromatique anomérique. Plusieurs essais pour la formation du sucre **233** ont été réalisés sans tamponner le milieu réactionnel avec la TTBP qui avait eu pour conséquence de légèrement diminuer la vitesse de la réaction lors de notre optimisation. Nous avons fait varier l'excès de donneur ou d'accepteur, la température et le temps de réaction. Comme précédemment, les rendements obtenus sont de l'ordre de 20 % (entrées 6 à 9). L'ajout de tamis moléculaire n'a eu aucun effet sur le rendement quel que soit le mode de chauffage utilisé (entrées 10 et 11). Nous avons aussi comparé notre catalyseur avec le triflate de fer (III) commercial (entrée 12). Son utilisation n'a pas eu de conséquence sur la formation du disaccharide **233**.

Afin d'augmenter la nucléophilie de l'atome d'oxygène, nous avons décidé d'utiliser l'accepteur **228** plus armé grâce au groupement benzyle protégeant la fonction alcool de la position 3. L'essai réalisé après 3 heures de chauffage micro-ondes n'a pas montré une meilleure réactivité de celui-ci vis-à-vis du donneur **166** (entrées 13). L'utilisation d'une charge catalytique plus importante en triflate de fer (III) a conduit à l'obtention d'un rendement similaire (entrée 14).

Plusieurs modes de chauffage sont disponibles avec l'appareil micro-ondes utilisé au laboratoire. Nous pouvons indiquer une consigne de température, la puissance étant ensuite

régulée de façon à ne pas dépasser cette consigne. C'est cette option qui a été utilisée lors de tous les essais que nous venons de détailler. Il est aussi possible de fixer une puissance de chauffage. L'appareil régule la température demandée en refroidissant le système avec de l'air comprimé. Nous avons donc testé ce deuxième mode de fonctionnement pour effectuer la réaction de glycosylation. Après 1 heure d'irradiation avec 300 W de puissance, le milieu réactionnel a complètement été dégradé (entrée 15). Ces conditions trop sévères sont en effet peu compatibles avec les sucres. Il en a été de même lorsque la réaction a été menée à 150°C dans le dichloroéthane ou en employant une quantité stœchiométrique de triflate de fer (III) (entrées 16 et 17).

Nous avons modifié notre protocole et testé l'addition séquentielle du donneur **166** au fur à mesure de la réaction afin d'augmenter la conversion en disaccharide **233** (Schéma 105).

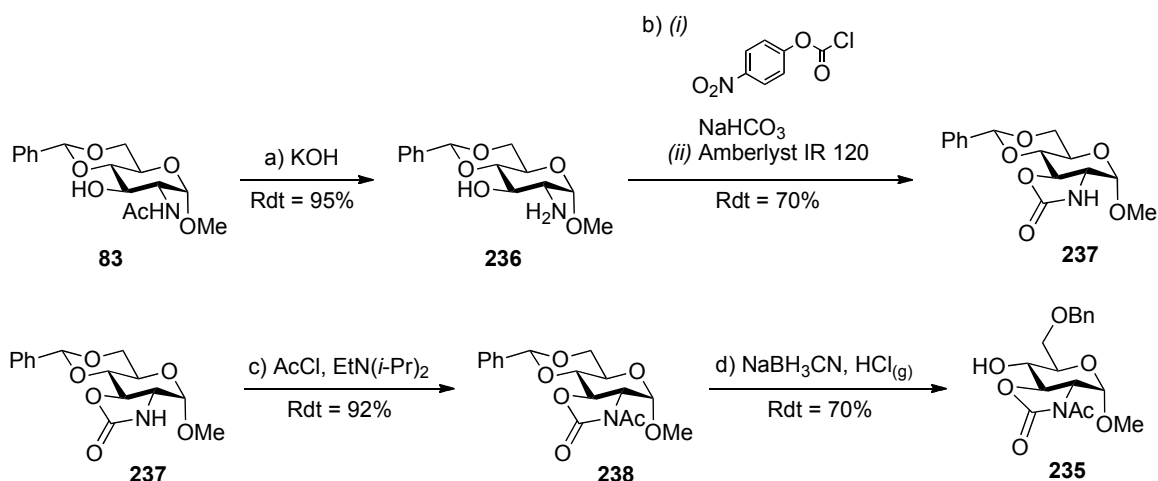


Conditions réactionnelles : [Fe] : Fe(OTf)₃·6,2DMSO, CH₂Cl₂, 80°C (μW).

Schéma 105

Cet essai n'a pas non plus permis d'améliorer le rendement en produit isolé, la conversion en disaccharide **233** étant bloquée pour des raisons que nous n'avons pas réussi à mettre en évidence. Le facteur limitant est la réactivité de l'accepteur. Nous avons envisagé l'utilisation de l'accepteur **235** possédant le groupement *N*-acétyl-2,3-oxazolidinone. Il a été synthétisé par le groupe de Crich en 5 étapes à partir du précurseur **83** afin d'exalter la nucléophilie de la fonction alcool de la position 4 lors de l'étude de l'activation de donneurs thioglycosides par le promoteur BSP/Tf₂O.¹⁶⁰ Nous l'avons préparé avec un rendement global de 43 % afin de vérifier sa supposée plus grande réactivité (Schéma 106).

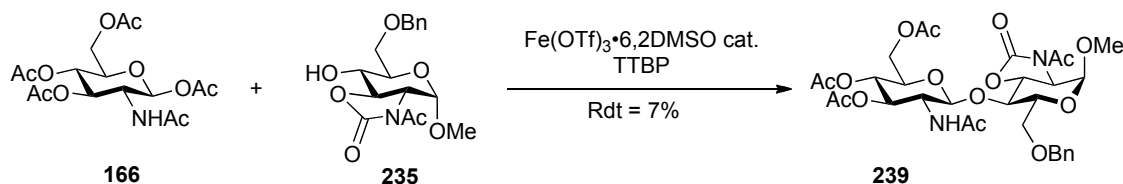
¹⁶⁰ Crich, D.; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1291-1296.



Conditions réactionnelles : a) KOH (7 éq.), Dioxane/MeO(CH₂)₂OH (60:40), 18 h, 120°C ; b) (i) 4-O₂NC₆H₄OCOCl (2,5 éq.), NaHCO₃ (5 éq.), H₂O/MeCN (20:10), 3 h, 0°C (ii) Amberlyst IR 120 Na, DMF, 12 h, TA ; c) AcCl (6 éq.), EtN(*i*-Pr)₂ (13 éq.), CH₂Cl₂, 12 h, 0°C à TA ; d) NaBH₃CN (12 éq.), HCl (2M dans l'éther, 14 éq.), THF, 2 h, 0°C.

Schéma 106

Nous avons ensuite testé la glycosylation de l'accepteur **235** avec le donneur β -acétate **166** dans les conditions standard de la réaction (Schéma 107).



Conditions réactionnelles : Fe(OTf)₃·6,2DMSO (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH₂Cl₂, 3 h, 80°C (μ W).

Schéma 107

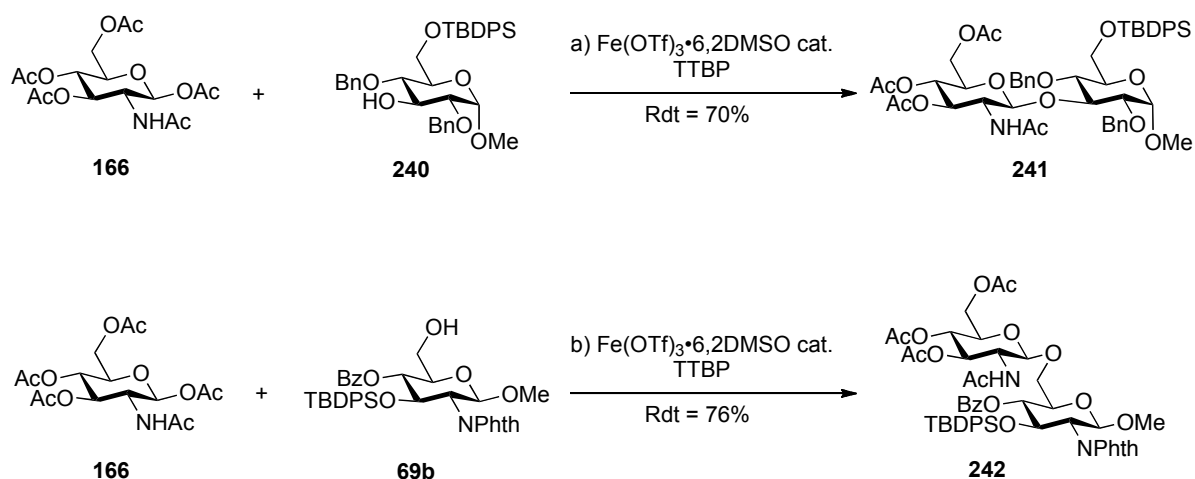
Le disaccharide **239** a été obtenu avec un très faible rendement de 7 %. La présence du groupement *N*-acétyl-2,3-oxazolidinone qui selon Crich augmenterait la nucléophilie de la fonction alcool en position 4 en la décongestionnant grâce à une tension de cycle n'a pas eu d'effet lors de la mise en réaction de l'accepteur **235**. Les effets stéréoélectroniques du pyranoside sont en effet les facteurs principaux influençant la réactivité des différentes positions.¹⁰⁸

La nucléophilie de la fonction alcool de la position 4 des accepteurs testés est trop faible pour l'obtention de disaccharides possédant la liaison β -1,4 dans ces conditions réactionnelles avec

de bons rendements. La variation des groupements protecteurs présents sur la position 3 et sur le centre anomérique n'a pas eu de conséquence sur les rendements de synthèse. Nous n'avons pas observé de sous-produits liés au transfert de l'aglycone thioaromatique grâce à son encombrement.¹⁰⁶ Cette réaction de glycosylation est en outre orthogonale aux méthodes d'activation des thioglycosides.

V.B.3. Autres exemples de β -glycosides

La catalyse au triflate de fer (III) est compatible avec l'ajout de TTBP dans le milieu réactionnel. L'acidité de Brønsted générée lors de l'addition de l'accepteur est piégée par cette base encombrée, ce qui diminue la dégradation des sucres pendant le chauffage. Nous avons testé ces conditions en employant les accepteurs **240** et **69b** possédant un groupement plus sensible aux conditions acides (Schéma 108).



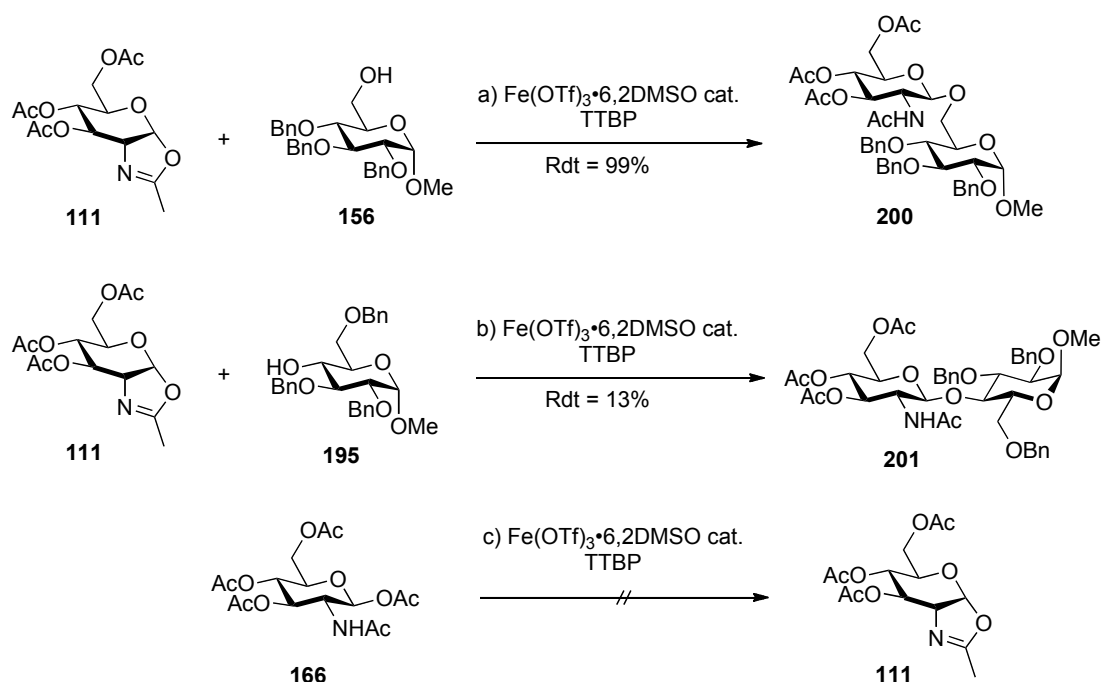
Conditions réactionnelles : a) Fe(OTf)₃·6,2DMSO (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH₂Cl₂, 1 h, 80°C (μ w) ; b) Fe(OTf)₃·6,2DMSO (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH₂Cl₂, 45 min, 80°C (μ w).

Schéma 108

L'accepteur **240** a été mis en réaction avec le donneur **166** dans les conditions optimisées de la réaction. Le disaccharide **241** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 70 % et démontre la possibilité de former la liaison glycosidique β -1,3 avec notre méthode. Le disaccharide **242** a aussi pu être synthétisé à partir de l'accepteur **69b** obtenu par ouverture oxydante au DMDO. Le groupement silylé TBDPS est donc stable dans ces conditions.

V.C. Utilisation d'autres donneurs

Le grand intérêt de l'utilisation du donneur **166** est sa préparation simple à partir du chlorhydrate **184** possédant la stéréochimie β désirée. L'oxazoline **111** est obtenue à partir de celui-ci par un traitement acide fort (voir page 80). Elle est moins stable et sa purification est plus délicate. Néanmoins, la formation supposée de l'espèce oxazolinium comme intermédiaire réactionnel nous a conduit à la tester afin de vérifier son activation dans les mêmes conditions (Schéma 109).



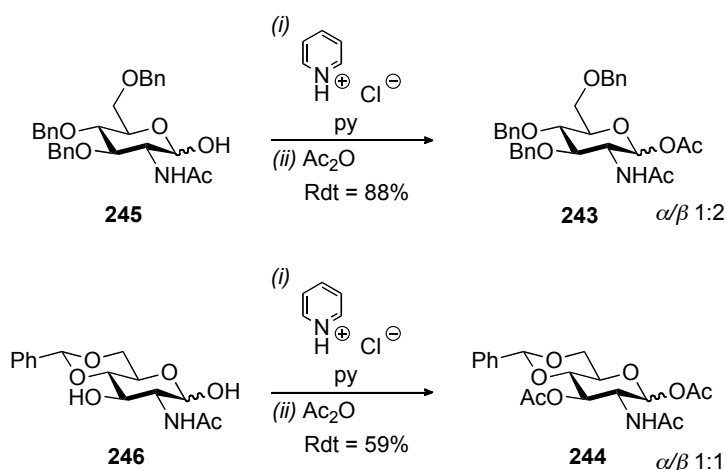
Conditions réactionnelles : a) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 45 min, 80°C (μw) ; b) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 3 h, 80°C (μw) ; c) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 45 min, 80°C (μw).

Schéma 109

Les résultats obtenus avec l'oxazoline **111** sont identiques. La formation de la liaison β -1,6 avec l'accepteur **156** est très facile avec notre méthode tandis que le rendement pour le disaccharide **201** est aussi faible que précédemment. Dans ces deux cas, l'oxazoline **111** possède donc la même réactivité que le donneur **166** par activation au triflate de fer (III). Cependant, sa formation n'a pu être mise en évidence lors du traitement du donneur **166** dans les conditions réactionnelles sans la présence d'accepteur. Elle est donc activable dans ces conditions, mais elle n'est peut-être pas formée lors de la réaction avec le donneur **166**. Ce

résultat semble illustrer une activation particulière de ce donneur par le triflate de fer (III) puisque celui-ci mis en présence de chlorure de fer (III) avec un chauffage micro-ondes conduit à la formation de l'oxazoline **111** avec un rendement de 85 %.¹⁶¹

Le manque de réactivité du donneur **166** est lié à la nature du groupement acétate anomérique plus difficile à activer en comparaison aux méthodes classiques car moins nucléofuge. Cette réactivité peut être améliorée en installant d'autres groupements protecteurs sur les fonctions alcools en position 3, 4 et 6 tels que les éthers de benzyle afin d'armer le donneur. Il est aussi possible d'avoir un impact stéréochimique sur les réactions de glycosylation en rigidifiant la conformation du donneur employé avec un acétal de 4,6-O-benzylidène afin de limiter le nombre de conformères de l'intermédiaire oxacarbénium.^{62,113} La préparation de ce type de composés est plus complexe car la formation β -stéréosélective de l'acétate anomérique ne peut se faire à partir du chlorhydrate **184**. Les donneurs **243** et **244** ont été synthétisés à partir des hémiacétals **245** et **246** (Schéma 110).



Conditions réactionnelles : (i) pyridine·HCl (1,3 éq.), pyridine, 1 h, 100°C (ii) Ac_2O (5,1 éq.), 12 h, TA.

Schéma 110

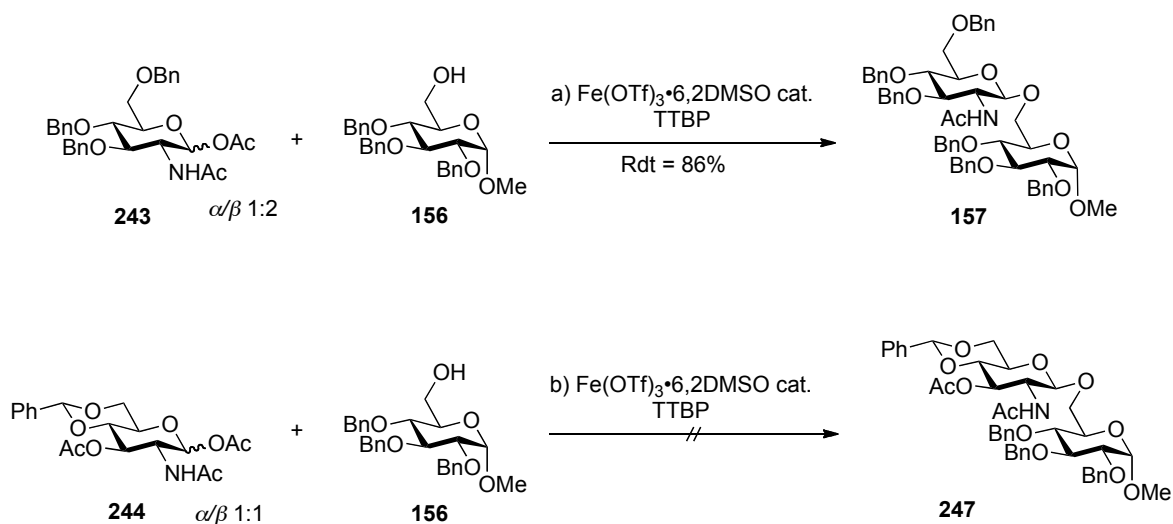
Le groupe de Sinaÿ a décrit la préparation du donneur **244** en s'appuyant sur un protocole plus ancien indiquant que le chauffage de l'hémiacétal **246** dans la pyridine en présence de sel de pyridinium favorisait la formation de l'anomère β .¹⁶² Nous avons appliqué ce protocole aux

¹⁶¹ Seibel, J.; Hillringhaus, L.; Moraru, R. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 507-511.

¹⁶² Rollin, P. Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 2513-2517.

acétals **245** et **246** et dans les deux cas les donneurs acétates **243** et **244** ont été obtenus en mélange d'anomères avec une meilleure sélectivité pour l'utilisation de l'hémiacétal **245**.

Nous les avons testés en glycosylation avec l'accepteur **156** afin de les comparer au donneur **166** (Schéma 111).



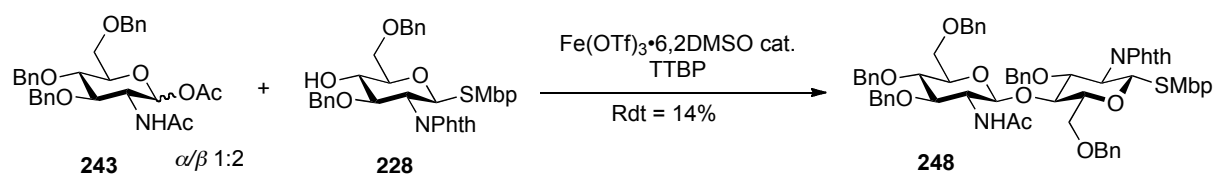
Conditions réactionnelles : a) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (3 équ.), TTBP (2 équ.), CH_2Cl_2 , 45 min, 80°C (μw) ; b) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (4 équ.), TTBP (2 équ.), CH_2Cl_2 , 3 h, 80°C (μw).

Schéma 111

Le disaccharide **157** a été obtenu avec un rendement de 86 % légèrement inférieur à celui obtenu avec le donneur per-*O*-acétylé traité dans les mêmes conditions (98 %). Le donneur **244** n'a pas été activé par le triflate de fer (III) et la formation du β -glycoside **247** correspondant n'a pu être constatée. Ce résultat n'est pas surprenant. Il est la conséquence de l'effet stéréoélectronique *tg* des acétals de 4,6-*O*-benzylidène sur les pyranosides stabilisant la liaison C-O au niveau du centre anomérique.¹⁶³

Le donneur armé **243** a été engagé en glycosylation avec l'accepteur **228** afin d'évaluer l'influence des groupements éther de benzyle quant à la formation de la liaison β -1,4 selon notre méthode (Schéma 112).

¹⁶³ Jensen, H. H.; Nordstørn, L. U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205-9213.



Conditions réactionnelles : $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 3 h, 80°C (μW).

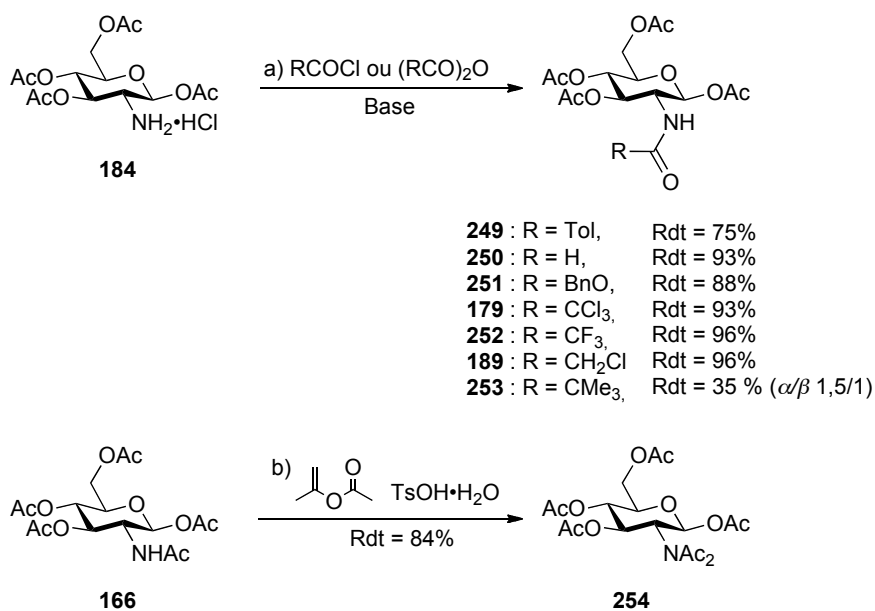
Schéma 112

Le rendement de synthèse du produit **248** n'a pas été amélioré avec le donneur **243**. La nature des groupements protecteurs des fonctions alcools des donneurs étudiés n'a pas eu de conséquence positive pour la formation de la liaison β -1,4. Cela avait déjà été observé lors de l'activation de donneurs thioglycosides par l'équipe de Jensen (page 76). L'oxazoline **111** provenant du donneur per-*O*-acétylé **166** a été activée de la même manière par le triflate de fer (III). Pour autant, sa formation au cours de la réaction dans ces conditions n'a pas été observée. Nous avons donc décidé d'étudier plus en détail le mécanisme de cette réaction.

V.D. Etude du mécanisme

V.D.1. Variation des groupements protecteurs en position 2

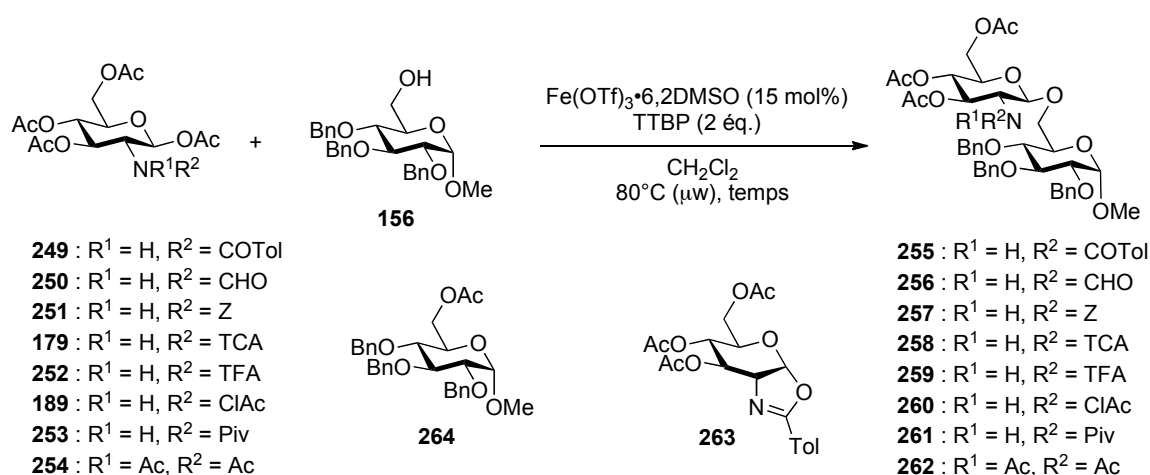
La formation des β -glycosides à partir de donneurs β -acétate est apparue comme étant dépendante de la nature du substituant présent sur la position 2 avec cette méthode. En effet, nous avons déjà mentionné que la réaction n'avait pas lieu si le groupement acétamido de la position 2 était remplacé par le groupement acétate du glucose per-*O*-acétylé **226** (pages 99 et 100). Il y aurait donc un effet important de chélation entre le fer et cette fonction chimique. Nous avons fait varier les groupements protecteurs de l'atome d'azote afin d'étudier et de vérifier son influence sur la réaction en synthétisant les donneurs suivants (Schéma 113).



Conditions réactionnelles : a) (**249**) : $\text{ToI}(\text{COCl})$ (6 éq.), pyridine, 8 h, 0°C à TA (**250**) : AcOCHO (3 éq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$ aq. sat. (1:1), 3 h, 0°C à TA (**251**) : ZCl (1,1 éq.), NaHCO_3 (2 éq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (65:35), 2 h, TA (**179**) : TCAA (3 éq.), pyridine, 5 h, 0°C à TA (**252**) : TFAA (1,5 éq.), pyridine (2 éq.), CH_2Cl_2 , 5 h, 0°C à TA (**189**) : ClAcCl (2 éq.), DMAP (1,2 éq.), pyridine (4 éq.), CH_2Cl_2 , 8 h, 0°C à TA (**253**) : Piv_2O (2 éq.), DMAP (1,2 éq.), pyridine (4 éq.), CH_2Cl_2 , 48 h, 0°C à TA ; b) $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,47 éq.), acétate d'isopropényle, 4,5 h, 65°C .

Schéma 113

Les différents donneurs ont tous été obtenus avec de bons rendements excepté pour le sucre pivaloylé **253** isolé sous forme d'un mélange d'anomères après plusieurs jours de réaction. Les résultats obtenus pour la formation des β -glycosides de l'accepteur **156** sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau 9).



Entrée	Donneur (D)	Accepteur (A)	Produits	(D) : (A)	Temps	Rdt
1	249	156	255	2 : 1	45 min	82%
2	249	-	263	-	45 min	62%
3	250	156	256	2 : 1	45 min	50%
4	251	156	-	2 : 1	1 h	0%
5	179	156	258	2 : 1	45 min	5%*
6	179	-	-	-	45 min	0%
7	252	156	-	2 : 1	45 min	0%
8	189	156	260	2 : 1	45 min	30%*
9	189	156	260	1 : 2	3 h	30%*
10	253	156	-	5 : 1	1 h	Traces
11	254	156	264	2 : 1	45 min	40%

* Mélange inséparable, conversion déterminée par RMN ¹H du produit brut.

Tableau 9

Le disaccharide **255** a été obtenu avec un rendement de 82 % dans les conditions optimisées de la réaction (entrée 1). La présence du groupement 4-méthylbenzamido de la position 2 sur le donneur **249** a aussi autorisé l'isolement de l'oxazoline **263** dans les mêmes conditions réactionnelles sans accepteur dans le milieu (entrée 2). Nous pouvons penser que l'activation du donneur **249** par le triflate de fer (III) ferait intervenir un mécanisme classique avec le passage par un intermédiaire de type oxazolinium en accord avec la formation du bicyclic **263**. Le donneur 2-formamido **250** a été utilisé en glycochimie par le groupe de Sinaÿ pour l'élaboration de sucres désoxygénés.¹⁶⁴ Le triflate de fer (III) s'est avéré moins performant que TMSOTf lors de la synthèse du disaccharide **256** (entrée 3, 50 % vs 64 %¹⁶⁴). Ce résultat démontre une tolérance plus faible concernant la nature du substituant présent en position 2 avec notre méthode. L'atome d'oxygène du groupement acétamido plus riche en électrons que celui du groupement formamido chélaterait mieux l'atome de fer de notre promoteur et

¹⁶⁴ (a) Tavecchia, P.; Trumtel, M.; Veyrières, A.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2533-2536 ; (b) Trumtel, M.; Tavecchia, P.; Veyrières, A.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 29-52.

permettrait ainsi une meilleure activation du groupement acétate anomérique. La présence de la fonction chimique amide est indispensable au bon déroulement de la glycosylation (entrée 4). Le donneur **251** a été utilisé par l'équipe de Boullanger pour la formation de β -glycosides simples avec comme promoteur TMSOTf.¹⁶⁵ Dans nos conditions, la formation du disaccharide **257** n'a pas été observée, ce qui illustre l'importance du groupement acétamido lors de la glycosylation.

La réactivité des donneurs de type oxazoline a été augmentée en introduisant des groupements électroattracteurs sur le méthyl (pages 83 et 84). Nous avons testé le donneur **179** possédant le groupement TCA sur l'atome d'azote du sucre en supposant que l'oxazolinium plus réactif formé *in situ* améliorerait l'efficacité de la glycosylation. Contrairement à nos attentes, le disaccharide **258** a été observé avec une faible conversion de 5 % (entrée 5). Le facteur principal que nous pouvons invoquer est le départ difficile du groupement acétate anomérique car la liaison C-O à rompre est ici stabilisée par le groupement électroattracteur TCA. La formation de l'oxazoline **181** correspondante nécessite d'ailleurs le passage par un bromure de glycosyle intermédiaire plus réactif (page 84). Néanmoins, la moins bonne qualité du groupe partant du donneur **179** est potentiellement compensée par l'utilisation d'un chauffage micro-ondes puissant. Aussi, nous pouvons supposer que ce faible résultat serait la conséquence des propriétés électroniques du substituant N-trichloroacétyl. Le complexe initial entre le triflate de fer (III) et le donneur **179** ne serait pas favorisé, ce qui ne permettrait pas une bonne activation lors de la réaction. Aucune trace de l'oxazoline **181** n'a été détectée, même sans la présence de l'accepteur **156** (entrée 6). L'inertie du donneur **252** possédant le groupement très électroattracteur TFA dans les conditions de la réaction est un élément de plus en faveur de la spécificité observée (entrée 7). Nous avons testé le donneur **189** qui ne possède qu'un seul atome de chlore sur le groupement protecteur de la fonction azotée dont la réactivité est intermédiaire aux donneurs 2-acétamido **166** et 2-trichloroacétamido **189**. Les travaux du groupe d'Anderson pour son activation par le chlorure de fer (III) ont démontré la possibilité d'obtenir des β -glycosides grâce à la formation de l'oxazoline chlorée correspondante qui a pu être isolée (pages 87 et 88). La mise en réaction du donneur **189** avec l'accepteur **156** par catalyse au triflate de fer (III) a conduit aux mêmes résultats après 45 minutes et 3 heures de chauffage micro-ondes (entrées 8 et 9). L'analyse des spectres RMN ¹H a indiqué une conversion à hauteur de 30 % en disaccharide **260** qui n'a pu être isolé. Compte tenu de toutes ces observations, nous pouvons nous demander si l'oxazolinium classiquement évoqué pour

¹⁶⁵ Boullanger, P.; Jouineau, M.; Bouammali, B.; Lafont, D.; Descotes, G. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 151-164.

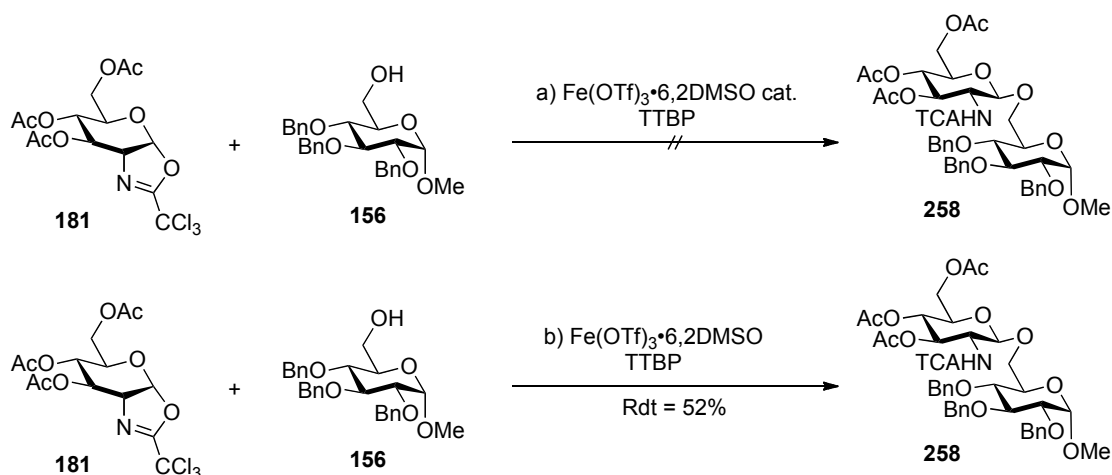
expliquer la stéréosélectivité de la glycosylation se forme lors de l'activation de cette catégorie de donneurs dans nos conditions.

L'encombrement stérique au niveau du carbonyle semble aussi avoir de l'importance (entrée 10). Enfin, le donneur **254** possédant deux groupements acétyle utilisé par l'équipe de Schmidt et mono-*N*-désacétylé en conditions basiques douces (MeONa/MeOH)¹⁶⁶ a réagi en transférant non pas le motif glycosyle mais majoritairement l'un des deux groupements acétyle à la fonction alcool de l'accepteur **156** (entrée 11).

L'étude de la réactivité de ces donneurs a montré que le groupement acétamide présent sur le donneur était quasiment indispensable lors de cette glycosylation. L'introduction de groupements électroattracteurs n'a pas permis d'améliorer les rendements. L'oxazoline n'a pu être observée et isolée qu'à partir du donneur **249** possédant un groupement électrodonneur. Nous avons poursuivi ces travaux en étudiant la réactivité et la stabilité des oxazolines dans les conditions réactionnelles.

V.D.2. Réactivité des oxazolines

La formation de l'oxazoline TCA **181** n'a pas été mise en évidence lors de l'étude menée précédemment. Nous l'avons préparée en accord avec la littérature (page 84) puis nous l'avons mise à réagir avec l'accepteur **156** (Schéma 114).

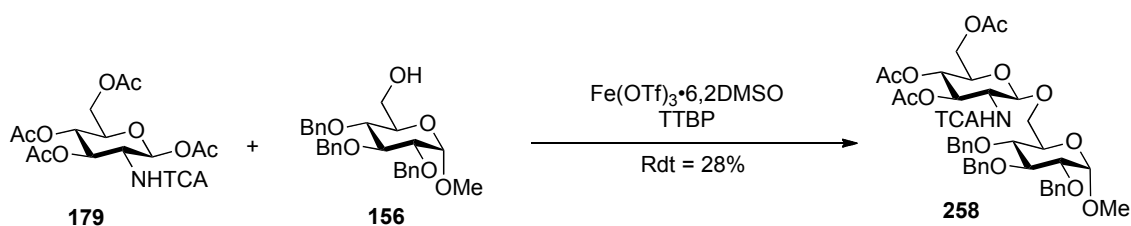


Conditions réactionnelles : a) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 1 h, 80°C (μw) ; b) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (1,15 éq.), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 1 h, 80°C (μw).

Schéma 114

¹⁶⁶ Castro-Palomino, J. C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6871-6874.

Le disaccharide **258** n'a pas été formé dans les conditions optimisées de la réaction. L'analyse du spectre RMN ^1H a indiqué que l'oxazoline **181** est restée totalement inchangée. Son activation a été effectuée à l'aide d'une quantité sur-stœchiométrique de triflate de fer (III) et le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 52 %. Ce résultat est assez surprenant car ce substrat est connu pour réagir à plus basse température en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf (page 84). Nous avons testé à nouveau le donneur **179** en utilisant la même quantité d'acide de Lewis (Schéma 115).

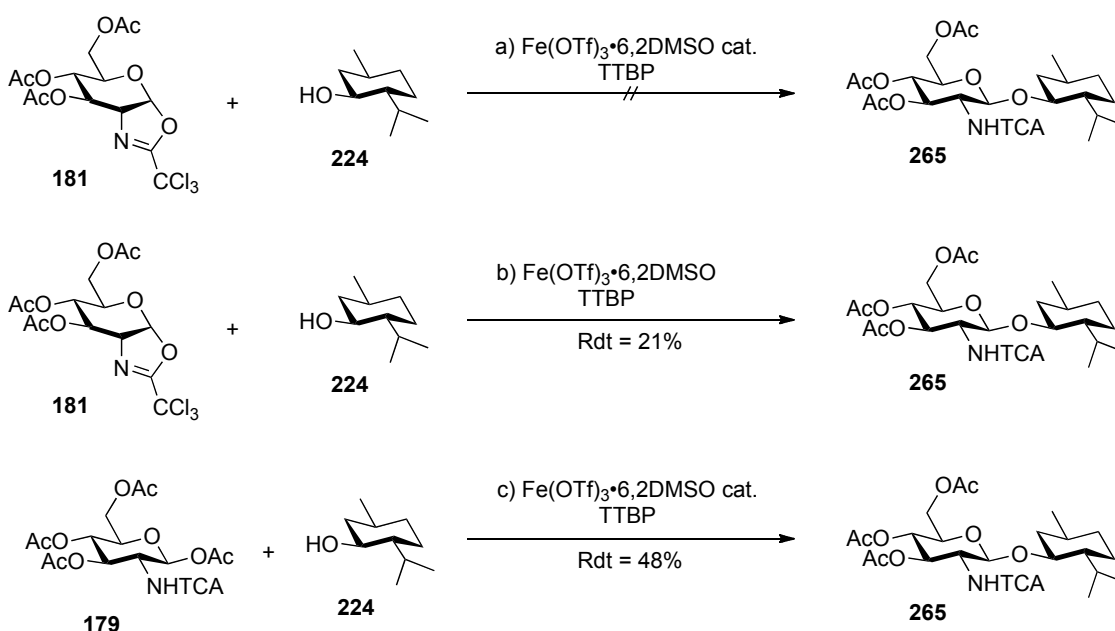


Conditions réactionnelles : $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (1,15 éq.), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 1 h, 80°C (μW).

Schéma 115

Le disaccharide **258** a été obtenu avec un plus faible rendement de 28 %. L'oxazoline **181** n'a encore une fois pas été observée lors de cet essai. Ce résultat ne nous permet pas de conclure quant à la formation de cette espèce dans le milieu et ne nous donne pas d'indication sur le mécanisme. Comme précédemment, l'explication peut provenir de la mauvaise activation de l'acétate anomérique qui ne permet pas de former l'oxazoline activée dans le milieu.

Un résultat intrigant est la réactivité très différente du (-)-menthol **224** avec ces deux donneurs (Schéma 116).



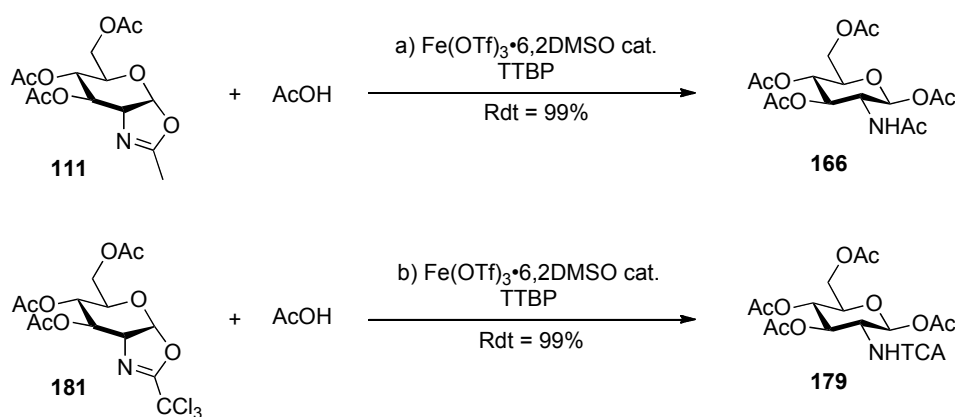
Conditions réactionnelles : a) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 1 h, 80°C (μW) ; b) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (1,15 éq.), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 1 h, 80°C (μW) ; c) $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), TTBP (2 éq.), CH_2Cl_2 , 45 min, 80°C (μW).

Schéma 116

La glycosylation du (-)-menthol **224** s'est révélée plus facile avec le donneur β -acétate **179** en présence d'une quantité catalytique de triflate de fer (III) par rapport à celle effectuée avec l'oxazoline **181** en présence d'une quantité sur-stœchiométrique de promoteur. Avec ce résultat, nous pouvons conclure que le mécanisme de la réaction avec cet accepteur ne ferait pas intervenir un intermédiaire de type oxazolinium. La nucléophilie de la fonction alcool apparaît comme étant très importante pour l'issue de la réaction.

L'équipe de Flitch a publié la glycosylation d'acides carboxyliques sous irradiation micro-ondes avec l'oxazoline **111**.¹⁶⁷ Nous avons mis en réaction les donneurs oxazoline **111** et **181** avec l'acide acétique en présence de TTBP afin de tester leur stabilité (Schéma 117).

¹⁶⁷ Haddoub, R.; Laurent, N.; Meloni, M. M.; Flitsch, S. L. *Synlett* **2009**, 20, 3328-3332.



Conditions réactionnelles : a) Fe(OTf)₃·6,2DMSO (15 mol%), AcOH (1 éq.), TTBP (1 éq.), CH₂Cl₂, 45 min, 80°C (μ w) ; b) Fe(OTf)₃·6,2DMSO (15 mol%), AcOH (1 éq.), TTBP (1 éq.), CH₂Cl₂, 45 min, 80°C (μ w).

Schéma 117

Les oxazolines **111** et **181** ont toutes deux conduit à la formation des β -acétates **166** et **179** en présence de l'acide acétique dans un milieu réactionnel tamponné par la TTBP. Ce résultat démontre que même si elles se forment, les oxazolines ne sont pas stables lors du chauffage micro-ondes. Il est donc très difficile de les observer lors de la réaction.

Toutes ces observations ne nous ont pas permis d'identifier clairement l'espèce intermédiaire formée lors de la réaction. L'oxazoline est instable dans ces conditions ou ne peut pas être générée du fait d'une mauvaise activation du donneur si le groupement de la position 2 est autre que l'acétamido. Néanmoins, elle n'a jamais été observée lors des glycosylations et possède parfois une réactivité différente voire inférieure en comparaison aux donneurs β -acétate correspondants.

V.D.3. Mécanismes proposés

L'étape de formation du complexe initial entre l'atome de fer du catalyseur et le donneur **166** est critique lors de cette réaction. Si la chélation est forte, le groupement acétamido présent sur le sucre n'est peut-être plus apte à former directement l'oxazoline. Sans le passage par cet intermédiaire, un mécanisme concerté de la réaction pourrait être le suivant (Schéma 118).

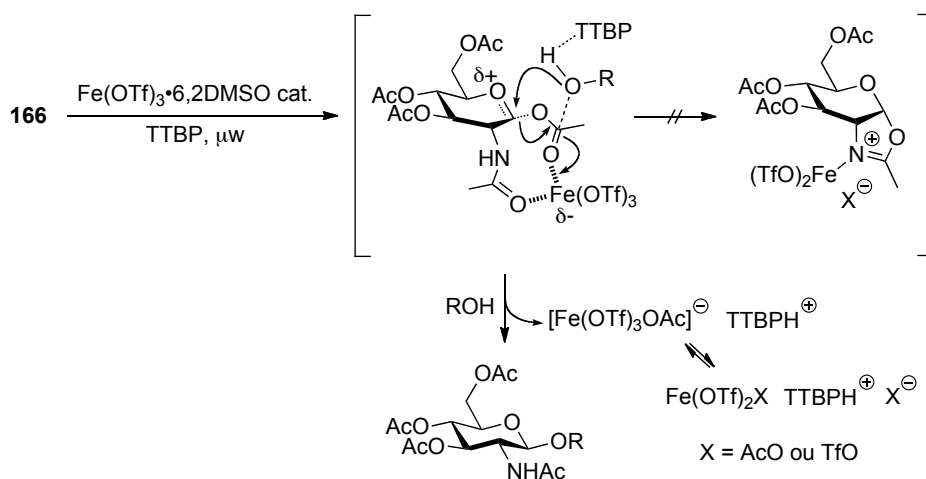


Schéma 118

L'atome de fer de l'acide de Lewis serait chélaté par une "pince" constituée des groupements aétamido et acétate anomérique. Les électrons de l'atome d'oxygène de la fonction alcool de l'accepteur pourraient interagir avec l'atome de carbone de la fonction carbonyle du groupement partant devenu suffisamment électrophile grâce au complexe formé. Cette interaction dirigerait l'attaque du nucléophile par la face β . Le départ de l'acétate anomérique serait légèrement anticipé afin de générer une espèce pseudocarbo-cationique réactive dans le milieu. En effet, la formation d'un oxacarbenium libre lors des glycosylations est aujourd'hui exclue.⁶² L'espèce catalytique ferrique régénérée pourrait avoir subi un échange de ligand. L'autre mécanisme que nous avons envisagé serait la formation directe d'une espèce intermédiaire chargée différente de l'oxazolinium (Schéma 101). L'atome d'azote du groupement acétamido pourrait piéger l'oxacarbenium afin de générer l'aziridinium **266** intermédiaire (Schéma 119).

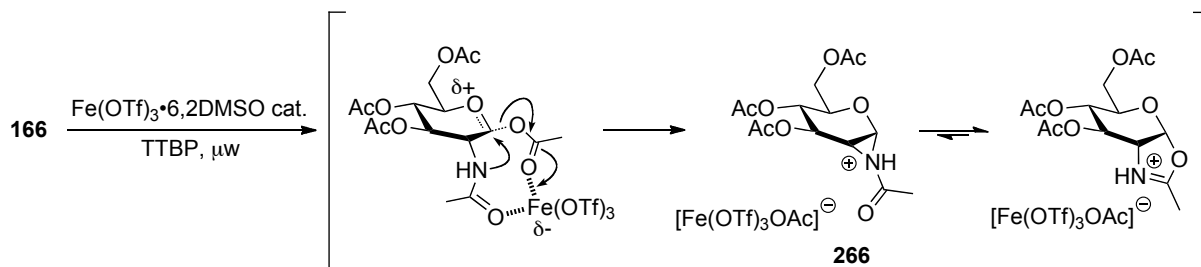


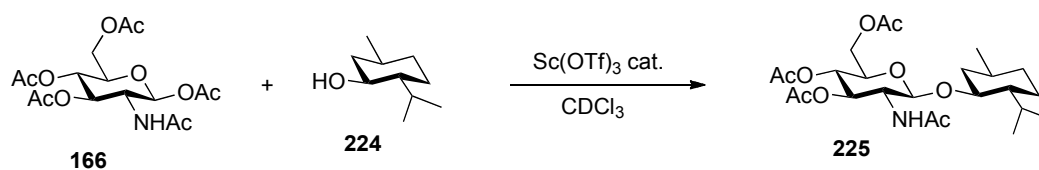
Schéma 119

L'aziridinium **266** s'il se forme dans le milieu est très instable. Il a été montré que ce genre d'espèce se réarrange très rapidement en oxazolinium.¹⁶⁸ La glycosylation de l'accepteur présent dans le milieu pourrait s'effectuer de manière stéréosélective sur chacune de ces deux entités.

Le mécanisme de la glycosylation est très complexe et dans notre cas il pourrait être lié à la coexistence de plusieurs voies possibles. Nous avons tenté d'identifier les intermédiaires réactionnels grâce à une étude RMN.

V.D.4. Étude RMN

L'accepteur (-)-menthol qui s'est illustré lors de sa mise en réaction avec les donneurs chlorés a été choisi pour cette raison et aussi pour une meilleure lisibilité des spectres RMN. Le triflate de scandium (III) possédant une réactivité similaire a été employé comme promoteur car il ne possède pas d'activité magnétique.



Conditions réactionnelles : Sc(OTf)₃ (15 mol%), donneur (1 éq.), CDCl₃, plusieurs jours, TA.

Schéma 120

Dans un premier temps, les spectres RMN ¹H et ¹³C du donneur **166** avec et sans triflate de scandium (III) ont été comparés. Certaines différences au niveau des déplacements chimiques ont été constatées (Figure 5).

¹⁶⁸ Nishiguchi, T.; Tochio, H.; Nabeya, A.; Iwakura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5835-5841.

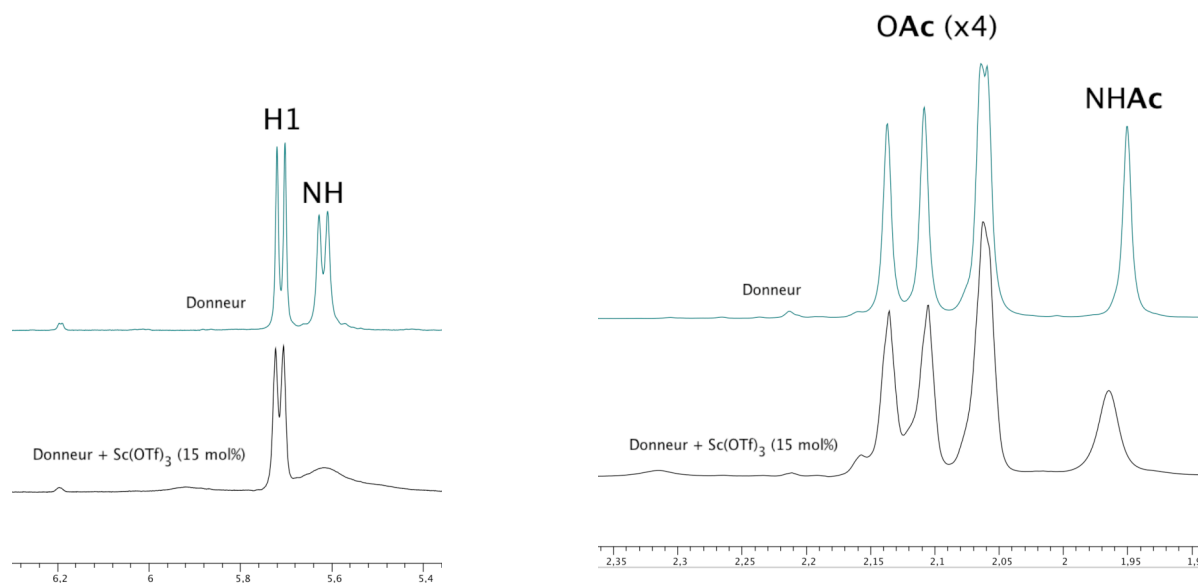


Figure 5

Le déplacement chimique du signal correspondant aux protons du groupement méthyle de l'acétamide du donneur **166** est plus important lorsque celui-ci est en solution avec le triflate de scandium (III) ($\delta = 1,96$ ppm vs 1,95 ppm). Le signal correspondant à l'atome d'hydrogène échangeable de l'atome d'azote a lui aussi été modifié en présence de l'acide de Lewis. Il semblerait donc bien qu'il y ait une interaction au niveau du substituant en position 2 du sucre. Les différences observées sur les spectres RMN ^{13}C sont aussi en accord avec notre hypothèse (Figure 6).

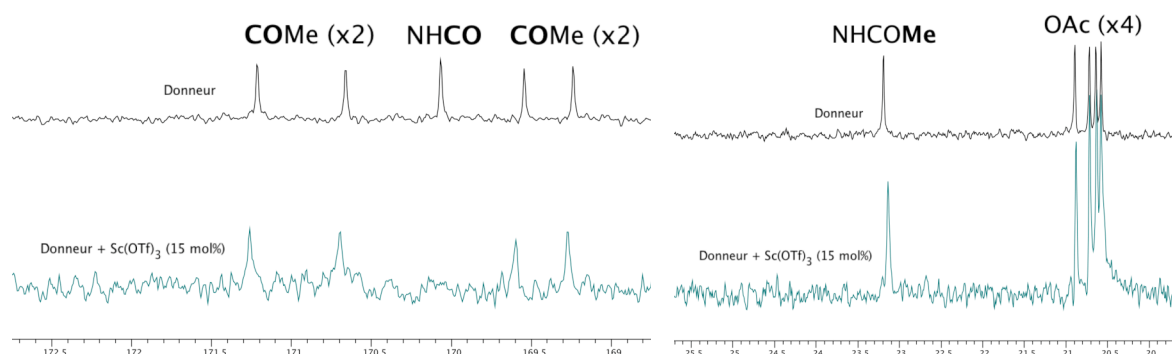


Figure 6

Le signal de l'atome de carbone de la fonction carbonyle de ce groupement n'est plus visible lorsque le triflate de scandium (III) est présent dans l'échantillon analysé. Le déplacement

chimique du signal de l'atome de carbone du groupement méthyle de l'acétamide est lui aussi différent. Les spectres de l'oxazoline **111** et l'accepteur **224** sont identiques dans les deux cas. Le suivi de la glycosylation par RMN a ensuite été réalisé. Même à température ambiante, la formation de l'oxazoline n'a pas été observée (Figure 7).

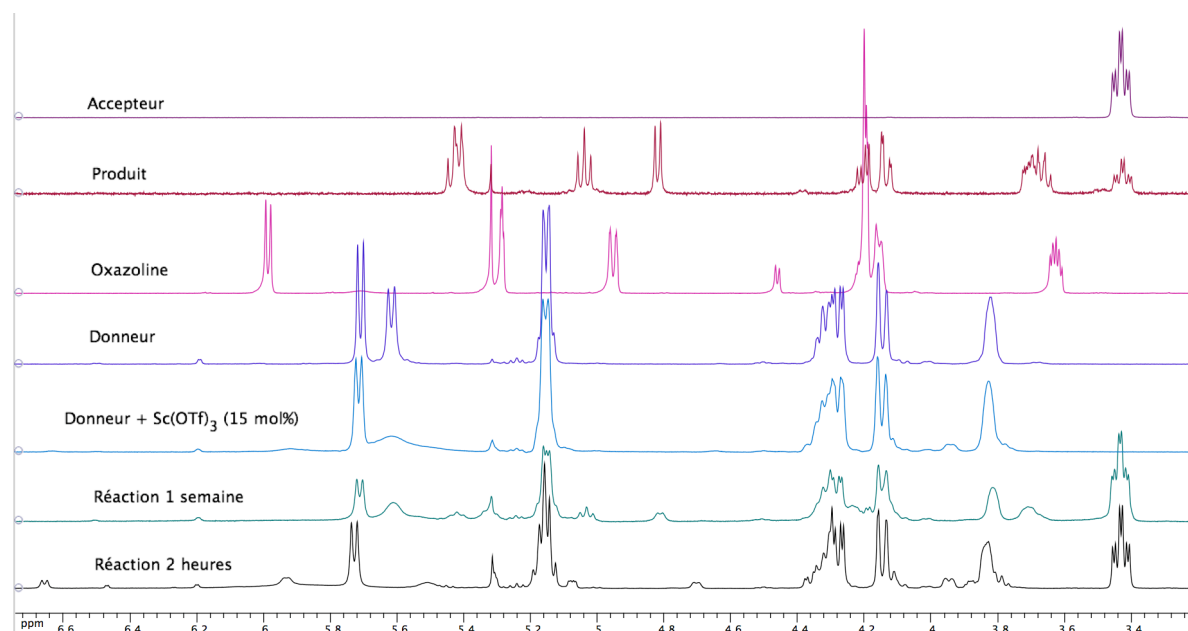


Figure 7

Après 2 heures de réaction à température ambiante, plusieurs signaux provenant d'espèces réactionnelles intermédiaires non identifiées ont été observés. Aucun d'entre eux n'est caractéristique de l'oxazoline. Rappelons que les signaux de son spectre RMN ^1H n'ont pas été modifiés par la présence du triflate de scandium (III). Au bout d'une semaine de réaction, la formation du β -glycoside **225** a été mise en évidence grâce à l'apparition de signaux caractéristiques comme celui du proton anomérique sous forme d'un doublet ($\delta = 4,81$ ppm) ou encore celui sous forme d'un triplet correspondant au proton en position 3 ($\delta = 5,03$ ppm). Certains des signaux déblindés observés après 2 heures de réaction ont disparu, ce qui indiquerait que le ou les intermédiaires formés seraient impliqués dans la réaction.

L'oxazoline n'a jamais été observée tout au long de cette étude RMN, nous pouvons donc l'écarter comme intermédiaire lors de la glycosylation du (-)-menthol **224**. Ce choix est d'ailleurs en accord avec la réactivité particulière de cet accepteur vis-à-vis des donneurs trichlorés **179** et **181** en présence de triflate de fer (III) (pages 116 et 117).

Le mécanisme pour la glycosylation de cet accepteur avec ce type de promoteur serait donc le suivant (Schéma 121).

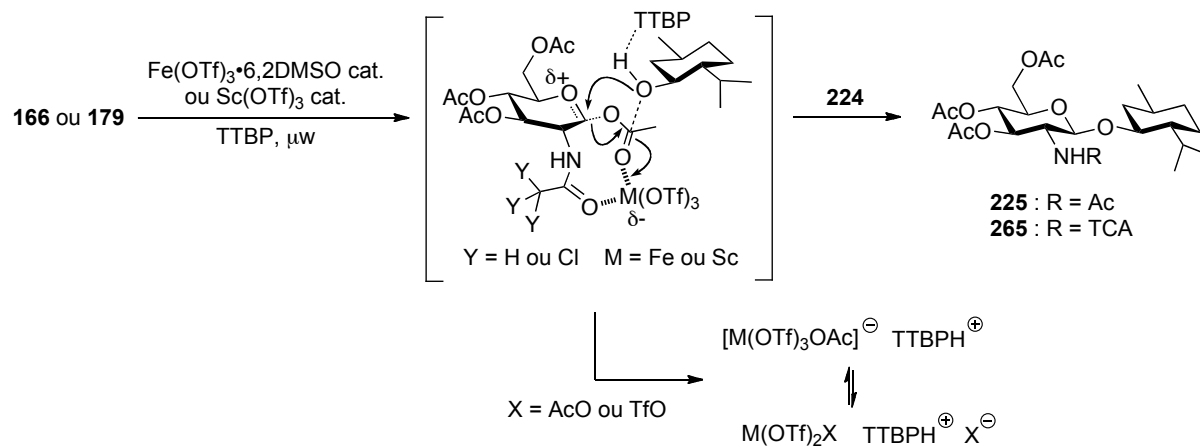


Schéma 121

La densité en électrons de l'atome d'oxygène de l'accepteur mis en jeu apparaît comme cruciale dans ce type de mécanisme. Le (-)-menthol **224** ne possède pas d'oxygène endocyclique dans son cycle carboné, ce qui justifie sa meilleure réactivité vis-à-vis du donneur trichloré **179**. Le groupement trichloroacétamido formerait un complexe plus lâche avec le triflate métallique. L'électrophilie de la fonction carbonyle du groupement partant serait donc moins grande, ce qui conduirait à une plus faible interaction avec l'accepteur lors de son approche. L'accepteur **156** réagirait selon un mécanisme identique sur le donneur **166**. Avec le donneur **179**, la formation du complexe supposé serait défavorisée par une interaction encore plus faible entre les deux molécules. L'accepteur **156** ne serait plus assez proche du centre anomérique pour être glycosylé (Schéma 122).

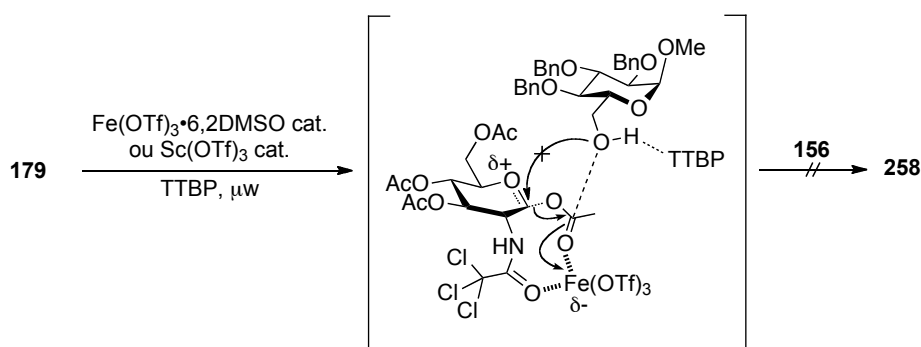


Schéma 122

Les différentes expériences menées lors de l'étude du mécanisme de cette glycosylation catalysée par les triflates métalliques nous ont amené à proposer un mécanisme ne faisant pas intervenir l'oxazoline lors de la réaction. La présence du groupement acétamido est indispensable à la formation du complexe initial entre l'espèce catalytique et le sucre. L'oxazoline n'a jamais été observée lors de la réaction même à température ambiante où la cinétique de la réaction est ralentie. Enfin, l'introduction de groupement électroattracteur n'a pas amélioré les rendements et parfois les oxazolines correspondantes se sont révélées moins réactives que les donneurs β -acétate correspondants.

Pour confirmer cette proposition mécanistique, il faudrait arriver à identifier les signaux déblindés observés lors du suivi RMN de la réaction. Un couplage entre le proton au pied de la fonction alcool de l'accepteur et l'atome de carbone de la fonction carbonyle de l'acétate anomérique pourrait prouver ce mécanisme.

V.E. Chimie en flux continu

L'activation des donneurs β -acétate par le triflate de fer (III) a été réalisée à l'aide d'un appareil micro-ondes lors de cette étude. Le principal avantage de cette technologie est le chauffage uniforme appliqué à l'ensemble du milieu réactionnel. L'efficacité de ce chauffage est liée à la nature des molécules utilisées et à celle du solvant employé. En effet, les solvants non polaires n'absorbent pas les micro-ondes. La différence entre ce type de chauffage radiant et le chauffage inductif conventionnel réside dans la rapidité d'échauffement (10°C/s) et dans l'homogénéité de la chaleur.¹⁶⁹ Dans quelques rares cas, des effets non thermiques ont été évoqués, mais ce sont des mécanismes particuliers qui impliquent toujours des espèces chargées. Dans notre cas, l'emploi des micro-ondes s'est révélé indispensable à la réalisation de la glycosylation sur une durée réactionnelle acceptable.

Comme l'a écrit Nicolaou, les sucres sont omniprésents dans les milieux biologiques.⁵⁸ Il y a aujourd'hui une demande très grande en glycoconjugués et en oligosaccharides qui ne peut être fournie sur une échelle importante par les méthodes de synthèse classiques.¹⁷⁰ La principale limitation de l'outil micro-ondes est la réalisation de la réaction sur une échelle de travail trop petite pour fournir des quantités suffisantes de produits. Pour répondre aux demandes fortes en molécules à haute valeur ajoutée, de nouveaux réacteurs de laboratoire ont

¹⁶⁹ Hoz, A. D. L.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164-178.

¹⁷⁰ (a) Seeberger, P. H.; Werz, D. B. *Nature* **2007**, *446*, 1046-1051 ; (b) Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8434-8442.

été développés et notamment les réacteurs fluidiques et microfluidiques.^{171,172} Ces systèmes permettent aujourd'hui d'exécuter une grande variété de réactions qui ne nécessitent à chaque instant qu'une petite quantité de réactifs. Les conduits, dont les volumes sont de l'ordre du microlitre, permettent un contrôle précis des paramètres de réaction tels que le mélange des réactifs, le temps de la réaction, le chauffage et le transfert de masse.

Les microréacteurs consistent en un réseau de conduits miniaturisés, souvent incrustés sur une surface plate appelée puce ou "chip", formés dans divers matériaux comme le silicium, le verre, l'acier inoxydable, la céramique ou les polymères. Ces matériaux permettent aux réacteurs d'être employés pour de nombreuses applications. Les petits diamètres des conduits des systèmes microfluidiques assurent un mélange efficace par diffusion tandis que le haut rapport surface/volume permet un transfert de chaleur rapide. Les réactions exothermiques qui donnent des sélectivités diminuées peuvent être contrôlées. De plus, la quantité de produits de départ requis pour déterminer les conditions optimales d'une réaction est radicalement réduite. Les échelles des protocoles de synthèse peuvent être facilement augmentées soit par la mise en parallèle de plusieurs réacteurs, soit par l'utilisation en continue des réacteurs afin de garantir des conditions de réaction stables pour une durée importante.¹⁷³

Ces dernières années, différents réacteurs ont été commercialisés (Figure 8).¹⁷⁴

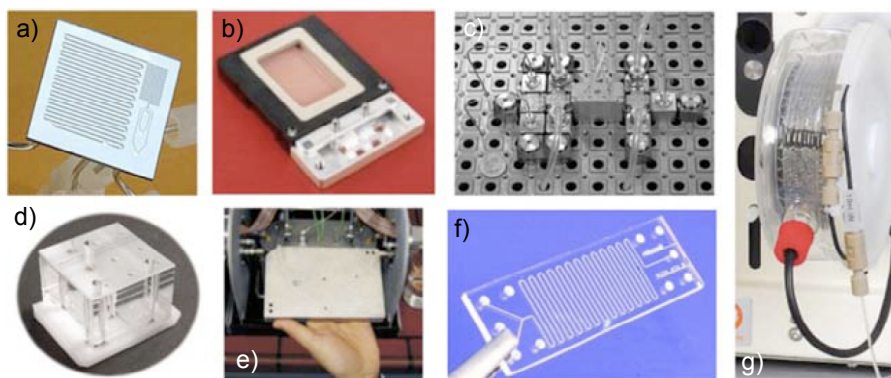


Figure 8

Une sélection de la diversité des appareils miniaturisés est présentée sur la figure ci-dessus : microréacteur en silicium conçu par le groupe de Jensen (a), microréacteur en verre fabriqué par Syrris® (b), système microréacteur en acier inoxydable commercialisé par Ehrfeld

¹⁷¹ Jähnisch, K.; Hessel, V.; Löwe, H.; Baerns, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406-446

¹⁷² Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583-4592 et références citées.

¹⁷³ *Flash Chemistry* Yoshida, J.-I. Ed.; Wiley. **2008**.

¹⁷⁴ <http://www.beilstein-institut.de/Bozen2008/Proceedings/Seeberger/Seeberger.pdf>

Mikrotechnik[®] (c), microréacteur en verre fabriqué par Haswell (d), microréacteur en acier inoxydable de Cytos[®] Lab System (e), microréacteur en verre commercialisé par Micronit Microfluidics[®] (f) et réacteur à tubes de la société Vapourtec[®] (g).

Le domaine pour lequel le microréacteur sera employé est défini par sa taille, les propriétés chimiques et physiques du matériau utilisé pour sa fabrication et le mode d'introduction du réactif et du solvant dans le système. Les fluides peuvent être déplacés à travers les conduits du microréacteur par différentes méthodes : pompage hydrodynamique, pompage électrocinétique ou par capillarité. L'approche la plus simple pour faire fonctionner un microréacteur du point de vue d'un chimiste de synthèse est de conduire les solutions à travers le réacteur par pompage hydrodynamique. Une large gamme de débits (du $\mu\text{L}/\text{min}$ au L/min) peut être atteinte facilement par l'utilisation d'un pousse seringue ou d'une pompe HPLC.

V.E.1. Transfert de chaleur et contrôle de la réaction

La méthode la plus directe pour un parfait contrôle de la réaction est le transfert de chaleur. Un transfert de chaleur efficace déplaçant la chaleur du système réactionnel est la clé pour suivre des réactions très exothermiques. La vitesse de transfert de chaleur est très importante pour la bonne réalisation des réactions. Si le transfert de chaleur est lent, l'énergie libérée par la réaction est accumulée dans le système et la température dans le réacteur augmente favorisant ainsi des réactions secondaires non désirées. Le transfert de chaleur est le passage de l'énergie thermique d'un corps chaud à un corps froid. Il survient via les phénomènes de conduction, convection ou radiation ou via la combinaison des trois. Avec la chimie en flux continu, la conduction et la convection jouent un rôle majeur dans le transfert de chaleur. Pour la conduction, les petites distances d'un microespace sont un grand avantage grâce au grand rapport surface/volume ($\text{surface}/\text{volume} = L^2/L^3 = 1/L$ avec L = longueur du milieu). Si L diminue, le rapport surface/volume augmente. Ainsi, la particularité des microespaces est ce rapport élevé comparé aux réacteurs chimiques classiques. La chaleur est transférée entre l'intérieur et l'extérieur via la surface du réacteur. Par conséquent, le transfert de chaleur a lieu rapidement par conduction rendant possible le contrôle précis de la réaction avec les systèmes de microréactions.

V.E.2. Contrôle du temps de résidence

Les transformations chimiques rapides impliquent souvent la formation d'intermédiaires très réactifs. La durée de vie de tels intermédiaires réactionnels est très courte et ils peuvent se décomposer avant qu'un substrat ne soit ajouté pour accomplir la réaction désirée. Par exemple, les composés organométalliques, tels que les organomagnésiens ou organolithiens, lorsqu'ils sont générés en l'absence de substrat, sont parfois très instables et difficiles à manipuler à température ambiante. Par conséquent, les réactions sont conduites à très basse température dans les systèmes conventionnels. Cependant, cette baisse de température a une incidence significative sur la cinétique de la réaction. Il est donc très recherché de pouvoir contrôler la réactivité de ces espèces chimiques sans diminuer la vitesse de la transformation. Avec la chimie en flux continu, il est possible de diminuer le temps de résidence afin d'améliorer significativement l'efficacité de ces protocoles. Ce paramètre est l'intervalle de temps pendant lequel la solution reste dans le réacteur. Le temps de résidence peut être facilement calculé : $tr = (S \cdot l) / d$ avec tr = temps de résidence, S = surface de la section du conduit, l = longueur du conduit et d = débit.

Cette valeur calculée est le temps de résidence moyen. En effet, il y a une distribution des temps de résidence dans un réacteur. Le débit du fluide près de la surface du conduit est différent de celui du milieu du conduit (Figure 9, a).

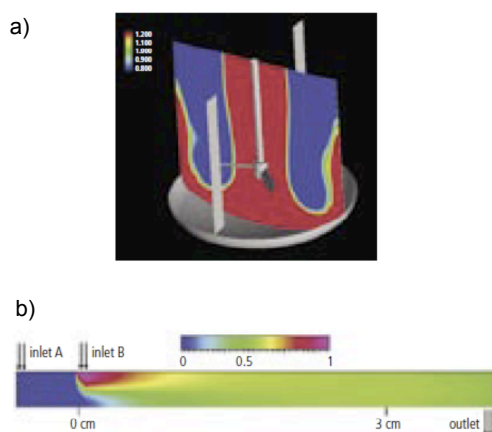
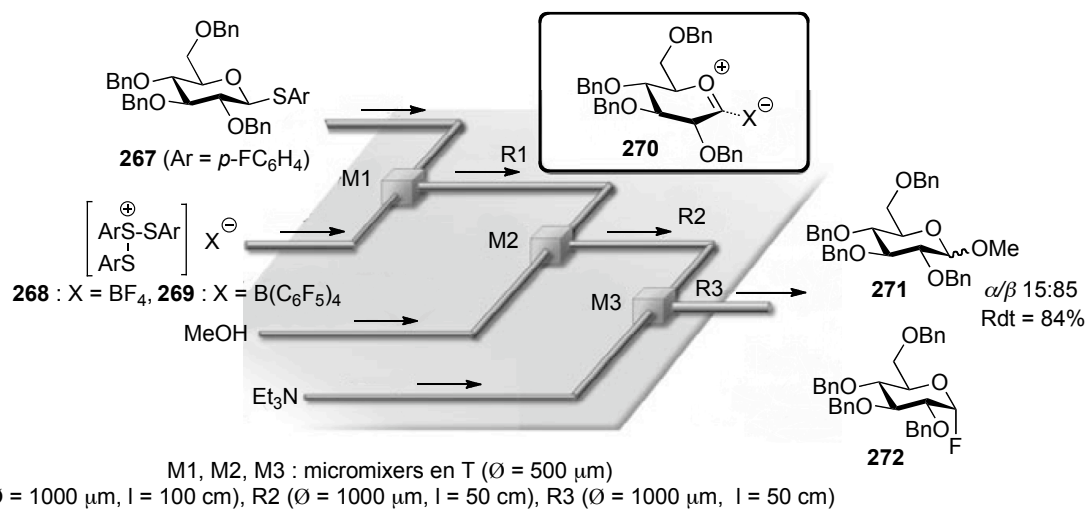


Figure 9

Cependant, dans un microconduit la diffusion perpendiculaire au flux est quasiment négligeable du fait du faible diamètre du conduit (Figure 9, b). Il est aussi possible de diminuer le temps de résidence en ajustant la taille des microconduits et le débit. Cette

caractéristique des microréacteurs est très utile dans le contrôle des réactions avec des espèces très instables. Une étude très récente a notamment démontré la possibilité de générer l'espèce oxacarbénium **270** ou son équivalent à partir du donneur thioglycoside **267** avant l'introduction de l'accepteur en utilisant un microréacteur intégré (Schéma 123).¹⁷⁵



Conditions réactionnelles : **267** (0,115 M dans CH₂Cl₂, $d = 2 \text{ mL/min}$), **268** ou **269** (0,038 M dans CH₂Cl₂, 0,33 éq. $d = 7,8 \text{ mL/min}$), MeOH (0,580 M dans CH₂Cl₂, 2 éq., $d = 2 \text{ mL/min}$), $tr = 0,17 \text{ s}$, -48°C .

Schéma 123

L'équipe de Yoshida s'est intéressée ces dernières années à la génération de carbocations très instables sans la présence de nucléophile par des méthodes électrochimiques en flux continu ou par méthode indirecte nécessitant la formation d'espèces sulfurées très électrophiles.¹⁷⁵ Dans cette étude, l'utilisation de ces deux méthodes a été combinée. Les promoteurs de la réaction **268** et **269** ont été préalablement générés par oxydation électrochimique du disulfure ArSSAr (Ar = *p*-FC₆H₄) en présence des sels d'ammonium *n*-Bu₄N⁺BF₄⁻ ou *n*-Bu₄N⁺[B(C₆F₅)₄]⁻ dans le dichlorométhane à -78°C . La nature du contre anion du promoteur employé s'est révélée très importante lors de cette glycosylation. Avec le sel **268**, la formation du méthyl glycoside **271** n'a pas été observée. Le produit isolé a été le fluorure **272** avec un rendement de 74 % ($tr = 0,17 \text{ s}$, -48°C). L'activation du donneur **267** par le promoteur **268** donnerait lieu à la formation d'un oxacarbénium **270** dont la grande proximité avec BF₄⁻ permettrait de transférer instantanément un atome de fluor sur le centre anomérique. L'attaque

¹⁷⁵ Saito, K.; Ueoka, K.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5153-5156.

du fluorure provenant de ce contre anion a été supprimée en employant le borate $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$. La mise au point des conditions réactionnelles a mis en évidence une certaine stabilité de l'intermédiaire généré dans la section R1. Il ne peut donc pas être un cation glycosyle isolé mais plutôt un oxacarbénium stabilisé par une coordination avec les espèces ArSSAr et $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ générées après l'activation du thioglycosyde **267**. La durée de vie de cet intermédiaire a été estimée à une seconde même à -78°C . Il se décompose en effet très rapidement avec une élévation de la température et du temps de résidence. Ce résultat est intéressant pour une identification plus précise du mécanisme de glycosylation à partir des donneurs soufrés. Leur observation indiquerait que la préactivation des thioglycosides avec le promoteur BSP/ Tf_2O ne conduirait pas directement à la formation d'une espèce chargée au niveau de l'atome de carbone du centre anomérique mais seulement à l'activation de l'atome de soufre. En effet, ces espèces sont beaucoup plus stables que celles générées lors de l'étude de Yoshida (30 min vs 1 s à -78°C). Cette hypothèse permettrait de mieux comprendre les différences de réactivité des accepteurs lors de ces protocoles de glycosylation.

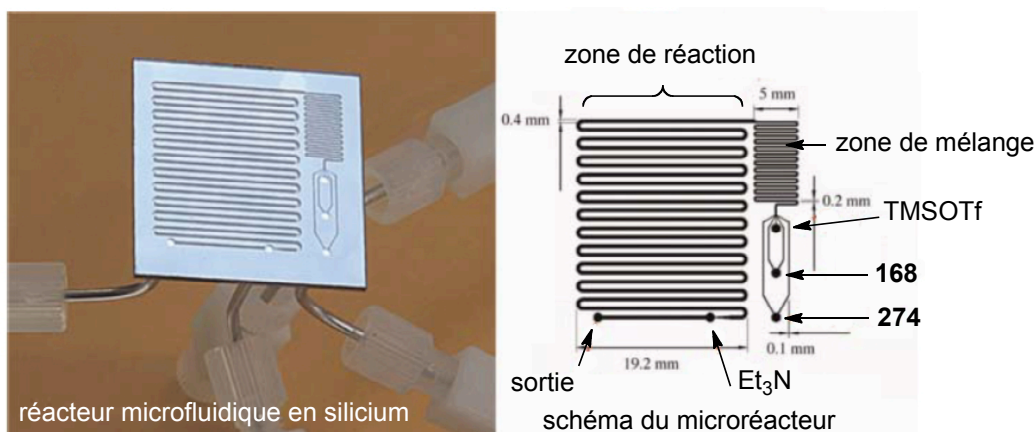
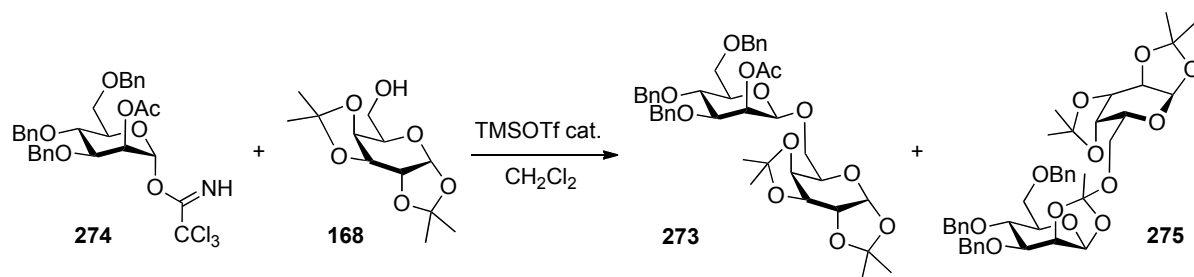
Le meilleur rendement pour la formation du produit **271** a été obtenu avec une température de -48°C et un temps de résidence de 0,17 s (Rdt = 84 %). Cette méthode de génération indirecte du cation glycosyle a été étendue à d'autres donneurs en série *manno* et *galacto* avec dans tous les cas un mauvais contrôle de la stéréochimie de la liaison glycosidique formée.

V.E.3. Quelques exemples d'utilisation pour la synthèse d'oligosaccharides

L'utilisation récente de la chimie en flux continu pour la synthèse d'oligosaccharides par voie chimique a été initiée par le groupe de Seeberger.¹⁷⁶ Le microréacteur employé ($V = 78,3 \mu\text{L}$) a été conçu spécialement pour étudier la réaction de glycosylation. Il dispose de trois entrées préliminaires pour introduire le donneur de glycosyle, l'accepteur et le promoteur (TMSOTf) de la réaction. Le système est divisé en deux zones afin d'assurer un mélange parfait et des temps de résidence suffisamment longs. La zone de réaction se termine à son extrémité par une autre entrée utilisée pour neutraliser l'acide de Lewis. Le mélange réactionnel est ensuite collecté et analysé. La formation du disaccharide **273** à partir du donneur trichloroacétimidate de mannoside **274** et de l'accepteur **168** a été réalisée en utilisant ce microréacteur en silicium (Schéma 124).¹⁷⁷

¹⁷⁶ Geyer, K.; Gustafsson, T.; Seeberger, P. H. *Synlett* **2009**, 15, 2382-2391 et références citées.

¹⁷⁷ Ratner, D. M.; Murphy, E. R.; Jhunjhunwala, M.; Snyder, D. A.; Jensen, K. F.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2005**, 578-580.



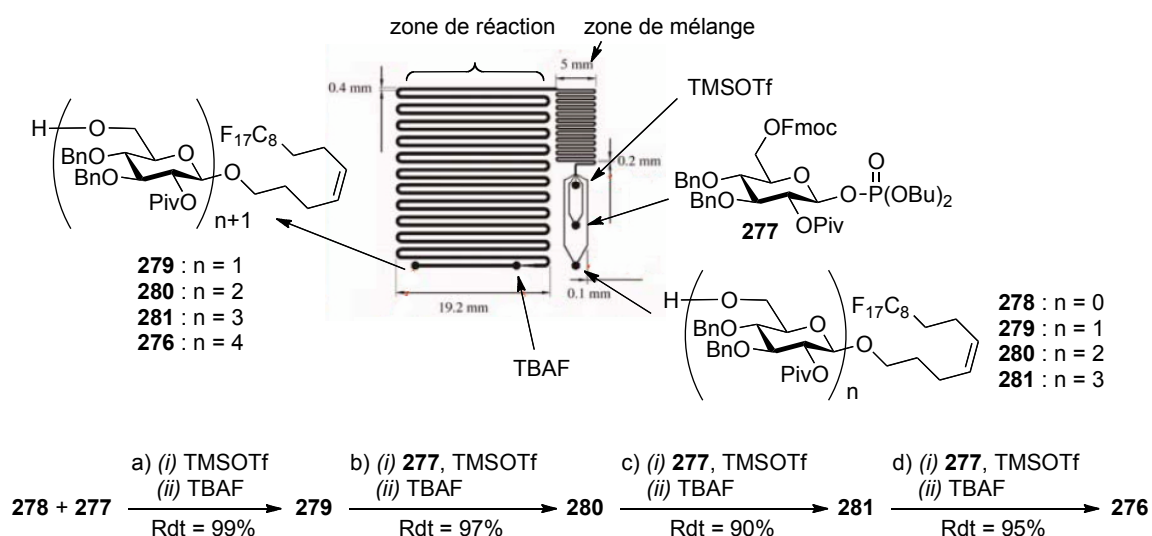
Conditions réactionnelles : **274** (0,0136 M dans CH_2Cl_2 , 2 éq., d = 10, 20, 40 ou 80 μL), **168** (0,0114 M dans CH_2Cl_2 , d = 10, 20, 40 ou 80 μL), TMSOTf (0,2 éq.), tr = 26,7, 53,4, 106,8 ou 213,5 s, -78 à 20°C.

Schéma 124

Les analyses HPLC des échantillons bruts ont clairement mis en évidence la relation entre la température et le temps de la réaction avec la formation du disaccharide **273**. Pour un même temps de résidence, la conversion en produit désiré augmente avec l'élévation de la température. Le meilleur résultat a été obtenu pour une température de -20°C et un temps de réaction de 53,4 s (conversion = 80 %). Pour des températures plus basses, il a été possible d'améliorer la formation du produit **273** en diminuant le débit et ainsi en augmentant le temps de résidence (tr = 213,5 s, -60°C, conversion = 70 %). À une température de -70°C et avec des débits plus importants (tr = 26,7 et 53,4 s), l'orthoester **275** est le produit secondaire majoritairement observé. Ce type de produits est fréquemment observé à basse température lors de glycosylation avec des donneurs O-acétyle en position 2 dans des protocoles classiques. Il est capable de se réarranger en disaccharide α en présence d'acide de Lewis ce qui explique les meilleurs résultats en augmentant le temps de résidence à -70°C.

Lors de cette étude, ce laboratoire a réalisé 44 expériences à partir d'une seule préparation des réactifs. Elles ont permis d'obtenir des informations importantes sur la compréhension de cette réaction en utilisant à chaque fois que 2 mg du donneur **274**.

En 2007, ce groupe a réalisé la synthèse de l'homotétraccharide **276** par réactions de glycosylation itératives d'unités D-glycopyranoside avec ce même microréacteur.¹⁷⁸ Le donneur phosphate de glycosyle **277** possède un groupement Fmoc en position 6 déprotégé après chaque nouvelle formation de la liaison glycosidique β -1,6 (Schéma 125).



Conditions réactionnelles : a) (i) **277** (2 éq.), TMSOTf (2 éq.), trifluorotoluène, 30 s, 20°C (ii) TBAF (1,5 éq.), pipéridine/DMF (1:4) ; b) (i) **277** (2 éq.), TMSOTf (2 éq.), CH₂Cl₂, 20 s, 20°C (ii) TBAF (1,5 éq.), pipéridine/DMF (1:4) ; c) (i) **277** (3 éq.), TMSOTf (3 éq.), CH₂Cl₂, 60 s, 60°C (ii) TBAF (2 éq.), pipéridine/DMF (1:4) ; d) (i) **277** (3 éq.), TMSOTf (3 éq.), CH₂Cl₂, 60 s, 60°C (ii) TBAF (2 éq.), pipéridine/DMF (1:4).

Schéma 125

La première réaction de glycosylation avec l'accepteur **278** permet l'installation de l'aglycone fluoré facilitant les étapes ultérieures de purification. Les rendements obtenus pour chaque étape sont excellents grâce à l'emploi du microréacteur et d'un excès de donneur. L'utilisation de cette technologie a eu un impact significatif sur l'efficacité de la réaction. Dans des conditions classiques, le donneur **277** est activé à une température comprise entre -78°C et -40°C et la réaction est réalisée pour une durée allant de 5 à 30 minutes. Les glycosylations ont été effectuées dans ce microespace à 20°C avec des temps de résidence de 30 s pour les produits **279** et **280** et de 60 s pour les tri et tétrasaccharides **281** et **276**. La neutralisation du

¹⁷⁸ Carrel, F. R.; Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2285-2288.

TMSOTf par la solution de TBAF a permis de déprotéger la fonction alcool en position 6 mise en jeu dans l'étape suivante. Les réactions une fois optimisées permettent de générer en continu des quantités importantes de produits (11,3 mmol de **279** sur une journée, soit une dizaine de grammes). Ces travaux illustrent parfaitement le potentiel que représente ce type d'appareillage pour la synthèse organique de molécules complexes.

L'équipe de Fukase a réalisé la synthèse du précurseur **282** d'un N-glycane possédant un support solide fixé sur l'unité réductrice.¹⁷⁹ Elle est basée sur l'assemblage de plusieurs fragments en chimie microfluidique (Schéma 126).¹⁸⁰

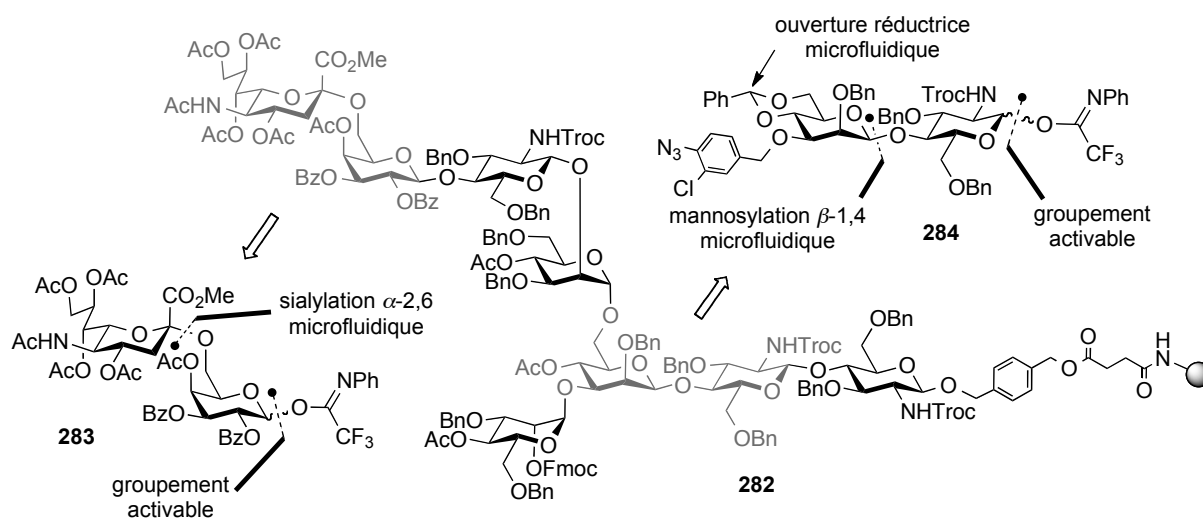


Schéma 126

Les liaisons glycosidiques des fragments **283** et **284** ont été formées en conditions microfluidiques à partir de donneurs trifluoroacétimide de l'acide sialique et du D-mannopyranoside avec d'excellents rendements. Dans ces deux cas, le contrôle de la stéréochimie du centre anomérique a été obtenu. La possibilité d'effectuer l'ouverture réductrice de l'acétal de 4,6-O-benzylidène du disaccharide **284** a été validée sur des substrats plus simples. L'activation des centres anomériques est systématiquement envisagée par la synthèse de précurseurs trifluoroacétimide de glycosyle. Les méthodes de glycosylation employées dans les exemples de Seeberger et de Fukase mettent en jeu des réactifs parfaitement solubles ce qui est indispensable avec cette technologie.

¹⁷⁹ Tanaka, K.; Fujii, Y.; Tokimoto, H.; Mori, Y.; Tanaka, S.-I.; Bao, G.-M.; Siwu, E. R. O.; Nakayabu, A.; Fukase, K. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 574-580.

¹⁸⁰ Tanaka, K.; Fukase, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 1-11 et références citées.

L'application de la chimie en flux continu pour la synthèse d'oligosaccharides est encore à ses débuts. Cette technologie est très prometteuse notamment pour la mise au point rapide des conditions réactionnelles. Elle facilite aussi le passage à des échelles de synthèse importantes sans risques et optimisation supplémentaires, il suffit juste d'injecter les réactifs plus longtemps.

V.E.4. Utilisation du système Vapourtec®

Historiquement, les systèmes microfluidiques ont été utilisés pour l'exécution de réactions très exothermiques menées à température ambiante ou à basse température dans les protocoles classiques. Du point de vue de la sécurité, ces systèmes sont idéaux grâce au mélange parfait et aux excellentes propriétés de transfert de chaleur.^{172,181} Plus récemment, les développements dans ce domaine se sont focalisés sur des protocoles nécessitant des temps de réaction supérieurs à 20 minutes dans les conditions normales de chimie en réacteur classique. Ces réactions ont été effectuées sous flux continu afin de convertir rapidement les réactifs mis en jeu. Les microréacteurs peuvent garantir une forte pression et des températures élevées proches des conditions supercritiques permettant de réduire considérablement les temps de réaction tout comme l'emploi des micro-ondes.

L'utilisation de la chimie en flux continu apparaît donc comme très prometteuse pour la synthèse en plus grande quantité des β -glycosides avec notre méthode de catalyse au triflate de fer (III). Néanmoins, les microréacteurs ne peuvent être appliqués à toutes transformations chimiques puisque le phénomène de précipitation peut boucher les conduits et ainsi stopper le flux. Si le phénomène se produit au niveau des microréacteurs, il est souvent difficile de les récupérer. En effet, ils sont fabriqués de telle sorte que le démontage et le nettoyage sont impossibles. L'optimisation de réactions où les solutés ont tendance à précipiter apparaît donc assez délicate avec ce type d'appareillage.

L'équipe de Pucheault et Vaultier avec laquelle nous avons collaboré s'est intéressée depuis plusieurs années au développement de réactions en flux continu avec des catalyseurs supportés. L'appareil possédé par le laboratoire n'est pas un microréacteur mais un mini-(méso)réacteur ou réacteur à tubes en téflon commercialisé par la société Vapourtec®. Les différences entre ces deux catégories de réacteurs en flux continu sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 10).

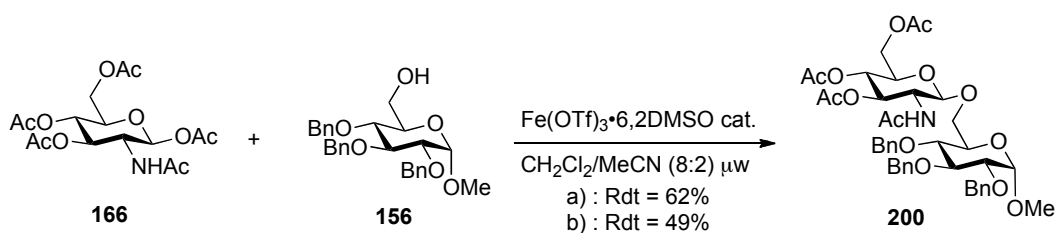
¹⁸¹ Pelleter, J.; Renaud, F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 698-705.

	Avantages	Inconvénients
Réacteur microfluidique (\varnothing : 10-500 μm)	Grande surface de transfert de chaleur par rapport au volume de produits Grande efficacité dans le transfert de chaleur Idéal pour l'optimisation de conditions réactionnelles Super mélangeur	Gamme de débits limitée avec les microconduits Peu compatible avec de hautes pressions À tendance à boucher
Réacteur minifluidique (\varnothing : 500 μm -plusieurs mm)	Meilleures propriétés fluidiques Possibilité de travailler à plus grandes pressions Pas ou peu de bouchage des conduits Préparation de plusieurs grammes à plusieurs kilogrammes de produits Possibilité de travailler avec des catalyseurs supportés	Surface de transfert de chaleur plus petite Efficacité dans le transfert de chaleur plus faible

Tableau 10

Le réacteur minifluidique dispose de propriétés physico-chimiques légèrement moins performantes que celles des microréacteurs. Il est cependant plus simple de travailler avec ce type d'appareil sur un laps de temps réduit. Les problèmes de bouchage n'entraînent pas la perte des réacteurs : ce sont seulement de simples conduits en téflon faciles à nettoyer et moins onéreux que les microréacteurs incrustés très sophistiqués.

Pour transférer notre réaction de glycosylation en flux continu, il nous a fallu trouver de nouvelles conditions de solvant afin que les donneurs, accepteurs et promoteurs soient entièrement solubles et qu'il n'y ait pas de phénomènes de précipitation. Rappelons que dans le dichlorométhane, le triflate de fer (III) est en suspension dans le mélange réactionnel avant le chauffage micro-ondes. Nous avons fait varier la quantité d'acétonitrile utilisée comme co-solvant de la réaction jusqu'à obtenir une solution homogène et vérifié la conversion en disaccharide **200** (Schéma 127).

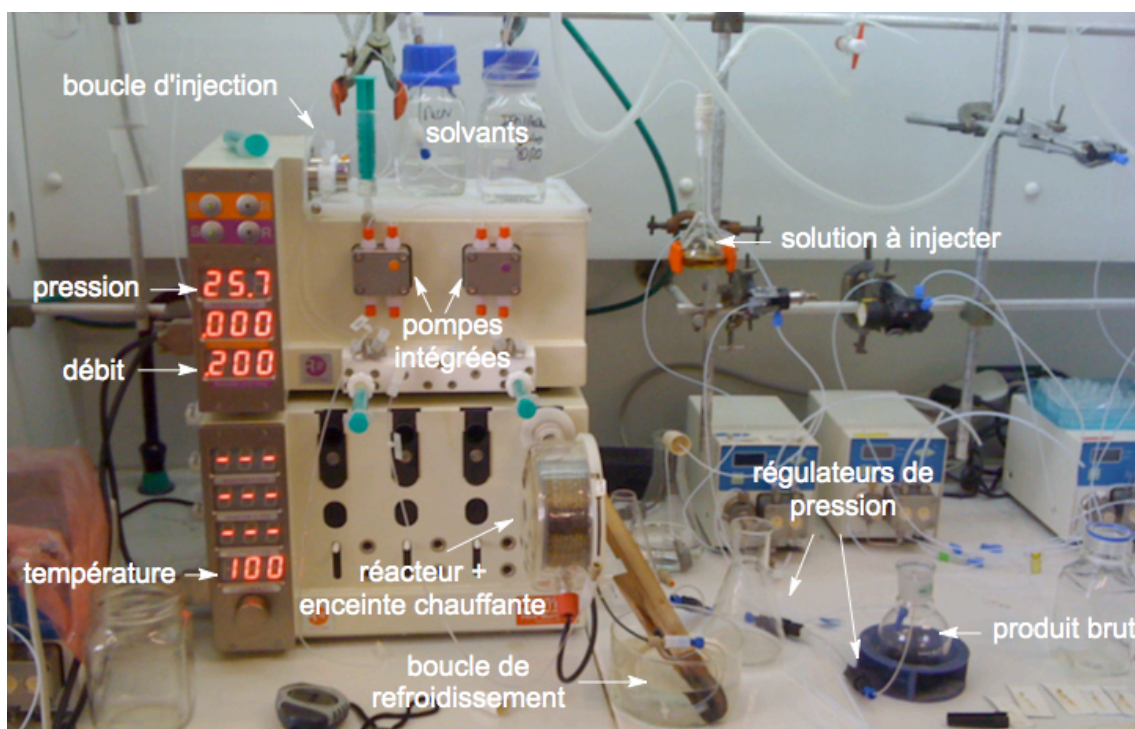
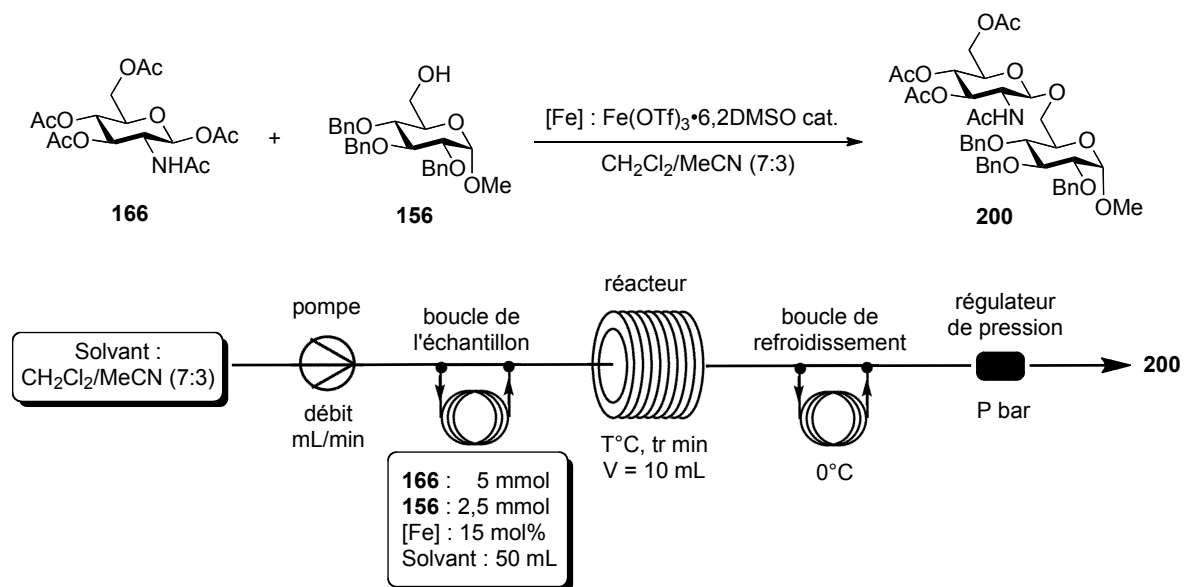


Conditions réactionnelles : a) $\text{Fe(OTf)}_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ (8:2), 45 min, 80°C (μw) puis 45 min, 110°C (μw) ; b) $\text{Fe(OTf)}_3 \cdot 6,2\text{DMSO}$ (15 mol%), donneur (2 éq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ (8:2), 1 h, 100°C (μw).

Schéma 127

Le choix du solvant est souvent déterminant en chimie organique et plus particulièrement lors d'un chauffage micro-ondes. Dans les conditions optimisées de la réaction, le mélange est chauffé à 80°C dans le dichlorométhane au-dessus de son point d'ébullition. Cette température induit une forte pression dans le tube scellé, clé dans l'obtention des excellents rendements obtenus pour la formation de la liaison β -1,6. Même avec l'utilisation d'une faible quantité d'acétonitrile, la polarité du système est complètement différente. Le mélange réactionnel s'échauffe plus rapidement avec un besoin en énergie moins grand. Ainsi, les rendements obtenus dans ces conditions sont beaucoup plus faibles à cause notamment d'une forte dégradation du donneur **166** à plus haute température.

Les premiers essais en flux ont été menés en réalisant des solutions séparées du donneur et de l'accepteur dans le dichlorométhane et du triflate de fer (III) coordonné par le DMSO dans l'acétonitrile. Il n'a pas été possible de réaliser une solution homogène du donneur **166** à la concentration souhaitée de 0,2 M dans le dichlorométhane seul. En utilisant l'acétonitrile comme co-solvant, la solution a précipité lors de la mise en route du flux dans le réacteur à plusieurs températures (80, 90 et 100°C). Nous avons opté pour la préparation d'un mélange initial du donneur, de l'accepteur et du promoteur plus dilué ($[\text{donneur}] = 0,1 \text{ M}$) afin de simplifier le montage. Les conditions testées sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 11).



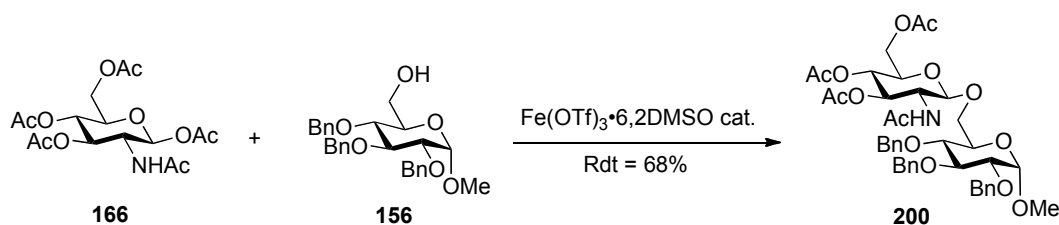
Entrée	Débit d (mL/min)	Température T (°C)	Pression P (bar)	Temps de résidence tr (min)	Rdt
1	0,1	80	8	100	Précipitation
2	0,3	80	8	33	<15%*
3	0,2	80	24	50	<30%*
4	0,3	100	24	33	<50%*
5	0,2	100	24	50	65%
6	0,1	100	24	100	47%

* Conversion estimée par analyse CCM du produit brut.

Tableau 11

Avec un faible débit de 0,1 mL/min, le premier essai avec la solution homogène des substrats et du catalyseur a conduit à la précipitation du mélange dans le réacteur (entrée 1). L'augmentation du débit a autorisé la formation du disaccharide **200** avec une faible conversion sans bouchage des conduits (entrée 2). Une plus forte pression imposée au système a amélioré la conversion observée (entrée 3). Le paramètre ayant eu le plus de conséquence sur la réaction est la température avec son élévation de 80°C à 100°C (entrée 4). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une température de 100°C, une pression de 24 bar et un débit de 0,2 mL/min (entrée 5 et photo). Un temps de résidence plus long n'a pas eu de conséquences positives sur le rendement, les produits se sont davantage dégradés (entrée 6). Les rendements plus faibles obtenus avec cet appareil comparés à l'essai optimisé avec les micro-ondes pour la formation du disaccharide **200** peuvent être la conséquence de la présence de l'acétonitrile, ou de la plus grande dilution des précurseurs nécessaire à l'homogénéité de la solution à injecter.

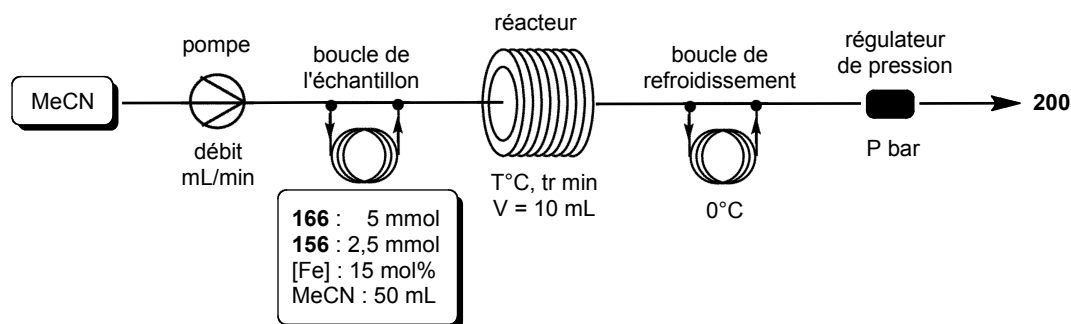
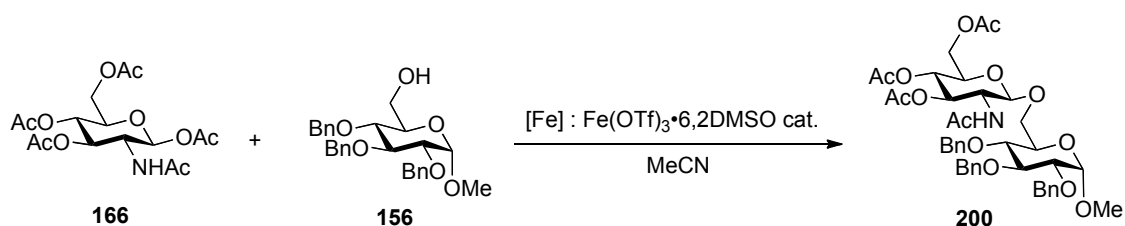
Nous avons davantage étudié l'impact de l'acétonitrile lors de la glycosylation. Il n'est pas compatible avec le chauffage micro-ondes dans le cas particulier de cette réaction, mais a autorisé la formation du produit désiré dans des conditions de chauffage classique avec un rendement de 68 % (Schéma 128).



Conditions réactionnelles : Fe(OTf)₃·6,2DMSO (15 mol%), donneur (2 éq.), MeCN, 2 h 30, reflux.

Schéma 128

Compte tenu de ce résultat, nous avons testé l'acétonitrile comme seul solvant pour la préparation de la solution à injecter en flux. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 12).



Entrée	Débit d (mL/min)	Température T (°C)	Pression P (bar)	Temps de résidence tr (min)	Rdt
1	0,2	100	6	50	30%*
2	0,2	120	19	50	40%*
3	0,05	100	10	200	19%

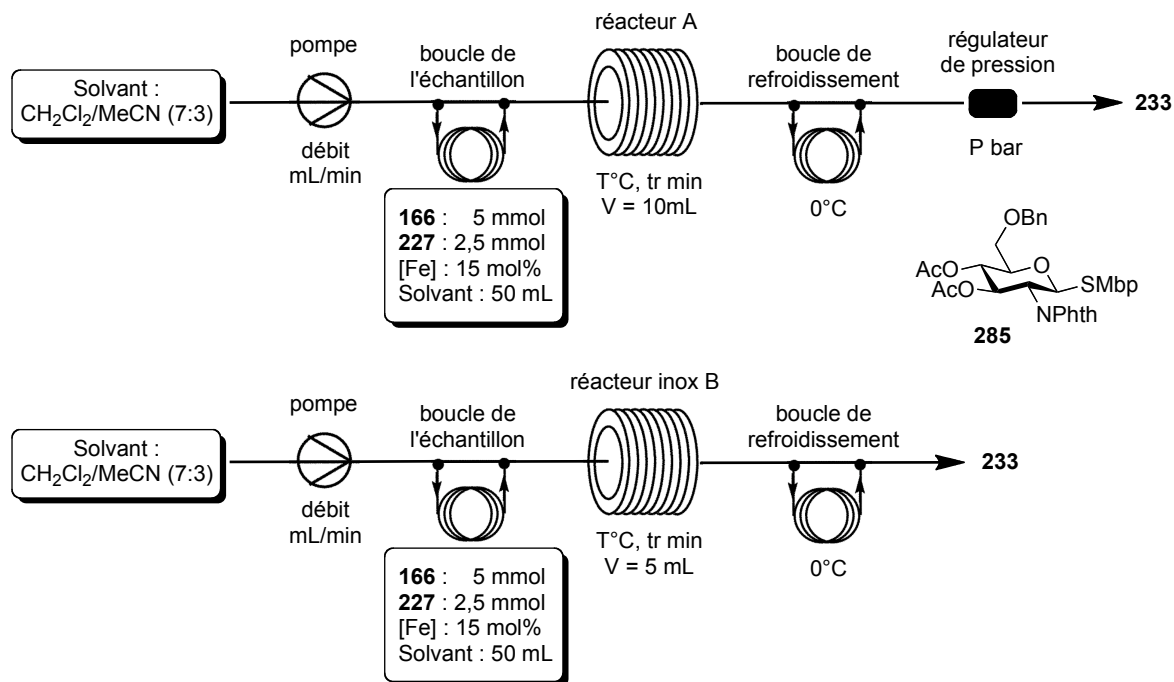
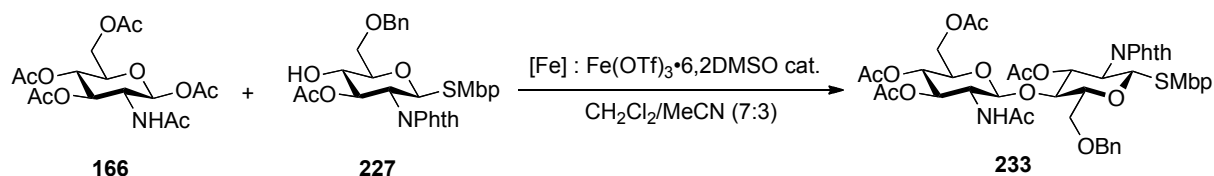
* Conversion déterminée par RMN ^1H du produit brut.

Tableau 12

Dans ces trois essais, la pression exercée dans le système n'est pas restée constante au cours de l'expérience à cause de l'utilisation de l'acétonitrile pur. Dans les mêmes conditions (entrée 1), la conversion en disaccharide **200** déterminée par analyse RMN ^1H du produit brut est inférieure au rendement obtenu lors de l'étude précédente ($\approx 30\%$ vs 65%). Avec une température de 120°C la conversion observée est légèrement supérieure (entrée 2). Cependant, le donneur **166** s'est fortement dégradé lors de cet essai. Nous avons ensuite augmenté le temps de résidence en diminuant le débit et mené la réaction à 100°C (entrée 3). Dans ces conditions, nous avons isolé le produit **200** avec un rendement très faible dû à une anomérisation totale du donneur **166**.

Les réacteurs en flux continu permettent de réaliser des réactions chimiques sur des échelles plus importantes. Néanmoins, les substrats mis en jeu doivent être parfaitement en solution pour que l'expérience se déroule correctement. Les dérivés de la *N*-acétyl-D-glucosamine sont connus pour être difficiles à solubiliser. Les modifications obligatoires de la concentration des substrats et l'introduction d'un co-solvant n'ont pas permis de reproduire les rendements obtenus avec le chauffage micro-ondes.

La formation de la liaison β -1,4 entre le donneur **166** et l'accepteur **227** a aussi été testée avec cet appareil. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau suivant (Tableau 13).



Entrée	Réacteur	Débit d (mL/min)	Température T (°C)	Pression P (bar)	Temps de résidence tr (min)	Rdt
1	A	0,2	100	24	50	-
2	B	1	150	16	5	-
3	B	2	150	16	2,5	-
4	B	3	200	16	1,7	-*
5	B	3	150	16	1,7	-
6	B	3	250	16	1,7	-*
7	B	5	150	16	1	2%

* Observation de l'accepteur acétylé **285** par analyse UPLC-MS du produit brut.

Tableau 13

Dans toutes les conditions testées, la formation du disaccharide **233** n'a pas été observée ou en très faible quantité. Au-delà de 200°C, l'accepteur acétylé **285** est le produit principal de la réaction (entrées 4 et 6). Nous avons utilisé un réacteur en acier inoxydable à la place du réacteur en téflon pour atteindre de telles températures. Ces résultats sont en accord avec ceux précédemment obtenus. L'activation du donneur β -acétate **166** par le triflate de fer (III) en

conditions fluidiques est moins performante à cause de la plus grande dilution des réactifs et du changement de solvant. Les prochains essais pourraient être réalisés à nouveau dans l'acétonitrile seul mais en augmentant la concentration du donneur et de l'accepteur afin de se rapprocher des conditions micro-ondes. Les techniques existantes pour améliorer la solubilité des dérivés de la *N*-acétyl-*D*-glucosamine, comme l'ajout de sels, pourraient être envisagés avec cette technique.¹⁸²

VI. Conclusion

Nous avons développé un nouveau protocole catalytique pour l'activation du donneur β -acétate de la *N*-acétyl-*D*-glucosamine per-*O*-acétylée **166**. Le promoteur catalytique (15 mol%) de cette réaction de glycosylation est le triflate de fer (III) coordonné par le DMSO non toxique et facilement synthétisé à partir du fer métallique et de l'acide triflique pour un coût de 3 €/g. Les β -glycosides simples ou possédant les liaisons glycosidiques β -1,3 et β -1,6 ont été obtenus avec d'excellents rendements sous irradiation micro-ondes et avec un contrôle parfait de la stéréochimie du centre anomérique (Schéma 129).

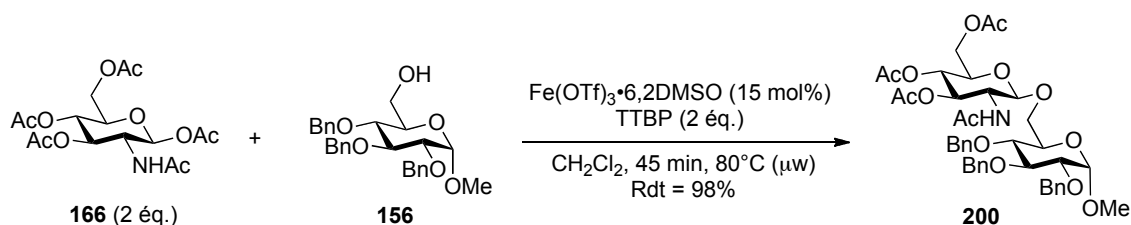


Schéma 129

Cette méthode est compatible avec des groupements protecteurs silylés sensibles aux conditions acides grâce à l'utilisation d'une base faible non nucléophile (TTBP) permettant de tamponner le milieu réactionnel. Néanmoins, la formation de chitooligosaccharides n'est pas envisageable avec cette méthode compte tenu des mauvais rendements obtenus pour la formation de la liaison β -1,4. La faible réactivité des accepteurs 4-OH employés n'a pu être améliorée quels que soient les conditions et réactifs employés. L'étude de donneurs possédant d'autres groupements protecteurs sur l'atome d'azote a conduit à l'obtention de résultats différents de ceux décrits dans la littérature. Ces observations nous ont amené à proposer un

¹⁸² Vauzeilles, B.; Dausse, B.; Palmier, S.; Beau, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7567-7570.

mécanisme nouveau pour la formation des β -glycosides. La coordination initiale entre le catalyseur et le groupement dit participant de la position 2 observée en RMN ne permettrait pas la formation directe de l'oxazoline, le mécanisme pourrait alors être concerté. Enfin, la réaction a été adaptée pour une application en flux continu avec l'utilisation d'un appareil minifluidique. Les travaux que nous avons menés ont démontré la possibilité de synthétiser sur une plus grande échelle le disaccharide **200** par catalyse au triflate de fer (III) avec cependant un rendement plus faible. Ces travaux devront être poursuivis par l'optimisation des conditions de préparation de la solution à injecter afin d'obtenir la même efficacité que sous irradiation micro-ondes.

La formation de la liaison β -1,4 n'a pu être accomplie avec de bons rendements en utilisant un accepteur de conformation classique 4C_1 . Les accepteurs de type 1,6-anhydro se sont déjà illustrés comme étant plus réactifs. Ils pourraient dans notre cas autoriser la formation du disaccharide **286** correspondant avec un meilleur rendement (Schéma 130).

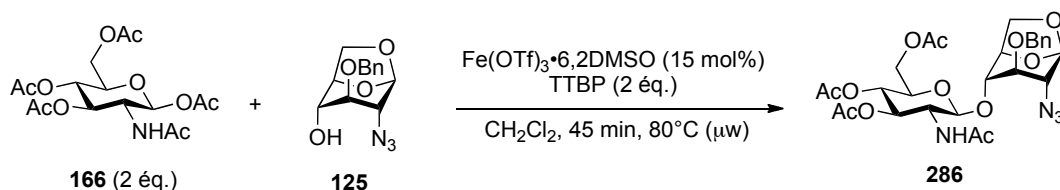


Schéma 130

Notre méthode pourrait aussi être appliquée à la synthèse du tétrasaccharide **288** précurseur dans l'élaboration d'un N-glycane multiantenné.¹⁸³ Le thiomannopyranoside **287** pourrait être fonctionnalisé sur ses positions les plus réactives (Schéma 131).

¹⁸³ (a) Eller, S.; Raps, C.; Niemiets, M.; Unverzagt, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2648-2651 ; (b) Eller, S.; Schuberth, R.; Gundel, G.; Seifert, J.; Unverzagt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4173-4175.

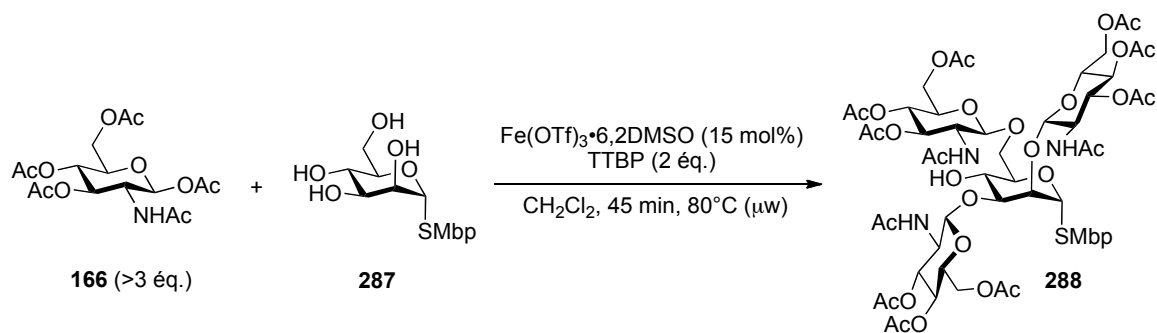


Schéma 131

Le produit **288** pourrait ensuite être engagé comme accepteur ou donneur dans d'autres stratégies de glycosylation.

Enfin, une analyse RMN plus poussée devra être menée afin de valider notre proposition mécanistique.

Chapitre 3 : Synthèse totale d'un lipo-chitooligosaccharide

I. Les symbioses

Un grand nombre de plantes terrestres vivent en étroite association au niveau de leur racine avec des microorganismes comme des bactéries ou des champignons. Ils leur fournissent de l'eau et des sels minéraux, tout en sécrétant des substances inhibant le développement d'autres microorganismes du sol qui leur sont pathogènes. En échange, les plantes-hôtes leur donnent une partie des biomolécules nutritives issues de la photosynthèse. Cet échange mutuellement bénéfique entre les deux espèces vivantes est appelé symbiose. Dans le règne végétal, les deux principaux types rencontrés sont la nodulation et la mycorhization. La nodulation, ou symbiose fixatrice d'azote moléculaire, s'effectue entre des bactéries du sol et les plantes de la famille des légumineuses. La symbiose mycorhizienne est beaucoup plus générale puisqu'il est estimé que plus de 95 % des plantes terrestres vivent en étroite relation avec des champignons.¹⁸⁴

Ces phénomènes phytobiologiques particuliers ont suscité un grand intérêt dans la communauté scientifique, notamment grâce à l'étendue des applications possibles par la maîtrise et la meilleure compréhension de ces associations symbiotiques. La nodulation permet aux légumineuses de croître sans addition d'engrais azotés, tandis que la mycorhization contribue à la nutrition minérale et hydrique des plantes-hôtes.

I.A. Nodulation ou symbiose rhizobiacées-légumineuses

I.A.1. Présentation

La nodulation est la première grande association symbiotique à avoir été étudiée d'un point de vue moléculaire. Cette symbiose mettant en jeu les bactéries fixatrices d'azote de l'atmosphère appelée *Rhizobia* et les légumineuses (trèfle, luzerne, haricot, pois, soja...) existe depuis 65 millions d'années.¹⁸⁵ Lors de ce processus naturel, les *Rhizobia* colonisent les racines de la plante-hôte en créant de nouveaux organes appelés nodosités. L'azote moléculaire y est réduit

¹⁸⁴ Smith, S. E.; Read, D. J. *Mycorrhizal Symbiosis*, 3rd edn, Academic Press Inc.; 2008.

¹⁸⁵ Herendeen, P. S.; Magallón-Puebla, S.; Lupia, R.; Crane, P. R.; Kobylinska, J. *Ann. Mo. Bot. Gard.* 1999, 86, 407-471.

en ammoniacque, nutriment indispensable à la croissance des végétaux. Grâce à cette propriété unique, ces microorganismes permettent une bonne alimentation en composés azotés de la légumineuse même si le sol en est très pauvre. La plante leur fournit en contrepartie une niche écologique ainsi que des molécules nutritives carbonées, principalement des sucres, provenant de la photosynthèse. Les nodosités sont aussi un milieu riche en oxygène propice au développement des *Rhizobia* par la présence de leghémoglobine, enzyme fixatrice du dioxygène de structure voisine de l'hémoglobine. La partie globine est synthétisée par la plante-hôte et l'hème est produit par les bactéries. Cette protéine permet de protéger le complexe enzymatique nitrogénase/hydrogénase des effets empoisonnants du dioxygène atmosphérique. Elle constitue également une réserve de ce comburant pour ces bactéries à activité aérobie.

I.A.2. Dialogue moléculaire

L'établissement de cette interaction symbiotique résulte d'un dialogue préliminaire par des signaux chimiques entre la plante et les bactéries. Cette communication est à l'origine de l'identification et de la reconnaissance des deux partenaires entre eux ainsi que de la formation des nodosités sur les racines du végétal.^{186,187} L'exemple de la symbiose entre le haricot et une population de *Rhizobium tropici* sur le schéma suivant est généralisable à toutes les légumineuses (Schéma 132).¹⁸⁸

¹⁸⁶ Schultze, M.; Kondorosi, A. *Annu. Rev. Genet.* **1998**, *32*, 33-57.

¹⁸⁷ Cohn, J.; Day, R. B.; Stacey, G. *Trends Plant Sci.* **1998**, *3*, 105-110.

¹⁸⁸ Poupot, R.; Martinez-Romero, E.; Promé, J.-C. *Biochemistry* **1993**, *32*, 10430-10435.

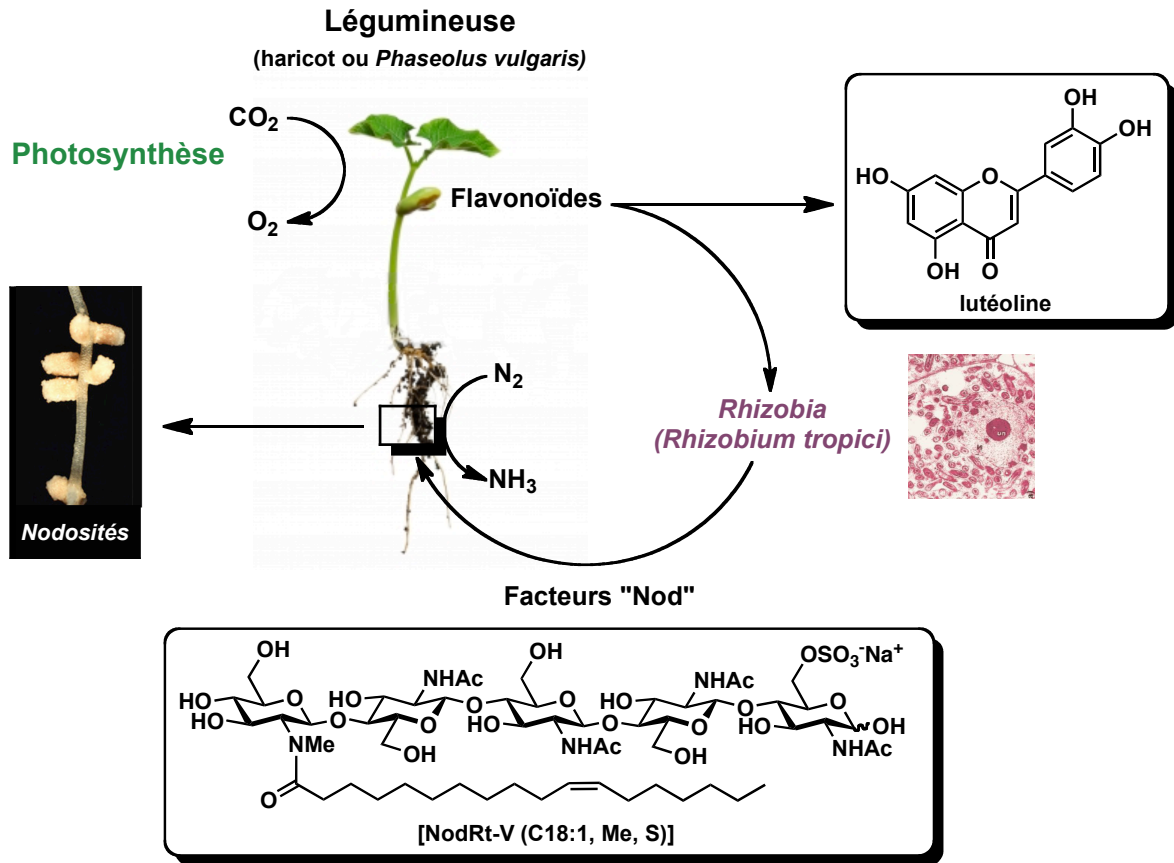


Schéma 132

Les molécules impliquées dans le phénomène de nodulation ont été clairement identifiées. Il s'agit de flavonoïdes sécrétés par la légumineuse et des facteurs de nodulation ou encore appelés "facteur Nod" émis par les *Rhizobia*. Les flavonoïdes exsudés par la plante attirent les bactéries au niveau de ses racines et induisent l'expression des gènes rhizobiens (les gènes *nod*).^{189,190} Les enzymes issues de leur traduction sont impliquées dans la biosynthèse des facteurs de nodulation actifs au niveau des racines à de très faibles concentrations (de 10^{-12} à 10^{-7} M). La reconnaissance spécifique des facteurs Nod par les récepteurs NFR1/5 conduit à une courbure du poil absorbant de la racine et au piégeage des *Rhizobia* (Schéma 133).¹⁹¹

¹⁸⁹ Van Rhijn, P.; Vanderleyden, J. *Microbiol. Rev.* **1995**, *59*, 124-142.

¹⁹⁰ Zhang, J.; Subramanian, S.; Stacey, G.; Yu, O. *Plant J.* **2009**, *57*, 171-183.

¹⁹¹ Oldroyd, G. E. D. *Science* **2007**, *315*, 52-53.

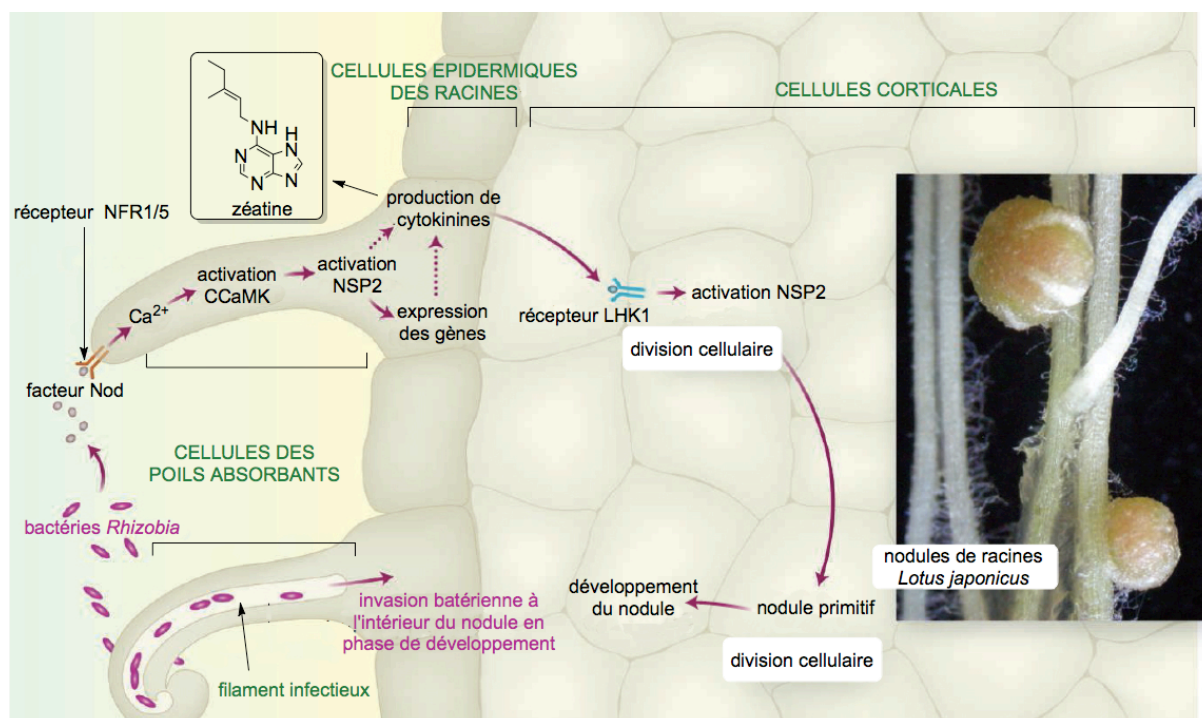


Schéma 133¹⁹¹

Les bactéries circulent dans le poil absorbant en formant un filament infectieux qui leur permet de coloniser la racine. Elles pénètrent ensuite dans les cellules corticales où elles se différencient en bactéroïdes. Simultanément, une modification du pH et des oscillations des teneurs en ions calcium Ca^{2+} ("calcium spiking") sont observées.^{192,193} Ce signal est perçu par la protéine kinase CCaMK induisant l'expression du gène *nsp2* ("nodulation signaling pathway"). Cette activation déclenche la production de cytokinines, hormones végétales responsables de la multiplication des cellules corticales. Les facteurs Nod sont donc cruciaux dans l'établissement de cette symbiose puisqu'ils coordonnent les réponses épidermiques et corticales permettant la création de la nodosité, nouvel organe racinaire de la plante.^{194,195,196}

¹⁹² Ehrhardt, D. W.; Wais, R.; Long, S. R. *Cell* **1996**, *85*, 673-681.

¹⁹³ Gehring, C. A.; Irving, H. R.; Kabbara, A. A.; Parish, R. W.; Boukli, N. M.; Broughton, W. J. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **1997**, *10*, 791-802.

¹⁹⁴ Hirsch, A. M. *New Phytol.* **1992**, *122*, 211-237.

¹⁹⁵ Cullimore, J. V.; Ranjeva, R.; Bono, J.-J. *Trends Plant Sci.* **2001**, *6*, 24-30.

¹⁹⁶ Downie, J. A.; Walker, S. A. *Curr. Opin. Plant Biol.* **1999**, *2*, 483-489.

I.A.3. Facteurs de nodulation

I.A.3.a. Structure des facteurs de nodulation

Les facteurs Nod ont été identifiés au début des années 1990 par le groupe de Dénarié en utilisant une technologie de surproduction des signaux chimiques sécrétés par des *Rhizobia*.¹⁹⁷ Ces molécules appartiennent à la classe des lipo-chitooligosaccharides (LCOs). Ils sont constitués d'un squelette de même nature que la chitine composé d'unités *N*-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) reliées entre elles par des liaisons glycosidiques β -1,4. L'unité non-réductrice de l'oligomère possède un groupement acylé lipidique sur l'atome d'azote.¹⁹⁸ La présence simultanée d'une chaîne hydrophobe et d'un chitooligosaccharide confèrent à ces substances des propriétés amphiphiles (Figure 10).

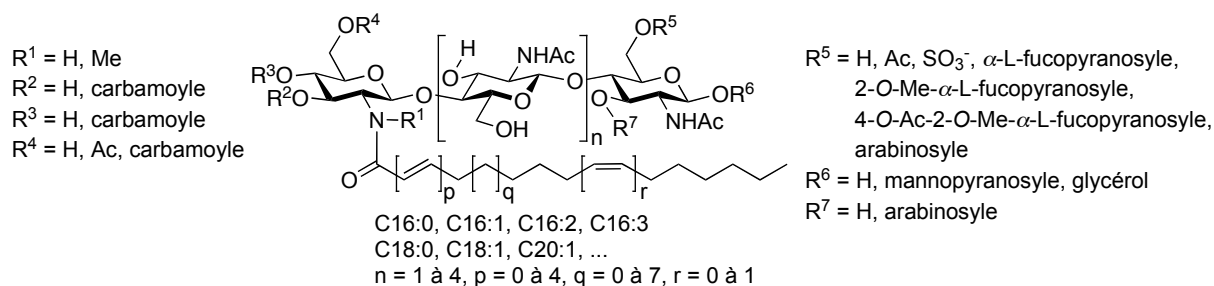


Figure 10

L'analyse génétique de diverses espèces de *Rhizobia* a permis d'identifier des gènes *nod* qui contrôlent la spécificité d'hôte, l'infection et la formation des nodosités. Stimulés par les flavonoïdes, les gènes régulateurs *nodD* codent pour des protéines qui activent l'expression des autres gènes *nod* de la bactérie : les gènes structuraux. Les gènes *nodD* codant pour des récepteurs particuliers de la plante constituent un premier niveau de contrôle de la spécificité d'hôte. Les gènes *nod* structuraux impliqués dans la synthèse des facteurs Nod ont été divisés en deux grandes catégories : les gènes communs et les gènes spécifiques de chaque espèce de *Rhizobia*. La structure de base commune à tous les facteurs Nod est issue de l'expression des gènes *noda*, *nodB* et *nodC* codant les protéines respectives NodA, NodB et NodC.¹⁹⁹ Ces gènes *nodABC* jouent donc un rôle essentiel dans la formation des nodosités. Une mutation

¹⁹⁷ (a) Lerouge, P.; Roche, P.; Faucher, C.; Maillat, F.; Truchet, G.; Promé, J.-C.; Dénarié, J. *Nature* **1990**, *344*, 781-784 ; (b) Truchet, G.; Roche, P.; Lerouge, P.; Vasse, J.; Camut, S.; de Billy, F.; Promé, J.-C.; Dénarié, J. *Nature* **1991**, *351*, 670-673.

¹⁹⁸ Dénarié, J.; Debelle, F.; Promé, J.-C. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 503-535.

¹⁹⁹ Spaink, N. P. J. *Crit. Rev. Plant Sci.* **1996**, *15*, 559-582.

dans l'un de ces gènes entraîne une incapacité de la bactérie à établir une relation symbiotique. Les protéines NodC sont des enzymes *N*-acétylglucosamine β -1,4-transférase (chitine synthase) impliquées dans l'assemblage du motif chitooligosaccharide. Le groupement acétamido de l'unité non réductrice est désacétylé par l'action de l'enzyme NodB. L'amine libre est ensuite couplée avec un des acides gras possibles biocatalysée par NodA pour fournir un intermédiaire commun de plusieurs facteurs Nod. La spécificité d'hôte résulte de diverses fonctionnalisations chimiques des hétéroatomes présents sur la molécule grâce à l'expression des gènes *nod* spécifiques *hsn*.²⁰⁰ Ainsi, les facteurs Nod émis par *Sinorhizobium* (classe de bactéries *Rhizobia*) de la luzerne sont sulfatés et acylés par un acide gras plus spécifique (C16:2 Δ 2E,9Z, Schéma 134) tandis que les signaux de *Azorhizobium caulinodans* de *Sesbania* (arbrisseaux et herbes des régions tropicales) sont substitués par deux sucres en position 3 et 6 de l'unité réductrice, l'arabinose et le fucose (Schéma 134).²⁰¹

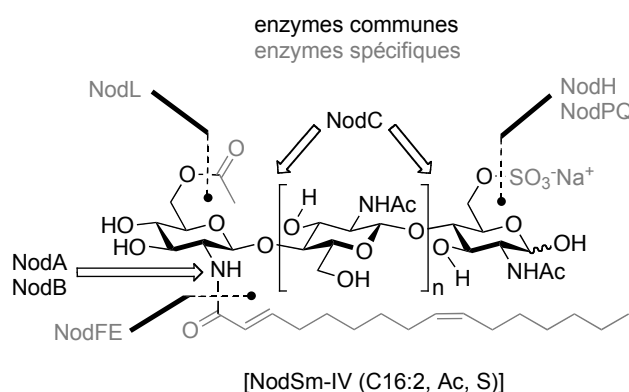


Schéma 134

I.A.3.b. Synthèse des facteurs Nod

Le rôle crucial des facteurs Nod a énormément stimulé l'intérêt de la communauté scientifique compte tenu du fort potentiel écologique et agronomique que représente cette symbiose. Comme ces molécules très actives sont produites par les *Rhizobia* en infimes quantités et en mélange, l'accès synthétique à ces structures a facilité les études biochimiques et physiologiques des mécanismes de détection de ces signaux chimiques par la plante.²⁰² Les approches choisies pour la synthèse totale de ces molécules représentent parfaitement l'état de

²⁰⁰ Price, N. P. J. *Carbohydr. Res.* **1999**, *317*, 1-9.

²⁰¹ Dénarié, J. *Texte de la 8^{ième} conférence de l'Université de tous les savoirs*, **2000**.

²⁰² Gressent, F.; Drouillard, S.; Mantegazza, N.; Samain, E.; Geremia, R. A.; Canut, H.; Niebel, A.; Driguez, H.; Ranjeva, R.; Cullimore, J.; Bono, J. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 4704-4709.

l'art dans l'assemblage d'oligosaccharides *via* la formation de liaisons glycosidiques.²⁰³ Les principales méthodes chimiques développées et utilisées au fil des années ont été détaillées dans le chapitre précédent.

Les facteurs Nod les plus synthétisés sont les signaux symbiotiques **289** et **290** impliqués dans la symbiose de *Sinorhizobium meliloti* avec la luzerne (l'analogue naturel non sulfaté **291** n'est pas actif sur la luzerne mais sur la vesce). Les autres cibles sont les hexasaccharides **292**, **293** et **294** produits par *Bradyrhizobium japonicum*, bactérie à l'origine de la formation de nodosités avec le soja, plante essentielle dans notre agriculture (Figure 11).

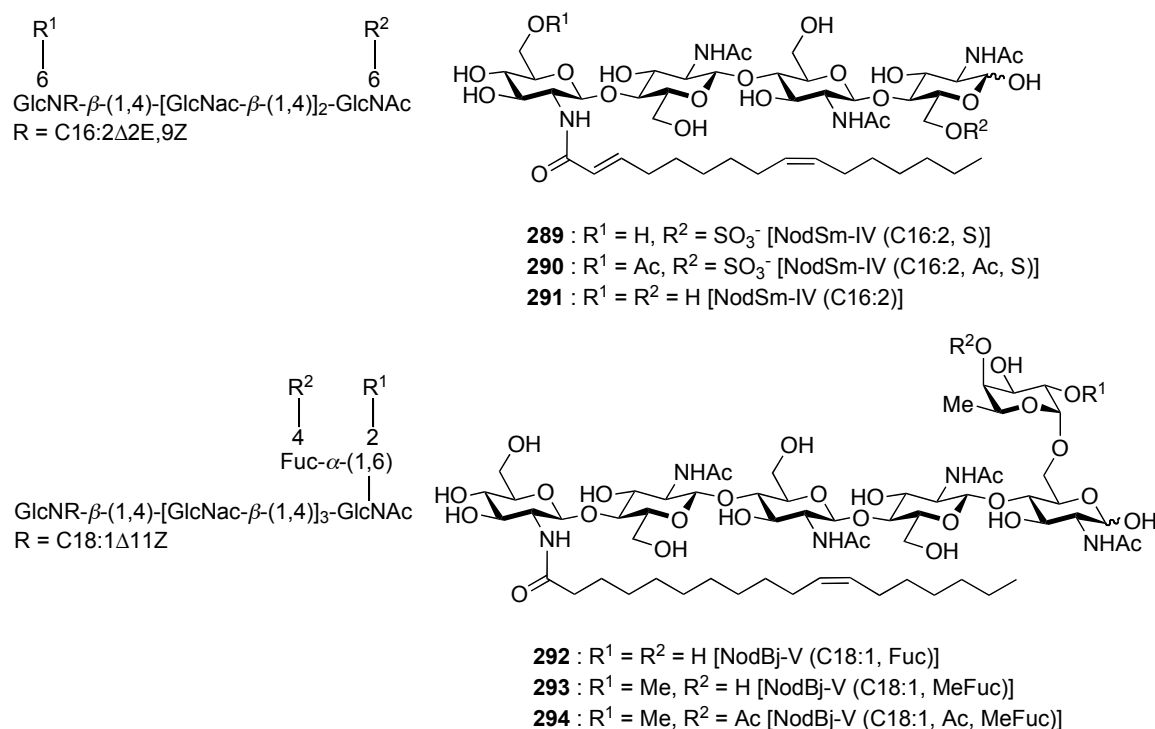


Figure 11

Le choix des groupements protecteurs employés sur les monomères dérivés de la D-glucosamine doit à la fois permettre l'assemblage efficace de ces unités et autoriser l'installation des substituants présents sur la cible finale. Il faut en effet distinguer les différentes fonctions alcools et amines présentes sur le fragment de chitine. Plus particulièrement, l'atome d'azote de l'unité non réductrice acylé par un acide gras doit être différencié des autres lors de la synthèse. Les fonctions alcools primaires doivent être aussi distinguées afin d'autoriser l'introduction sélective des groupes fonctionnels spécifiques

²⁰³ Beau, J.-M. *Chimia* **2011**, 65, 45-48.

présents sur le facteur Nod (sulfate, acétyle...) ou la glycosylation avec d'autres sucres comme les dérivés du L-fucose. Enfin, les déprotections standard des groupements benzyles par hydrogénolyse ne peuvent être effectuées après l'installation de la chaîne grasse qui comporte une double liaison la plupart du temps.

•Synthèse de K. C. Nicolaou

La première synthèse totale des facteurs [NodSm-IV (C16:2)] a été publiée par le groupe de Nicolaou en 1992.²⁰⁴ L'assemblage des unités glucosamine à partir de l'unité réductrice a été réalisé en employant le groupement fluorure comme groupement anomérique activable et l'utilisation du motif phtalimido comme groupement participant en position 2 pour induire la β -stéréosélectivité (Schéma 135). La présence d'insaturations sur le groupement acyle a orienté ce laboratoire vers l'usage des groupements protecteurs *para*-méthoxybenzyle (PMB) et *para*-méthoxyphényle (MP).

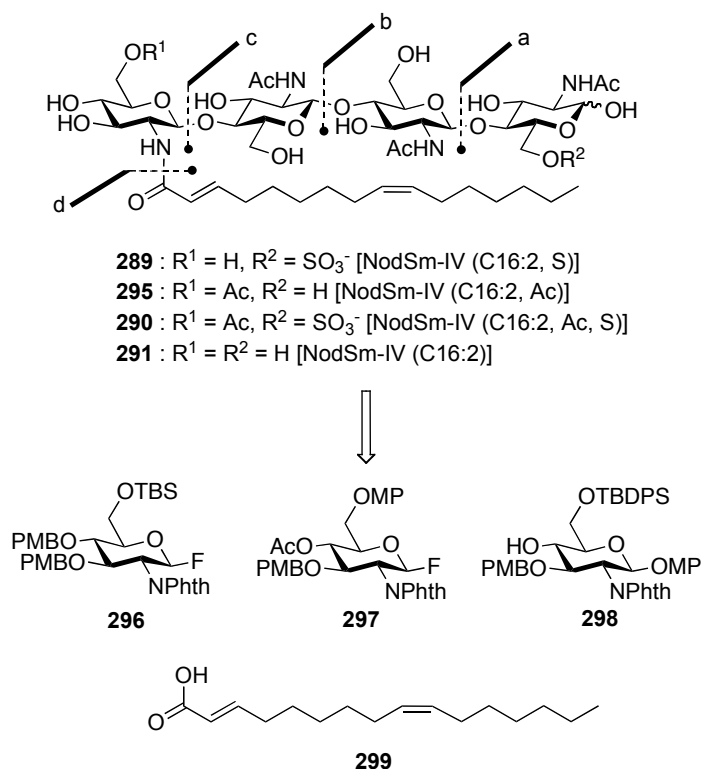
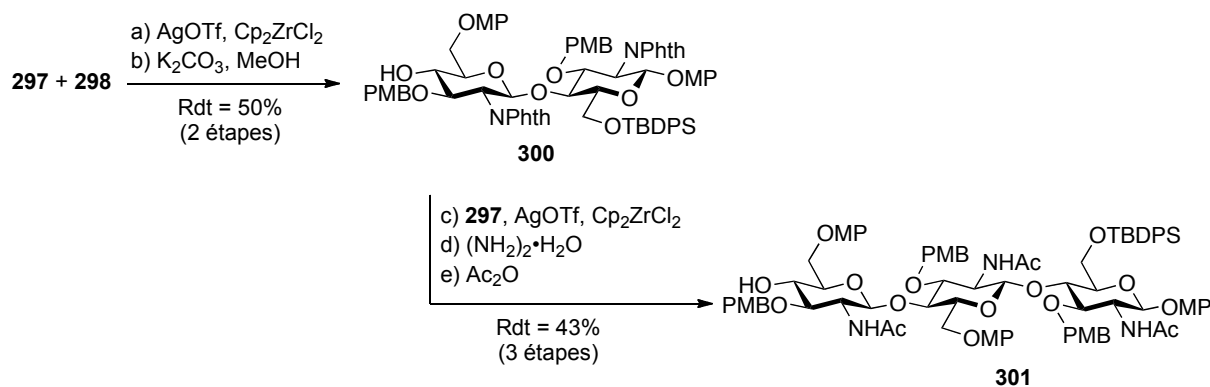


Schéma 135

²⁰⁴ Nicolaou, K. C.; Bockovich, N. J.; Carcanague, D. R.; Hummel, C. W.; Even, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8701-8702.

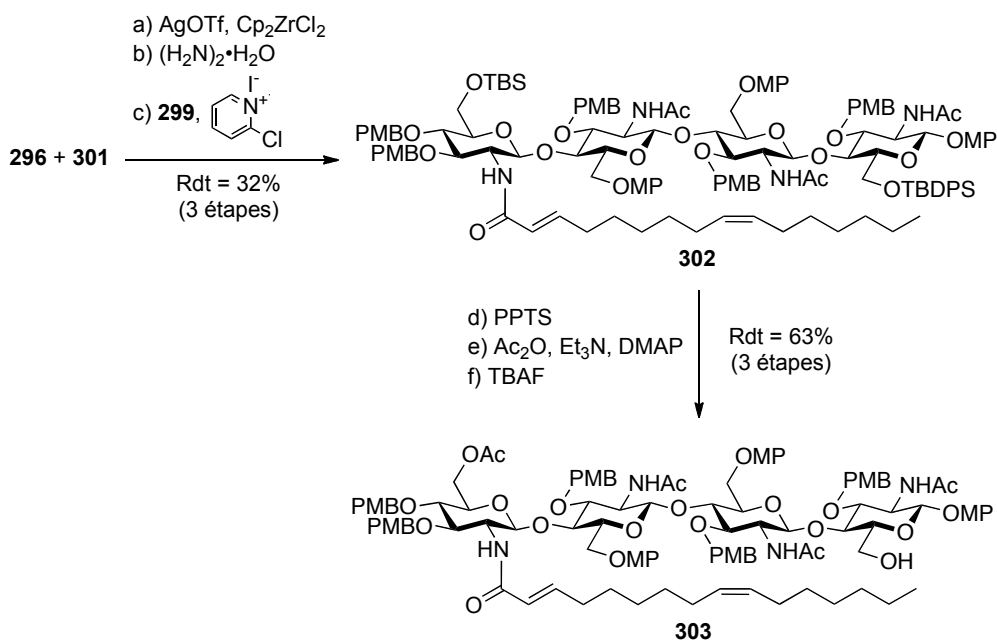
La stratégie d'oligomérisation employée par ce groupe débute par la mise en réaction de l'accepteur **298** précurseur de l'unité réductrice du produit final avec le donneur **297**. La méthode de glycosylation employée est basée sur l'activation de fluorure anomérique avec un couple de promoteurs à base de sels d'argent et de zirconium utilisés en quantité sur-stœchiométrique. Le groupement acétate en position 4 du disaccharide obtenu a été saponifié afin de restituer la fonction alcool correspondante. L'accepteur **300** obtenu a été ensuite engagé dans une nouvelle étape de glycosylation avec le fluorure de glycosyle **297**. Les groupements *N*-phtaloyles ainsi que le groupement acétyle ont été déprotégés par un chauffage dans l'hydrazine aqueuse. Les fonctions amines libres ont été acétylées sélectivement afin d'obtenir l'accepteur **301** (Schéma 136).



Conditions réactionnelles : a) AgOTf (5 éq.), Cp₂ZrCl₂ (5 éq.), donneur **297** (1,75 éq.), DTBMP (1 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 16 h, 0 à 25°C ; b) K₂CO₃ (1 éq.), MeOH/THF (1:1), 2 h, 25°C ; c) AgOTf (5 éq.), Cp₂ZrCl₂ (5 éq.), donneur **297** (2 éq.), DTBMP (1 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 16 h, 0 à 25°C ; d) (NH₂)₂·H₂O (excès), EtOH/benzène (20:1), 16 h, 100°C ; e) Ac₂O (excès), MeOH/CH₂Cl₂ (1:1), 30 min, 25°C.

Schéma 136

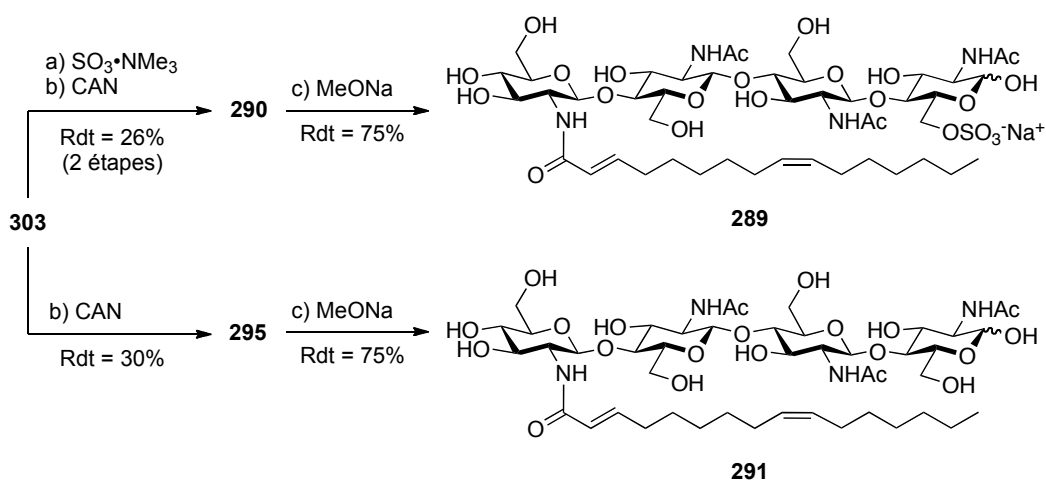
L'accepteur **301** a été glycosylé avec le donneur **296** possédant un groupement protecteur silylé orthogonal de celui de l'unité réductrice. Une fois libérée, la fonction amine a été couplée avec l'acide gras **299** en présence d'un agent d'activation classique. La fonction alcool primaire de l'unité non réductrice a été déprotégée en utilisant des conditions acides douces avec l'usage du PPTS, puis acétylée. Le groupement TBDPS a été déprotégé classiquement avec l'utilisation d'une solution de TBAF (Schéma 137).



Conditions réactionnelles : a) AgOTf (5 éq.), Cp₂ZrCl₂ (5 éq.), donneur **296** (5 éq.), DTBMP (0,2 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 16 h, 25°C ; b) (NH₂)₂·H₂O (excès), EtOH, 6 h, 100°C ; c) **299** (3 éq.), iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium (3 éq.), Et₃N (3,3 éq.), MeCN, 2 h, 25°C ; d) PPTS (1,3 éq.), EtOH, 16 h, 25°C ; e) Ac₂O (1,5 éq.), Et₃N (1,1 éq.), DMAP (cat.), CH₂Cl₂, 10 min, 25°C ; f) TBAF (3 éq.), THF, 1,5 h, 25°C.

Schéma 137

Le tétrasaccharide **303** est un intermédiaire commun à la synthèse des quatre facteurs Nod ciblés lors de cette synthèse. L'alcool libre a été engagé dans une étape de sulfatation suivie d'un échange de contre cation (Na⁺). Les groupements aromatiques ont ensuite été déprotégés par oxydation au CAN avec un très faible rendement de 30 %. Le facteur [NodSm-IV (C16:2, Ac, S)] **290** a été synthétisé avec un rendement global de 1,13 % sans tenir compte de la préparation des monomères. Le facteur [NodSm-IV (C16:2, S)] **289** a simplement été obtenu après saponification de l'acétate du produit naturel **290** avec un rendement global de 0,85 %. Les facteurs [NodSm-IV (C16:2, Ac)] **295** et [NodSm-IV (C16:2)] **291** ont été synthétisés selon une même séquence sans l'étape de sulfatation avec des rendements globaux respectifs de 1,30 et 0,98 % (Schéma 138).



Conditions réactionnelles : a) $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$ (excès), pyridine, 1 h, 25°C ; b) CAN (20 éq.), MeCN/ H_2O (4:1), 1 h, 25°C ; MeONa (excès), MeOH, 3 h, 25°C.

Schéma 138

• Synthèse de J.-M. Beau

La stratégie de synthèse imaginée par le groupe de Beau est un exemple de construction non conventionnelle d'un oligosaccharide à partir de l'unité non réductrice.²⁰⁵ L'assemblage linéaire des monomères a été effectué en utilisant l'activation de trichloroacétimidates de glycosyles. L'atome d'azote de l'unité non réductrice a été différencié avec l'emploi du groupement protecteur participant *N*-benzyloxycarbonyle (NHZ) en position 2 sur le donneur **124**. La partie lipophile de la molécule a été introduite lors de la dernière étape de la synthèse, ce qui a autorisé l'usage de groupements protecteurs benzylés plus faciles à manipuler (Schéma 139).

²⁰⁵ Tailler, D.; Jacquinet, J. C.; Beau, J. M. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1994**, 1827-1828.

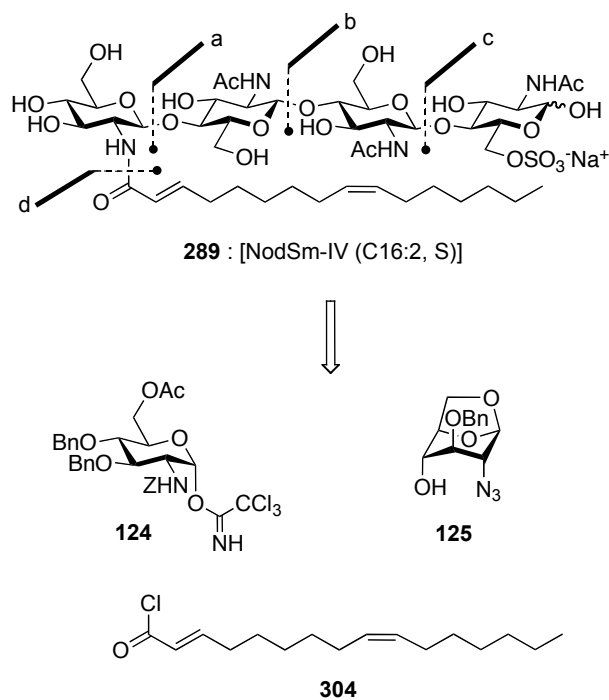
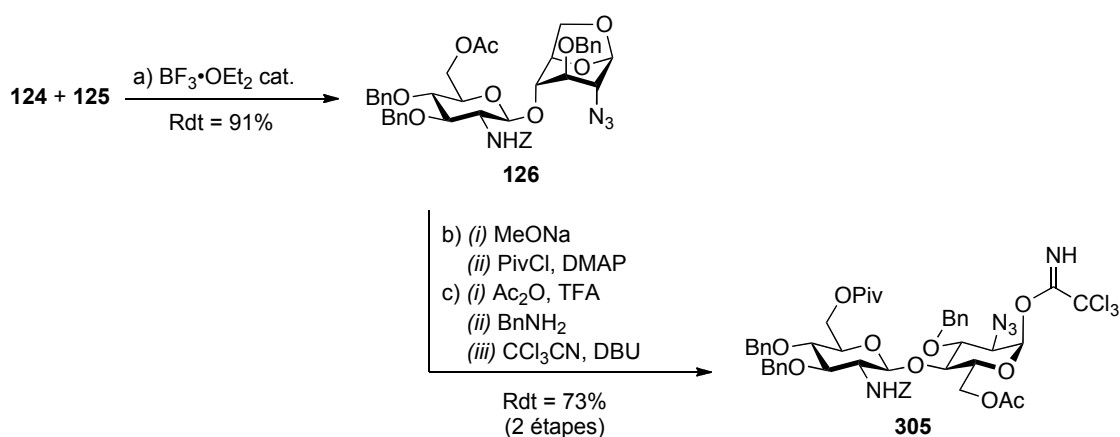


Schéma 139

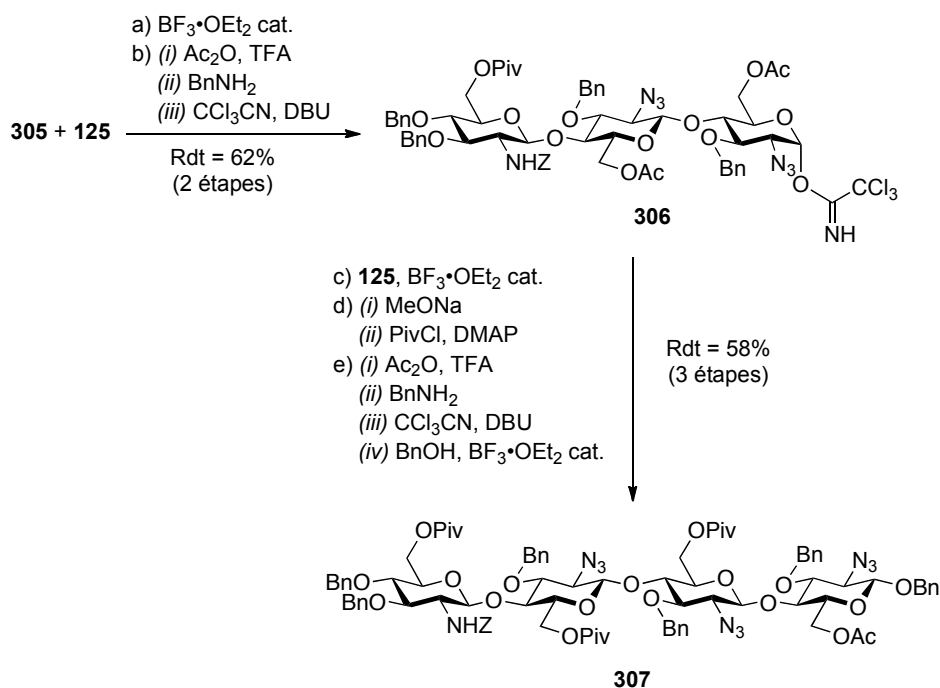
La sélectivité β de la première glycosylation a été assurée par la présence du groupement participant carbamate du donneur **124**. L'accepteur 1,6-anhydro **125** employé a permis à la fois d'exalter la nucléophilie de la fonction alcool comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent et de protéger temporairement le centre anomérique du sucre. L'acétylolyse dans des conditions douces de ce motif est compatible avec les liaisons glycosidiques du disaccharide **126**. Le donneur **305** a été obtenu après désacétylation anomérique et installation du groupement partant trichloroacétimidate (Schéma 140).



Conditions réactionnelles : a) BF₃·OEt₂ (0,1 éq.), accepteur **125** (1,4 éq.), PhMe, 20 min, -78°C à -20°C ; b) (i) MeONa, MeOH, TA (ii) PivCl, DMAP, pyridine, TA ; c) (i) Ac₂O/TFA (9:1), TA (ii) BnNH₂ (10 éq.), Et₂O, TA (iii) CCl₃CN, DBU, CH₂Cl₂, 1 h, TA.

Schéma 140

Une autre particularité de cette stratégie est l'emploi du groupement azido non participant pour la suite de l'oligomérisation. La formation efficace et unique de la nouvelle liaison glycosidique 1,2-*trans* du trisaccharide **306** sans assistance anchimérique a été effectuée grâce à un choix adapté des conditions réactionnelles. En effet, à basse température l'attaque de l'accepteur **125** procède *via* un mécanisme de type de S_N2 avec une inversion totale de la configuration du centre anomérique. La réussite de cette synthèse fut la répétition de cette séquence avec l'accepteur **125** très réactif même vis-à-vis de donneurs plus complexes. En effet, la réaction de glycosylation entre le donneur **306** obtenu après acétolyse du motif 1,6-anhydro et installation du groupement partant avec l'accepteur **126** a conduit au produit désiré avec un excellent rendement de 91 %. Les fonctions alcools primaires de cet oligosaccharide ont été différenciées par une protection sous forme de deux types d'esters saponifiables orthogonalement (*O*-Ac et *O*-Piv). Cette stratégie ne peut être envisagée avec l'emploi du groupement *N*-phthaloyle car sa déprotection à l'hydrazine n'est pas compatible avec ces fonctions chimiques. Enfin, le centre anomérique de l'unité réductrice de l'intermédiaire **307** a été protégé après une dernière réaction de glycosylation avec l'alcool benzylique (Schéma 141).



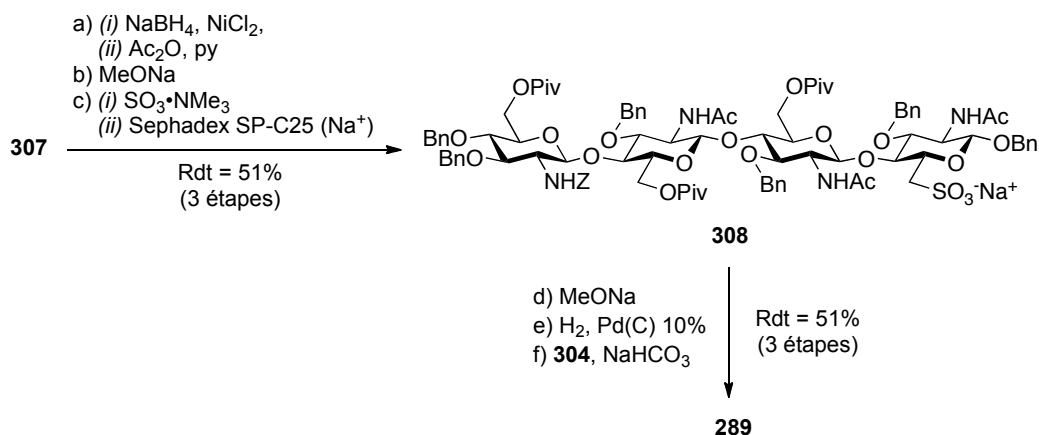
Conditions réactionnelles : a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 éq.), accepteur **125** (2 éq.), CH_2Cl_2 , -78°C à -20°C ; b) (i) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{TFA}$ (9:1), TA (ii) BnNH_2 (10 éq.), Et_2O , TA (iii) CCl_3CN , DBU, CH_2Cl_2 , 1 h, TA ; c) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 éq.), accepteur **125** (2 éq.), CH_2Cl_2 , -78°C à -20°C ; d) (i) MeONa, MeOH, TA (ii) PivCl, DMAP, pyridine, TA ; e) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{TFA}$ (9:1), TA (ii) BnNH_2 (10 éq.), Et_2O , TA (iii) CCl_3CN , DBU, CH_2Cl_2 , 1 h, TA (iv) BnOH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 éq.), PhMe, -78°C à -20°C .

Schéma 141

La réduction des groupements azido du tétrasaccharide **307** suivie de l'acétylation de la triamine intermédiaire ont été effectuées sans difficulté. Le groupement sulfate a été introduit sur la fonction alcool de l'unité réductrice après désacétylation sélective par le méthanolate de sodium dans des conditions de Zemplén²⁰⁶ adaptées. Les dernières étapes avant l'accès au facteur [NodSm-IV (C16:2, S)] **289** sont la transestérification des pivalates, l'hydrogénélyse de tous les groupements benzylés et enfin le couplage avec le chlorure d'acide **304** dans des conditions de type Schotten-Baumann (Schéma 142).²⁰⁷

²⁰⁶ Zemplén, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1555-1564.

²⁰⁷ (a) Schotten, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544-2547 ; (b) Baumann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218-3222.



Conditions réactionnelles : a) (i) NaBH₄, NiCl₂, DME/EtOH, TA (ii) Ac₂O, pyridine, TA ; b) MeONa (2 mmol.dm⁻³), MeOH, TA ; c) (i) SO₃·NMe₃, DMF, 16 h, 50°C (ii) Sephadex SP-C25 (Na⁺) ; d) MeONa, MeOH, TA ; e) H₂, Pd(C) 10%, AcOEt/MeOH/H₂O (1:1:1), 16 h, TA ; f) **304** (6 éq.), NaHCO₃, AcOEt/MeOH/H₂O (1:1:1), 48 h, TA.

Schéma 142

Le facteur [NodSm-IV (C16:2, S)] **289** a été synthétisé avec un rendement global de 6,2 %, nettement supérieur à celui du groupe de Nicolaou (0,85 %) grâce notamment aux meilleurs rendements obtenus lors des étapes de glycosylation et à l'introduction tardive de la chaîne grasse autorisant l'hydrogénolyse des groupements protecteurs benzylés.

• Synthèse de T. Ogawa

La stratégie employée par le groupe d'Ogawa est similaire à celle de Nicolaou pour la formation de l'oligosaccharide avec notamment la présence de substituants encombrants phtalimido sur tous les précurseurs employés.²⁰⁸ Les auteurs ont préféré utiliser une séquence très ressemblante à celle de Beau pour les étapes de déprotection finales compatibles avec l'utilisation de groupements benzylés au cours de la synthèse (Schéma 143).

²⁰⁸ Ikeshita, S.; Sakamoto, A.; Nakahara, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3123-3126.

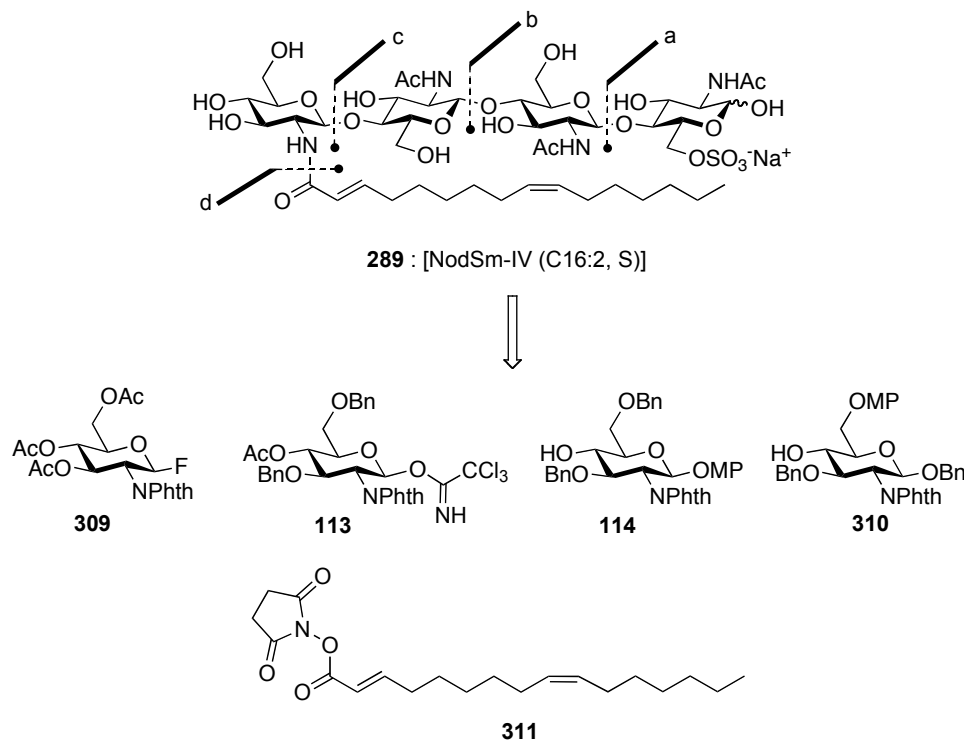
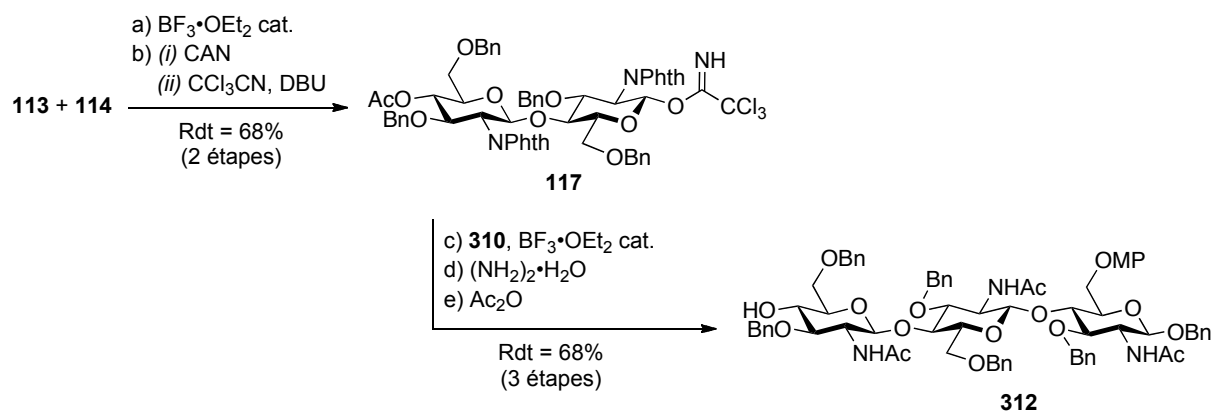


Schéma 143

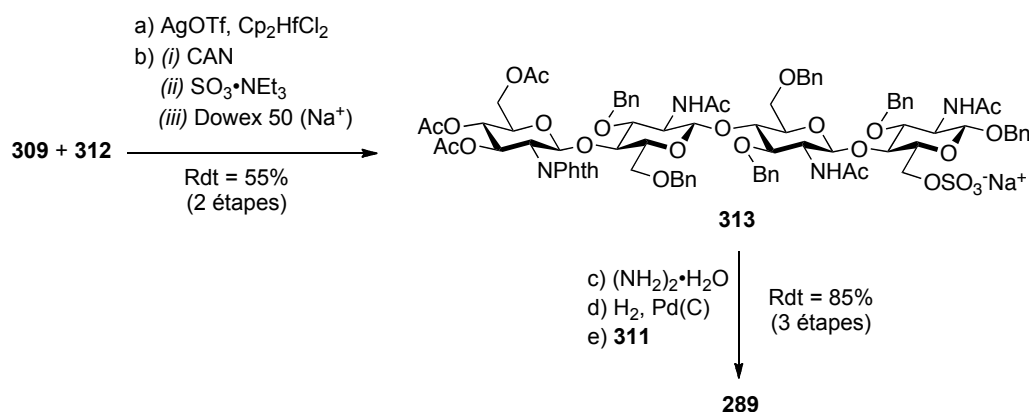
L'assemblage des unités du tétrasaccharide **312** a été réalisé en employant l'activation de trichloroacétimidates selon la séquence standard suivante. La synthèse du disaccharide **117** a déjà été discutée dans le chapitre précédent (page 59) (Schéma 144).



Conditions réactionnelles : a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (cat.), **312** (1,1 éq.), TM 3 Å, CH_2Cl_2 , -78°C ; b) (i) CAN, MeCN/ H_2O /PhMe (4:3:3), TA (ii) CCl_3CN , DBU, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 0°C ; c) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (cat.), TM 3 Å, CH_2Cl_2 , -78°C ; d) $(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /EtOH (1:11) ; e) Ac_2O , MeOH.

Schéma 144

L'introduction de l'unité réductrice a été réalisée avec la réaction de glycosylation entre le fluorure de glycosyle **309** et l'accepteur **312**. L'alcool primaire de l'unité réductrice a été différencié par l'utilisation d'un groupement protecteur MP lors de cette synthèse. Le groupement sulfate a été introduit après sa déprotection par le CAN en présence d'eau (Schéma 145).



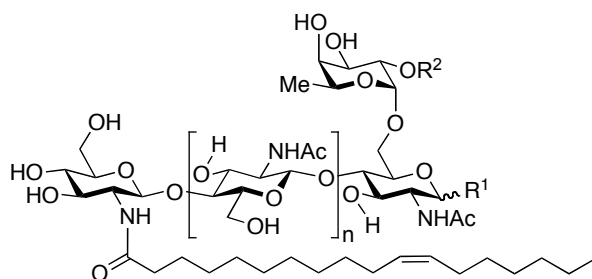
Conditions réactionnelles : a) AgOTf/Cp₂HfCl₂ (2:1), **309** (3 éq.), (CH₂Cl)₂ ; b) (i) CAN, MeCN/H₂O (3:1) (ii) SO₃·NEt₃, DMF, 50°C (iii) Dowex[®] 50 (Na⁺), MeOH/H₂O (8:1) ; c) (NH₂)₂·H₂O/EtOH (1:11) ; e) H₂, Pd(C), MeOH/H₂O (4:1) ; **311**, MeOH/H₂O (4:1).

Schéma 145

L'hydrazinolyse du groupement phtalimido de l'unité réductrice a révélé une parfaite stabilité du groupement sulfate dans ces conditions relativement sévères. Enfin, après hydrogénolyse des six groupements benzyles présents sur le tétrasaccharide, l'amine libre a été couplée avec l'ester succinique **311** avec un excellent rendement de 97 %. Le facteur [NodSm-IV (C16:2, S)] **289** a été obtenu avec un très bon rendement global de 21,6 %.

Les auteurs ont ensuite publié la synthèse de facteurs Nod de la famille [NodBj-IV] (**314** et **315**) et [NodBj-V] **293** selon la même stratégie de synthèse (Schéma 146).²⁰⁹

²⁰⁹ (a) Ikeshita, S.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Glycoconjugate J.* **1994**, *11*, 257-261 ; (b) Ikeshita, S.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1995**, *266*, C1-C6.



314 : $n = 2$, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{Me}$ [NodBj-IV (C18:1, MeFuc)]

315 : $n = 2$, $R^1 = \text{glycérol}$, $R^2 = \text{H}$ [NodBj-IV (C18:1, Fuc, Gro)]

293 : $n = 3$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$ [NodBj-V (C18:1, MeFuc)]

Schéma 146

La division développement de l'entreprise américaine Du Pont de Nemours a breveté une approche similaire pour la synthèse sur grande échelle de LCOs (≈ 450 mg).²¹⁰

•Synthèse de Y.-Z. Hui

Le groupe de Hui a aussi choisi le facteur [NodSm-IV (C16:2, S)] **289** comme cible synthétique. Cet exemple d'assemblage d'oligosaccharide est dit par blocs où la dernière glycosylation a été effectuée à partir des deux disaccharides **316** et **317**. L'atome d'azote de l'unité non réductrice a été différencié par l'emploi du substituant azido précurseur de la fonctionnalité azotée finale (Schéma 147).

²¹⁰ Sabesan, S, WO Patent Appl. No. WO2007/117500, **2007**; US Patent Appl No. US2009/0292115, **2009**.

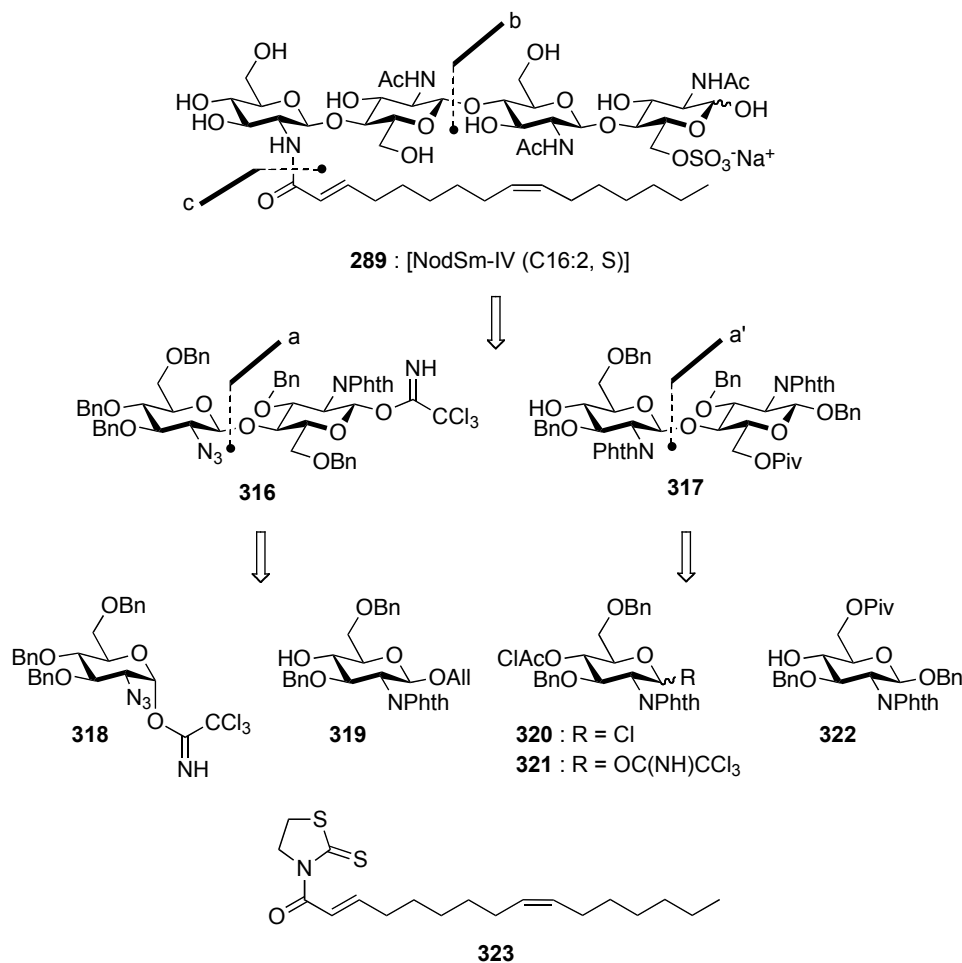
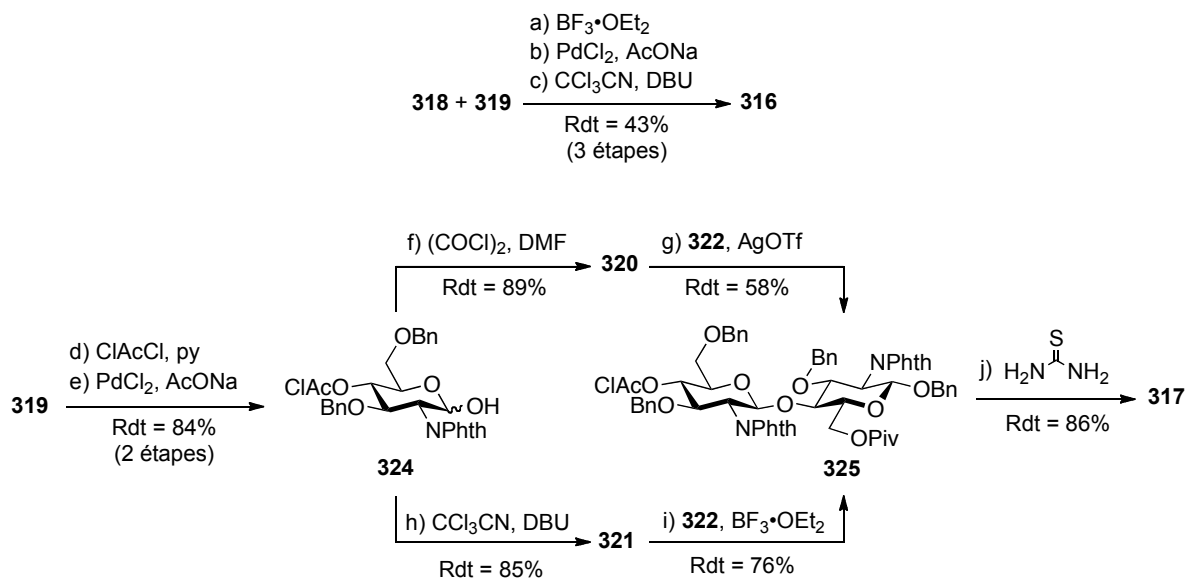


Schéma 147

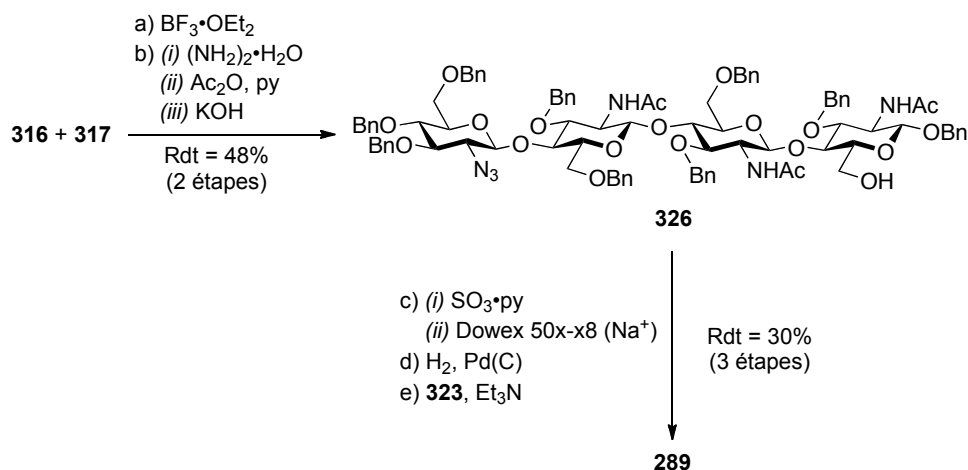
Les deux unités **318** et **319** ont été assemblées en s'appuyant sur les conditions de glycosylation 1,2-*trans* développées lors de la synthèse de ce facteur Nod **289** par l'équipe de Beau. Le groupement protecteur anomérique a été déprotégé *via* la formation d'un complexe π -allylique du palladium. Le donneur **316** a été obtenu après réaction avec le trichloroacétonitrile dans les conditions standard de cette réaction. L'hémiacétal **324** a été synthétisé à partir de l'accepteur **319** après protection de la fonction alcool de la position 4 et déprotection du groupement allylique anomérique. Les donneurs **320** et **321** ont été tous les deux obtenus à partir de cet intermédiaire. La réaction de glycosylation basée sur l'activation du chlorure de glycosyle **320** mis en présence de l'accepteur **322** s'est avérée être moins efficace que l'emploi du trichloroacétimidate **321**. Le groupement chloroacétyle a pu être saponifié en présence de thiourée orthogonalement aux groupements phtalimidos et pivalate afin de conduire au disaccharide **317** (Schéma 148).



Conditions réactionnelles : a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TM 4Å, CH_2Cl_2 , 2 h, -20°C ; b) PdCl_2 , AcONa , AcOH (95% dans H_2O), 3 h, 50°C ; c) CCl_3CN , DBU , CH_2Cl_2 , 1 h, 20°C ; d) ClAcCl , pyridine, 30 min, 0°C ; e) PdCl_2 , AcONa , AcOH (95% dans H_2O), 1 h, 70°C ; f) chlorure d'oxalyle, DMF (cat.), CH_2Cl_2 , 1 h, 5°C ; g) **322**, AgOTf , TM 4Å, CH_2Cl_2 , 10 h, -10°C ; h) CCl_3CN , DBU , CH_2Cl_2 , 2 h, 20°C ; i) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TM 4Å, CH_2Cl_2 , 2,5 h, -25°C ; j) thiourée, pyridine/ EtOH (6:1), 1,5 h, 70°C .

Schéma 148

Les deux disaccharides **316** et **317** une fois assemblés, les groupements acétamidos du tétrasaccharide obtenu ont été installés après restitution des fonctions amines et acétylation. Le seul ester présent sur la molécule a été saponifié afin de permettre l'introduction du groupement sulfate sur l'unité réductrice. Les dernières étapes de la synthèse du facteur [NodSm-IV (C18:1, S)] **289** conduisent au précurseur chitoooligosaccharide déjà mentionné dans les deux exemples précédents, acylé sélectivement par la chaîne grasse de la thiazolidinethione **323** (Schéma 149).



Conditions réactionnelles : a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TM 4Å, CH_2Cl_2 , 3 h, -15°C ; b) (i) $(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, 16 h, 95°C (ii) Ac_2O , py, 6 h, 20°C (iii) KOH, MeOH/THF (1:1), 5 h, 20°C ; c) (i) $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$, DMF, 6 h, 50°C (ii) Dowex[®] 50w-x8 (Na^+), MeOH ; d) H_2 , Pd(C) (10 %), EtOH/THF/ H_2O , 24 h, 25°C ; e) **323**, Et_3N (cat.), EtOH, 3 jours, 45°C .

Schéma 149

• Synthèse du facteur [NodRf-III (C18:1, MeFuc)] par B. Fraser-Reid

Le facteur Nod **327** synthétisé par l'équipe de Fraser-Reid ne comporte que 3 unités *N*-acétyl-D-glucosamine comparativement aux exemples précédemment décrits. L'assemblage final a aussi été réalisé par blocs à partir des disaccharides **329** et **330**. La méthode de glycosylation plus particulière employée dans cet exemple a été développée par ce laboratoire.²¹¹ Elle consiste en l'activation de *n*-pentényles avec des promoteurs similaires à ceux utilisés sur les donneurs thioglycosides. La β -stéréosélectivité a été dirigée de façon classique par des groupements de type phtalimido. Le groupement tétrachlorophtalimido (NTCP), orthogonal des autres groupements phtalimidos, a été introduit sur l'unité non réductrice afin de différencier la fonction azotée (Schéma 150).

²¹¹ Debenham, J. S.; Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4591-4600.

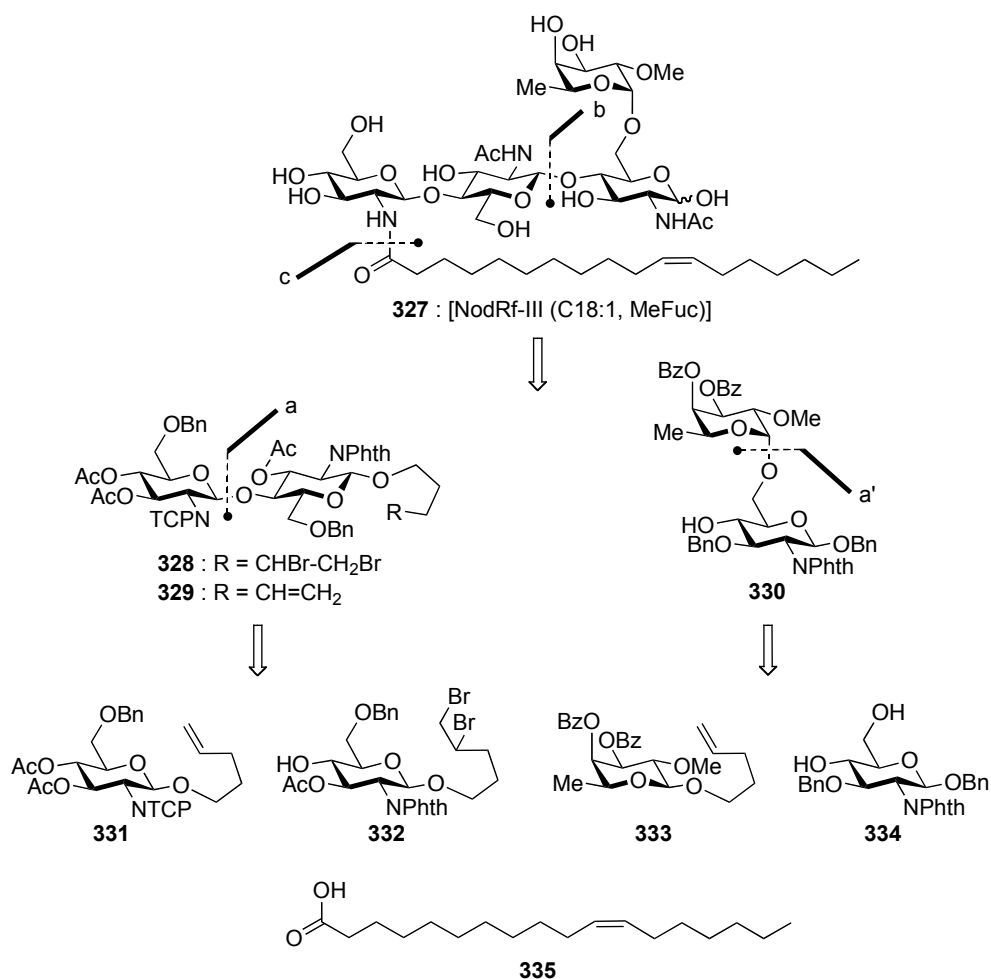
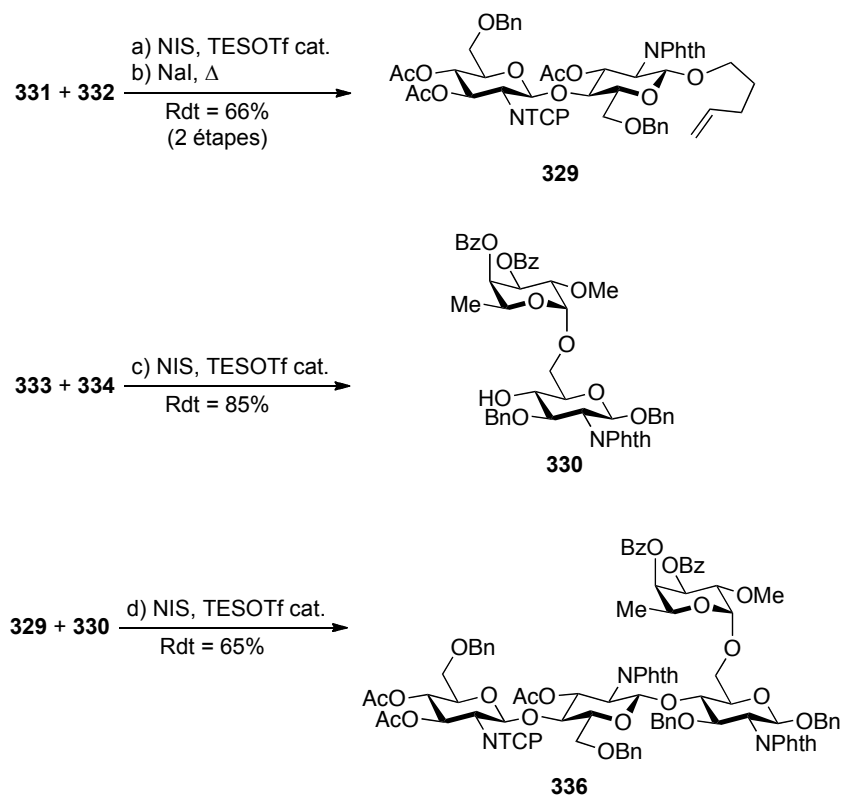


Schéma 150

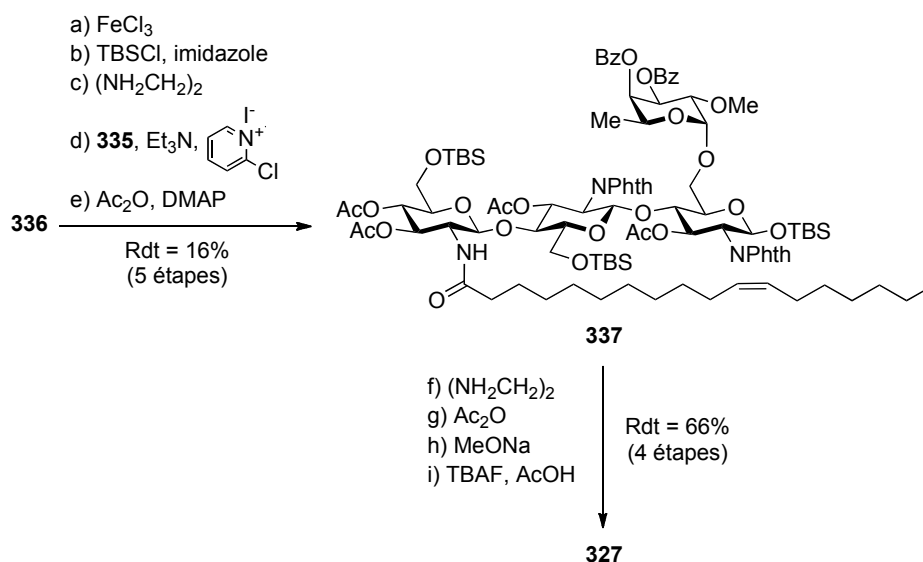
Les disaccharides **328** et **330** ont été synthétisés grâce à l'activation des groupements *n*-pentényles présents sur le centre anomérique. L' α -stéréosélectivité obtenue lors de la réaction entre le donneur fucose **333** et le diol **334** proviendrait d'un effet de solvant et de la présence des groupements benzoates. La régiosélectivité observée n'a été possible qu'avec l'utilisation d'une quantité stœchiométrique du donneur **333**. Le groupement activable du donneur **329** a simplement été installé après élimination des atomes de brome de la chaîne carbonée en position anomérique du disaccharide **328**. Le tétrasaccharide **336** a été obtenu après activation du donneur **329** mis en présence de l'accepteur **330** (Schéma 151).



Conditions réactionnelles : a) NIS (1,82 éq.), TESOTf (0,5 éq.), accepteur **332** (1,3 éq.), CH₂Cl₂, 16 min, -20°C ; b) NaI (15 éq.), méthyléthylcétone, 13 h, 80°C ; c) NIS (1,5 éq.), TESOTf (0,33 éq.), Et₂O/CH₂Cl₂ (5:1), 25 min, 0°C ; d) NIS (1,3 éq.), TESOTf (0,35 éq.), donneur **329** (1,3 éq.), CH₂Cl₂, 22 min, 0°C.

Schéma 151

Les groupements benzyles ont été déprotégés par le chlorure de fer (III) avant l'introduction de la chaîne grasse sur la molécule. En effet, une voie de synthèse plus courte avait été initialement envisagée pour la réalisation du facteur Nod **327** s'appuyant sur une déprotection tardive de ces groupements en présence des insaturations du substituant acyle. Cette méthode qui s'était révélée compatible avec le motif *n*-pentényle ne l'a pas été avec les doubles liaisons présentes sur la molécule finale. Afin d'éviter des réactions de dégradation, le centre anomérique a été protégé par un groupement silylé car il est introduit dans des conditions non basiques et il est stable lors des étapes de déprotection des groupements phtalimidos. Le groupement TCP a été déprotégé sélectivement par un faible excès d'éthylènediamine, puis la fonction amine libre obtenue a été mise à réagir avec l'acide gras **335** en utilisant l'agent de couplage employé lors de la synthèse des facteurs [NodSm-IV] par le groupe de Nicolaou. Le mélange réactionnel a été per-*O*-acétylé afin de faciliter la purification du tétrasaccharide **337** (Schéma 152).



Conditions réactionnelles : a) FeCl₃ (16 éq.), CH₂Cl₂, 2 h 20 min, 0°C ; b) TBSCl (15 éq.), imidazole (11 éq.), DMF, 12 h, 0°C à TA ; c) (NH₂CH₂)₂ (2,1 éq.), MeCN/THF (3:1), 10 h, 60°C ; d) **335** (4,8 éq.), Et₃N (10 éq.), iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium (4,8 éq.), MeCN, 2,5 h, 40°C ; e) Ac₂O (25 éq.), Et₃N (3 éq.), DMAP (3 éq.), CH₂Cl₂, 12 h, TA ; f) (NH₂CH₂)₂ (917 éq.), EtOH/MeOH (2:1), 34 h, 90°C ; g) Ac₂O (25 éq.), Et₃N (25 éq.), CH₂Cl₂, 45 min, TA ; h) MeONa (34 éq.), MeOH, 2 h, TA ; i) TBAF (111 éq.), AcOH (excès), THF/MeOH (3:1), 6 h, 0°C à TA.

Schéma 152

Les groupements phtalimidos et esters ont été aminolysés avec un excès très important du réactif employé. Les fonctions alcools et amines ont ensuite été peracétylées. Après saponification des esters présents sur les fonctions alcools secondaires, l'intermédiaire silylé a été mis en réaction avec une solution de TBAF tamponnée par de l'acide acétique afin d'éviter toutes réactions parasites du centre anomérique en milieu basique comme le réarrangement de Lobry de Bruyn-Alberta van Ekenstein.²¹² Cette synthèse illustre parfaitement l'importance de l'introduction de la chaîne grasse lors de la dernière étape de la synthèse d'un LCO lorsque des groupements protecteurs de type benzyle sont employés. Dans cet exemple, les auteurs ont été contraints d'utiliser des groupements protecteurs non initialement prévus dans leur schéma rétrosynthétique comme des acétyles pour faciliter la purification du LCO encore protégé ou encore des groupements silylés.

²¹² Lobry de Bruyn, C. A.; Alberda van Ekenstein, W. *Ber.* **1895**, 28, 3078–3082.

- Synthèses d'analogues des facteurs Nod de *Rhizobium* sp. NGR 234 par V. I. Torgov et V. N. Shibaev

L'équipe de Torgov et Shibaev s'est intéressée à la synthèse d'analogues de facteurs Nod²¹³ produits par la bactérie *Rhizobium* sp. NGR 234, microorganisme capable d'entrer en symbiose avec plus de cent espèces de légumineuses.²¹⁴ La synthèse décrite par ce groupe a aussi été effectuée par un assemblage final de deux blocs. L'activation de thioglycosides a été exploitée pour la formation de trois liaisons glycosidiques lors de cette synthèse. L'atome d'azote a été différencié par l'utilisation du précurseur azido **318** identique à celui employé par le groupe de Hui lors de la synthèse du facteur [NodSm-IV (C18:1, S)] **289** (Schéma 153).

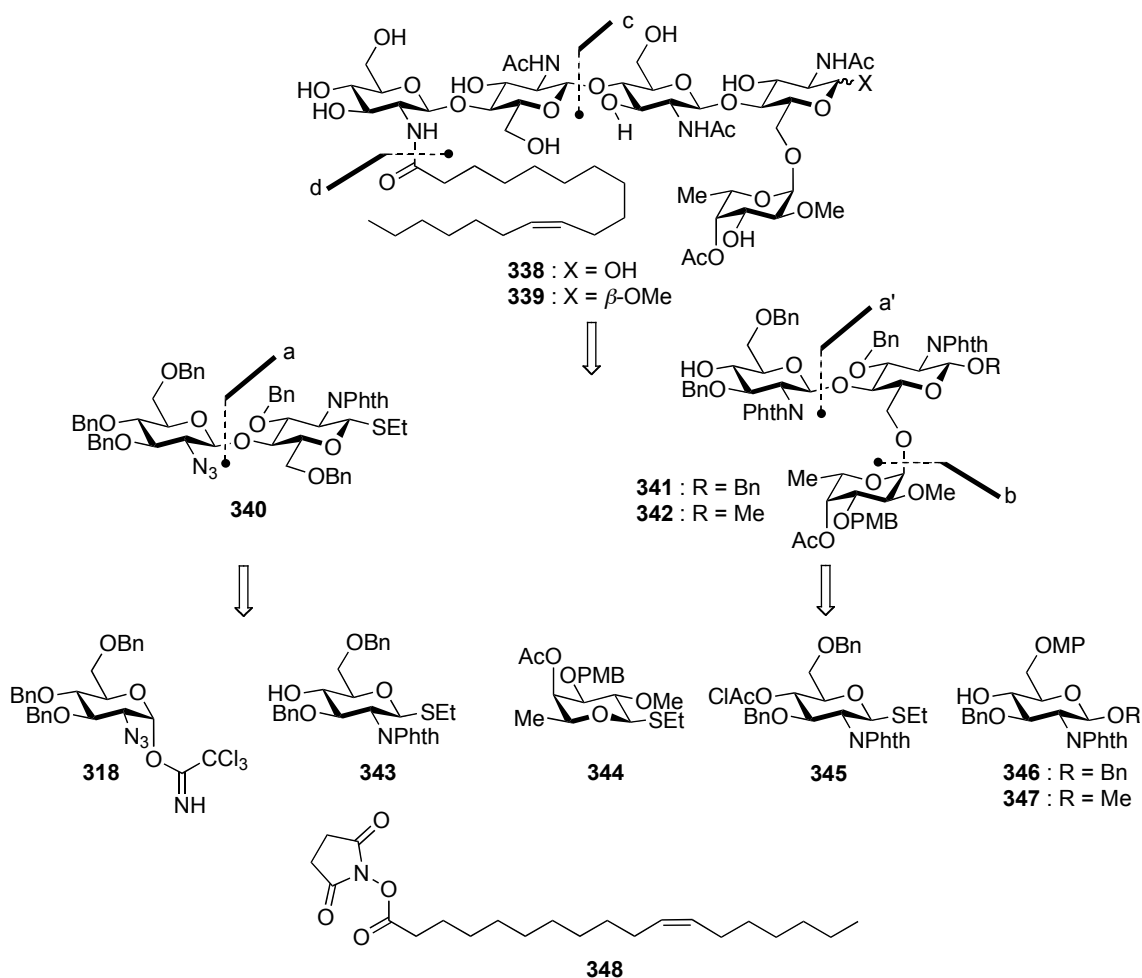
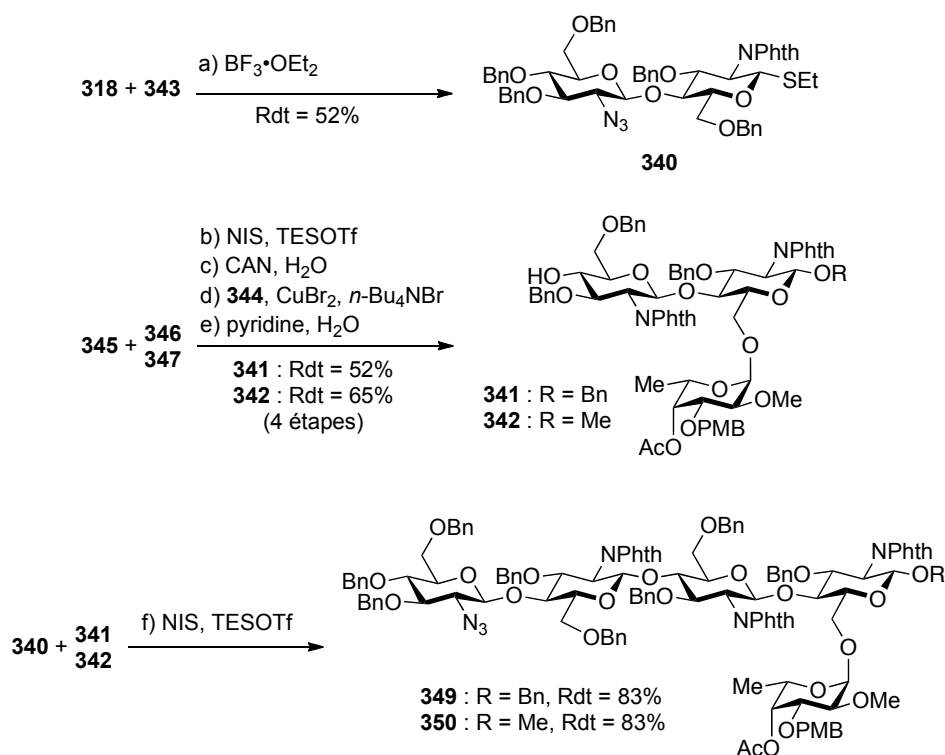


Schéma 153

²¹³ Sedinkin, S. L.; Zinin, A. I.; Malysheva, N. N.; Shashkov, A. S.; Torgov, V. I.; Shibaev, V. N. *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 10-13.

²¹⁴ Perret, X.; Staehelin, C.; Broughton, W. J. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2000**, *64*, 180-201.

Le disaccharide **340** a été obtenu dans les conditions réactionnelles favorisant une approche de type S_N2 de l'accepteur **343**. Le rendement moyen obtenu lors de cette glycosylation est la conséquence du transfert du motif aglycone très nucléophile sur le donneur **318**. La stéréochimie de la liaison glycosidique formée entre le donneur **345** et l'accepteur **346** (ou **347**) a encore une fois été assurée par la présence du groupement phtalimido. La fonction alcool primaire de l'unité réductrice a été déprotégée avant l'assemblage final afin de permettre l'introduction du groupement α -L-fucosyle. Le trisaccharide **341** (ou **342**) a été obtenu après déprotection sélective du groupement chloroacétyle par un chauffage dans la pyridine. Enfin, le rendement obtenu lors de la dernière réaction de glycosylation entre le donneur **340** et l'accepteur **341** (ou **342**) illustre parfaitement l'intérêt synthétique du motif thio comme groupement activable (Schéma 154).

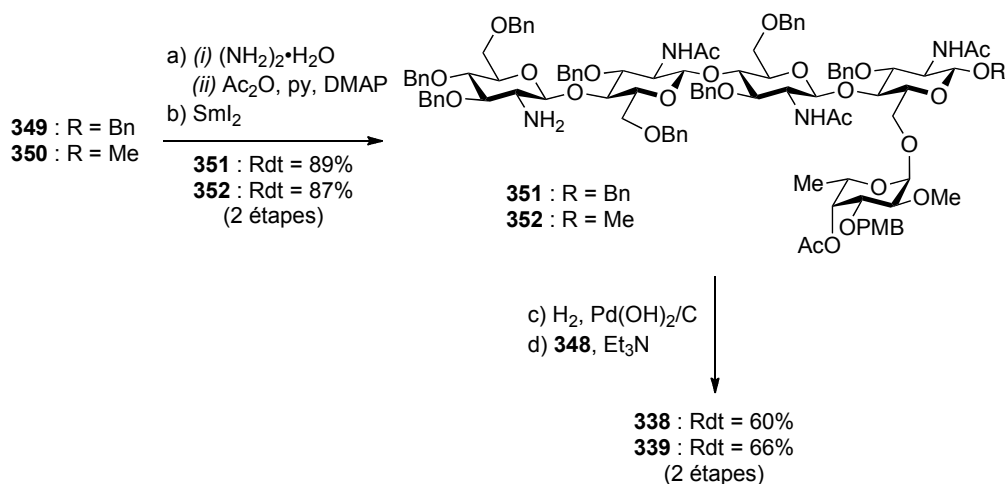


Conditions réactionnelles : a) $BF_3 \cdot OEt_2$ (15 mol%), donneur **318** (1,5 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 5 h, -45°C ; b) NIS (1,5 éq.), TESOTf (13 mol%), donneur **345** (1,3 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 15 min, -20°C ; c) CAN (4 éq.), MeCN/H₂O (9:1), 15 min, 0°C ; d) **344**, accepteur (1,3 éq.), CuBr₂ (2 éq.), *n*-Bu₄NBr (2 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂/DMF (5:1), 72 h, TA ; e) pyridine/H₂O (4:1), 16 h, 80°C ; f) NIS (1,5 éq.), TESOTf (13 mol%), donneur **340** (1,3 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 15 min, -20°C.

Schéma 154

Les groupements phtalimidos du pentasaccharide **349** (ou **350**) ont été convertis en groupements acétamidos dans des conditions classiques. La fonction azido de l'unité non

réductrice a été réduite quantitativement par l'iodure de samarium (II) en présence d'eau dégazée. L'hydrogénolyse des groupements benzyles a été effectuée en milieu acide afin d'accélérer ce processus. En effet, l'absence du groupement sulfate, présent lors des autres synthèses, a autorisé dans ce cas l'emploi de ces conditions réactionnelles. La chaîne lipidique a été introduite lors de la dernière étape par réaction entre la fonction amine libre et l'ester succinique **348** en milieu basique (Schéma 155).



Conditions réactionnelles : a) (i) $(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (excès), PrOH , 8 h, 100°C (ii) Ac_2O , pyridine, DMAP (cat.), 40 h, TA ; b) Sml_2 (3,5 éq.), H_2O , THF, 30 s, 0°C ; c) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10%), $\text{EtOH}/\text{AcOH}/\text{HCOOH}$ (20:2:1), 5 h, 36°C ; d) **348** (3 éq.), Et_3N , DMSO, 40 h, TA.

Schéma 155

Les éléments clés dans la réussite d'une synthèse d'un oligosaccharide sont parfaitement illustrés dans ces exemples. Les groupements protecteurs doivent être judicieusement choisis afin que toutes les étapes de déprotection soient réalisées dans l'ordre le plus performant. Les méthodes de glycosylation sélectionnées doivent être les plus efficaces compte tenu de la faible réactivité et de la complexité des nucléophiles mis en jeu. Parmi toutes les méthodes de glycosylation disponibles, les trois qui ont été retenus par ces laboratoires sont l'utilisation des fluorures et trichloroacétimidates de glycosyles ainsi que l'emploi des thioglycosides. Cette liaison chimique, si difficile à créer de manière synthétique, est formée dans un grand nombre d'organismes vivants sans difficulté grâce à l'action des enzymes. Ces systèmes ont attiré l'attention de nombreux scientifiques,²¹⁵ notamment grâce aux avancées en biotechnologie.

²¹⁵ Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465-4493.

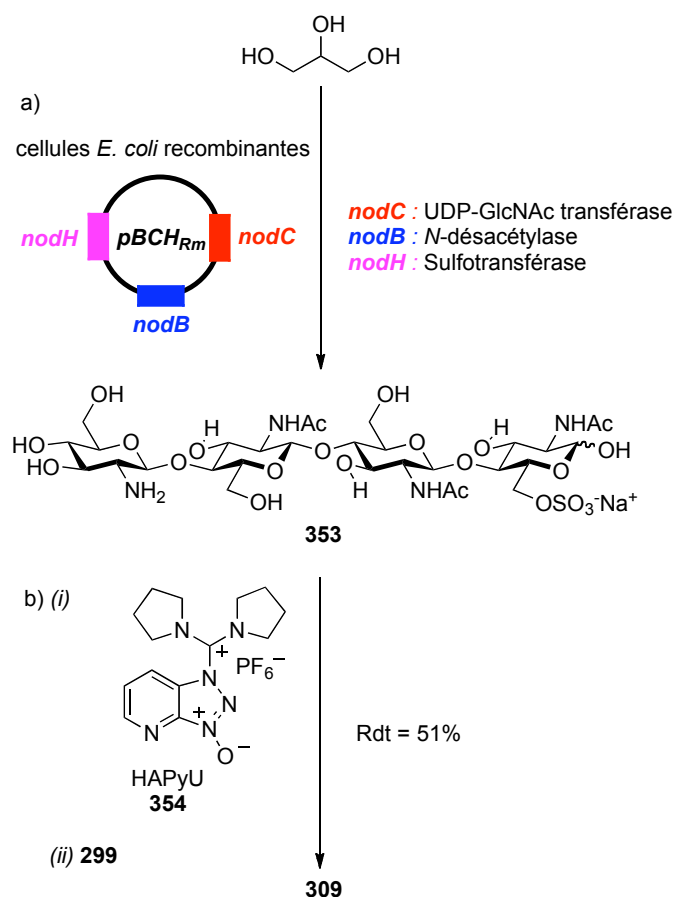
• Synthèse de facteurs Nod par génie biotechnologique

L'équipe de Samain et Driguez a développé l'accès à des chitooligosaccharides (COs) selon une approche biotechnologique. Les gènes *nodBC* codant les protéines impliquées dans la biosynthèse des facteurs Nod ont été introduits sur des souches de bactéries recombinantes *Escherichia coli*.²¹⁶ Par des techniques de clonage, il a été possible de construire le plasmide artificiel pBCH_{Rm} introduit ensuite au sein de ces organismes cultivés à haute densité cellulaire.²¹⁷ Ces "nano-réacteurs vivants" réalisent tout d'abord la synthèse et l'assemblage des unités GlcNAc des oligosaccharides recombinants à partir du glycérol comme source carbonée. Les bactéries *E. Coli* possèdent en effet l'arsenal enzymatique nécessaire à la régénération du nucléotide ose UDP-GlcNAc, substrat de départ de l'enzyme NodC. Une fois le fragment de chitine biosynthétisé, la fonction amine de l'unité non réductrice est désacétylée sélectivement (NodB) et le motif sulfate est introduit (NodH). Il est à noter que seul le transfert du gène *nodH* aux bactéries mutantes suffit pour autoriser l'introduction de cette fonction chimique sur les COs. En effet, le 3'-phosphoadénosine 5'-phosphosulfate (PAPS) synthétisé chez *Rhizobia* grâce à l'expression du gène *nodPQ* est naturellement produit chez *E. Coli* pour l'obtention de cystéine (gènes *cysCDN*). Plusieurs chaînes grasses ont été introduites sur les différents COs obtenus après extraction et purification des jus de culture de ces bactéries. La mise en place de la partie lipidique sur l'amine **353** a été réalisée dans des conditions chimiques de couplage peptidique en employant l'agent activant HAPyU **354** (Schéma 156).²¹⁸

²¹⁶ Samain, E. Drouillard, S.; Heyraud, A.; Driguez, H.; Geremia, R. A. *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 35-42.

²¹⁷ Samain, E.; Chazalet, V.; Geremia, R. A. *J. Biotechnol.* **1999**, *72*, 33-47.

²¹⁸ Rasmussen, M. O.; Hogg, B.; Bono, J.-J.; Samain, E.; Driguez, H. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1908-1910.



Conditions réactionnelles : a) glycérol (9 mL.h⁻¹) O₂ (20%), milieu LB, pH = 6,8, 34°C ; b) (i) (*i*-Pr)₂EtN, DMF, 5 min, TA (ii) 299, 45 min, TA (iii) 353, 4,5-6 h, TA.

Schéma 156

Cette méthode a été décrite comme permettant l'obtention du facteur [NodSm-IV (C16:2, S)] 289 en seulement deux étapes combinant une procédure biotechnologique et une étape chimique sans aucune manipulation de groupements protecteurs. Si l'on compare ce procédé aux synthèses chimiques classiques, les constats suivants peuvent être établis. Tout d'abord, l'approche biotechnologique permet l'obtention des COs désirés en un temps beaucoup plus court que lors des synthèses totales multi-étapes. Les molécules ciblées ont été obtenues en quantités bien plus importantes comparées à la culture des souches *Rhizobia* sauvages. Néanmoins, les COs sont produits en mélanges ce qui nécessite de nombreuses étapes de purification afin de séparer les différents constituants. Les rendements en produits isolés, même s'ils n'ont pas été mentionnés clairement, apparaissent comme étant comparables à ceux des synthèses totales les plus récentes. Il n'y a donc pas à ce jour une méthode parfaitement efficace pour la formation de ce type d'oligosaccharides. La synthèse organique possède cependant comme avantages de pouvoir fournir des informations lors d'études de relation

structure-activité grâce à l'obtention d'analogues. Si les méthodes modernes de glycosylation sont maîtrisées, elles devraient permettre d'accéder aux produits d'intérêt sur une échelle plus grande et de façon sélective.

L'évolution des synthèses chimiques des facteurs Nod s'est focalisée sur les aspects les plus importants que sont les méthodes de glycosylation employées pour l'élaboration de la partie oligosaccharide, le choix des groupements protecteurs et enfin les réactifs utilisés pour l'introduction de la chaîne grasse.

I.A.4. Application en agriculture

L'approvisionnement en azote est un des principaux facteurs limitants de la production végétale. Pour mener à bien leur culture, les agriculteurs ont eu recours depuis de nombreuses années aux engrais enrichis en cet élément, dont la consommation mondiale ne cesse de croître. Cependant, si l'azote est présent dans l'atmosphère en quantité quasiment illimitée, sa réduction en ammoniac, puis son transport et son épandage, ont un coût énergétique très élevé, sans parler de la pollution engendrée par l'utilisation de telles substances. En effet, l'application en excès d'engrais azotés, pratiquée en agriculture intensive, génère un surplus non consommé par les végétaux qui est rejeté dans le sol. Ces nitrates sont alors drainés par les eaux de pluie, de ruissellement et d'infiltration et contaminent ainsi cours d'eau, lacs, rivières et nappes phréatiques. Les conséquences sont multiples : un risque pour la santé humaine considérable, l'asphyxie des écosystèmes aquatiques résultants de la prolifération d'algues selon un phénomène d'eutrophisation (déséquilibre d'un écosystème dû à un excès de nutriments, qui se traduit par une croissance excessive des algues et une diminution de l'oxygène dissous).

L'exploitation et le développement des voies biologiques de la fixation de l'azote moléculaire représentent donc un enjeu considérable, tant sur le plan agronomique que sur le plan écologique. C'est pourquoi dès la fin du XIX^e siècle, les bactéries symbiotiques ont été utilisées en agriculture : elles ont été commercialisées et utilisées à grande échelle aux États-Unis sur des plantes fourragères comme la luzerne et le trèfle. Mais c'est avec le développement de la culture du soja que le marché des *Rhizobia* a réellement pris son essor. La bactérie *Bradyrhizobium japonicum* associée à cette légumineuse est originaire d'Extrême Orient et n'est pas naturellement présente sur les continents européens et américains. Son introduction dans les parcelles de soja sur ces terres non endémiques sous forme d'inocula a donc permis la mise en place du phénomène de nodulation, favorisant la nutrition du végétal

en azote, et d'améliorer ainsi considérablement les cultures de soja (accélération de la croissance des plantes, hausse des rendements, diminution de l'apport en engrais azotés...).²¹⁹

Le marché de cette bactérie a été estimé à 10 millions de dollars en 1993.

Les facteurs Nod seuls (en l'absence de *Rhizobia*) sont actifs sur les racines de la plante-hôte à de très faibles concentrations (du pico- au nano-molaire) et peuvent induire la plupart des réponses caractéristiques des bactéries elles-mêmes.^{195,220} Des études réalisées par le CNRS en collaboration avec l'INRA et la société Nitragin ont montré que des inoculums de *Rhizobia* enrichis en facteurs Nod augmentaient de manière significative le taux de nodulation, la croissance des plantes et les rendements des cultures de légumineuses. Ces produits sont actuellement utilisés sur plus de 2 millions d'hectares et permettraient un gain de rendement de l'ordre de 11 %, avec seulement 0,1 mg de facteurs Nod utilisés par hectare de culture. Leur commercialisation s'est principalement développée aux États-Unis, où les légumineuses sont largement utilisées. L'effet important de ces signaux chimiques sur la croissance des plantes n'est pas seulement lié à la création des nodosités, mais serait aussi la conséquence de la formation de mycorhizes et le développement du système racinaire.²²¹

I.B. La symbiose mycorhizienne

I.B.1. Présentation

L'origine étymologique du terme "mycorhize" provient du préfixe "myco-" (du grec *mykes* : champignon) et du suffixe "-rhize" (du grec *rhiza* : racine). Il désigne l'association symbiotique entre un "champignon" et les racines d'une plante. On appelle "champignon" un organisme vivant dans le sol constitué d'une spore et de fins filaments (les hyphes) formant un réseau souvent très étendu appelé mycélium. Ce que l'on nomme habituellement "champignon" dans le langage courant n'est en fait que la fructification temporaire et visible du mycélium : le "sporophore" (autrefois appelé "carpophore").

Les premières études scientifiques liées à la découverte de la symbiose mycorhizienne ont été réalisées en 1885 par Frank²²². La naissance de ce phénomène biologique est très ancienne, son âge a été estimé à plus de 400 millions d'années grâce à des études moléculaires²²³

²¹⁹ Hume, D. J.; Blair, D. H. *Can. J. Microbiol.* **1992**, *38*, 588-593.

²²⁰ (a) Schultze, M.; Kondorosi, A. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1996**, *6*, 631-638 ; (b)

²²¹ Olah, B.; Briere, C.; Becard, G.; Denarie, J.; Gough, C. *Plant J.* **2005**, *44*, 195-207.

²²² Frank, A. B. *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* **1885**, *3*, 128-145.

²²³ Simon, L.; Bousquet, J.; Lévesque, R. C.; Lalonde, M. *Nature* **1993**, *363*, 67-69.

réalisées par séquençage d'ADN. L'analyse de données fossiles²²⁴ a aussi permis de dater la symbiose mycorhizienne. Il semblerait même que les champignons mycorhiziens aient contribué à la colonisation terrestre par les plantes.²²⁵ Contrairement à la nodulation, la symbiose mycorhizienne est essentiellement non-spécifique : un champignon a la capacité de coloniser plusieurs espèces de plantes, tandis qu'une plante-hôte peut interagir avec plusieurs espèces fongiques.²²⁶ Dans cette association symbiotique, où la plante-hôte est connectée à un réseau d'hyphes de champignons, le végétal fournit des substances organiques au symbiote fongique (tels que les sucres formés lors de la photosynthèse) et ce dernier lui apporte en échange de l'eau et des sels minéraux.²²⁶

I.B.2. Les effets bénéfiques de la mycorhization

Un des principaux avantages de la mycorhization est d'améliorer la nutrition minérale de la plante-hôte. En effet, le champignon permet au végétal d'acquérir des nutriments présents dans le sol, principalement du phosphore, mais aussi de l'azote, du potassium, du zinc, du cuivre et du soufre, qui sont généralement peu ou non assimilables directement par la plante. Les hyphes peuvent s'étendre très loin de la plante-hôte (1000 m de filaments mycéliens pour 1 m de racine) ce qui permet d'explorer une surface de sol plus grande que celle couverte par les racines et de transporter les éléments minéraux vers l'intérieur de celles-ci. De plus, certaines substances organiques sont dégradées par le champignon, la plante étant incapable de décomposer des molécules naturelles trop complexes (Schéma 157).²²⁷

²²⁴ (a) Remy, W.; Taylor, T. N.; Hass, H.; Kerp, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11841-11843; (b) Redecker, D.; Kodner, R.; Graham, L. E. *Science* **2000**, *289*, 1920-1921.

²²⁵ (a) Pirozynski, K. A.; Malloch, D.W. *Biosystems* **1975**, *6*, 153-164; (b) Redecker, D.; Morton, J. B.; Bruns, T. D. *Mol. Phylogenet. Evol.* **2000**, *14*, 276-284; (c) Blackwell, M. *Science*, **2000**, *289*, 1884-1885; (d) Heckman, D. S.; Geiser, D. M.; Eidell, B. R.; Stauffer, R. L.; Kardos, N. L.; Hedges, S. B. *Science* **2001**, *293*, 1129-1133.

²²⁶ (a) Harley, J. L.; Smith, S. E. *Mycorrhizal Symbiosis*, Academic Press Inc.; London and New-York; **1983**, 483; (b) Smith, S. E.; Read, D. J. *Mycorrhizal Symbiosis*, 2nd edn, Academic Press Inc.; San Diego; **1997**; (c) Smith, S. E.; Read, D. J. *Mycorrhizal Symbiosis*, 3rd edn, Academic Press Inc.; **2008**.

²²⁷ (a) Karandashov, V.; Bucher, M. *Trends Plant Sci.* **2005**, *10*, 22-29; (b) Bucher, M. *New Phytol.* **2007**, *173*, 11-26 (c) Hodge, A.; Campbell, C. D.; Fitter, A. H. *Nature* **2001**, *413*, 297-299.

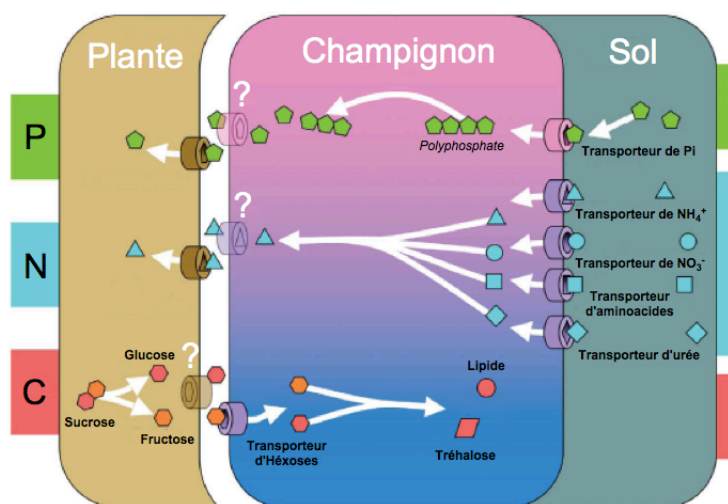


Schéma 157²²⁸

Outre son apport nutritionnel, la symbiose mycorhizienne améliore l'alimentation en eau de la plante-hôte, toujours grâce à ce vaste réseau d'hyphes qui augmente la surface d'absorption des racines, et favorise ainsi l'adaptation du végétal aux conditions de sécheresse.^{229,230}

Cette association symbiotique augmente aussi, en général, la tolérance de la plante au froid ainsi qu'au stress salin.²²⁹ De plus, elle lui confère une meilleure résistance à certains polluants métalliques (zinc, chrome, nickel...), lui permettant ainsi de coloniser des sols contaminés, car les filaments mycéliens absorbent et piègent ces composés.²³¹ Ces filaments permettent également d'améliorer la qualité du sol en retenant les agrégats et en stabilisant sa structure.²³²

De nombreuses études ont révélé l'effet protecteur des champignons mycorhiziens contre les agents pathogènes du sol (champignons et plantes parasites, bactéries, oomycètes, nématodes).^{233,234,235} La résistance des plantes vis-à-vis de ces agents biologiques varie selon les espèces fongiques, la nature du pathogène et les conditions environnementales.²³⁶

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer l'action protectrice de la symbiose. Tout d'abord, l'association entre le champignon et le végétal induit des changements

²²⁸ Bonfante, P.; Genre, A. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 48.

²²⁹ Aroca, R.; Porcel, R.; Ruiz-Lozano, J. M. *New Phytol.* **2007**, *173*, 808-816.

²³⁰ Augé, R. M. *Mycorrhiza* **2001**, *11*, 3-42.

²³¹ Hartley, J.; Cairney, W. G.; Meharg, A. A. *Plant Soil* **1997**, *189*, 303-319.

²³² Andrade, G.; Mihara, K. L.; Linderman, R. G.; Bethlenfalvay, G. J. *Plant Soil* **1998**, *202*, 89-96.

²³³ Whipps, J. M. *Can. J. Bot.* **2004**, *82*, 1198-1227.

²³⁴ Li, H.-Y.; Yang, G.-D.; Shu, H.-R.; Yang, Y.-T.; Ye, B.-X.; Nishida, I.; Zheng, C.-C. *Plant Cell Physiol.* **2006**, *47*, 154-163.

²³⁵ Pozo, M. J.; Azcón-Aguilar, C. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2007**, *10*, 393-398.

²³⁶ Azcón-Aguilar, C.; Barea, J. M. *Mycorrhiza* **1996**, *6*, 457-464.

morphologiques et anatomiques de la racine, comme la formation du manteau fongique, qui crée une barrière protectrice contre les attaques de micro-organismes pathogènes. L'amélioration de la nutrition des plantes contribue également à l'augmentation de leur résistance. Le champignon consomme des substrats carbonés produits par le végétal qui ne sont alors plus disponibles pour les autres organismes du sol. Le développement des agents pathogènes est alors limité, d'autant plus que l'on observe une compétition pour l'accès aux sites d'infection/colonisation sur les racines. Enfin, la sécrétion par le champignon de molécules antibiotiques (mycorrhizin A **355**, chloromycorrhizin A **356**, Figure 12)²³⁷ et l'activation de mécanismes de défense chez le végétal, suite à l'association symbiotique, permettent également de protéger la plante-hôte.²³⁸

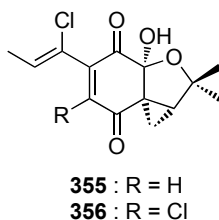


Figure 12

La symbiose mycorrhizienne, dont bénéficie la grande majorité des plantes agricoles ou forestières terrestres, permet d'améliorer la nutrition minérale de la plante, son alimentation en eau et sa tolérance à certains facteurs tels que les stress biotiques (attaques pathogènes) et abiotiques (sécheresse, froid, salinité), favorisant ainsi sa croissance.

La mycorrhization représente donc un intérêt agrobiologique et écologique majeur puisqu'elle favorise la croissance du végétal dans un environnement peu fertile et pauvre en eau. Sa maîtrise permettrait à terme de développer l'agriculture sur des sols arides et serait également significative dans la lutte actuelle contre la pollution.

²³⁷ Trofast, J.; Wickberg, B. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 875-879.

²³⁸ Liu, J.; Maldonado-Mendoza, I.; Lopez-Meyer, M.; Cheung, F.; Town, C. D.; Harrison, M. J. *Plant J.* **2007**, *50*, 529-544.

I.B.3. Applications de la mycorhization dans l'agriculture

Naturellement présentes dans la plupart des sols, les mycorhizes se font plus rares dans les terrains intensivement cultivés, soumis à une préparation agricole désinfectante (avec notamment l'utilisation de fongicides), ou dans les terrains n'ayant pas porté de végétation depuis longtemps. Or nous avons vu précédemment que ces mycorhizes étaient indispensables à une bonne croissance de la plante. De plus, les végétaux puisent dans le sol les éléments minéraux indispensables à leur développement (azote, phosphore, calcium...). Après la récolte des plantes cultivées en champ, ces éléments doivent donc être restitués au sol pour en conserver la fertilité. Dans le système d'agriculture intensive, l'apport d'éléments minéraux se fait surtout sous la forme d'engrais chimiques, parfois appliqués en excès. Or, cette pratique est la source de nuisances pour la santé humaine et l'environnement (pollution des nappes phréatiques, phénomène d'eutrophisation...).

Le recours à la "mycorhization contrôlée" semble être une solution efficace à tous ces problèmes. Des souches fongiques particulièrement performantes ont été sélectionnées, cultivées et introduites dans les systèmes culturels agricoles ou forestiers, sous forme de propagules (spores et mycélium). Du fait de leur caractère de symbiote obligatoire, les champignons mycorhiziens ne peuvent survivre et proliférer sans la présence d'une plante-hôte. Leurs cultures ont donc été généralement maintenues sur des racines de végétaux, dans un substrat désinfecté ainsi que dans des systèmes de culture hors-sol.²³⁹

La mycorhization contrôlée a déjà fait ses premiers pas à l'échelle commerciale en Amérique du Nord et en France. En effet, des résultats spectaculaires ont été obtenus avec le pommier, l'oranger, le citronnier et le frêne (ectomycorhization).

I.B.4. Les principaux types de mycorhizes

I.B.4.a. Les ectomycorhizes

Ce type de mycorhizes est à l'origine de la formation du sporophore. Elles sont observées sur environ 3 à 5 % des espèces végétales, parmi les Gymnospermes (comme les Pinacées et les Taxacées) et les Angiospermes (Bétulacées, Fagacées, Salicacées...). Ces espèces ligneuses sont dominantes dans les forêts humides des régions boréales, tempérées et

²³⁹ Jarstfer, A. G.; Sylvia, D. M. *Soil microbial ecology : applications in agricultural and environmental management*, Ed. B. Metting, Marcel Dekker, Inc.; New-York; **1992**, 349-377.

montagneuses.^{226,240} L'ectomycorhize ne se forme donc qu'avec des arbres forestiers et principalement avec les résineux (pin, sapin...). Les champignons ectomycorhiziens appartiennent à l'embranchement des Ascomycètes et des Basidiomycètes. Ces espèces sont apparues il y a au moins 50 millions d'années.²⁴¹ Environ 5500 espèces connues de champignons sont capables de former ce type de mycorhizes.²⁴² Ainsi, plusieurs champignons comestibles (sporophores) tels que la truffe, le bolet, l'amanite, la chanterelle ou la russule sont la fructification de la symbiose ectomycorhizienne. Dans les ectomycorhizes, les hyphes entourent la racine de l'arbre et forment ainsi un manteau fongique (ou manchon). Elles s'infiltrèrent aussi dans la racine, entourant les cellules sans y pénétrer, pour former un réseau (le réseau de Hartig) où s'effectuent les échanges d'éléments nutritifs et d'où les filaments partent explorer le sol (Figure 13).

I.B.4.b. Les endomycorhizes ou "mycorhizes à arbuscules" (MA)

Elles sont également connues sous le nom de "mycorhizes à vésicules et arbuscules". Elles constituent le type de mycorhizes le plus répandu car elles concernent environ 80 % des espèces végétales, notamment les plantes horticoles, agricoles et sylvicoles. Les champignons formant les endomycorhizes appartiennent au groupe des Gloméromycètes et comptent plus de 200 espèces connues.²⁴³ Il s'agit jusqu'à présent des plus anciens champignons mycorhiziens découverts dans des fossiles, datant de plus de 400 millions d'années.²²⁵ Cela signifie que l'endomycorhize est le premier type de mycorhize apparu sur terre, ce qui expliquerait l'étendue du spectre d'hôte végétal. Ces champignons ne présentent pas d'organes différenciés plus gros que des spores (10 à 400 µm de diamètre) émises dans le sol à partir du mycélium externe, à proximité des racines. Dans les endomycorhizes, les hyphes du champignon pénètrent dans les cellules racinaires et forment des vésicules, organes de réserve, et des arbuscules, ramifications intracellulaires où se font les échanges entre les deux symbiotes (Figure 13).

²⁴⁰ Horton, T. R.; Bruns, T. D. *Molecular Ecology* **2001**, *10*, 1855-1871.

²⁴¹ LePage, B. A.; Currah, R. S.; Stockey, R. A.; Rothwell, G. W. *Am. J. Bot.* **1997**, *84*, 410-412.

²⁴² Peterson, R. L.; Massicote, H. B.; Melville, L. H. *Mycorrhizas : Anatomy and Cell Biology*, NRC Research Press, Ottawa, **2004**.

²⁴³ Schußler, A.; Schwarzott, D.; Walker, C. *Mycol. Res.* **2001**, *105*, 1413-1421.

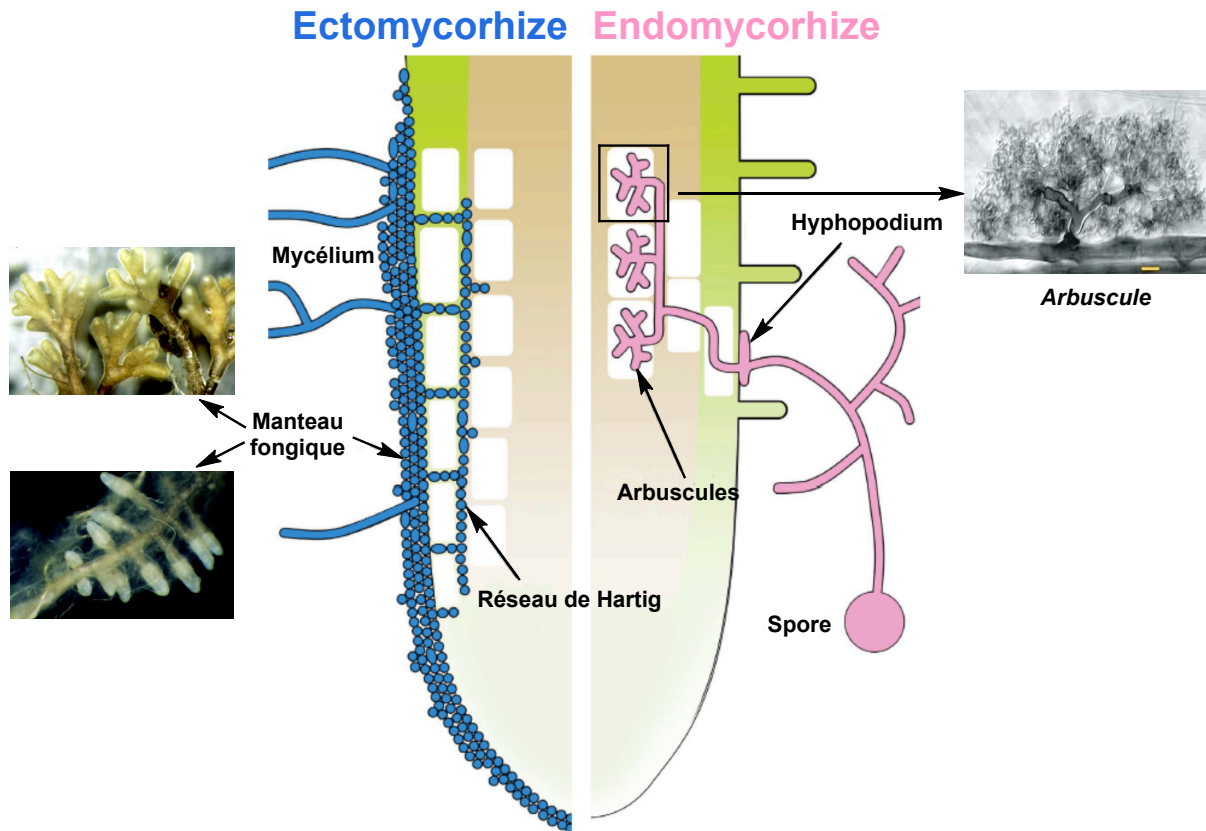


Figure 13²²⁸

I.B.5. Processus de colonisation des racines de la plante-hôte par les champignons endomycorhiziens

Les champignons endomycorhiziens (MA) sont considérés comme asexués, même si des hyphes distincts génétiquement peuvent s'échanger par anastomose (fusion physique et fonctionnelle de ces organes) du matériel génétique.²⁴⁴ La colonisation des racines est vitale pour ces microorganismes. La germination des spores s'effectue sur une période de quelques jours durant laquelle les hyphes explorent le sol grâce au catabolisme des sources lipidiques stockées.²²⁶ S'ils ne trouvent pas d'hôte, ils arrêtent leur croissance et rétractent leur cytoplasme vers la spore qui redevient inactive jusqu'au prochain cycle de germination.²²⁸ Cette situation est en réalité peu fréquente en raison de la large gamme d'hôtes susceptibles de rentrer en symbiose avec ces champignons. Les exsudats produits par la plante-hôte, dont nous évoquerons la nature chimique ultérieurement, induisent la formation de branchements au niveau des hyphes. Cette ramification du mycélium exploratoire permet d'augmenter la

²⁴⁴ Hijri, M.; Sanders, I. R. *Nature*, **2005**, 433, 161-163.

probabilité de rencontre entre les deux symbiotes. Simultanément, la présence du champignon est détectée au niveau des racines induisant des oscillations calciques ("calcium spiking") conduisant à l'activation de la cellule végétale (Figure 14, cellules et noyaux verts). Le contact entre le champignon et la plante est suivi par l'adhésion de l'hyphopodium à la surface de la racine déclenchant l'assemblage d'un regroupement de plusieurs cytoplasmes appelé appareil de pré-pénétration (Figure 14, APP en jaune) entre les cellules épidermiques de surface et d'autres plus en profondeur. La colonisation endomycorhizienne intracellulaire s'effectue en reproduisant ce mécanisme des cellules de l'épiderme jusqu'aux cellules du cortex. Les hyphes intercellulaires se développent aussi le long de l'axe de la racine lors de cette invasion. Ils pénètrent à nouveau dans les cellules végétales *via* le mécanisme APP et peuvent créer à une plus petite échelle des ramifications au sein même des cellules corticales. Les branchements hyper-ramifiés occupant la quasi-totalité du volume de la cellule sont appelés arbuscules du latin *arbusculum* (petit arbre). Ils constituent une zone d'échange exceptionnelle en nutriments grâce à la surface très étendue de ces structures biologiques (Figure 14).

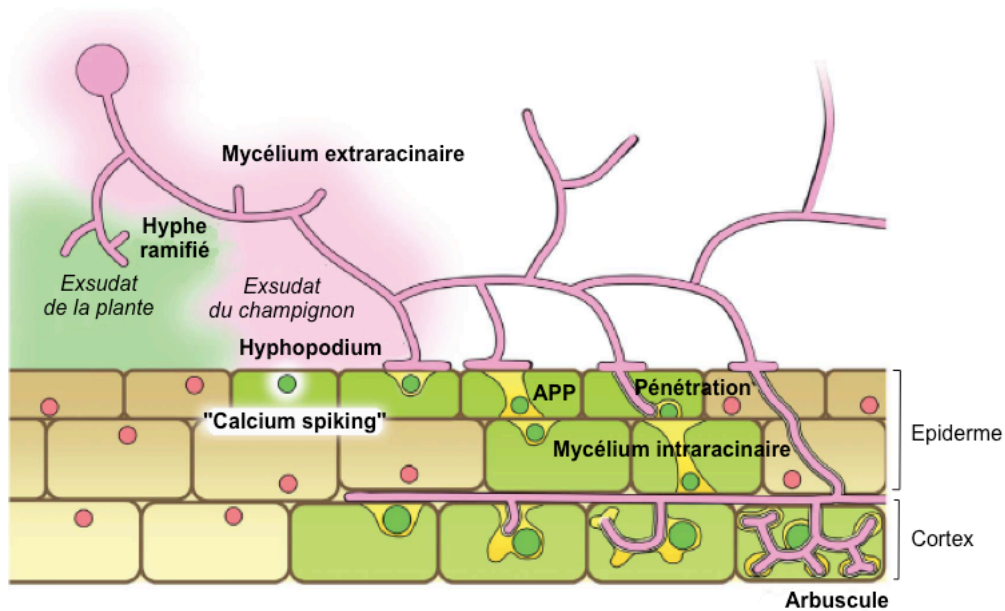


Figure 14²²⁸

I.B.6. L'arbuscule : cœur de la symbiose

Tous les champignons endomycorhiziens sont caractérisés par leur capacité à former des arbuscules d'où ils tirent leur autre nom. Ces structures hyper-ramifiées de l'hyphe intracellulaire se formant à l'intérieur du cortex des racines sont le principal site d'échange de nutriments.²⁴⁵ Les mécanismes contrôlant le développement des arbuscules ne sont pas précisément connus. L'étude de mutants de plantes a néanmoins permis d'identifier certains gènes codant pour la synthèse de protéines cytoplasmiques impliquées dans la naissance des arbuscules.²⁴⁶ Les procédés concernant son accommodation au sein de la cellule végétale ont été en revanche largement décrits.²⁴⁷ Comme tous les hyphes intracellulaires, les fines branches de l'arbuscule sont enveloppées d'une membrane périfongique (Figure 15, **a** et **b**) nommée dans ce cas particulier membrane périarbusculaire. Cette invagination de la membrane cytoplasmique de la cellule-hôte n'entoure pas simplement l'ensemble de l'arbuscule, mais suit très intimement la surface de chaque branche sans être en contact direct avec l'hyphe du champignon. Entre les membranes des deux symbiotes, il existe en effet un compartiment dit d'interface, espace apoplasmique (zone vide aussi rencontrée entre les parois des cellules végétales où a lieu le transport passif d'eau) intervenant dans l'échange des nutriments (Figure 15).

²⁴⁵ Paszkowski, U. *New Phytol.* **2006**, *172*, 35-46.

²⁴⁶ Pumplin, N.; Mondo, S. J.; Topp, S.; Starker, C. G.; Gantt, J. S.; Harrison, M. J. *Plant J.* **2010**, *61*, 482-495.

²⁴⁷ (a) Bonfante, P. *Mycota, IX Fungal Associations*, Hock, B. Ed. **2001**, 45-91 ; (b) Harrison, M. J. *Annu. Rev. Microbiol.* **2005**, *59*, 19-42 ; (c) Parniske, M. *Nat. Rev. Microbiol.* **2008**, *6*, 763-775.

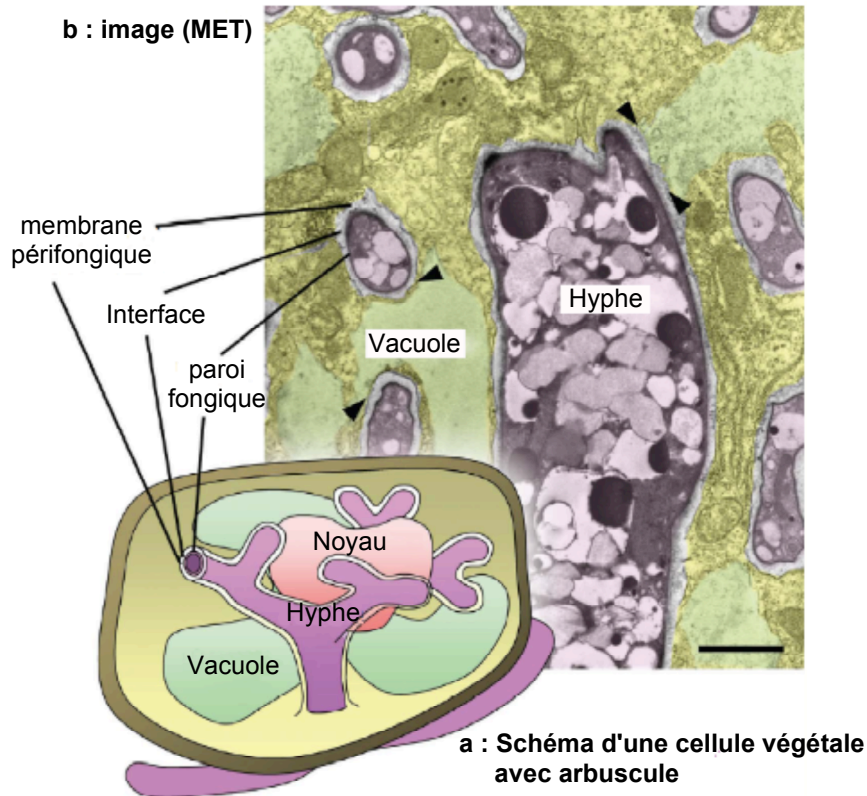


Figure 15²²⁸

Les autres modifications cellulaires principalement observées concernent le noyau et la vacuole centrale. Le volume de celle-ci est réduit à son minimum afin que l'arbuscule puisse occuper tout l'espace dont il a besoin. Au contraire, le noyau est davantage important et se positionne au milieu des branchements de l'hyphe. L'image obtenue par microscopie électronique en transmission montre les détails de ce processus à l'intérieur d'une cellule de carotte (**a**). Les compartiments d'interface se distinguent clairement (incolores) des hyphes (violets), tandis que les organites cellulaires de l'hôte sont visibles tout autour de la membrane périfongique. Le tonoplaste (membrane séparant la vacuole du cytoplasme) semble même être capable de se connecter directement (flèches) avec celle-ci.

Les arbuscules sont des structures éphémères dont la durée d'existence n'excède pas plus de 5 jours. À la fin du cycle, les parois fongiques commencent à s'effondrer au niveau des fines branches de l'arbuscule à cause d'un rétrécissement cytoplasmique. Il est même possible que ce phénomène s'étende jusqu'au tronc principal de l'hyphe. La globalité de l'arbuscule est alors réduite à une masse compacte de cellules membranaires. Le champignon peut également se retirer entièrement de la cellule végétale revenant alors à son état initial avec une large vacuole centrale.²²⁸ Elle peut à nouveau être colonisée par un nouvel hyphe. L'infection

racinaire des plantes n'est en réalité pas un phénomène linéaire et synchronisé. Plusieurs arbuscules de différents âges peuvent coexister à l'intérieur de cellules voisines et des structures nouvelles comme les hyphopodia peuvent se développer sur une racine déjà en symbiose.

I.B.7. Dialogue moléculaire

La reconnaissance de la plante-hôte par le champignon MA se fait grâce à des molécules présentes dans les exsudats racinaires et fongiques. En effet, comme pour la nodulation, l'association symbiotique est rendue possible grâce à un échange de signaux chimiques entre la racine et le mycélium qui est l'origine de cette reconnaissance entre les deux partenaires et de la formation des endomycorhizes (Figure 16).^{247,248}

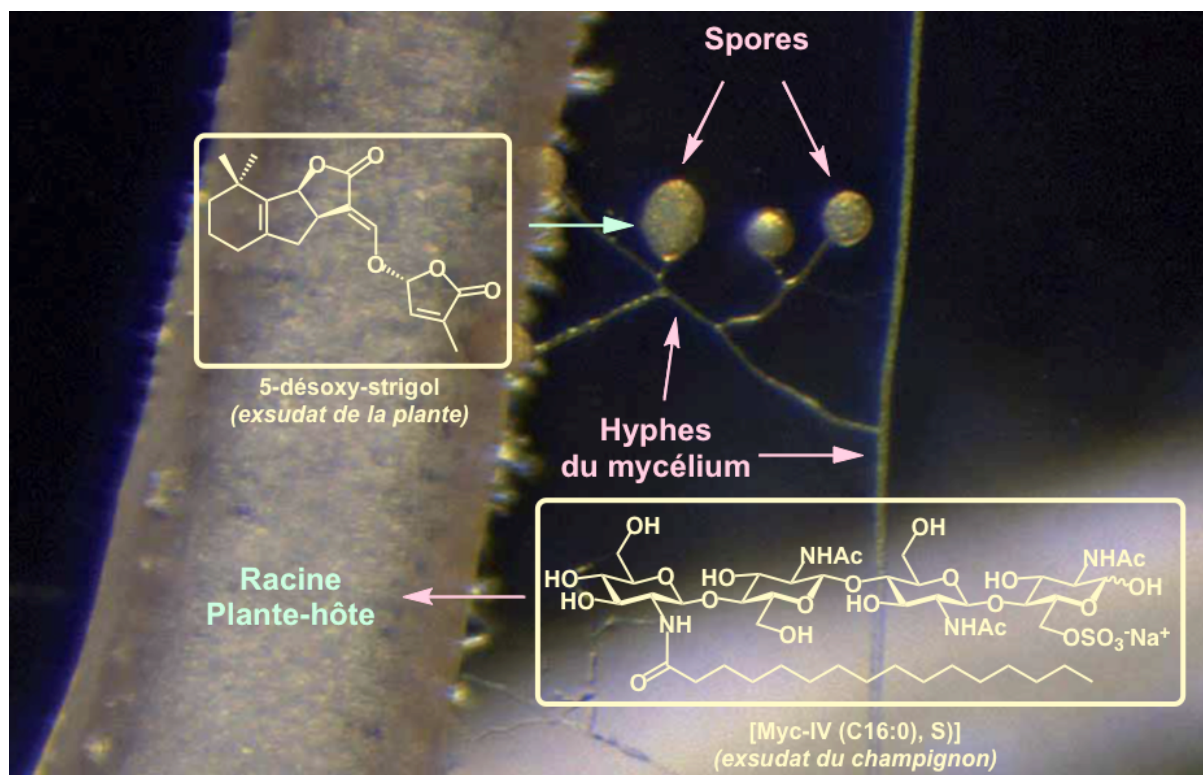


Figure 16 © Inra / Alexandra Haouy (photo)

L'identification des signaux chimiques exsudés par la plante a fait l'objet de nombreuses études. Il a été montré qu'il s'agissait de composés de faible poids moléculaire (inférieur à 500

²⁴⁸ Reinhardt, D. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2007**, *10*, 98-105.

Da)²⁴⁹ et lipophiles.^{250,251} Les flavonoïdes ont été initialement proposés comme étant les signaux chimiques émis par le futur hôte puisqu'ils étaient déjà impliqués dans la nodulation. Cependant, l'étude de plantes mutantes ne possédant pas l'arsenal enzymatique nécessaire à la biosynthèse de ces substances a montré que la symbiose endomycorhizienne pouvait malgré tout avoir lieu.^{251,252} Les signaux émis par le végétal, induisant la ramification intense des hyphes, ont été isolés et clairement identifiés par la suite. Ce sont des apocaroténoïdes (molécules issues du métabolisme des caroténoïdes) tétracycliques appelés strigolactones (Figure 17).^{253,254}

²⁴⁹ Giovannetti, M.; Sbrana, C.; Silvia, A.; Avio, L. *New Phytol.* **1996**, *133*, 65-71.

²⁵⁰ Nagahashi, G.; Douds, D. D. *Mycol. Res.* **2000**, *104*, 1453-1464.

²⁵¹ Buee, M.; Rossignol, M.; Jauneau, A.; Ranjeva, R.; Bécard, G. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **2000**, *13*, 693-698.

²⁵² Steinkellner, S.; Lendzemo, V.; Langer, I.; Schweiger, P.; Khaosaad, T.; Toussaint, J.-P.; Vierheilig, H. *Molecules* **2007**, *12*, 1290-1306.

²⁵³ Akiyama, K.; Matsuzaki, K.; Hayashi, H. *Nature* **2005**, *435*, 824-827.

²⁵⁴ Besserer, A.; Puech-Pages, V.; Kiefer, P.; Gomez-Roldan, V.; Jauneau, A.; Roy, S.; Portais, J.-C.; Roux, C.; Bécard, G.; Sejalon-Delmas, N. *PLoS. Biol.* **2006**, *4*, 1239-1247.

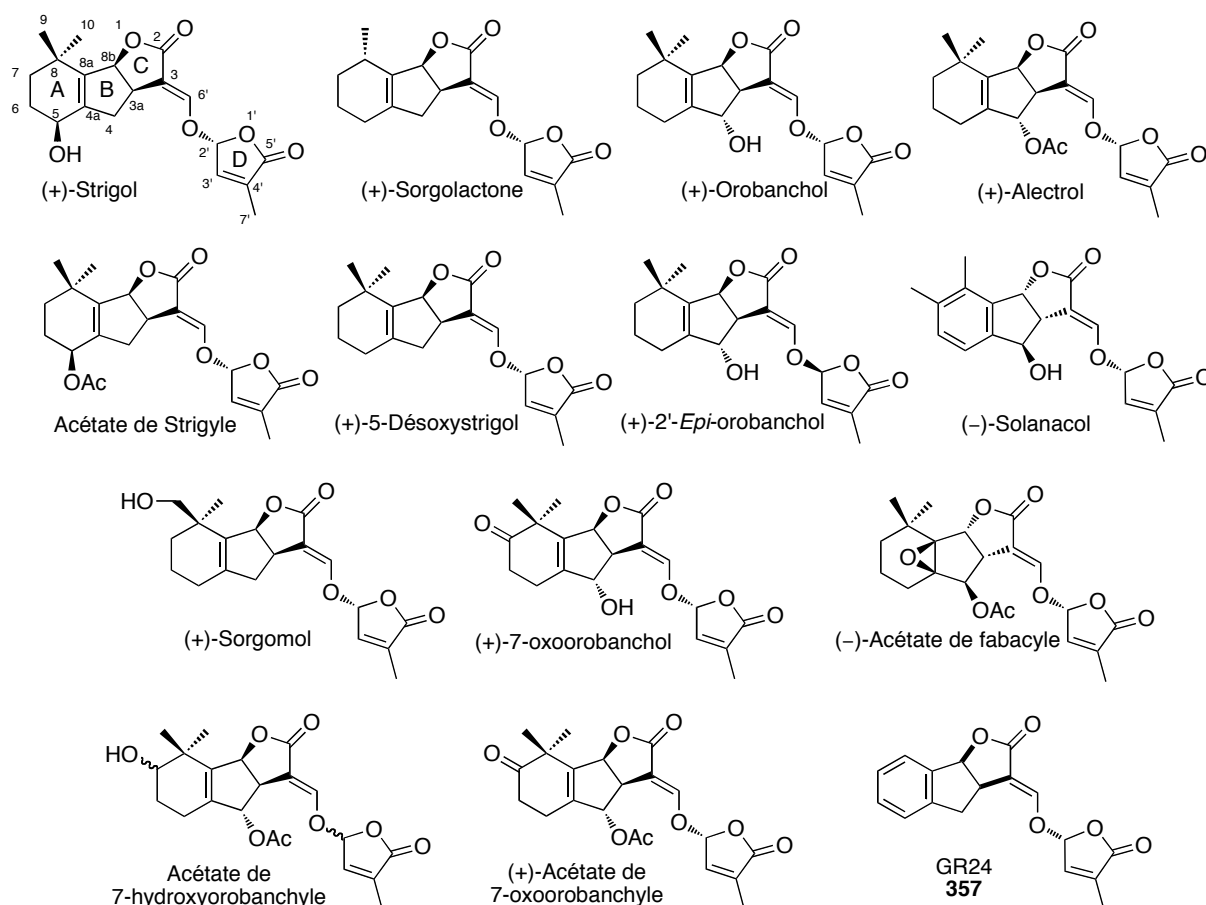


Figure 17

Ces lactones terpénoïdes sont connues depuis longtemps comme étant des stimulants de la germination des graines de plantes parasites du genre *Striga* et *Orobanche* à de très faibles concentrations ($\approx 10^{-12}$ M).²⁵⁵ A ce jour, treize strigolactones naturelles ont été identifiées (Figure 17).²⁵⁶ Le GR24 **357** est un analogue synthétique racémique initialement testé en mycorhization et souvent employé comme modèle car il est très facile d'accès chimiquement.^{257,258} Ces molécules stimulant la ramification des hyphes du champignon^{259,260} sont diffusées sur une courte distance du fait de leur rapide dégradation.²²⁸ Ce sont donc d'excellents messagers pour une signalisation à très grande proximité de la racine. Elles sont aujourd'hui activement étudiées puisqu'elles possèdent bien d'autres activités sur les plantes, découvertes très récemment. Elles constituent en effet une nouvelle classe d'hormone végétale

²⁵⁵ Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B. Wall, M. E.; Egley, G. H. *Science*, **1966**, *154*, 1189-1190.

²⁵⁶ Yoneyama, K.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Yasutomo, T. *Pest Manag. Sci.* **2009**, *65*, 467-470.

²⁵⁷ Besserer, A.; Bécard, G.; Jauneau, A.; Roux, C.; Séjalon-Delmas, N. *Plant Physiol.* **2008**, *148*, 402-413.

²⁵⁸ Mangnus, E. M.; Dommerholt, F. J.; de Jong, R. L. P.; Zwanenburg, B. J. *Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1230-1235.

²⁵⁹ Akiyama, K.; Hayashi, H. *Ann. Bot.* **2006**, *97*, 925-931.

²⁶⁰ Gomez-Roldan, V.; Roux, C.; Girard, D.; Bécard, G.; Puech-Pagés, V. *Plant Signal. Behav.* **2007**, *2*, 163-164.

contrôlant leur architecture en inhibant la croissance des bourgeons situés à l'aisselle des feuilles.²⁶¹ Elles interviennent aussi sur le développement des racines.²⁶² Enfin, ces signaux chimiques sont également utilisés par des mousses appartenant à l'espèce *Physcomitrella patens* pour réguler leur densité de population selon un phénomène de type "quorum-sensing".²⁶³ L'identification de nouvelles activités biologiques bénéfiques pour la plante stimule actuellement l'intérêt des scientifiques pour ces molécules *via* la mise au point de voies de synthèse plus performantes afin de comprendre davantage les mécanismes biologiques associés à ces substances, notamment du point de vue hormonal.²⁶⁴ En effet, le manque de sélectivité observée au niveau de la rhizosphère ne permet pas d'envisager leur utilisation comme stimulant de l'endomycorhization. En plus de contribuer au développement des plantes parasites qui à terme conduisent à la mort de l'organisme vivant principal, ces molécules, et plus particulièrement l'analogue GR24 **357**, favorisent également la croissance de champignons pathogènes.²⁶⁵

L'identification des signaux chimiques émis par les hyphes endomycorhiziens, appelés facteurs Myc par analogie aux facteurs Nod, a été beaucoup plus difficile car la technologie de surproduction de ces facteurs menée sur les cultures des souches sauvages de bactéries *Rhizobia* est inapplicable aux champignons. En effet, la génomique des champignons MA est beaucoup moins développée à cause d'un haut degré d'hétérozygotie. L'isolement très récent des facteurs Myc a permis de prouver les hypothèses génétiques et évolutives émises par les spécialistes du domaine.²⁶⁶

I.B.8. Isolement guidé des facteurs Myc

Très rapidement, les phénomènes particuliers survenant au sein des cellules des végétaux lors de la nodulation et de la mycorhization ont été comparés.¹⁸⁹ La principale similitude entre ces deux symbioses est l'observation d'une dépolarisation de la membrane et des oscillations calciques à l'intérieur des cellules racinaires au cours du développement des mycorhizes et des

²⁶¹ Goweze-Roldan, V.; Fermas, S.; Brewer, P. B.; Puech-Pagès, V.; Dun, E. A.; Pillot, J.-P.; Letisse, F.; Matusova, R.; Danoun, S.; Portais, J.-C.; Bouwmeester, H.; Bécard, G.; Beveridge, C. A.; Rameau, C.; Rochange, S. F. *Nature* **2008**, *455*, 189-195.

²⁶² Koltai, H. *New Phytol.* **2011**, *190*, 545-549.

²⁶³ Proust, H.; Hoffmann, B.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Schaefer, D.; Yoneyama, K.; Nogué, F.; Rameau, C. *Development* **2011**, *138*, 1531-1539.

²⁶⁴ Chen, V. X.; Boyer, F.-D.; Rameau, C.; Retailleau, P.; Vors, J.-P.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13941-13945.

²⁶⁵ Dor, E.; Joel, D. M.; Kapulnik, Y.; Koltai, H.; Hershenhorn, J. *Planta*, **2011**, 1452-1456.

²⁶⁶ Maillet, F.; Poinsot, V.; André, O.; Puech-Pagès, V.; Haouy, A.; Gueunier, M.; Cromer, L.; Giraudet, D.; Formey, D.; Niebel, A.; Martinez, E. A.; Driguez, H.; Bécard, G.; Dénarié, J. *Nature* **2011**, *469*, 58-64.

nodosités.²⁶⁷ Elles ont toutes deux une action bénéfique sur le végétal et ont lieu dans le cortex. Lors des études de relation structure-activité des facteurs Nod sur *Medicago truncatula* et *Lotus japonicus* capables de rentrer en association avec les deux symbiotes, il a été observé que certains de ces LCOs étaient très actifs dans le phénomène de mycorhization sans que la formation de nodosités soit particulièrement prononcée.^{268,269} L'étude approfondie de plantes mutantes dépourvues de toutes associations symbiotiques a permis d'identifier des gènes communs aux deux voies de signalisation.^{270,271} Ces gènes *dmi1*, *dmi2* et *dmi3* ("does not make infections") ainsi que ceux spécifiques de la nodulation (*nsp1* et *nsp2*) ont été ordonnés par rapport à l'observation des réponses morphologiques et cellulaires induites par la perception des facteurs Nod et Myc afin de proposer un modèle de voie de signalisation (Schéma 158).²⁶⁶

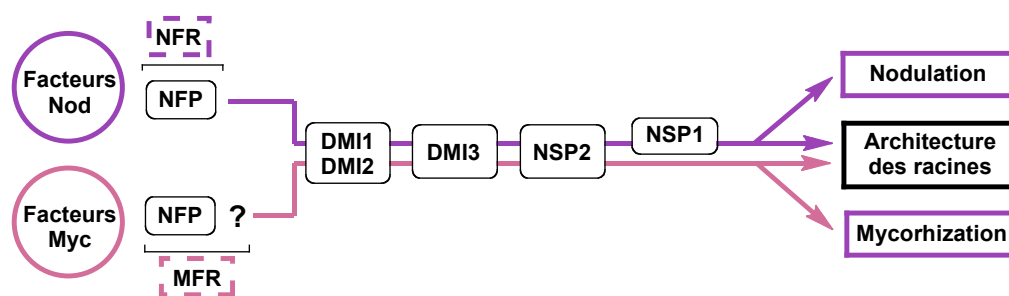


Schéma 158²⁶⁶

La nature exacte des récepteurs des facteurs Nod et Myc n'est pas exactement connue. Il a été montré que le gène de NFP ("Nod Factor Perception") sur *Medicago truncatula* appartenait à la famille des gènes codant pour des protéines kinases de la lysine.²⁷² Peu d'études ont été

²⁶⁷ Navazio, L.; Moscatiello, R.; Genre, A.; Novero, M.; Baldan, B.; Bonfante, P.; Mariani, P. *Plant Physiol.* **2007**, *144*, 673-681.

²⁶⁸ Demont-Caulet, N.; Maillet, F.; Tailler, D.; Jacquinet, J.-C.; Promé, J.-C.; Nicolaou, K. C.; Truchet, G.; Beau, J.-M.; Dénarié, J. *Plant Physiol.* **1999**, *120*, 83-92.

²⁶⁹ Beau, J.-M.; Dénarié, J.; Greiner, A.; Grenouillat, N.; Maillet, F.; Vauzeilles, B. PCT/EP Patent Appl. No. PCT/EP2004/014909, **2004**; WO Patent Appl. No. WO2005/063784, **2005**.

²⁷⁰ Catoira, R.; Galera, C.; de Billy, F.; Penmetsa, R. V.; Journet, E. P.; Maillet, F.; Rosenberg, C.; Cook, D.; Gough, C.; Dénarié, J. *Plant Cell* **2000**, *12*, 1647-1665.

²⁷¹ (a) Gianinazzi-Pearson, V.; Dénarié, J. *Trends Plant Sci.* **1997**, *2*, 371-372; (b) Ané, J. M.; Kiss, G. B.; Riely, B. K.; Penmetsa, R. V.; Oldroyd, G. E. D.; Ajax, C.; Lévy, J.; Debelle, F.; Baek, J. M.; Kalo, P.; Rosenberg, C.; Roe, B. A.; Long, S. R.; Dénarié, J.; Cook, D. R. *Science* **2004**, *303*, 1364-1367; (c) Lévy, J.; Bres, C.; Geurts, R.; Chalhoub, B.; Kulikova, O.; Duc, G.; Journet, E. P.; Ané, J. M.; Lauber, E.; Bisseling, T.; Dénarié, J.; Rosenberg, C.; Debelle, F. *Science* **2004**, *303*, 1361-1364; (d) Parniske, M. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2004**, *7*, 414-421.

²⁷² Arrighi, J.-F.; Barre, A.; Ben Amor, B.; Bersoult, A.; Campos Soriano, L.; Mirabella, R.; de Carvalho-Niebel, F.; Journet, E.-P.; Ghérardi, M.; Huguet, T.; Geurts, R.; Dénarié, J.; Rougé, P.; Gough, C. *Plant. Physiol.* **2006**, *142*, 265-279.

réalisées sur les récepteurs des facteurs Myc (MFR) puisque l'élucidation structurale de leur ligand est très récente. La similarité entre les deux voies de signalisation et l'intervention de mécanismes communs dans les deux symbioses a amené l'équipe de Dénarié et de Bécard à émettre l'hypothèse que les *Rhizobia* avaient "copié" le système de signalisation plus ancien des champignons.²⁷³ En effet, les facteurs Nod contiennent des fragments de chitine, composés caractéristiques des champignons et non des bactéries. En faisant l'hypothèse d'un lien évolutif entre les deux types de symbiose, ces équipes de scientifiques ont traqué les facteurs Myc produits en infime quantité en utilisant les mêmes techniques de purification car ces chercheurs supposaient qu'ils appartenaient à la même famille de glycoconjugués. Leur structure a été confirmée par synthèse en utilisant le processus biotechnologique développé par l'équipe de Driguez (mélange de COs avec un degré de polymérisation de 4 et 5).²¹⁸ Les facteurs Myc isolés sont des LCOs de structures chimiques plus simples que celles rencontrées en nodulation (Figure 18).²⁶⁶

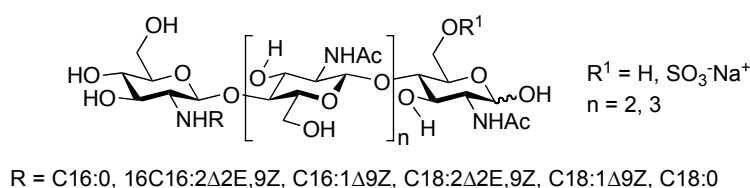


Figure 18

Ces composés ont été testés sur des plantes mutantes afin de confirmer leur activité en mycorhization. Ces études ont établi sans ambiguïté l'intervention de LCOs dans cette symbiose et ont aussi permis de reclasser le gène *nsp2* comme gène commun aux deux voies de signalisation (Schéma 158). Ces composés dont la biodisponibilité est très faible et dont les mécanismes d'action sont inconnus ont à nouveau suscité l'intérêt que porte notre laboratoire à la synthèse de LCOs.

²⁷³ Dénarié, J. *Inra Magazine*, **2011**, N°16, 6-7.

II. Synthèse totale du facteur [Myc-IV (C16:0, S)]

Lors de l'isolement des facteurs Myc, certaines structures ont été identifiées dans des proportions plus grandes. De plus, les produits possédant un groupement sulfate sur l'unité réductrice se sont avérés être 100 fois plus actifs sur le phénomène de mycorhization.²⁶⁶ Nous avons choisi comme cible synthétique le facteur [Myc-IV (C16:0, S)] **358**, structure naturelle prédominante et possédant à priori de meilleures activités biologiques (Figure 19).

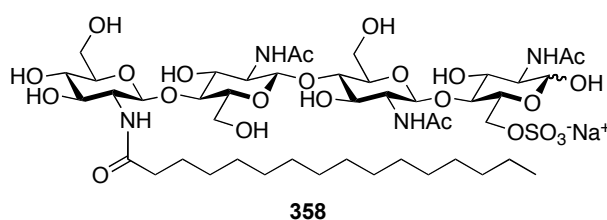
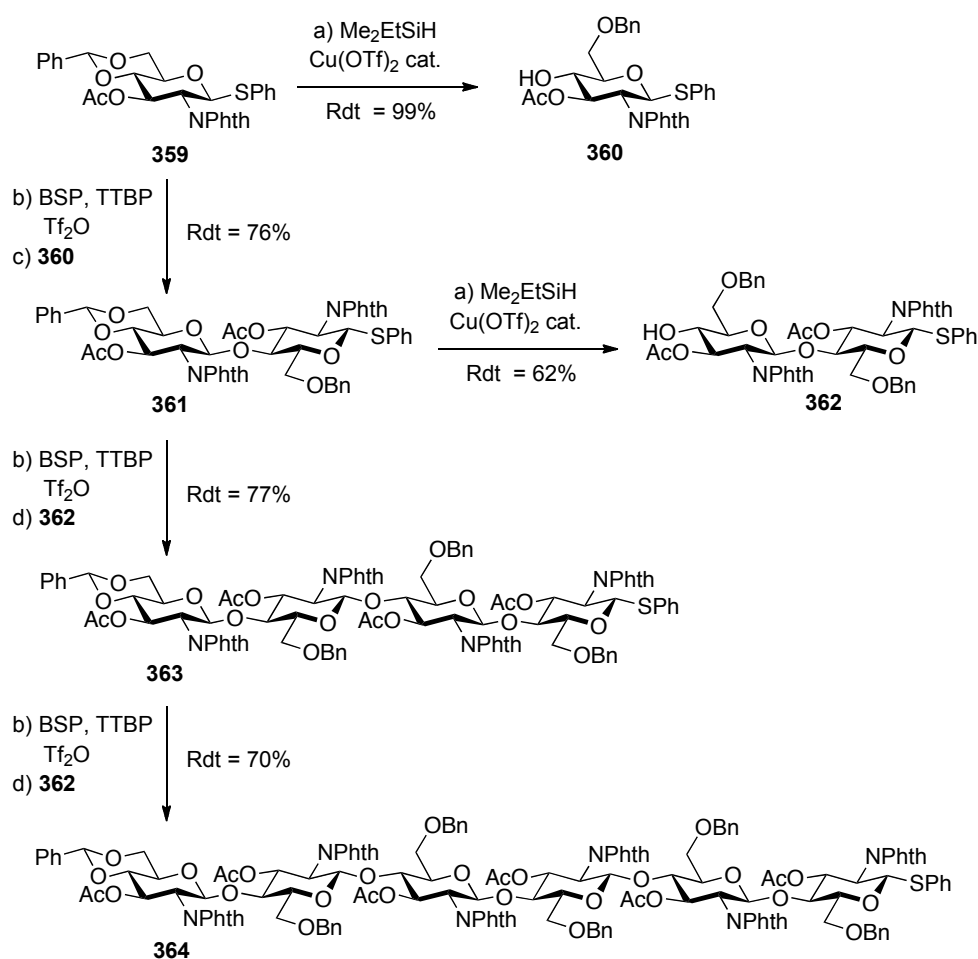


Figure 19

II.A. Travaux antérieurs du laboratoire

Notre laboratoire souhaite proposer de nouvelles méthodes d'accès à ce type de composés dont l'étude est fortement relancée par la découverte du groupe de Dénarié. Les résultats présentés dans ce chapitre se sont inscrits dans la continuité de travaux réalisés préalablement. Avant que la structure des facteurs Myc soit précisément connue, une étude a été menée au sein de notre équipe afin de préparer de petites bibliothèques de LCOs en vue de l'identification de molécules possédant une activité sur le phénomène de mycorhization. La stratégie de synthèse employée a été tout d'abord l'élaboration de fragments de chitine de tailles variées ne possédant pas de groupements protecteurs spécifiques sur l'une des unités glucosamines. L'assemblage le plus performant des COs a été réalisé en utilisant une séquence par blocs [1+1+2+2] de réactions de glycosylation itératives séquentielles basées sur la préactivation de donneurs thioglycosides par le promoteur BSP/Tf₂O à basse température (Schéma 159).²⁷⁴

²⁷⁴ San-José, G.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Résultats non publiés*.

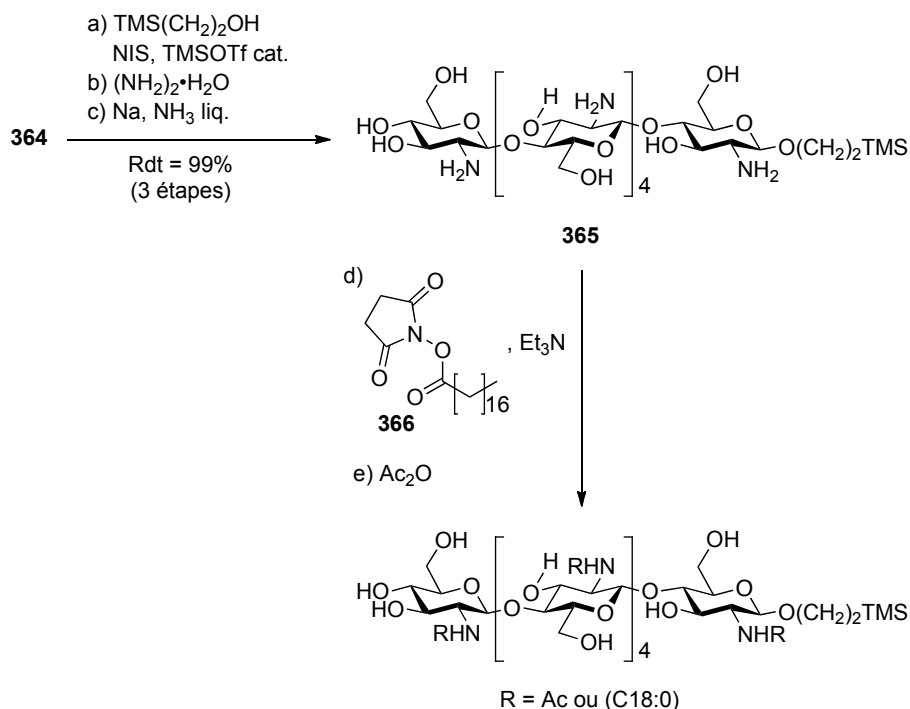


Conditions réactionnelles : a) Me₂EtSiH (2 éq.), Cu(OTf)₂ (10 mol%), MeCN, 1 h à 0°C puis 1 h à TA ; b) BSP (1,1 éq.), TTBP (2 éq.), Tf₂O (1,4 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 45 min, -60°C ; c) accepteur **360** (1,2 éq.), 30 min, -60°C d) accepteur **362** (1,2 éq.), 180 min, -60°C.

Schéma 159

Lors de l'optimisation des conditions réactionnelles de la réaction de glycosylation, il s'est avéré que la présence d'un groupement protecteur acétyle sur la fonction alcool de la position 3 du sucre était indispensable pour l'obtention des oligosaccharides **363** et **364**.

Le centre anomérique de l'hexasaccharide **364** a ensuite été fonctionnalisé avec l'introduction d'un groupement éthyl(triméthylsilyle) afin de tenter de distinguer en RMN ¹H les différents LCOs obtenus après déprotection complète et introduction de la chaîne grasse (Schéma 160).



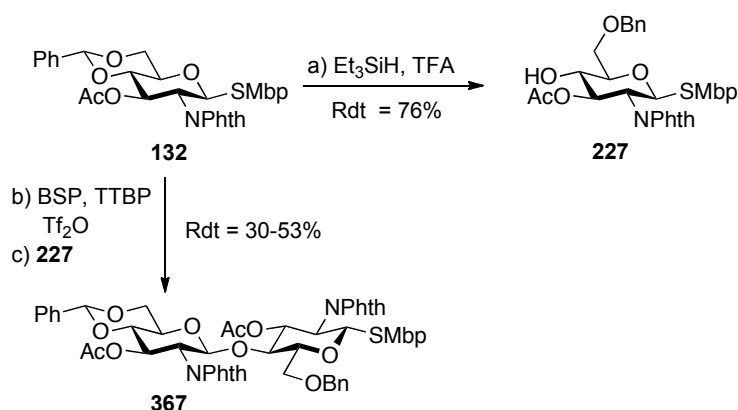
Conditions réactionnelles : a) $\text{TMS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (1,5 \u00e9q.), NIS (2 \u00e9q.), TMSOTf (0,1 \u00e9q.), TM 4 \u00c5, CH_2Cl_2 , 1 h, 0\u00b0C ; b) $(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1000 \u00e9q.), EtOH, 12 h, reflux ; c) Na, NH_3 liq., THF, 3 h, -78\u00b0C ; d) **366** (1 ou 2 \u00e9q.), Et_3N (1,2 ou 2,4 \u00e9q.), DMSO, 48 h, 60\u00b0C ; e) Ac_2O (40 \u00e9q.), H_2O , 12 h, TA.

Sch\u00e9ma 160

La pr\u00e9sence de 6 fonctions amines sur la mol\u00e9cule n'a pas autoris\u00e9 l'hydrog\u00e9nolyse des groupements benzyles \u00e0 cause de l'empoisonnement du catalyseur m\u00eame avec l'utilisation d'acide ac\u00e9tique. Les fonctions alcools ont pu \u00eatre d\u00e9prot\u00e9g\u00e9es dans des conditions de Birch. Les m\u00e9langes statistiques obtenus \u00e0 partir de l'interm\u00e9diaire **365** ont \u00e9t\u00e9 analys\u00e9s par HPLC et sont encore en tests biologiques.

Lors de cette \u00e9tude, l'emploi du couple BSP/ Tf_2O comme promoteur de glycosylation s'est av\u00e9r\u00e9 \u00eatre incompatible avec la pr\u00e9sence de fonctions carbamates sur le donneur de glycosyle. Cette m\u00e9thode ne peut donc \u00eatre employ\u00e9e pour la synth\u00e8se d'un COs poss\u00e9dant l'atome d'azote de l'unit\u00e9 non r\u00e9ductrice diff\u00e9renci\u00e9 par ce type de groupement protecteur. De plus, il n'a pas \u00e9t\u00e9 possible de former β -st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivement la liaison glycosidique en employant un donneur poss\u00e9dant une fonction azido en position 2. Enfin, l'utilisation du donneur **132** poss\u00e9dant le groupement anom\u00e9rique thio SMbp n'a pas permis d'obtenir le disaccharide **367** avec des r\u00e9sultats reproductibles et un rendement aussi satisfaisant que pr\u00e9c\u00e9demment (Sch\u00e9ma 161).²⁷⁵

²⁷⁵ Canova, S.; Urban, D.; Beau, J.-M. *R\u00e9sultats non publi\u00e9s*.



Conditions réactionnelles : a) Et₃SiH (5 éq.), TFA (5 éq.), CH₂Cl₂, 8 h, 0°C à TA ; b) BSP (1 éq.), TTBP (2 éq.), Tf₂O (1,05 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 2 h 45 min, -78°C ; c) accepteur **227** (1 éq.), 1 h, -78°C.

Schéma 161

L'activation des thioglycosides possédant le motif SMbp ne peut être réalisée selon cette méthode itérative de glycosylation de façon fiable. Le couple NIS/TfOH apparaît donc comme étant le meilleur promoteur pour l'activation de ce groupement thio (chapitre 2).

II.B. Rétrosynthèse du facteur [Myc-IV (C16:0, S)]

Nous n'avons pas envisagé d'utiliser pour la synthèse du facteur [Myc-IV (C16:0, S)] **358** la méthode de glycosylation catalytique au triflate de fer (III) que nous avons développée. En effet, elle ne permet pas d'obtenir des rendements suffisamment élevés pour la formation de glycosides possédant la liaison β-1,4. Nous avons donc basé notre stratégie de synthèse sur une utilisation combinée de méthodes plus classiques de glycosylation et l'assemblage convergent de blocs afin d'accéder au produit naturel le plus rapidement possible (Schéma 162).

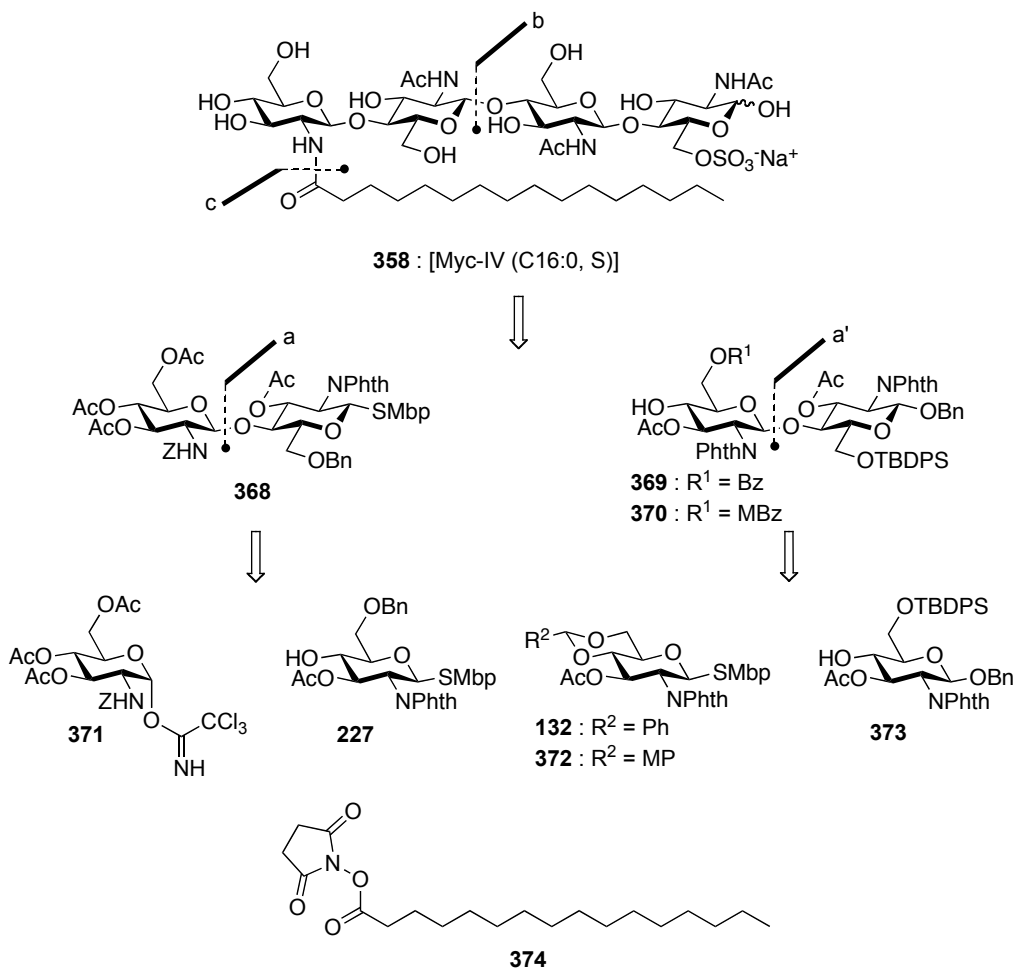
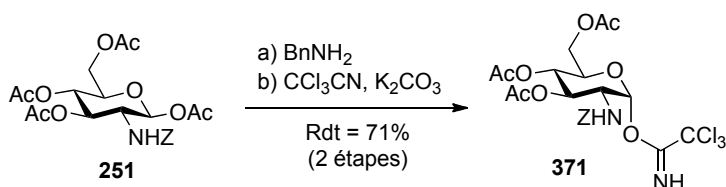


Schéma 162

Nous avons décidé d'utiliser les donneurs thioglycosides **132** et **372** préparés à partir du thiol non odorant et peu toxique MbpSH **127**.⁸⁸ Le promoteur envisagé pour l'activation du groupement thio correspondant est NIS/TfOH (voir chapitre 2) compte tenu des résultats présentés dans le paragraphe précédent. La formation β -stéréosélective des liaisons glycosidiques a été assurée par la présence des groupements phtalimidos. L'atome d'azote de l'unité non réductrice a été différencié en employant le groupement protecteur participant NHZ orthogonal des autres groupements protecteurs. Le groupement activable employé sur le donneur **371** est le trichloroacétimidate car il est totalement compatible avec la fonction carbamate en position 2. La fonction alcool de la position 6 de l'unité réductrice a été protégée par un groupement TBDPS parfaitement stable dans les conditions réactionnelles ultérieures, et déprotégeable sélectivement avant l'étape d'introduction du groupement sulfate. Enfin, l'ouverture oxydante régiosélective d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène par le DMDO a été envisagée pour l'obtention des accepteurs **369** et **370**.

II.C. Synthèse des monosaccharides

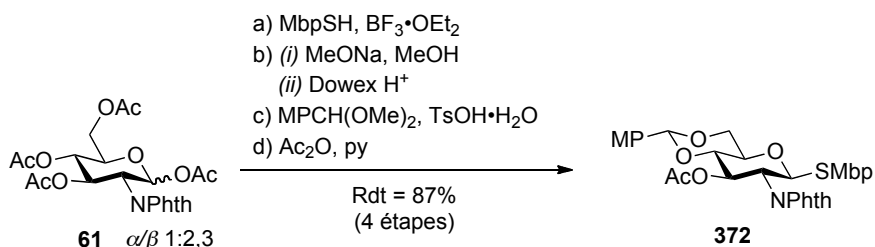
Le donneur **371** a été obtenu en 2 étapes à partir du donneur β -acétate **251** préparé lors de l'étude du mécanisme de la réaction de glycosylation catalysée par le triflate de fer (III) (Schéma 163).



Conditions réactionnelles : a) BnNH₂ (1,45 éq.), THF, 15 h, TA ; b) CCl₃CN (10 éq.), K₂CO₃ (1,1 éq.), CH₂Cl₂, 12 h, TA puis 15 min à 30°C.

Schéma 163

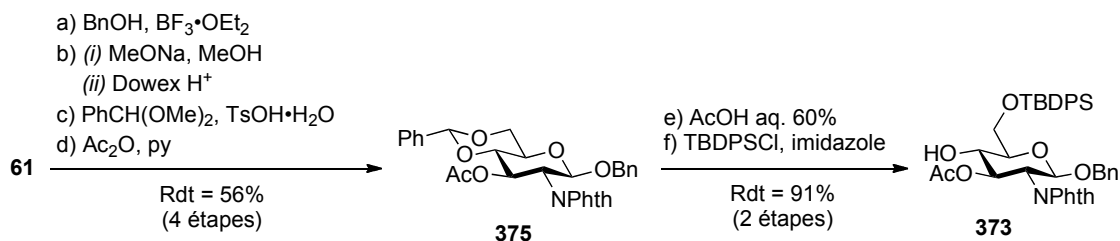
Les préparations du donneur **132** et de l'accepteur **227** ont été détaillées dans le chapitre 2. Le donneur **372** possédant l'acétal de 4,6-*O*-*para*-méthoxybenzylidène a été synthétisé à partir de l'intermédiaire per-*O*-acétylé **61** (voir chapitre 1) selon une séquence identique avec un excellent rendement global de 87 % (Schéma 164).



Conditions réactionnelles : a) MbpSH (1,5 éq.), BF₃·OEt₂ (5 éq.), CH₂Cl₂, 12 h, 0°C à TA ; b) (i) MeONa (1 éq.), MeOH, 2 h, TA (ii) Dowex[®] H⁺, 10 min, TA ; c) MPCH(OMe)₂ (6,1 éq.), TsOH·H₂O (0,25 éq.), MeCN, 8 h, TA ; d) Ac₂O (6 éq.), pyridine, 8 h, TA.

Schéma 164

L'influence électronique de ce groupement aromatique sera discutée ultérieurement dans ce chapitre. L'accepteur **373** précurseur de l'unité réductrice a également été synthétisé à partir du dérivé **61** avec un rendement global de 51 % (Schéma 165).



Conditions réactionnelles : a) BnOH (1,5 éq.), BF₃•OEt₂ (5 éq.), CH₂Cl₂, 3 jours, 0°C à TA ; b) (i) MeONa (1 éq.), MeOH, 2 h, TA (ii) Dowex[®] H⁺, 10 min, TA ; c) PhCH(OMe)₂ (6,1 éq.), TsOH•H₂O (0,25 éq.), MeCN, 8 h, TA ; d) Ac₂O (6 éq.), pyridine, 8 h, TA ; e) AcOH aq. 60 % (excès), 1 h, 100°C ; f) TBDPSCI (1,2 éq.), imidazole (1,3 éq.), DMF, 8 h, TA.

Schéma 165

Le centre anomérique une fois protégé par un groupement benzyle, les esters ont été saponifiés afin de permettre l'introduction de l'acétal de 4,6-*O*-benzylidène. La fonction alcool de la position 3 a été masquée à nouveau sous forme d'un acétate. L'hydrolyse de l'acétal de l'intermédiaire **375** a été réalisée par un chauffage dans l'acide acétique aqueux.²⁷⁶ La fonction alcool primaire a finalement été protégée sélectivement par le groupement TBDPS afin de conduire à l'accepteur **373**.

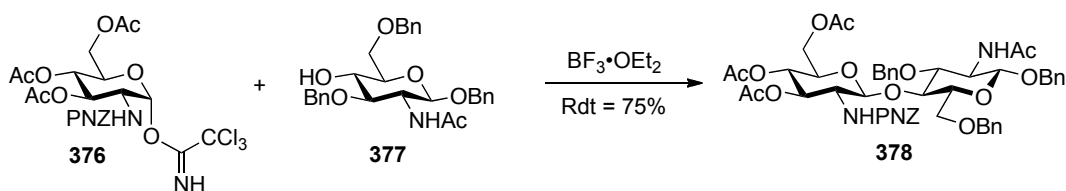
II.D. Synthèse des disaccharides

II.D.1. Synthèse du disaccharide **368** possédant l'atome d'azote différencié

La réaction de glycosylation entre le donneur trichloroacétimidate de glycosyle **371** et l'accepteur **227** a été effectuée en employant BF₃•OEt₂ comme promoteur. Les premiers essais ont été conduits dans le dichlorométhane en accord avec des exemples récents de la littérature.²⁷⁷ Le donneur **376** employé lors de ces travaux possède un groupement protecteur *para*-nitrobenzyloxycarbonyl sur la fonction amine qui peut être déprotégé dans des conditions douces par un simple traitement avec une solution de dithionite de sodium (Na₂S₂O₄). Le disaccharide **378** a été obtenu avec un rendement de 75 % lors de la formation exclusive de la liaison β-1,4. (Schéma 166).

²⁷⁶ Schwartz, D. A.; Lee, H.-H.; Carver, J. P.; Krepinisky, J. J. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 1073-1079.

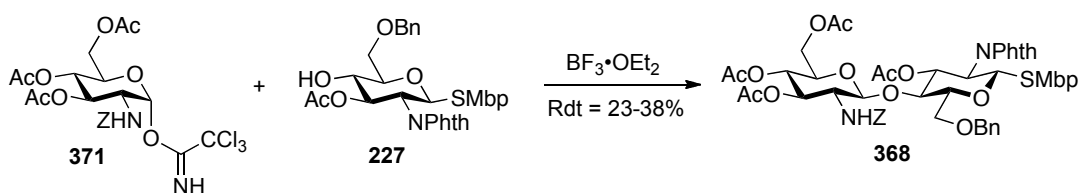
²⁷⁷ (a) Cook, B. N.; Bhakta, S.; Biegel, T.; Bowman, K. G.; Armstrong, J. I.; Hemmerich, S.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8612-8622 ; (b) Qian, X.; Hindsgaul, O. *Chem. Commun.* **1997**, 1059-1060.



Conditions réactionnelles : $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,5 éq.), **371** (1,5 éq.), CH_2Cl_2 , 2 h, -30°C à 0°C .

Schéma 166

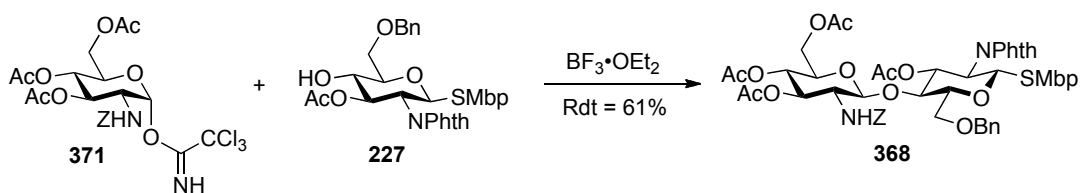
Dans ces conditions réactionnelles, les rendements obtenus pour la formation du disaccharide **368** ont été décevants (Schéma 167).



Conditions réactionnelles : $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,5 éq.), **371** (1,5 à 2 éq.), CH_2Cl_2 , 2 h 30, -30°C à 0°C .

Schéma 167

L'observation de produits de dégradation, probablement liés à la formation de l'intermédiaire oxazolidinium, n'a plus été constatée lorsque la réaction a été menée dans le toluène à très basse température (Schéma 168).²⁰⁵



Conditions réactionnelles : $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,5 éq.), **371** (2 éq.), toluène, 5 h, -78°C à TA.

Schéma 168

Dans ces conditions, l'accepteur **227** attaquerait le centre anomérique du donneur **371** via un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$, ce qui minimiserait la formation de l'oxazolidinone **379** provenant de l'assistance anchimérique du carbamate en position 2 du donneur **371** (Schéma 169).

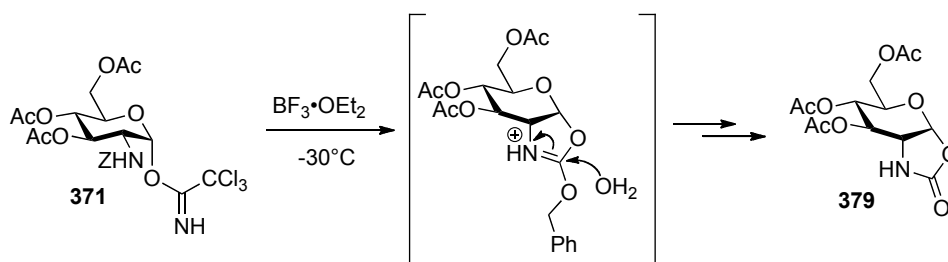
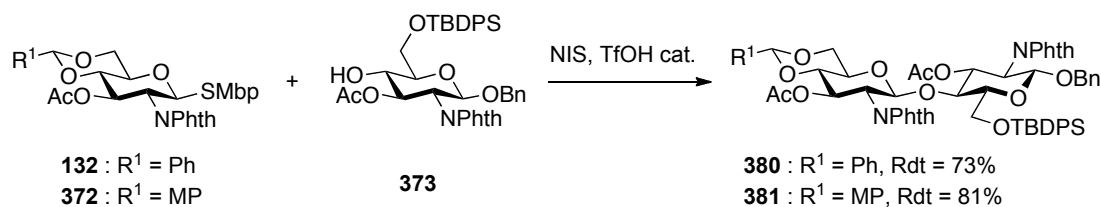


Schéma 169

II.D.2. Synthèse des accepteurs silylés **369** et **370**

Les donneurs **132** et **372** ont été mis en réaction de glycosylation avec l'accepteur **373** en présence du promoteur NIS/TfOH (Schéma 170).

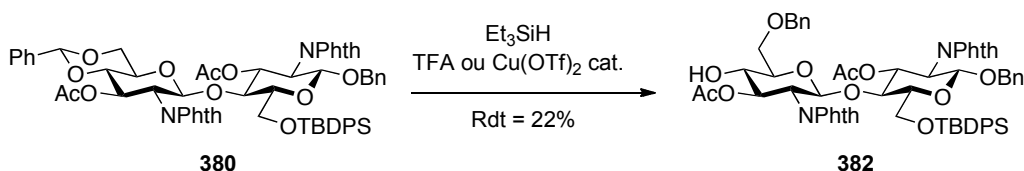


Conditions réactionnelles : (**380**) : NIS (2,5 éq.), TfOH (0,15 éq.), **132** (2 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 1 h 30 min, -10°C ; (**381**) : NIS (2,5 éq.), TfOH (0,15 éq.), **372** (1,7 éq.), TM 4Å, CH₂Cl₂, 1 h 30 min, -10°C.

Schéma 170

Les excellents rendements obtenus pour l'obtention des disaccharides **380** et **381** (de 73 et 81 % réciproquement) sont en partie la conséquence de la très grande stabilité du groupement *O*-TBDPS en condition acide. En effet, des essais préliminaires avaient été effectués avec un accepteur possédant un groupement *O*-TBS qui s'était révélé moins stable dans les conditions de cette réaction de glycosylation.

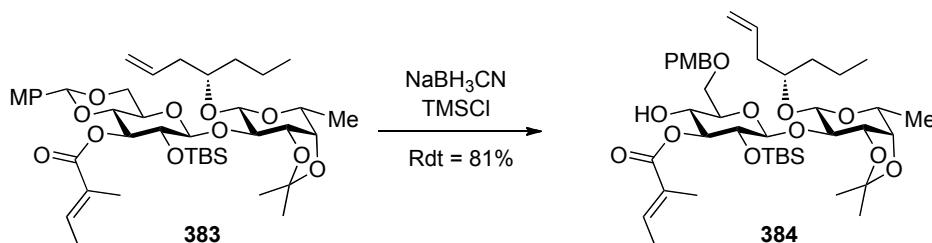
L'acétal de 4,6-*O*-benzylidène du composé **380** a été mis en réaction d'ouverture réductrice afin de conduire à l'accepteur **382** (Schéma 171).



Conditions réactionnelles : Et_3SiH (2 éq.), TFA (2 éq.) ou $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (20 mol%), CH_2Cl_2 ou $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 80:20, 3 h, 0°C à TA.

Schéma 171

Nous avons pensé que l'utilisation sur-stœchiométrique de TFA était à l'origine du faible rendement observé. Nous avons donc choisi de réitérer la réaction en employant les conditions catalytiques au triflate de cuivre (II) décrites par le groupe de Hung.¹¹ Bien que les conditions soient plus douces, un rendement identique a été obtenu, ce qui laisse supposer une incompatibilité du groupement silylé présent sur le substrat **380** avec le réducteur employé. Il existe d'ailleurs peu d'exemples dans la littérature mentionnant l'ouverture réductrice d'acétals de benzylidène possédant ce type de groupement sur une autre position du sucre. Le groupe de Fürstner a été le seul à notre connaissance à réaliser ce type de protocole sur le disaccharide **383** lors de la synthèse totale de plusieurs produits naturels de la famille des Ipomoéassines (Schéma 172).²⁷⁸



Conditions réactionnelles : NaBH_3CN (10 éq.), TMSCl (10 éq.), TM 4Å, MeCN, 1 h, 0°C à TA.

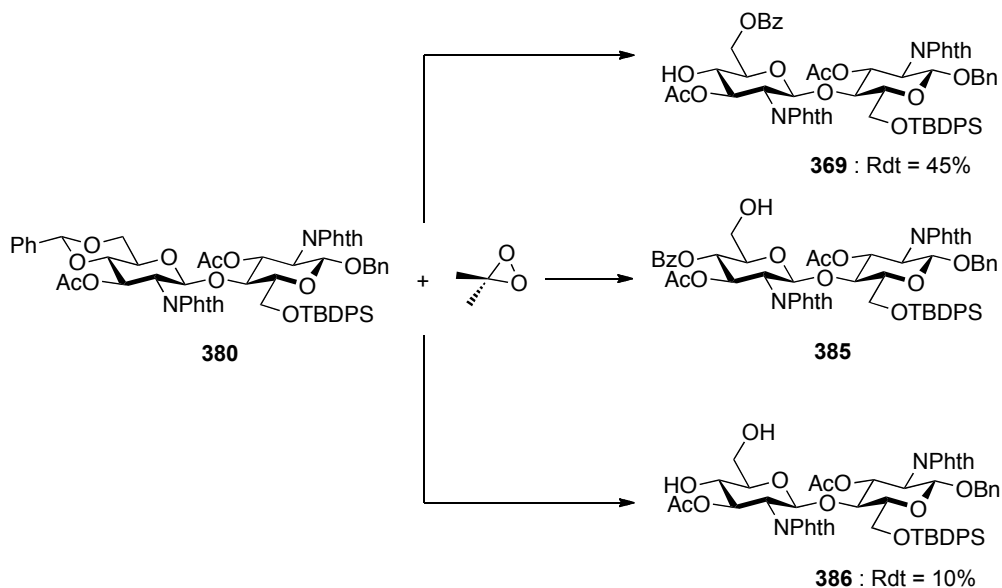
Schéma 172

Les auteurs ont testé un grand nombre de couples réducteur-acide qui ont tous conduit à la dégradation de l'acétal **383**. L'emploi des réactifs NaBH_3CN -TMSCl a autorisé la formation de l'alcool secondaire **384** avec un rendement de 81 %. Les auteurs ont expliqué l'incompatibilité des autres conditions réactionnelles avec la présence d'insaturations et de

²⁷⁸ (a) Nagano, T.; Pospisil, J.; Chollet, G.; Schulthoff, S.; Hickmann, V.; Moulin, E.; Herrmann, J.; Müller, R.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9697-9706 ; (b) Fürstner, A.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1906-1907.

fonctions esters sur le substrat **383**.²⁷⁸ Il se pourrait aussi que la présence du groupement silylé *O*-TBS soit responsable des difficultés rencontrées lors de cette synthèse tout comme dans notre cas.

Nous n'avons pas cherché à optimiser l'ouverture réductrice de l'acétal de 4,6-*O*-benzylidène du disaccharide **380**. Nous avons étudié son ouverture dans des conditions oxydantes par le DMDO dont nous savions sa compatibilité avec les groupements silylés (Schéma 173).



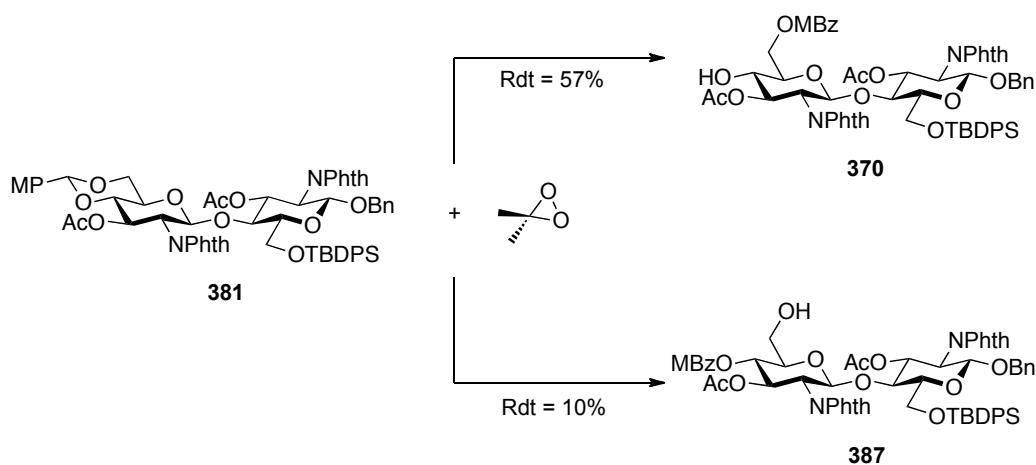
Conditions réactionnelles : DMDO (~ 0,1 M dans l'acétone, 5 équ.), 96 h, 5°C.

Schéma 173

Le disaccharide **380** possède un groupement protecteur acétyle sur la position 3 de l'unité non réductrice, ce qui permet le contrôle de la régiosélectivité de l'ouverture de l'acétal en faveur du benzoate primaire **369** (**369:385** = 80:20, voir chapitre 1). Le rendement en produit isolé a été assez décevant comparé aux excellents résultats que nous avons obtenus sur des exemples monosaccharidiques. Il n'a d'ailleurs pu être amélioré. Le sous-produit principalement observé, en plus de l'autre régioisomère **385**, est le diol **386** provenant de l'hydrolyse de l'acétal **380**. Aucun produit de suroxydation au niveau du groupement benzyle anomérique n'a été détecté.

Nous avons décidé d'enrichir électroniquement la partie aromatique de l'acétal afin de rendre la liaison C-H benzylique plus réactive vis-à-vis du DMDO et ainsi minimiser l'hydrolyse du groupement protecteur. Notre choix s'est porté sur l'utilisation d'un acétal de 4,6-*O*-*para*-

méthoxybenzylidène. Le disaccharide **381** a été mis en réaction avec le DMDO dans les conditions standard de la réaction (Schéma 174).



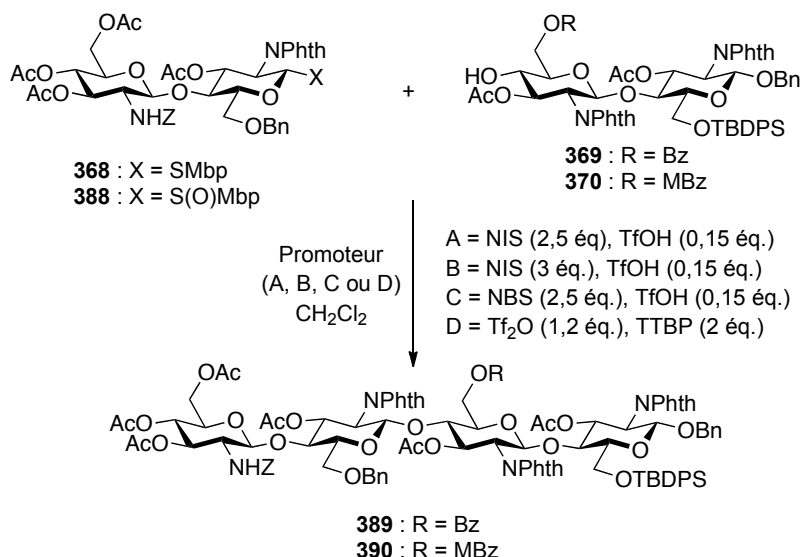
Conditions réactionnelles : DMDO (~ 0,1 M dans l'acétone, 5 éq.), 96 h, 5°C.

Schéma 174

L'accepteur **370** a été isolé avec un rendement de 57 %, certes toujours plus faible que ceux obtenus lors de l'étude de substrats plus simples, mais meilleur que tous ceux obtenus précédemment. Le DMDO est apparu comme étant le meilleur agent pour l'ouverture de l'acétal **381** où aucun produit d'hydrolyse n'a été observé.

II.E. Assemblage du tétrasaccharide selon une séquence convergente [2+2]

Une fois les synthèses du donneur **368** et des accepteurs **369** et **370** effectuées, l'assemblage de ces deux fragments a été étudié. Les différents essais effectués sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 14).



Entrée	Donneur (D)	Accepteur (A)	Produits	(D) : (A)	Promoteur	Conditions	Rdt
1	368	369	389	1,5 : 1	A	TM 4Å (10 min, TA) puis A (1 h, -10°C à TA)	36%
2	368	369	389	1,5 : 1	A	TM 4Å (10 min, TA) puis A (3 h, -10°C à TA)	36%
3	368	369	389	2 : 1	A	TM 4Å (≥ 1 h, TA) puis A (1,5 h, -10°C à TA)	46%
4	368	369	389	2 : 1	A TfOH dilué	TM 4Å (≥ 1 h, TA) puis A (1,5 h, -10°C à TA)	<30%*
5	368	369	-	2 : 1	B	TM 4Å (≥ 1 h, TA) puis B (1,5 h, -10°C à TA)	-
6	368	369	-	1,5 : 1	C	TM 4Å (≥ 1 h, TA) puis C (1 h, -10°C à TA)	-
7	388	369	-	1 : 1,1	D	TM 4Å (≥ 1 h, TA) puis D (1 h, -78°C à -30°C)	-
8	368	370	390	2 : 1	A	TM 4Å (≥ 1 h, TA) puis A (1,5 h, -10°C à TA)	48%

* Conversion déterminée par RMN ¹H du produit brut.

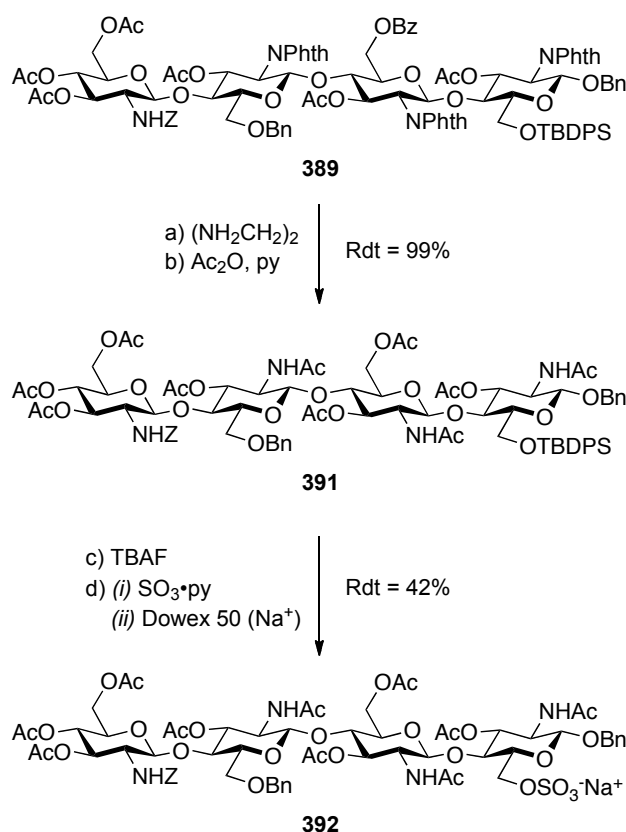
Tableau 14

Le tétrasaccharide **389** a été obtenu avec un rendement de 36 % dans les conditions classiques de l'activation de cette catégorie de thioglycosides par le promoteur NIS/TfOH (Tableau 14, entrée 1). L'augmentation de la durée réactionnelle n'a pas eu de conséquences sur le rendement en produit isolé (entrée 2). Les paramètres ayant eu le plus d'influence sur le rendement et la reproductibilité de la réaction sont l'utilisation d'un excès plus important de donneur (2 éq.) ainsi que le séchage préliminaire avec du tamis moléculaire sur une période plus grande (entrée 3). L'utilisation d'une solution diluée d'acide triflique n'a pas eu d'effet sur la synthèse du produit **389** (entrée 4). L'utilisation d'un excès plus important de NIS a conduit à la formation majoritaire d'un produit non identifié dérivé du tétrasaccharide **389** (entrée 5). L'emploi du promoteur NBS/TfOH a conduit à la dégradation totale du milieu réactionnel

(entrée 6). Nous avons également envisagé l'utilisation du donneur sulfoxyde **388** rapidement synthétisé par oxydation au *m*-CPBA du motif thio présent sur le centre anomérique du donneur **368**. Malgré nos attentes, aucun produit de glycosylation n'a été détecté après son activation par l'anhydride triflique dans un milieu tamponné par la TTBP suivi de l'addition de l'accepteur **369** (entrée 7). Enfin, l'accepteur **370** a autorisé la formation du tétrasaccharide **390** avec un rendement de 48 % dans les meilleures conditions réactionnelles identifiées pour l'assemblage de ces deux blocs (entrée 8). Les meilleurs rendements obtenus pour la formation des intermédiaires **389** et **390**, de 46 et 48 % respectivement, sont assez satisfaisants compte tenu de la complexité de ces molécules. L'accepteur **369** ayant été obtenu sur une échelle plus importante lors de cette étude (3 g), seul l'aménagement fonctionnel du tétrasaccharide **389** a pu être réalisé.

II.F. Fonctionnalisation

Nous avons adopté l'enchaînement des étapes de déprotection le plus efficace identifié lors de la synthèse des facteurs Nod (pages 157, 159 et 163). Dans un premier temps, l'aminolyse des groupements phtalimidos et de toutes les fonctions esters a été réalisé par un chauffage prolongé avec de l'éthylènediamine. Les fonctions alcools et amines libres de l'intermédiaire obtenu ont été peracétylées afin d'installer les trois groupements acétamidos présents sur l'oligosaccharide **391**. Cette étape a permis également de simplifier la purification de ce composé. Le groupement protecteur silylé de la fonction alcool primaire de l'unité réductrice a été déprotégé classiquement en présence d'une solution de TBAF. L'alcool libre a été ensuite engagé dans une étape de sulfatation suivie d'un échange de contre cation (Na⁺) (Schéma 175).

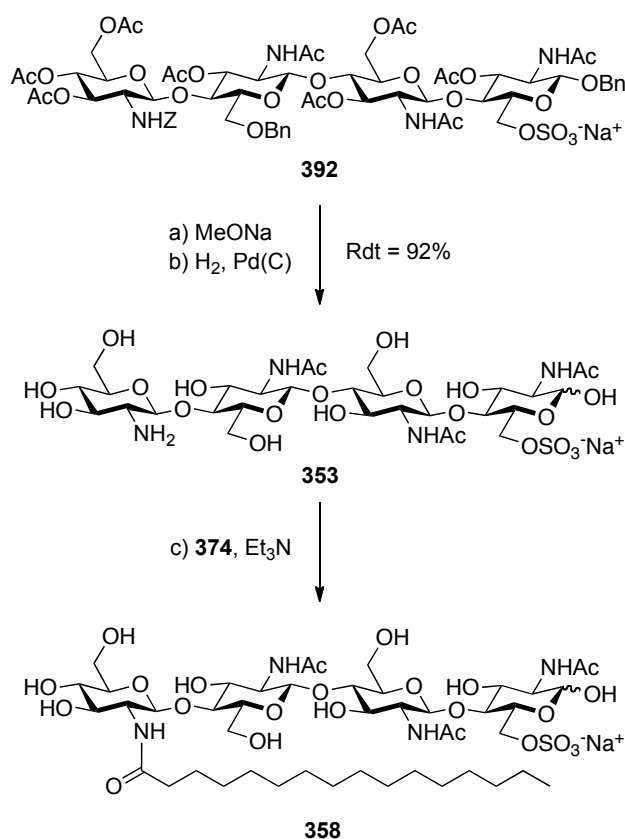


Conditions réactionnelles : a) $(\text{NH}_2\text{CH}_2)_2$ (150 éq.), EtOH, 12 h, 60°C ; b) Ac_2O (275 éq.), pyridine, 48 h, TA ; c) TBAF (1 M dans THF, 1,5 éq.), 1,5 h, TA ; d) (i) $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ (3 éq.), DMF, 48 h, TA (ii) Dowex[®] 50 (Na^+), MeOH.

Schéma 175

Les dernières étapes de cette synthèse sont la déprotection de toutes les fonctions alcools présentes sur la molécule ainsi que la déprotection de la fonction azotée de l'unité non réductrice. Les esters ont été saponifiés dans un premier temps, puis les groupements benzylés ont été hydrogénolysés. Il est important d'effectuer ces réactions selon cet ordre. En effet, la mise en réaction d'hydrogénolyse du tétrasaccharide **392** dans le méthanol n'a pas été compatible avec le groupement sulfate, très sensible au milieu acide généré par le palladium sur charbon en présence de ce solvant. L'amine **353** a ensuite été mise en réaction avec l'ester succinique **374**²⁷⁴ en présence de triéthylamine (Schéma 176).²⁷⁹

²⁷⁹ (a) Swamy, N.; Ray, R. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 165-168 ; (b) Vaughan, M. D.; Johnson, K.; DeFrees, S.; Tang, X.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6300-6301.



Conditions réactionnelles : a) MeONa (1 M dans MeOH, 2 éq.), MeOH, 10 h, TA ; b) H₂, Pd(C) (10 %), AcOEt/H₂O/EtOH (1:1:0,1), 16 h, TA ; c) **374** (1,2 éq.), Et₃N (1,8 éq.), DMSO, 72 h, 60°C.

Schéma 176

Le facteur [Myc-IV (C16:0, S)] **358** est toujours en cours de purification au moment de la rédaction de ce chapitre.

II.G. Conclusion et perspectives

L'assemblage du donneur disaccharide **368** a été réalisé dans les conditions de glycosylation 1,2-*trans* développées lors de la synthèse du facteur [NodSm-IV (C16:3, S)] **289** par l'équipe orléanaise de Beau. L'assemblage des autres disaccharides a été réalisé en exploitant un donneur thioglycoside préparé à partir du thiol non odorant MbpSH. Les tétrasaccharides **389** et **390** ont été synthétisés en utilisant cette même méthode de glycosylation. L'optimisation des rendements obtenus ne pourrait se faire qu'avec un changement des groupements protecteurs présents sur les accepteurs et donneurs mis en jeu. Ces modifications nécessiteraient la préparation plus fastidieuse d'autres monosaccharides. Enfin, les étapes de

déprotection linéaire menant à l'amine **353** ont été réalisées avec un rendement global de 38 % (Schéma 177).

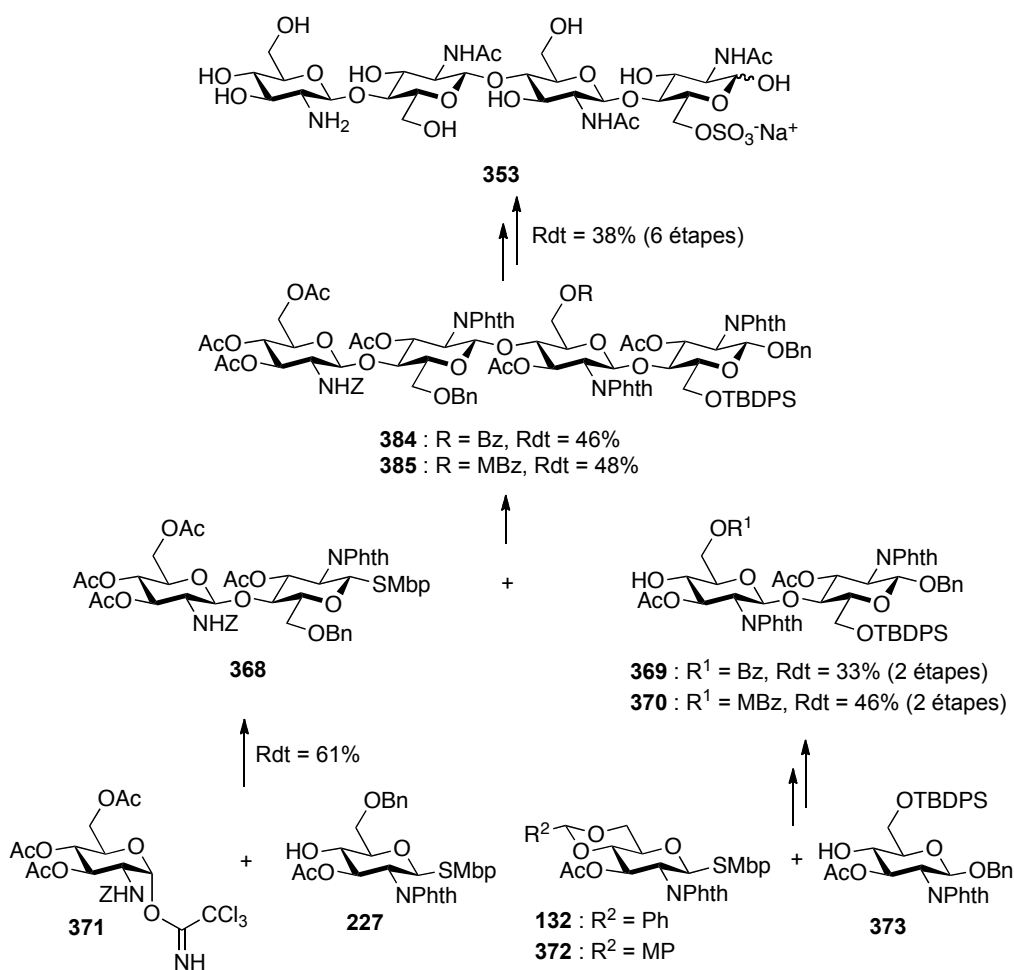
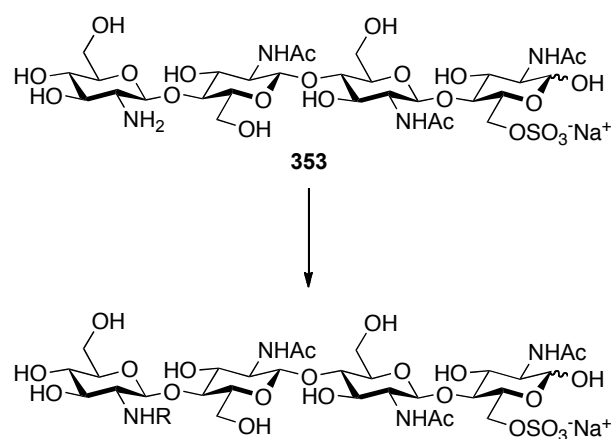


Schéma 177

La re-synthèse de ce précurseur sera nécessaire afin d'obtenir une quantité notable du facteur [Myc-IV (C16:0, S)]. Elle permettra également d'accéder à une diversité moléculaire en faisant varier la nature des chaînes grasses introduites sur la fonction azotée de l'unité non réductrice. Seule la synthèse organique permettra l'obtention d'analogues de plus grande taille afin de mener des études de relation structure-activité et de fournir des informations pour progresser dans l'étude des LCOs impliqués dans la mise en place de la mycorhization (Schéma 178).



358 : R = C16:0
R = 16C16:2Δ2E,9Z, C16:1Δ9Z, C18:2Δ2E,9Z, C18:1Δ9Z, C18:0

Schéma 178

Conclusion Générale

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au développement de deux nouvelles méthodes pour la synthèse de glyconjugués bioactifs. Tout d'abord, nous avons étudié l'ouverture oxydante d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène par le diméthyldioxirane, un oxydant facile d'accès, peu toxique et ne produisant que de l'acétone comme sous produit. Nous avons montré que la réaction était chimiosélective et qu'elle permettait l'obtention des benzoates correspondants avec d'excellents rendements. La régiosélectivité de l'ouverture a été dirigée en faisant varier le groupement protecteur de la fonction alcool en position 3 du glycopyranoside étudié. La réaction est réalisable sur les sucres des séries *gluco*, *manno* et *galacto*, et compatible avec une gamme étendue de groupements protecteurs. La seule limitation est la configuration de l'atome de carbone en position 3 qui doit nécessairement posséder un substituant équatorial (Schéma 179).

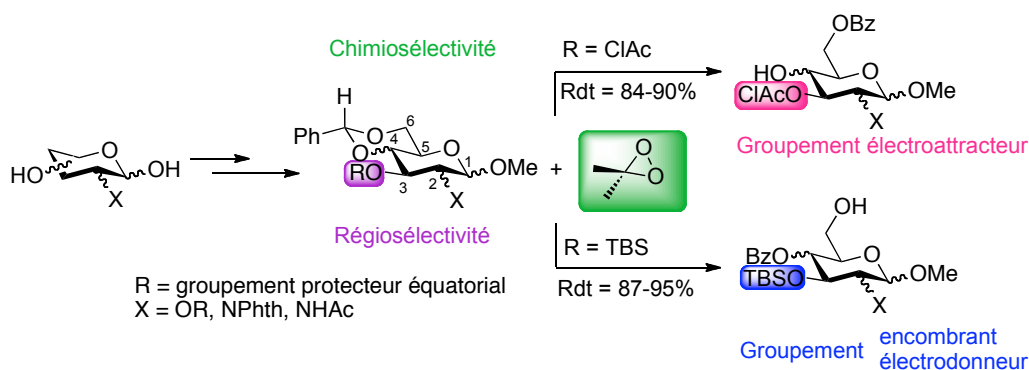


Schéma 179

Nous avons ensuite étudié la formation de liaisons glycosidiques β en employant un donneur dérivé de la *N*-acétyl-D-glucosamine possédant un groupement acétate anomérique activé par le triflate de fer (III) dans des conditions catalytiques. La réaction s'est avérée être très efficace sous irradiation micro-ondes pour la formation des liaisons glycosidiques β -1,6 et β -1,3 ainsi que pour la formation de β -glycosides simples. Le promoteur employé est stable, non toxique et peut être facilement préparé sur une large quantité pour un coût réduit. La réactivité particulière de certains donneurs dans ces conditions réactionnelles nous a poussé à proposer un mécanisme différent pour cette glycosylation de celui habituellement rencontré dans la littérature. La réaction a été menée à plus grande échelle *via* l'utilisation d'un réacteur minifluidique avec toutefois une perte d'efficacité liée à la modification de la nature du

solvant employé. La formation de la liaison glycosidique β -1,4 rencontrée dans bon nombre d'oligosaccharides naturels n'a pu être réalisée avec des rendements satisfaisants (Schéma 180).

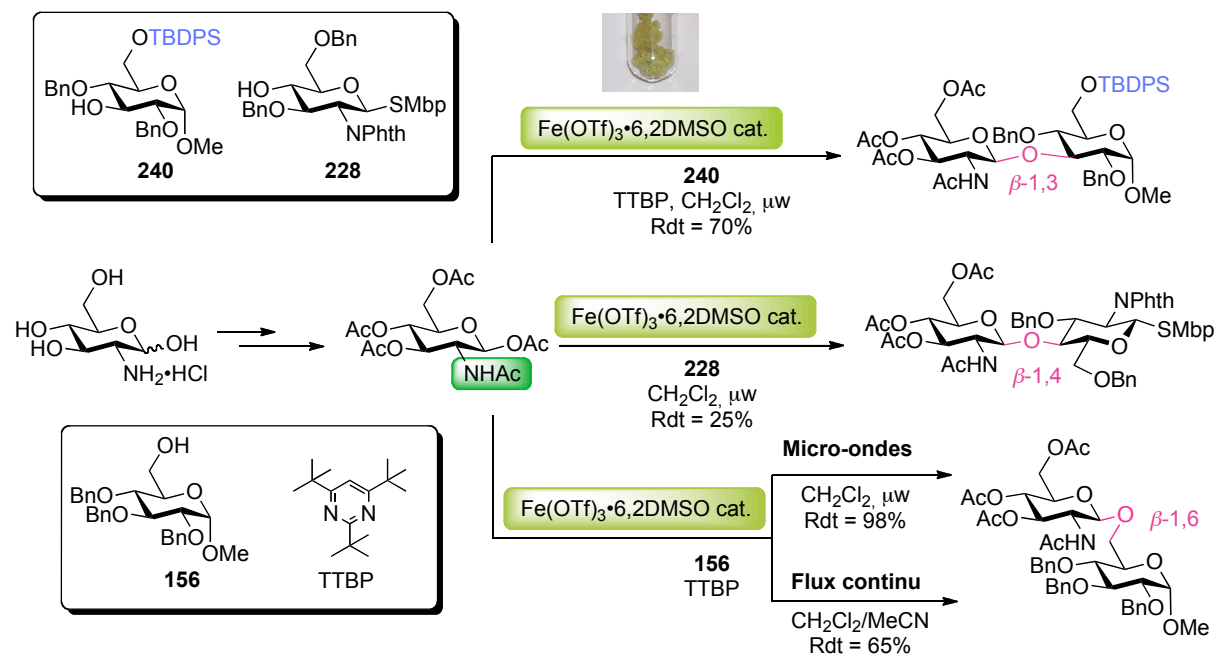


Schéma 180

Dans un second temps, nous avons réalisé une première approche de la synthèse totale du facteur [Myc-IV (C16:0, S)] isolé et identifié récemment comme étant le LCO le plus actif dans le phénomène de mycorhization. L'assemblage convergent des blocs a été effectué en combinant les deux principales méthodes de glycosylation. Notre méthodologie d'ouverture oxydante du motif acétal de 4,6-*O*-benzylidène a permis d'accéder à l'un des intermédiaires clés de cette synthèse, le diméthylidioxirane s'étant avéré être le seul réactif compatible avec la présence de groupements protecteurs silylés. L'introduction des fonctionnalités particulières présentes sur le LCO ciblé (chaîne grasse sur l'unité non réductrice et groupement sulfate sur l'unité réductrice) a été effectuée selon une séquence finale classique (Schéma 181). La purification du facteur [Myc-IV (C16:0, S)], toujours en cours, est assez complexe compte tenu du caractère amphiphile de ces glycoconjugués. Les travaux futurs consisteront en l'obtention d'une quantité plus grande de ce produit naturel afin de réaliser sa complète caractérisation. L'obtention d'analogues, facilitée par la synthèse des précurseurs en flux continu et par la mise au point de nouvelles méthodes de purification, permettra de mener des études de relation structure-activité afin de mieux comprendre comment les plantes, et plus

particulièrement les légumineuses, distinguent ces signaux chimiques. Il sera extrêmement intéressant d'introduire des marqueurs biologiques lors de leur synthèse afin d'identifier les protéines constituant les récepteurs des facteurs Myc.

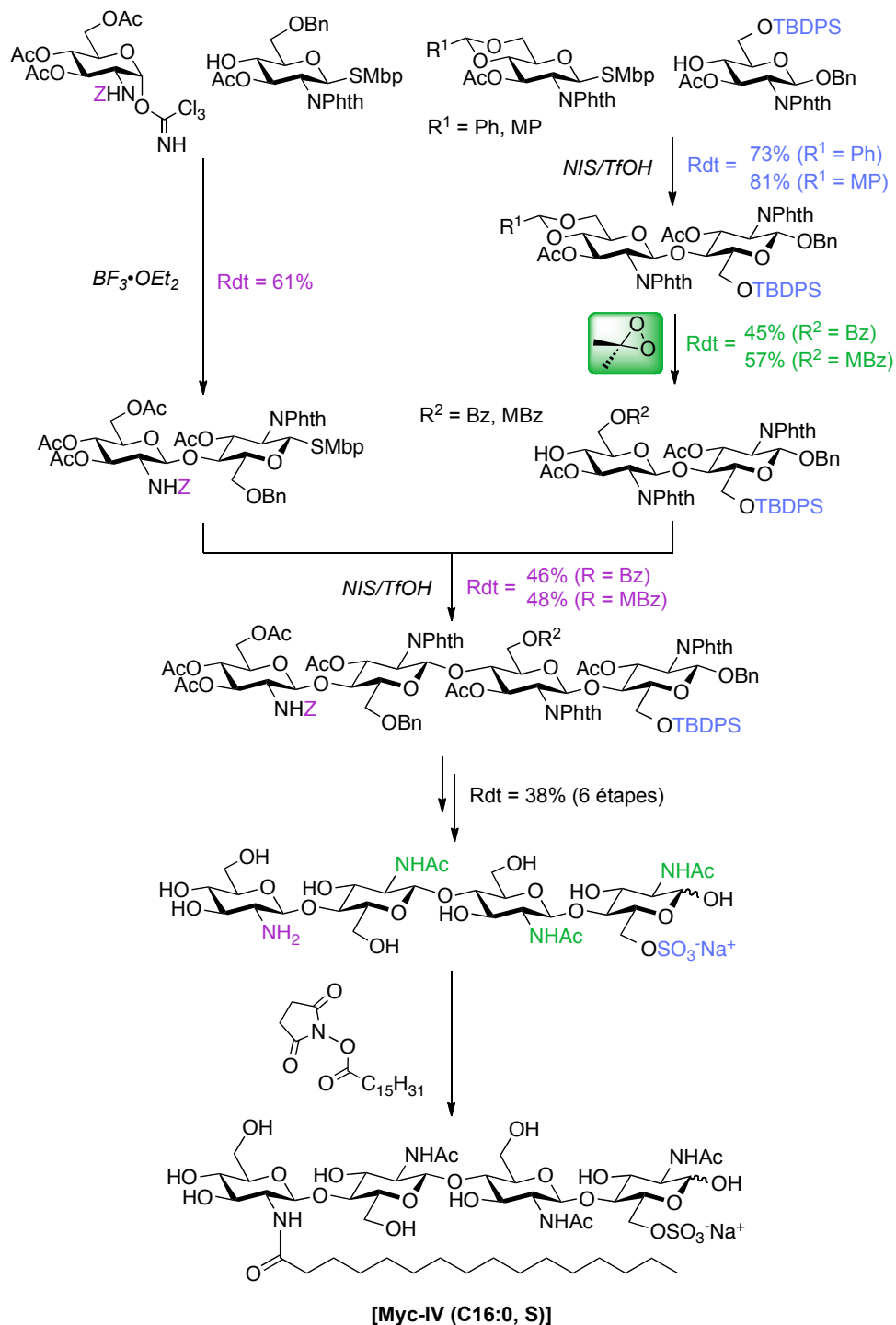


Schéma 181

Experimental Section

Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene- α -D-galactopyranoside 35.....	219
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzoyl- α -D-galactopyranoside 35a.....	220
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-4- <i>O</i> -benzoyl- α -D-galactopyranoside 35b.....	220
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene- α -D-glucopyranoside 38.....	221
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzoyl- α -D-glucopyranoside 38a.....	222
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-4- <i>O</i> -benzoyl- α -D-glucopyranoside 38b.....	222
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- α,β -D-glucopyranose 61.....	222
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 63.....	223
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 63a.....	223
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 63b.....	223
Methyl 3- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 64.....	224
Methyl 3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 64a.....	224
Methyl 3- <i>O</i> -benzoyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene- β -D-glucopyranoside 65.....	225
Methyl 3,6-di- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 65a.....	225
Methyl 3,4-di- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 65b.....	225
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-3- <i>O</i> -(4-chlorobenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 66.....	227
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(4-chlorobenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 66a.....	228
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(4-chlorobenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 66b.....	228
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-3- <i>O</i> -pivaloyl- β -D-glucopyranoside 67.....	229
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido-3- <i>O</i> -pivaloyl- β -D-glucopyranoside 67a.....	230
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido-3- <i>O</i> -pivaloyl- β -D-glucopyranoside 67b.....	230
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 68.....	232
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 68a.....	233
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 68b.....	233
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 69.....	234

Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 69b.	235
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-3- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 70.	236
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 70a.	237
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 70b.	237
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy-3- <i>O</i> -(2,2-dichloroacetyl)-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 71.	238
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-3- <i>O</i> -(2,2-dichloroacetyl)-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 71a.	239
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-3- <i>O</i> -(2,2-dichloroacetyl)-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 71b.	239
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy-3- <i>O</i> -(2,2,2-trichloroacetyl)-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 72.	240
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene- α -D-glucopyranoside 74.	241
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl- α -D-glucopyranoside 74a.	241
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl- α -D-glucopyranoside 74b.	241
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -benzoyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene- α -D-glucopyranoside 75.	242
Methyl 2,3,6-tri- <i>O</i> -benzoyl- α -D-glucopyranoside 75a.	242
Methyl 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoyl- α -D-glucopyranoside 75b.	242
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2,3-di- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)- α -D-glucopyranoside 76.	244
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-2,3-di- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)- α -D-glucopyranoside 76b.	245
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2,3-di- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)- α -D-glucopyranoside 77.	245
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-2,3-di- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)- α -D-glucopyranoside 77a.	246
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-2,3-di- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)- α -D-glucopyranoside 77b.	246
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2,3-di- <i>O</i> -(2,2-dichloroacetyl)- α -D-glucopyranoside 78.	247
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-2,3-di- <i>O</i> -(2,2-dichloroacetyl)- α -D-glucopyranoside 78a.	248
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2,3-di- <i>O</i> -tosyl- α -D-glucopyranoside 79.	249
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-2,3-di- <i>O</i> -tosyl- α -D-glucopyranoside 79a.	249
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-2,3-di- <i>O</i> -tosyl- α -D-glucopyranoside 79b.	249
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2,3-di- <i>O</i> -mesyl- α -D-glucopyranoside 80.	249
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-2,3-di- <i>O</i> -mesyl- α -D-glucopyranoside 80a.	250
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-2,3-di- <i>O</i> -mesyl- α -D-glucopyranoside 80b.	250
Methyl 2,3-anhydro-4,6- <i>O</i> -benzylidene- α -D-glucopyranoside 81.	250
Methyl 2,3-anhydro-6- <i>O</i> -benzoyl- α -D-glucopyranoside 81a.	251

Methyl 2-acetamido-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 83.	251
Methyl 2-acetamido-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 84.....	251
Methyl 2-acetamido-3- <i>O</i> -benzoyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 85.	252
Methyl 2-acetamido-3,6-di- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 85a.	252
Methyl 2-acetamido-3,4-di- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 85b.....	252
Methyl 2-acetamido-3- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy- α,β -D-glucopyranoside 86.....	253
Methyl 2-acetamido-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 86a.	253
Methyl 2-acetamido-3- <i>O</i> -acetyl-4- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 86b.	253
Methyl 2-acetamido-4,6- <i>O</i> -benzylidene-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 87.	254
Methyl 2-acetamido-4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 87b....	255
Methyl 2-acetamido-4,6- <i>O</i> -benzylidene-3- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 88.....	256
Methyl 2-acetamido-6- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 88a.	256
Methyl 2-acetamido-4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 88b.	256
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-2- <i>O</i> -methyl- α -D-altropyranoside 90.	258
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene- α -D-mannopyranoside 93.	258
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzoyl- α -D-mannopyranoside 93a.....	259
Methyl 2,3-di- <i>O</i> -acetyl-4- <i>O</i> -benzoyl- α -D-mannopyranoside 93b.	259
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2- <i>O</i> -methyl- α -D-altropyranoside 94.	260
Methyl 6- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2- <i>O</i> -methyl- α -D-altropyranoside 94a.....	261
Methyl 4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2- <i>O</i> -methyl- α -D-altropyranoside 94b.....	261
Methyl 3- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2- <i>O</i> -methyl- α -D-altropyranoside 95.	263
Methyl 3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzoyl-2- <i>O</i> -methyl- α -D-altropyranoside 95a.	263
Methyl 3- <i>O</i> -acetyl-4- <i>O</i> -benzoyl-2- <i>O</i> -methyl- α -D-altropyranoside 95b.....	263
Methyl 4,6- <i>O</i> -benzylidene-3- <i>O</i> -(2-chloroacetyl)-2- <i>O</i> -methyl- α -D-altropyranoside 96.....	264
Fe(OTf) ₃ •6.2DMSO - Fe(NTf ₂) ₃ •6.3DMSO.....	267
2-Methyl (3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-1,2-di-deoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline 111.	267
(2-Methyl-5- <i>tert</i> -butylphenyl) 3- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 132.....	267

Methyl <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranoside 157.	269
2-acetamido-1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranose 165.	269
2-acetamido-1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose 166.	270
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido- β -D-glucopyranose 179.	270
2-trichloromethyl (3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-1,2-di-deoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline 181.	270
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranose hydrochloride 184.	271
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-chloroacetamido- β -D-glucopyranose 189.	272
Methyl 2,3,6-tri- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranoside 195.	272
Methyl <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranoside 200.	273
Methyl <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranoside 201.	273
L-Menthyl 2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 225.	274
(2-Methyl-5- <i>tert</i> -butylphenyl) 3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 227.	274
(2-Methyl-5- <i>tert</i> -butylphenyl) 3,6-di- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 228.	275
(2-Methyl-5- <i>tert</i> -butylphenyl) <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 233.	277
(2-Methyl-5- <i>tert</i> -butylphenyl) <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3,6-di- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 234.	278
Methyl 2-acetamido-6- <i>O</i> -benzyl-2- <i>N</i> ,3- <i>O</i> -carbonyl-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 235.	279
Methyl <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-6- <i>O</i> -benzyl-2- <i>N</i> ,3- <i>O</i> -carbonyl-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 239.	280
Methyl 2,4-di- <i>O</i> -benzyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)- α -D-glucopyranoside 240.	281
Methyl <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2,4-di- <i>O</i> -benzyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)- β -D-glucopyranoside 241.	282
Methyl <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 242.	283
2-acetamido-1- <i>O</i> -acetyl-3,4,6-tri- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy- α - β -D-glucopyranose 243.	284
2-acetamido-1,3-di- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy- α - β -D-glucopyranose 244.	285

(2-Methyl-5- <i>tert</i> -butylphenyl) <i>O</i> -(2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3,6-di- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 248.	285
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-(4-methylbenzamido)- β -D-glucopyranose 249.....	286
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy-2-formamido- β -D-glucopyranose 251.....	287
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-trifluoroacetamido- β -D-glucopyranose 252.....	288
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-pivalamido- α - β -D-glucopyranose 253.	288
1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-acetylacetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose 254.....	289
Methyl <i>O</i> -(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-(4-methylbenzamido)- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranoside 255.....	290
Methyl <i>O</i> -(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-formamido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranoside 256.....	291
2-(4-Methylphenyl) (3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-1,2-di-deoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline 263.....	291
Methyl <i>O</i> -(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranoside 258.....	292
L-Menthyl 2-trichloroacetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 265.....	293
(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2-acetamido-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-6- <i>O</i> -sodium sulfonato-2-deoxy-D-glucopyranose 353.....	295
[Myc-IV (C16:0, S)] 358.....	295
(2-Methyl-5- <i>tert</i> -butylphenyl) <i>O</i> -(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 368.	296
Benzyl <i>O</i> -(3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 369.....	297
Benzyl <i>O</i> -[3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(4-methoxybenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 370	298
3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate 371.	299
(2-Methyl-5- <i>tert</i> -butylphenyl) 3- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -(4-methoxybenzylidene)-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 372.	300
Benzyl 3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 373.....	301
Benzyl <i>O</i> -(3- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 380.	302
Benzyl <i>O</i> -[3- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -(4-methoxybenzylidene)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 381.	304

Benzyl <i>O</i> -(3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 382.....	305
Benzyl <i>O</i> -[{{(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)}-(1 \rightarrow 4)-(3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 389.....	306
Benzyl <i>O</i> -[{{(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)}-(1 \rightarrow 4)-(3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(4-methoxybenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 390.....	308
Benzyl <i>O</i> -[{{(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2-acetamido-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)}-(1 \rightarrow 4)-(2-acetamido-3,6-di- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-2-acetamido-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 391.....	309
Benzyl <i>O</i> -[{{(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2-acetamido-3- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)}-(1 \rightarrow 4)-(2-acetamido-3,6-di- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-2-acetamido-3- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-6- <i>O</i> -sodium sulfonato- β -D-glucopyranoside 392.....	310

GENERAL CONSIDERATIONS

All non-aqueous reactions were run under an inert atmosphere (argon), by using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds. All glassware was stored in the oven and/or was flame-dried prior to use. All reagents and solvents were commercially available and were used without further purification.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on plates precoated with silica gel layers. Visualization of the developed chromatogram was followed by UV absorbance and/or by staining with Vanillin (30 g Vanillin, 500 mL EtOH, 2.5 mL H₂SO₄). Flash column chromatography was performed using 40-63 mesh silica. Eluent EIH was a solution of EtOAc/*i*-PrOH/H₂O 2:2:1.

Nuclear magnetic resonance spectra (¹H ; ¹³C) were recorded respectively at (300, 500 or 600; 75 or 125) MHz. Chemical shifts are reported in parts per million relative to an internal standard of residual chloroform ($\delta = 7.24$ ppm for ¹H NMR and 77.23 ppm for ¹³C NMR) or residual acetonitrile ($\delta = 1.94$ ppm for ¹H NMR and 118.69 ppm (CN) for ¹³C NMR). For the ¹H spectra, data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br s = broad singlet, br d = broad doublet, br t = broad triplet), coupling constant in Hz and integration.

Assignments were obtained using DEPT 135, COSY H-H, TOCSY H-H, HMQC and HMBC experiments.

IR spectra were reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹).

Mass spectra (MS) and high-resolution mass spectra (HRMS) were determined either by electrospray ionization (ESI) or Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation - time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF).

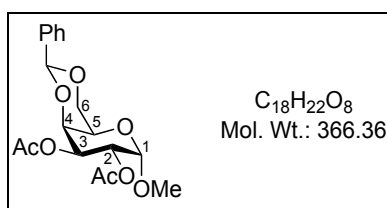
Optical rotations were determined using a cell of 1 dm-length path. Data are reported as follows: $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentration (*c* in g/100 mL) and solvent.

Elemental analysis were performed with a CHNOS Perkin-Elmer analyser (Gif-sur-Yvette, ICSN and Solaize).

CHAPTER 1

General procedure for oxidative cleavage of 4,6-*O*-benzylidene acetals of glycopyranosides by dimethyldioxirane.

Benzylidene acetal (1 mmol) in a solution of freshly distilled dimethyldioxirane²⁸⁰ in acetone (50 mL, \approx 0.1 M) was stirred at 5°C for 96 h. The solution was allowed to reach room temperature and the volatiles were evaporated under reduced pressure.

Methyl 2,3-di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-galactopyranoside 35.

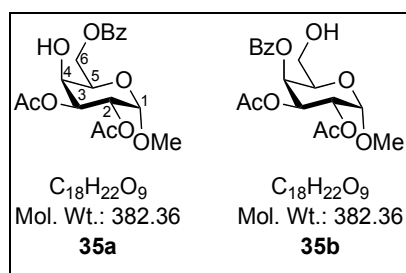
To a solution of methyl D-galactopyranoside **91** (500 mg, 2.575 mmol) in MeCN (6 mL) were successively added TsOH monohydrate (111 mg, 0.644 mmol, 0.25 eq.) and PhCH(OMe)₂ (2.37 mL, 15.70 mmol, 6.1 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. 3 drops of Et₃N were added and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give methyl 4,6-*O*-benzylidene- α -D-galactopyranoside (589 mg, 81 %) as a white solid. This intermediate and acetic anhydride (1.18 mL, 12.52 mmol, 6 eq.) in pyridine (12 mL) were stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 8:2) to give the desired product **35**²⁸¹ (670 mg, 88 %) as a white solid.

²⁸⁰ Adam, W.; Hadjiarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.

²⁸¹ Ogawa, T.; Katano, K.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2727-2733.

Methyl 2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranoside 35a.

Methyl 2,3-di-*O*-acetyl-4-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranoside 35b.



General procedure was applied to benzylidene acetal **35** (350 mg, 0.955 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give the product **35a** (304 mg, 83 %) and **35b** (42 mg, 12 %) as amorphous white solids.

35a:

$[\alpha]_D^{27}$: +127.4 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 7.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **Bz**), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 5.32 (dd, *J*_{3,2} = 10.7 Hz, *J*_{3,4} = 3.1 Hz, 1H, **H3**), 5.25 (dd, *J*_{2,3} = 10.7 Hz, *J*_{2,1} = 3.7 Hz, 1H, **H2**), 4.99 (d, *J*_{1,2} = 3.7 Hz, 1H, **H1**), 4.60 (dd, *J*_{6,6'} = 11.5 Hz, *J*_{6,5} = 6.1 Hz, 1H, **H6**), 4.46 (dd, *J*_{6',6} = 11.5 Hz, *J*_{6',5} = 6.7 Hz, 1H, **H6'**), 4.21-4.15 (m, 2H, **H4** + **H5**), 3.40 (s, 3H, **OMe**), 2.33 (br d, *J*_{OH,4} = 4.0 Hz, 1H, **OH**), 2.09 (s, 3H, **Ac**), 2.07 (s, 3H, **Ac**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.6 (C, MeCO), 170.2 (C, MeCO), 166.6 (C, PhCO), 133.5 (CH, **Bz**), 129.9 (2CH, **Bz**), 129.8 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 97.5 (CH, **C1**), 70.2 (CH, **C3**), 68.4 (CH, **C2** or **C5**), 68.2 (CH, **C2** or **C5**), 67.7 (CH, **C4**), 63.4 (CH₂, **C6**), 55.5 (CH₃, **OMe**), 21.1 (2CH₃, **Ac**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3474, 3070, 2936, 2840, 1740, 1720.

MS (ESI): *m/z* = 405 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₈H₂₂NaO₉ [M + Na]⁺: 405.1162. Found: 405.1164.

Elementary Analysis: Calcd for C₁₈H₂₂O₉: C, 56.54; H, 5.80; O, 37.66. Found: C, 56.37; H, 5.87; O, 37.43.

35b:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 5.66 (d, *J*_{4,3} = 3.0 Hz, 1H, **H4**), 5.46 (dd, *J*_{3,2} = 10.7 Hz, *J*_{3,4} = 3.0 Hz, 1H, **H3**), 5.32-5.21 (m, 1H, **H2**), 5.06 (d, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, 1H, **H1**), 4.14 (t, *J*_{5,6} = *J*_{5,6'} = 6.8 Hz, 1H, **H5**), 3.76-3.45 (m, 2H, **H6** + **H6'**), 3.42 (s, 3H, **OMe**), 2.33 (br s, 1H, **OH**), 2.07 (s, 3H, **Ac**), 1.92 (s, 3H, **Ac**).

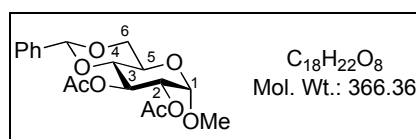
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.7 (C, MeCO), 170.2 (C, MeCO), 166.8 (C, PhCO), 133.9 (CH, **Bz**), 130.2 (2CH, **Bz**), 129.2 (C, **Bz**), 128.8 (2CH, **Bz**), 97.4 (CH, **C1**), 69.7 (CH, **C4**), 69.2 (CH, **C5**), 68.9 (CH, **C2**), 68.0 (CH, **C3**), 61.1 (CH₂, **C6**), 55.7 (CH₃, **OMe**), 21.0 (CH₃, **Ac**), 20.9 (CH₃, **Ac**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3471, 3062, 2936, 2841, 1719, 1601.

MS (ESI): *m/z* = 405 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₈H₂₂NaO₉ [M + Na]⁺: 405.1162. Found: 405.1158.

Methyl 2,3-di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **38.**

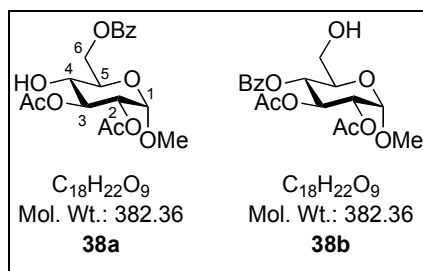


Methyl 4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **74** (250 mg, 0.89 mmol) and acetic anhydride (500 μ L, 5.31 mmol, 6 eq.) in pyridine (4 mL) were stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 8:2) to give the desired product **38**²⁸² (320 mg, 99 %) as a white solid.

²⁸² Adinolfi, M.; De Napoli, L.; Di Fabio, G.; Iadonisi, A.; Montesarchio, D.; Piccialli, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6697-6704.

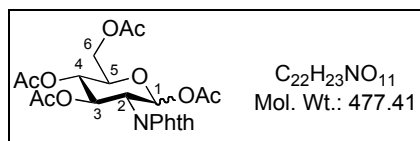
Methyl 2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranoside 38a.

Methyl 2,3-di-*O*-acetyl-4-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranoside 38b.



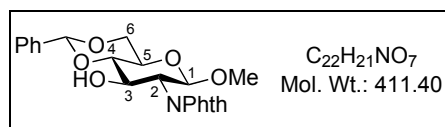
General procedure was applied to benzylidene acetal **1**²⁸² (50 mg, 0.136 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the product **1a**³⁶ (40 mg, 77 %) and **1b**²⁸² (10 mg, 19 %) as white solids.

1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- α,β -D-glucopyranose 61.

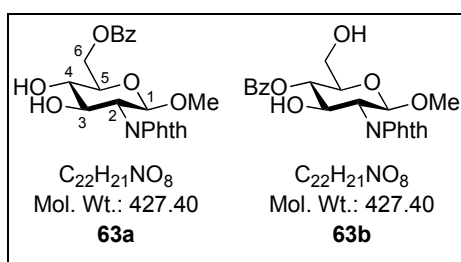


To a solution of D-glucosamine hydrochloride **60** (40 g, 185.6 mmol) in water (300 mL) were successively added phthalic anhydride (55 g, 372 mmol, 2 eq.) and NaHCO₃ (46 g, 548 mmol, 2.95 eq.). The reaction mixture was stirred at 40°C for 12 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene. The residue obtained was used without any further purification. Acetic anhydride (229 mL, 2445 mmol, 13.2 eq.) was added to a solution of crude intermediate in pyridine (350 mL) and the reaction mixture was stirred at 40°C for 10 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene. The residue was diluted with CH₂Cl₂ (600 mL), washed with water (3 x 120 mL), brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 7:3 to 3:7) to give the desired product **61**²⁸³ (83 g, 93 %, α/β : 1/2.3) as a pale yellow solid.

²⁸³ Macmillan, D.; Daines, A. M.; Bayrhuber, M.; Flitsch, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1467-1470.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 63.

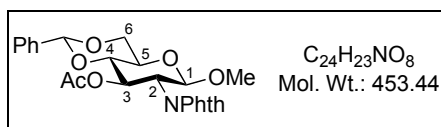
61 (1 g, 2.09 mmol) in 33% HBr in AcOH (5 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into a mixture of ice and water (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (5 mL) and stirred at room temperature for 8 h. Dowex[®] HO⁻ was added and the volatiles were evaporated under reduced pressure to give the methyl anomeric intermediate (650 mg, 96%) as a white solid. To a solution of this intermediate in MeCN (14 mL) were successively added TsOH monohydrate (96 mg, 0.50 mmol, 0.25 eq.) and PhCH(OMe)₂ (1.85 mL, 12.3 mmol, 6.1 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. 3 drops of Et₃N were added and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give the desired product **63**^{276,284} (667 mg, 81 %) as a white solid.

Methyl 6-*O*-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 63a.**Methyl 4-*O*-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 63b.**

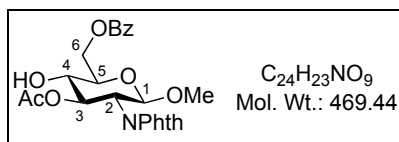
General procedure was applied to benzylidene acetal **63** (50 mg, 0.122 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give **63a**²⁸⁵ (36 mg, 69 %) and **63b** (15 mg, 28 %) as white solids.

²⁸⁴ McGeary, R. P.; Wright, K.; Toth, I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5102-5105.

²⁸⁵ Ovchinnikov, M. V.; Bajzamova, N. E.; Backinowsky, L. V.; Kochetkov, N. K. *Bioorganicheskaya Kimiya* **1983**, *9*, 401-406.

Methyl 3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 64.

63 (250 mg, 0.608 mmol) and acetic anhydride (341 μ L, 3.65 mmol, 6 eq.) in pyridine (5 mL) were stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the desired product **64**²⁷⁶ (241 mg, 87 %) as a white solid.

Methyl 3-*O*-acetyl-6-*O*-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 64a.

General procedure was applied to benzylidene acetal **64** (241 mg, 0.531 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the product **64a** (187 mg, 75 %) as a white solid and an inseparable mixture of **64a** and **64b** (49 mg, 20 %).

64a:

Mp: 86.4-91.2 °C.

$[\alpha]_D^{25}$: +2.7 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, **Bz**), 7.86-7.81 (m, 2H, **NPhth**), 7.74-7.69 (m, 2H, **NPhth**), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **Bz**), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, **Bz**), 5.65 (dd, *J*_{3,2} = 10.3 Hz, *J*_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, **H3**), 5.30 (d, *J*_{1,2} = 8.6 Hz, 1H, **H1**), 4.82 (dd, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, *J*_{6,5} = 4.2 Hz, 1H, **H6**), 4.60 (dd, *J*_{6',6} = 12.2 Hz, *J*_{6',5} = 1.9 Hz, 1H, **H6'**), 4.21 (dd, *J*_{2,3} = 10.3 Hz, *J*_{2,1} = 8.6 Hz, 1H, **H2**), 3.82 (ddd, *J*_{5,4} = 9.5 Hz, *J*_{5,6} = 4.2 Hz, *J*_{5,6'} = 1.9 Hz, 1H, **H5**), 3.72 (br dt, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.5 Hz, *J*_{4,OH} = 3.7 Hz, 1H, **H4**), 3.43 (s, 3H, **OMe**), 3.05 (br d, *J*_{OH,4} = 3.7 Hz, 1H, **OH**), 1.92 (s, 3H, **Ac**).

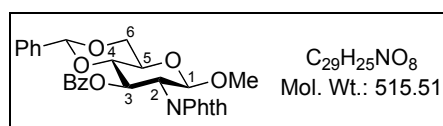
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.5 (C, MeCO), 168.0 (2C, $\text{N}(\text{CO})_2$), 167.4 (C, PhCO), 134.4 (2CH, NPhth), 133.6 (CH, Bz), 131.8 (2C, NPhth), 130.1 (2CH, Bz), 129.8 (C, Bz), 128.7 (2CH, Bz), 123.8 (2CH, NPhth), 99.4 (CH, C1), 74.6 (CH, C5), 73.6 (CH, C3), 70.1 (CH, C4), 63.7 (CH_2 , C6), 57.2 (CH_3 , OMe), 54.8 (CH, C2), 20.9 (CH_3 , Ac).

IR ν (film, cm^{-1}): 3475, 2945, 1775, 1744, 1713, 1650, 1602.

MS (ESI): m/z = 492 (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NNaO}_9$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 492.1271. Found: 492.1258.

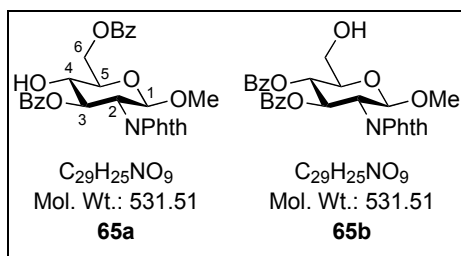
Methyl 3-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside 65.



Benzoyl chloride (130 μL , 1.12 mmol, 3 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **63** (153 mg, 0.372 mmol) and DMAP (141 mg, 1.15 mmol, 3.1 eq.) in CH_2Cl_2 (6 mL). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 10 h, then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (40 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a 1M aqueous solution of HCl (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 9:1) to give the desired product **65**²⁸⁶ (185 mg, 96 %) as a white solid.

Methyl 3,6-di-*O*-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 65a.

Methyl 3,4-di-*O*-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 65b.



²⁸⁶ Nifant'ev, N. E.; Backinowski, L. V.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res* **1988**, *174*, 61-72.

General procedure was applied to benzylidene acetal **65** (306 mg, 0.594 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give **65a** (162 mg, 52 %) and **65b** (102 mg, 32 %) as amorphous white solids.

65a:

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$: +2.2 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, **Bz**), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, **Bz**), 7.78 (br s, 2H, **NPhth**), 7.69-7.62 (m, 2H, **NPhth**), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **Bz**), 7.51-7.43 (m, 3H, **Bz**), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, **Bz**), 5.88 (dd, *J*_{3,2} = 10.7 Hz, *J*_{3,4} = 8.2 Hz, 1H, **H3**), 5.36 (d, *J*_{1,2} = 8.5 Hz, 1H, **H1**), 4.79 (dd, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, *J*_{6,5} = 4.0 Hz, 1H, **H6**), 4.67 (dd, *J*_{6',6} = 12.2 Hz, *J*_{6',5} = 1.8 Hz, 1H, **H6'**), 4.43 (dd, *J*_{2,3} = 10.7 Hz, *J*_{2,1} = 8.5 Hz, 1H, **H2**), 3.95-3.83 (m, 2H, **H4** + **H5**), 3.46 (s, 3H, **OMe**), 3.37 (d, *J*_{OH,4} = 4.0 Hz, 1H, **OH**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.1 (2C, N(CO)₂), 167.3 (C, PhCO), 167.2 (C, PhCO), 134.4 (2CH, **NPhth**), 133.7 (CH, **Bz**), 133.5 (CH, **Bz**), 131.7 (2C, **NPhth**), 130.1 (4CH, **Bz**), 129.9 (C, **Bz**), 129.0 (C, **Bz**), 128.7 (4CH, **Bz**), 123.8 (2CH, **NPhth**), 99.4 (CH, **C1**), 74.7 (CH, **C5**), 74.6 (CH, **C3**), 70.7 (CH, **C4**), 63.8 (CH₂, **C6**), 57.2 (CH₃, **OMe**), 54.6 (CH, **C2**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3466, 3063, 2942, 2846, 1776, 1713, 1601.

MS (ESI): *m/z* = 554 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₉H₂₅NNaO₉ [M + Na]⁺: 554.1427. Found: 554.1426.

65b:

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: +16.2 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.87-7.70 (m, 2H, **NPhth**), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.67 (br s, 2H, **NPhth**), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.27-7.21 (m, 2H, **Bz**), 6.30 (dd, *J*_{3,2} = 10.7 Hz, *J*_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, **H3**), 5.50 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, **H4**), 5.46 (d, *J*_{1,2} = 8.2 Hz, 1H, **H1**), 4.52 (dd, *J*_{2,3} = 10.7 Hz, *J*_{2,1} = 8.2 Hz, 1H, **H2**), 3.92-3.84 (m, 2H, **H5** + **H6**), 3.78-3.70 (m, 1H, **H6'**), 3.49 (s, 3H, **OMe**), 2.54 (br dd, *J*_{OH,6} = 8.2 Hz, *J*_{OH,6'} = 5.5 Hz, 1H, **OH**).

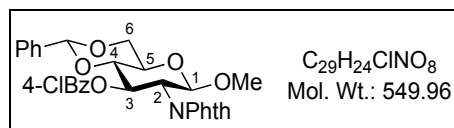
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.8 (2C, N(CO)₂), 166.3 (C, PhCO), 165.9 (C, PhCO), 134.4 (2CH, **NPhth**), 133.9 (CH, **Bz**), 133.5 (CH, **Bz**), 131.7 (2C, **NPhth**), 130.2 (2CH, **Bz**), 130.0 (2CH + C, **Bz**), 128.9 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 128.5 (2CH, **Bz**), 123.8 (2CH, **NPhth**), 99.4 (CH, **C1**), 74.7 (CH, **C5**), 71.1 (CH, **C3**), 70.4 (CH, **C4**), 61.6 (CH₂, **C6**), 57.3 (CH₃, **OMe**), 55.0 (CH, **C2**).

IR ν (film, cm^{-1}): 3490, 3067, 2942, 2851, 1777, 1713, 1652, 1601.

MS (ESI): $m/z = 554$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NNaO}_9$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 554.1427. Found: 554.1412.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-(4-chlorobenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **66.**



4-chlorobenzoyl chloride (93 μL , 0.729 mmol, 1.2 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **63** (250 mg, 0.608 mmol) and DMAP (89 mg, 0.729 mmol, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 13 h, then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (40 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a 1M aqueous solution of HCl (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 8:2) to give the desired product **66** (307 mg, 92 %) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (br s, 1H, **NPhth**), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, **4-CIBz**), 7.75-7.60 (m, 3H, **NPhth**), 7.43-7.36 (m, 2H, **Ph**), 7.33-7.26 (m, 5H, **Ph** + **4-CIBz**), 6.12 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1H, **H3**), 5.54 (s, 1H, **PhCH**), 5.41 (d, $J_{1,2} = 8.2$ Hz, 1H, **H1**), 4.47-4.40 (m, 2H, **H2** + **H6**), 3.93-3.85 (m, 2H, **H4** + **H6'**), 3.80 (dt, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 10.0$ Hz, $J_{5,6} = 4.6$ Hz, 1H, **H5**), 3.46 (s, 3H, **OMe**).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.9 (C, **NCO**), 167.7 (C, **NCO**), 165.0 (C, **4-ClPhCO**), 139.9 (C, **4-CIBz**), 137.0 (C, **Ph**), 134.4 (2CH, **NPhth**), 131.6 (2C, **NPhth**), 131.4 (2CH, **4-CIBz**), 129.3 (CH, **Ph**), 128.9 (2CH, **4-CIBz**), 128.4 (2CH, **Ph**), 127.8 (C, **4-CIBz**), 126.4 (2CH, **Ph**), 123.8 (2CH, **NPhth**), 101.8 (CH, **PhCH**), 99.9 (CH, **C1**), 79.9 (CH, **C4**), 70.6 (CH, **C3**), 68.9 (CH_2 , **C6**), 66.5 (CH, **C5**), 57.5 (CH_3 , **OMe**), 55.4 (CH, **C2**).

IR ν (film, cm^{-1}): 3066, 2923, 2850, 1777, 1714.

MS (ESI): $m/z = 572$ (MNa^+ , 100%).

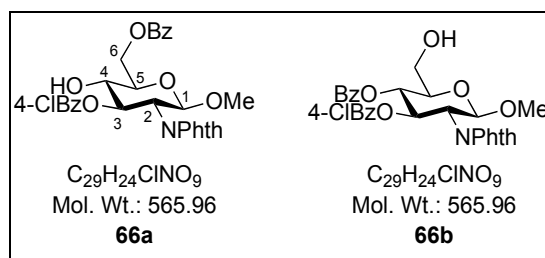
HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClNNaO}_8$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 572.1088. Found: 572.1086.

Methyl 6-*O*-benzoyl-3-*O*-(4-chlorobenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside

66a.

Methyl 4-*O*-benzoyl-3-*O*-(4-chlorobenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside

66b.



General procedure was applied to benzylidene acetal **66** (307 mg, 0.558 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give **66a** (210 mg, 66 %) as a white solid and **66b** (105 mg, 33 %) as an amorphous white solid.

66a:

Mp: 185.6-186.7 °C (Heptane/EtOAc).

$[\alpha]_D^{25}$: +135.4 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, **Bz**), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **4-CIBz**), 7.77 (m, 2H, **NPhth**), 7.67 (m, 2H, **NPhth**), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, **Bz**), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, **Bz**), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **4-CIBz**), 5.86 (dd, *J*_{3,2} = 10.6 Hz, *J*_{3,4} = 8.8 Hz, 1H, **H3**), 5.36 (d, *J*_{1,2} = 8.2 Hz, 1H, **H1**), 4.83 (dd, *J*_{6,6'} = 12.0 Hz, *J*_{6,5} = 4.1 Hz, 1H, **H6**), 4.65 (dd, *J*_{6',6} = 12.0 Hz, *J*_{6',5} = 2.0 Hz, 1H, **H6'**), 4.40 (dd, *J*_{2,3} = 10.6 Hz, *J*_{2,1} = 8.2 Hz, 1H, **H2**), 3.90 (ddd, *J*_{5,4} = 8.8 Hz, *J*_{5,6} = 4.1 Hz, *J*_{5,6'} = 2.0 Hz, 1H, **H5**), 3.84 (dt, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 8.8 Hz, *J*_{4,OH} = 4.2 Hz, 1H, **H4**), 3.46 (s, 3H, **OMe**), 3.32 (d, *J*_{OH,4} = 4.2 Hz, 1H, **OH**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.1 (2C, N(CO)₂), 167.3 (C, PhCO), 166.3 (C, 4-ClPhCO), 140.3 (C, **4-CIBz**), 134.5 (2CH, **NPhth**), 133.6 (CH, **Bz**), 131.6 (2C, **NPhth**), 131.5 (2CH, **4-CIBz**), 130.1 (2CH, **Bz**), 129.8 (C, **Bz**), 129.0 (2CH, **4-CIBz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 127.5 (C, **4-CIBz**), 123.8 (2CH, **NPhth**), 99.4 (CH, **C1**), 74.7 (2CH, **C3 + C5**), 70.5 (CH, **C4**), 63.7 (CH₂, **C6**), 57.3 (CH₃, **OMe**), 54.6 (CH, **C2**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3489, 3092, 3063, 2962, 2946, 1775, 1718, 1700, 1602, 1588.

MS (ESI): *m/z* = 588 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₉H₂₄ClNNaO₉ [M + Na]⁺: 588.1038. Found: 588.1038.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₉H₂₄ClNO₉: C, 61.54; H, 4.27; N, 2.47; O, 25.44. Found: C, 61.44; H, 4.21; N, 2.47; O, 25.42.

66b:

$[\alpha]_D^{23}$: +39.7 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 7.87-7.63 (m, 4H, **NPhth**), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **4-CIBz**), 7.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **Bz**), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **4-CIBz**), 6.25 (dd, *J*_{3,2} = 10.7 Hz, *J*_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, **H3**), 5.50 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, **H4**), 5.45 (d, *J*_{1,2} = 8.2 Hz, 1H, **H1**), 4.50 (dd, *J*_{2,3} = 10.7 Hz, *J*_{2,1} = 8.2 Hz, 1H, **H2**), 3.92-3.84 (m, 2H, **H5** + **H6**), 3.78-3.70 (m, 1H, **H6'**), 3.49 (s, 3H, **OMe**), 2.49 (br dd, *J*_{OH,6} = 7.9 Hz, *J*_{OH,6'} = 6.1 Hz, 1H, **OH**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.2 (2C, N(CO)₂), 166.2 (C, PhCO), 165.1 (C, 4-ClPhCO), 140.1 (C, **4-CIBz**), 134.5 (2CH, **NPhth**), 133.9 (CH, **Bz**), 131.7 (2C, **NPhth**), 131.3 (2CH, **4-CIBz**), 130.2 (2CH, **Bz**), 128.9 (2CH, **4-CIBz**), 128.8 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 127.3 (C, **4-CIBz**), 123.8 (2CH, **NPhth**), 99.4 (CH, **C1**), 74.6 (CH, **C5**), 71.5 (CH, **C3**), 70.2 (CH, **C4**), 61.5 (CH₂, **C6**), 57.4 (CH₃, **OMe**), 55.0 (CH, **C2**).

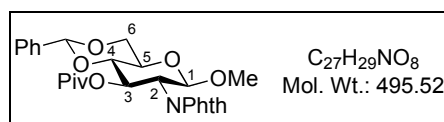
IR ν (film, cm⁻¹): 3486, 3066, 2943, 2854, 1777, 1712, 1593.

MS (ESI): *m/z* = 588 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₉H₂₄ClNNaO₉ [M + Na]⁺: 588.1038. Found: 588.1017.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₉H₂₄ClNO₉: C, 61.54; H, 4.27; N, 2.47. Found: C, 61.23; H, 4.35; N, 2.35.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-3-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranoside **67.**



Pivaloyl chloride (171 μ L, 1.385 mmol, 3 eq.) was added dropwise at 0°C to a stirred solution of **63** (190 mg, 0.462 mmol) and DMAP (226 mg, 1.847 mmol, 4 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 3 days, then evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 8:2) to give the desired product **67** (224 mg, 98 %) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.91-7.77 (m, 2H, **NPhth**), 7.76-7.65 (m, 2H, **NPhth**), 7.46-7.38 (m, 2H, **Ph**), 7.36-7.28 (m, 3H, **Ph**), 5.84 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.1$ Hz, 1H, **H3**), 5.55 (s, 1H, **PhCH**), 5.37 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, **H1**), 4.43 (dd, $J_{6,6'} = 10.1$ Hz, $J_{6,5} = 4.9$ Hz, 1H, **H6**), 4.28 (dd, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, $J_{2,1} = 8.5$ Hz, 1H, **H2**), 3.85 (t, $J_{6',6} = J_{6',5} = 10.1$ Hz, 1H, **H6'**), 3.79 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 10.1$ Hz, 1H, **H4**), 3.72 (dt, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 10.1$ Hz, $J_{5,6} = 4.9$ Hz, 1H, **H5**), 3.44 (s, 3H, **OMe**), 0.98 (s, 9H, **Piv**).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.8 (C, *t*-BuCO), 168.2 (C, NCO), 167.7 (C, NCO), 137.2 (C, **Ph**), 134.4 (2CH, **NPhth**), 131.8 (C, **NPhth**), 131.7 (C, **NPhth**), 129.2 (CH, **Ph**), 128.4 (2CH, **Ph**), 126.2 (2CH, **Ph**), 123.9 (CH, **NPhth**), 123.5 (CH, **NPhth**), 101.5 (CH, **PhCH**), 100.0 (CH, **C1**), 79.9 (CH, **C4**), 69.6 (CH, **C3**), 69.0 (CH_2 , **C6**), 66.5 (CH, **C5**), 57.5 (CH_3 , **OMe**), 55.4 (CH, **C2**), 38.9 (C, **Piv**), 27.1 (3 CH_3 , **Piv**).

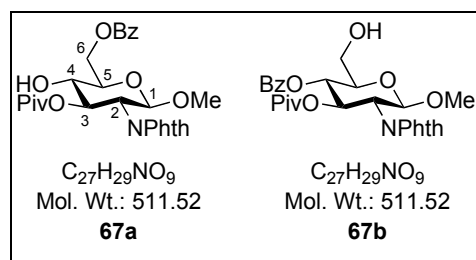
IR ν (film, cm^{-1}): 3064, 2972, 2936, 2856, 1777, 1733, 1716, 1654, 1611.

MS (ESI): $m/z = 518$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NNaO}_8$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 518.1791. Found: 518.1785.

Methyl 6-*O*-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido-3-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranoside 67a.

Methyl 4-*O*-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido-3-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranoside 67b.



General procedure was applied to benzylidene acetal **67** (288 mg, 0.581 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give **67a** (165 mg, 56 %) as a white solid and **67b** (127 mg, 43 %) as an amorphous white solid.

67a:

Mp: 93.2-96.4 °C (Heptane/EtOAc).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -8.1 (*c* 1, CHCl_3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.13-8.06 (m, 2H, **Bz**), 7.87-7.78 (m, 2H, **NPhth**), 7.73-7.66 (m, 2H, **NPhth**), 7.58 (tt, $J = 7.3, J = 1.3$ Hz, 1H, **Bz**), 7.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, **Bz**), 5.63 (dd, $J_{3,2} = 10.7$ Hz, $J_{3,4} = 8.8$ Hz, 1H, **H3**), 5.30 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, **H1**), 4.75 (dd, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz, $J_{6,5} = 4.3$ Hz, 1H, **H6**), 4.65 (dd, $J_{6',6} = 12.0$ Hz, $J_{6',5} = 2.3$ Hz, 1H, **H6'**), 4.26 (dd, $J_{2,3} = 10.7$ Hz, $J_{2,1} = 8.5$ Hz, 1H, **H2**), 3.86 (ddd, $J_{5,4} = 9.8$ Hz, $J_{5,6} = 4.3$ Hz, $J_{5,6'} = 2.3$ Hz, 1H, **H5**), 3.73 (br td, $J = 9.0$ Hz, $J_{4,OH} = 4.7$ Hz, 1H, **H4**), 3.43 (s, 3H, **OMe**), 3.17 (br d, $J_{OH,4} = 4.7$ Hz, 1H, **OH**), 0.97 (s, 9H, **Piv**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 179.4 (C, *t*-BuCO), 168.0 (2C, N(CO)₂), 167.2 (C, PhCO), 134.5 (2CH, **NPhth**), 133.5 (CH, **Bz**), 131.7 (2C, **NPhth**), 130.1 (2CH, **Bz**), 129.9 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 123.7 (2CH, **NPhth**), 99.4 (CH, **C1**), 74.7 (CH, **C5**), 73.5 (CH, **C3**), 70.5 (CH, **C4**), 63.8 (CH₂, **C6**), 57.2 (CH₃, **OMe**), 54.5 (CH, **C2**), 39.0 (C, **Piv**), 27.1 (3CH₃, **Piv**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3472, 2968, 1777, 1716.

MS (ESI): $m/z = 534$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₇H₂₉NNaO₉ [M + Na]⁺: 534.1740. Found: 534.1745.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₇H₂₉NO₉: C, 63.40; H, 5.71; N, 2.74. Found: C, 63.01; H, 5.84; N, 2.51.

67b:

[α]_D²³: -12.6 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Bz**), 7.84 (br s, 2H, **NPhth**), 7.75-7.67 (m, 2H, **NPhth**), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **Bz**), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Bz**), 6.01 (dd, $J_{3,2} = 10.7$ Hz, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H3**), 5.42 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, **H1**), 5.37 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H4**), 4.37 (dd, $J_{2,3} = 10.7$ Hz, $J_{2,1} = 8.5$ Hz, 1H, **H2**), 3.89-3.78 (m, 2H, **H5 + H6**), 3.76-3.69 (m, 1H, **H6'**), 3.48 (s, 3H, **OMe**), 2.50 (dd, $J_{OH,6} = 8.5$ Hz, $J_{OH,6'} = 5.8$ Hz, 1H, **OH**), 0.79 (s, 9H, **Piv**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.8 (C, *t*-BuCO), 168.2 (C, NCO), 167.6 (C, NCO), 166.3 (C, PhCO), 134.5 (2CH, **NPhth**), 134.0 (CH, **Bz**), 131.7 (2C, **NPhth**), 130.2 (2CH, **Bz**), 128.9 (C, **Bz**), 128.8 (2CH, **Bz**), 123.7 (2CH, **NPhth**), 99.4 (CH, **C1**), 74.6 (CH, **C5**), 70.2 (2CH, **C3 + C4**), 61.6 (CH₂, **C6**), 57.3 (CH₃, **OMe**), 54.9 (CH, **C2**), 38.7 (C, **Piv**), 26.9 (3CH₃, **Piv**).

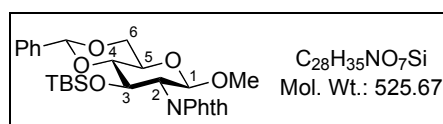
IR ν (film, cm⁻¹): 3479, 2969, 2873, 1777, 1713, 1602.

MS (ESI): $m/z = 534$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₇H₂₉NNaO₉ [M + Na]⁺: 534.1740. Found: 534.1739.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₇H₂₉NO₉: C, 63.40; H, 5.71; N, 2.74, O, 28.15. Found: C, 63.19; H, 5.81; N, 2.71; O, 28.07.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **68.**



63 (250 mg, 0.608 mmol), imidazole (124 mg, 1.823 mmol, 3 eq.) and TBSCl (224 μ L, 1.823 mmol, 3.0 eq.) in DMF (550 μ L) were stirred at room temperature for 8 h. The reaction mixture was poured into a 1 M aqueous solution of HCl (50 mL), extracted with Et₂O (3 x 20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give the desired product **68** (250 mg, 78 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (br s, 2H, **NPhth**), 7.74-7.68 (m, 2H, **NPhth**), 7.50-7.44 (m, 2H, **Ph**), 7.38-7.31 (m, 3H, **Ph**), 5.52 (s, 1H, **PhCH**), 5.13 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, **H1**), 4.61 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H3**), 4.37 (dd, $J_{6,6'} = 9.5$ Hz, $J_{6,5} = 4.9$ Hz, 1H, **H6**), 4.20 (dd, $J_{2,1} = 8.5$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, **H2**), 3.81 (t, $J_{6',6} = J_{6',5} = 9.5$ Hz, 1H, **H6'**), 3.62 (dt, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 4.9$ Hz, 1H, **H5**), 3.55 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H4**), 3.41 (s, 3H, **OMe**), 0.57 (s, 9H, ***t*-Bu**), -0.14 (s, 3H, **Me**), -0.30 (s, 3H, **Me**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (2C, N(CO)₂), 137.4 (C, **Ph**), 134.3 (2CH, **NPhth**), 132.0 (2C, **NPhth**), 129.3 (CH, **Ph**), 128.4 (2CH, **Ph**), 126.6 (2CH, **Ph**), 123.7 (CH, **NPhth**), 123.3 (CH, **NPhth**), 102.2 (CH, **PhCH**), 100.0 (CH, **C1**), 83.0 (CH, **C4**), 69.8 (CH, **C3**), 69.0 (CH₂, **C6**), 66.5 (CH, **C5**), 57.8 (CH, **C2**), 57.2 (CH₃, **OMe**), 25.6 (3CH₃, ***t*-Bu**), 17.9 (C, ***t*-Bu**), -3.9 (CH₃, **Me**), -5.1 (CH₃, **Me**).

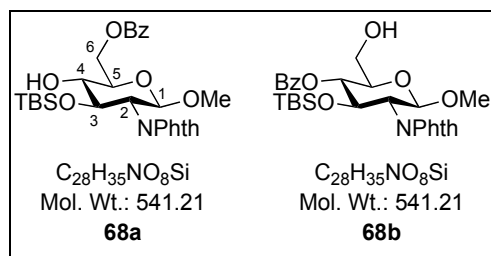
IR ν (film, cm⁻¹): 3064, 2925, 2853, 1776, 1713, 1612.

MS (ESI): $m/z = 548$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₈H₃₅NNaO₇Si [M + Na]⁺: 548.2081. Found: 548.2093.

Methyl 6-*O*-benzoyl-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **68a.**

Methyl 4-*O*-benzoyl-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **68b.**



General procedure was applied to benzylidene acetal **68** (250 mg, 0.476 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give **68a** (3 mg, 1 %) as an amorphous white solid and **68b** (239 mg, 93 %) as a white solid.

68a:

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 0.64 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.28 (s, 3H).

68b:

Mp: 105.4-110.9 °C (Heptane/EtOAc).

$[\alpha]_D^{25}$: -23.0 (c 1, $CHCl_3$).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, **Bz**), 7.88-7.83 (m, 2H, **NPhth**), 7.75-7.70 (m, 2H, **NPhth**), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, **Bz**), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, **Bz**), 5.23 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.2$ Hz, 1H, **H4**), 5.15 (d, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, 1H, **H1**), 4.82 (dd, $J_{3,2} = 10.1$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1H, **H3**), 4.30 (dd, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, $J_{2,1} = 8.6$ Hz, 1H, **H2**), 3.76 (br t, $J_{6,5} = J_{6,6'} = 10.1$ Hz, 1H, **H6**), 3.70-3.60 (m, 2H, **H5 + H6'**), 3.43 (s, 3H, **OMe**), 2.46 (dd, $J_{OH,6} = 10.1$ Hz, $J_{OH,6'} = 4.9$ Hz, 1H, **OH**), 0.54 (s, 9H, ***t*-Bu**), -0.26 (s, 3H, **Me**), -0.43 (s, 3H, **Me**).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.1 (C, **NCO**), 167.8 (C, **NCO**), 166.5 (C, **PhCO**), 134.5 (CH, **NPhth**), 134.4 (CH, **NPhth**), 133.9 (CH, **Bz**), 131.9 (2C, **NPhth**), 130.1 (2CH, **Bz**),

129.3 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 123.9 (CH, **NPhth**), 123.3 (CH, **NPhth**), 99.2 (CH, **C1**), 74.4 (CH, **C5**), 73.2 (CH, **C4**), 70.2 (CH, **C3**), 61.6 (CH₂, **C6**), 57.4 (CH, **C2**), 57.1 (CH₃, **OMe**), 25.4 (3CH₃, ***t*-Bu**), 17.7 (C, ***t*-Bu**), -4.3 (CH₃, **Me**), -4.5 (CH₃, **Me**).

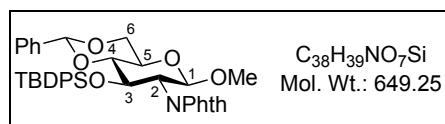
IR ν (film, cm⁻¹): 3506, 3059, 2929, 2886, 2855, 1773, 1798, 1602.

MS (ESI): m/z = 564 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₈H₃₅NNaO₈Si [M + Na]⁺: 564.2030. Found: 564.2056.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₈H₃₅NO₈Si: C, 62.09; H, 6.51. Found: C, 62.07; H, 6.71.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **69.**



63 (250 mg, 0.608 mmol), imidazole (124 mg, 1.823 mmol, 3 eq.) and TBDPSCl (473 μ L, 1.823 mmol, 3.0 eq.) in DMF (500 μ L) were stirred at room temperature for 8 h. The reaction mixture was poured into a 1 M aqueous solution of HCl (50 mL), extracted with Et₂O (3 x 20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give the desired product **69** (362 mg, 92 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.90-7.66 (m, 4H, **NPhth**), 7.46 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **Ph**), 7.32-7.24 (m, 4H, **Ph**), 7.22-7.12 (m, 5H, **Ph**), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **Ph**), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **Ph**), 4.99 (s, 1H, **PhCH**), 4.96 (d, $J_{1,2}$ = 8.5 Hz, 1H, **H1**), 4.73 (dd, $J_{3,2}$ = 10.0 Hz, $J_{3,4}$ = 9.2 Hz, 1H, **H3**), 4.36 (dd, $J_{2,3}$ = 10.0 Hz, $J_{2,1}$ = 8.5 Hz, 1H, **H2**), 4.24 (dd, $J_{6,6'}$ = 10.4 Hz, $J_{6,5}$ = 4.9 Hz, 1H, **H6**), 3.67 (t, $J_{6',5}$ = $J_{6',6}$ = 10.4 Hz, 1H, **H6'**), 3.57 (t, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 9.2 Hz, 1H, **H4**), 3.42 (ddd, $J_{5,6'}$ = 10.4 Hz, $J_{5,4}$ = 9.2 Hz, $J_{5,6}$ = 4.9 Hz, 1H, **H5**), 3.37 (s, 3H, **OMe**), 0.66 (s, 9H, ***t*-Bu**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.3 (2C, N(CO)₂), 136.9 (C, **Ph**), 136.2 (2CH, **Ph**), 135.8 (2CH, **Ph**), 134.2 (2C, **Ph**), 134.1 (2CH, **NPhth**), 132.5 (2C, **NPhth** + **Ph**), 129.4 (2CH, **Ph**), 128.9 (CH, **Ph**), 127.9 (2CH, **Ph**), 127.4 (2CH, **Ph**), 127.3 (2CH, **Ph**), 126.6 (2CH, **Ph**), 123.6 (2CH, **NPhth**), 101.9 (CH, **PhCH**), 100.1 (CH, **C1**), 82.5 (CH, **C4**), 70.4 (CH, **C3**),

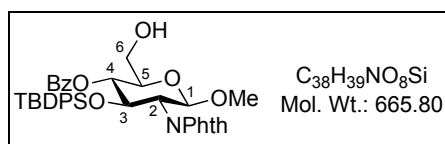
68.8 (CH₂, **C6**), 66.3 (CH, **C5**), 57.8 (CH, **C2**), 57.2 (CH₃, **OMe**), 26.7 (3CH₃, **t-Bu**), 19.4 (C, **t-Bu**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3069, 2926, 2854, 1775, 1714.

MS (ESI): m/z = 672 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₈H₃₉NNaO₇Si [M + Na]⁺: 672.2394. Found: 672.2391.

Methyl 4-*O*-benzoyl-3-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **69b.**



General procedure was applied to benzylidene acetal **69** (327 mg, 0.503 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give the product **69b** (325 mg, 97 %) as a white solid.

Mp: 92.6-94.3 °C (Heptane/EtOAc).

[\alpha]_D²⁵: +5.2 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.88-7.61 (m, 4H, **NPhth**), 7.52-7.42 (m, 3H, **Ph**), 7.40-7.29 (m, 4H, **Ph**), 7.29-7.20 (m, 3H, **Ph**), 7.20-7.04 (m, 5H, **Ph**), 5.28 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 8.6$ Hz, 1H, **H4**), 5.05 (dd, $J_{3,2} = 10.1$ Hz, $J_{3,4} = 8.6$ Hz, 1H, **H3**), 4.94 (d, $J_{1,2} = 8.7$ Hz, 1H, **H1**), 4.45 (dd, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, $J_{2,1} = 8.7$ Hz, 1H, **H2**), 3.66 (br t, $J = 10.8$ Hz, 1H, **H6**), 3.59-3.39 (m, 2H, **H5** + **H6'**), 3.36 (s, 3H, **OMe**), 2.76 (m, 1H, **OH**), 0.64 (s, 9H, **t-Bu**).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 168.5 (C, **NCO**), 168.2 (C, **NCO**), 166.9 (C, **PhCO**), 136.1 (2CH, **Ph**), 135.8 (2CH, **Ph**), 134.2 (CH, **NPhth**), 134.1 (CH, **NPhth**), 133.4 (CH, **Ph**), 132.5 (C, **Ph**), 132.2 (C, **NPhth**), 132.0 (C, **Ph**), 131.6 (C, **NPhth**), 130.1 (2CH, **Ph**), 129.8 (CH, **Ph**), 129.5 (CH, **Ph**), 128.8 (C, **Ph**), 128.1 (2CH, **Ph**), 127.6 (2CH, **Ph**), 127.5 (2CH, **Ph**), 123.8 (CH, **NPhth**), 123.2 (CH, **NPhth**), 99.3 (CH, **C1**), 74.4 (CH, **C5**), 73.4 (CH, **C4**), 70.8 (CH, **C3**), 61.3 (CH₂, **C6**), 57.4 (CH, **C2**), 57.1 (CH₃, **OMe**), 26.5 (3CH₃, **t-Bu**), 19.2 (C, **t-Bu**).

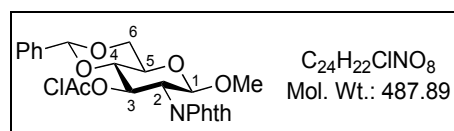
IR ν (film, cm⁻¹): 3498, 3071, 2931, 2855, 1776, 1712, 1602.

MS (ESI): m/z = 688 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₈H₃₉NNaO₈Si [M + Na]⁺: 688.2343. Found: 688.2339.

Elementary Analysis: Calcd for C₃₈H₃₉NO₈Si: C, 68.55; H, 5.90. Found: C, 68.35; H 5.68.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-(2-chloroacetyl)-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside 70.



63 (250 mg, 0.608 mmol) and chloroacetic anhydride (312 mg, 1.823 mmol, 3 eq.) in pyridine (13 mL) were stirred at 0°C for 3h. 3 drops of water were added to the reaction mixture, the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the product **70** (250 mg, 84 %) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (br s, 2H, **NPhth**), 7.75-7.70 (m, 2H, **NPhth**), 7.46-7.41 (m, 2H, **Ph**), 7.37-7.32 (m, 3H, **Ph**), 5.93 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1H, **H3**), 5.53 (s, 1H, **PhCH**), 5.35 (d, $J_{1,2} = 8.2$ Hz, 1H, **H1**), 4.43 (dd, $J_{6,6'} = 10.4$ Hz, $J_{6,5} = 4.6$ Hz, 1H, **H6**), 4.31 (dd, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, $J_{2,1} = 8.2$ Hz, 1H, **H2**), 3.88 (s, 2H, **CH₂Cl**), 3.87-3.70 (m, 3H, **H4 + H5 + H6'**), 3.44 (s, 3H, **OMe**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.7 (2C, **N(CO)₂**), 166.9 (C, **ClCH₂CO**), 136.9 (C, **Ph**), 134.6 (2CH, **NPhth**), 131.6 (2C, **NPhth**), 129.5 (CH, **Ph**), 128.5 (2CH, **Ph**), 126.4 (2CH, **Ph**), 123.9 (2CH, **NPhth**), 101.9 (CH, **PhCH**), 99.8 (CH, **C1**), 79.4 (CH, **C4**), 71.8 (CH, **C3**), 68.9 (CH₂, **C6**), 66.3 (CH, **C5**), 57.5 (CH₃, **OMe**), 55.2 (CH, **C2**), 40.6 (CH₂, **CH₂Cl**).

IR ν (film, cm⁻¹): 2946, 2922, 2890, 2854, 1777, 1741, 1713, 1612.

MS (ESI): $m/z = 510$ (MNa⁺, 100%).

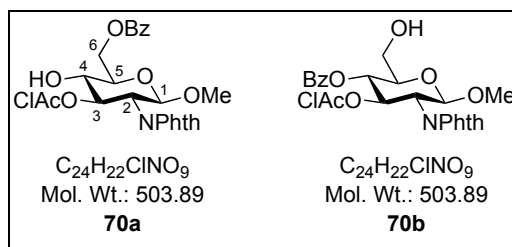
HRMS (ESI): Calcd for C₂₄H₂₂ClNNaO₈ [M + Na]⁺: 510.0932. Found: 510.0955.

Methyl 6-*O*-benzoyl-3-*O*-(2-chloroacetyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside

70a.

Methyl 4-*O*-benzoyl-3-*O*-(2-chloroacetyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside

70b.



General procedure was applied to benzylidene acetal **70** (250 mg, 0.512 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give **70a** (231 mg, 90 %) as a white solid and **70b** (15 mg, 6 %) as an amorphous white solid.

70a:

Mp: 114.1-117.9 °C (Heptane/EtOAc).

$[\alpha]_D^{25}$: -5.3 (*c* 0.5, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.88-7.79 (m, 2H, **NPhth**), 7.76-7.67 (m, 2H, **NPhth**), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 5.74 (dd, *J*_{3,2} = 10.7 Hz, *J*_{3,4} = 8.9 Hz, 1H, **H3**), 5.30 (d, *J*_{1,2} = 8.3 Hz, 1H, **H1**), 4.87 (dd, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, *J*_{6,5} = 3.8 Hz, 1H, **H6**), 4.57 (dd, *J*_{6',6} = 12.2 Hz, *J*_{6',5} = 2.1 Hz, 1H, **H6'**), 4.24 (dd, *J*_{2,3} = 10.7 Hz, *J*_{2,1} = 8.3 Hz, 1H, **H2**), 3.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, **CH₂Cl**), 3.86-3.78 (m, 1H, **H5**), 3.77-3.67 (m, 1H, **H4**), 3.44 (s, 3H, **OMe**), 3.16 (d, *J*_{OH,4} = 4.5 Hz, 1H, **OH**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.1 (2C, N(CO)₂), 167.6 (2C, PhCO + ClCH₂CO), 134.5 (2CH, **NPhth**), 133.7 (CH, **Bz**), 131.7 (2C, **NPhth**), 130.2 (2CH, **Bz**), 129.6 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 123.9 (2CH, **NPhth**), 99.3 (CH, **C1**), 75.0 (CH, **C3**), 74.5 (CH, **C5**), 69.8 (CH, **C4**), 63.6 (CH₂, **C6**), 57.3 (CH₃, **OMe**), 54.6 (CH, **C2**), 40.6 (CH₂, **CH₂Cl**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3477, 2948, 2910, 2851, 1761, 1700, 1616.

MS (ESI): *m/z* = 526 (MNa⁺, 100%).

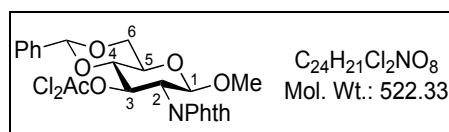
HRMS (ESI): Calcd for C₂₄H₂₂ClNNO₉ [M + Na]⁺: 526.0881. Found: 526.0900.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₄H₂₂ClNO₉: C, 57.21; H, 4.40; N, 2.78; O, 28.58. Found: C, 57.18; H, 4.43; N, 2.73; O, 28.58.

70b:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.10 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.41-5.34 (m, 2H), 4.40 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H).

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-3-*O*-(2,2-dichloroacetyl)-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside 71.



Dichloroacetyl chloride (117 μL, 1.215 mmol, 2 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **63** (250 mg, 0.608 mmol) and DMAP (148 mg, 1.215 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h, then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a 1M aqueous solution of HCl (20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product **71** (317 mg, 99 %) was used in the next step without any further purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (br s, 2H, **NPhth**), 7.75-7.70 (m, 2H, **NPhth**), 7.46-7.40 (m, 2H, **Ph**), 7.37-7.30 (m, 3H, **Ph**), 5.99 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 10.0 Hz, 1H, **H3**), 5.79 (s, 1H, CHCl₂), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.31 (d, *J*_{1,2} = 8.2 Hz, 1H, **H1**), 4.44 (dd, *J*_{6,6'} = 10.7 Hz, *J*_{6,5} = 4.9 Hz, 1H, **H6**), 4.39 (dd, *J*_{2,3} = 10.0 Hz, *J*_{2,1} = 8.2 Hz, 1H, **H2**), 3.90-3.82 (m, 2H, **H4** + **H6'**), 3.75 (dt, *J*_{5,4} = *J*_{5,6'} = 10.0 Hz, *J*_{5,6} = 4.9 Hz, 1H, **H5**), 3.44 (s, 3H, **OMe**).

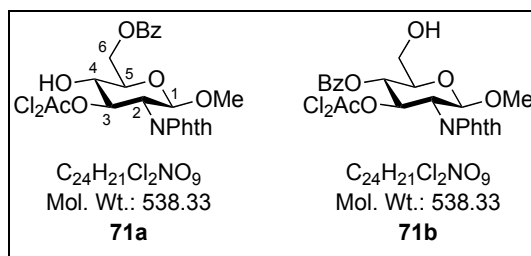
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.6 (2C, N(CO)₂), 164.0 (C, Cl₂CHCO), 136.8 (C, **Ph**), 134.6 (2CH, **NPhth**), 131.6 (2C, **NPhth**), 129.4 (CH, **Ph**), 128.5 (2CH, **Ph**), 126.3 (2CH, **Ph**), 123.9 (2CH, **NPhth**), 101.7 (CH, PhCH), 99.8 (CH, **C1**), 79.3 (CH, **C4**), 72.7 (CH, **C3**), 68.8 (CH₂, **C6**), 66.3 (CH, **C5**), 63.9 (CH, CHCl₂), 57.6 (CH₃, **OMe**), 54.7 (CH, **C2**).

MS (ESI): *m/z* = 544 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₄H₂₁Cl₂NNaO₈ [M + Na]⁺: 544.0542. Found: 544.0530.

Methyl 6-*O*-benzoyl-2-deoxy-3-*O*-(2,2-dichloroacetyl)-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **71a.**

Methyl 4-*O*-benzoyl-2-deoxy-3-*O*-(2,2-dichloroacetyl)-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **71b.**



General procedure was applied to benzylidene acetal **71** (317 mg, 0.607 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the product **71a** (310 mg, 95 %) as a white solid and **71b** (7 mg, 2 %) as an amorphous white solid.

71a:

Mp: 79.6-82.8 °C (Heptane/EtOAc).

$[\alpha]_D^{23}$: -13.6 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 7.87-7.79 (m, 2H, **NPhth**), 7.75-7.68 (m, 2H, **NPhth**), 7.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **Bz**), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 5.83-5.76 (m, 2H, **H3** + CHCl₂), 5.28 (d, *J*_{1,2} = 8.2 Hz, 1H, **H1**), 4.90 (dd, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, *J*_{6,5} = 3.4 Hz, 1H, **H6**), 4.56 (dd, *J*_{6',6} = 12.2 Hz, *J*_{6',5} = 2.1 Hz, 1H, **H6'**), 4.30 (dd, *J*_{2,3} = 11.0 Hz, *J*_{2,1} = 8.2 Hz, 1H, **H2**), 3.83 (ddd, *J*_{5,4} = 9.8 Hz, *J*_{5,6} = 3.4 Hz, *J*_{5,6'} = 2.1 Hz, 1H, **H5**), 3.78 (ddd, *J*_{4,5} = *J*_{4,3} = 9.8 Hz, *J*_{4,OH} = 4.6 Hz, 1H, **H4**), 3.45 (s, 3H, **OMe**), 3.10 (d, *J*_{OH,4} = 4.6 Hz, 1H, **OH**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (C, PhCO), 164.9 (2C, N(CO)₂), 164.6 (C, Cl₂CHCO), 134.6 (2CH, **NPhth**), 133.8 (CH, **Bz**), 131.7 (2C, **NPhth**), 130.2 (2CH, **Bz**), 129.5 (C, **Bz**), 128.8 (2CH, **Bz**), 123.8 (2CH, **NPhth**), 99.3 (CH, **C1**), 75.9 (CH, **C3**), 74.5 (CH, **C5**), 69.6 (CH, **C4**), 64.0 (CH, CHCl₂), 63.5 (CH₂, **C6**), 57.3 (CH₃, **OMe**), 54.3 (CH, **C2**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3473, 3064, 2945, 2852, 1770, 1712, 1602.

MS (ESI): *m/z* = 560 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₄H₂₁Cl₂NNaO₉ [M + Na]⁺: 560.0491. Found: 560.0494.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₄H₂₁Cl₂NO₉: C, 53.55; H, 3.93; N, 2.60. Found: C, 53.21; H, 4.05; N, 2.56.

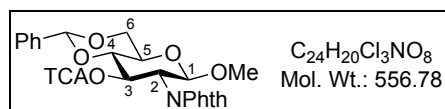
71b:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.14 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.43 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.52 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H).

MS (ESI): *m/z* 560 (MNa⁺, 100%).

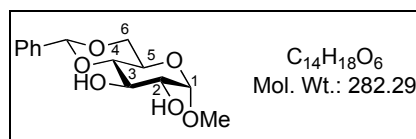
HRMS (ESI): Calcd for C₂₄H₂₁Cl₂NNaO₉ [M + Na]⁺: 560.0491. Found: 560.0493.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-3-*O*-(2,2,2-trichloroacetyl)-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside 72.

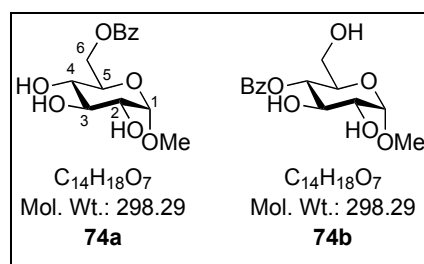


Trichloroacetyl chloride (114 μL, 1.01 mmol, 4.2 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **63** (100 mg, 0.24 mmol) and DMAP (29 mg, 0.29 mmol, 1.2 eq.) in CH₂Cl₂ (5 mL). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 48 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give **72** (53 mg, 40 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (br s, 2H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.01 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.77 (dt, *J* = 9.5 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H).

Methyl 4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside 74.

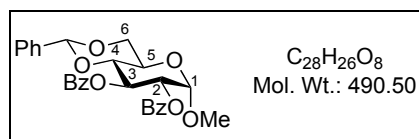
Methyl α -D-glucopyranoside **73** (9.7 g, 50 mmol), α,α -dimethoxytoluene (7.5 mL, 50 mmol, 1 eq.) and TsOH monohydrate (25 mg, 0.13 mmol, $2.6 \cdot 10^{-3}$ eq.) in DMF (40 mL) were placed in a 250 mL round-bottomed flask; this was then attached to a Buchi evaporator, rotated, evacuated, and lowered into a water bath at 60°C, so that DMF refluxed in the vapor duct. After 1 h, a short-path evaporation adaptor was fitted between the flask and the vapor duct, and the DMF was evaporated. When no more DMF distilled over, the flask was cooled and removed from the evaporator. A solution of aqueous NaHCO₃ (1 g in 50 mL) was added to the residue and the mixture was heated at 100°C until the product was finely dispersed. The mixture was cooled to room temperature and the product was filtered off, washed thoroughly with H₂O and dried for 10 h at 30°C under reduced pressure over P₂O₅, to give the desired product **74**⁵ (10.1 g, 72 %) as a white solid.

Methyl 6-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranoside 74a.**Methyl 4-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranoside 74b.**

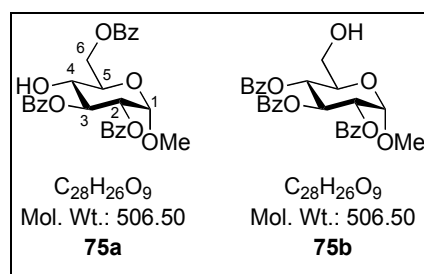
General procedure was applied to benzylidene acetal **74** (50 mg, 0.177 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give **74a**²⁸⁷ (35 mg, 66 %) and **74b**²⁸⁸ (14.5 mg, 27 %) as white solids.

²⁸⁷ Ogawa, T.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2363-2369.

²⁸⁸ Bollenback, G. N.; Parrish, F. W. *Carbohydr. Res.* **1971**, *17*, 431-438.

Methyl 2,3-di-O-benzoyl-4,6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside 75.

Benzoyl chloride (250 μ L, 2.12 mmol, 1.2 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **74** (500 mg, 1.77 mmol) and DMAP (260 mg, 2.12 mmol, 1.2 eq.) in CH₂Cl₂ (3 mL). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 3.5 h, then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with a 0.1 M aqueous solution of HCl (20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give the desired product **75**²⁸⁹ (770 mg, 89 %) as a white solid.

Methyl 2,3,6-tri-O-benzoyl- α -D-glucopyranoside 75a.**Methyl 2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-glucopyranoside 75b.**

General procedure was applied to benzylidene acetal **75** (250 mg, 0.510 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give **75a** (185 mg, 72 %) and **75b** (59 mg, 23 %) as white solids.

75a:**Mp:** 131.4-132.7 °C (Heptane/EtOAc).**[α]_D²⁴:** +151.6 (*c* 1, CHCl₃).

²⁸⁹ (a) Jeanloz, R. W.; Jeanloz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2579-2583. (b) Satomura, S.; Iwata, T.; Sakata, Y.; Omichi, K.; Ikenaka, T. *Carbohydr. Res.* **1988**, *176*, 107-115.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, **Bz**), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.52-7.43 (m, 4H, **Bz**), 7.38-7.32 (m, 4H, **Bz**), 5.75 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 10.0 Hz, 1H, **H3**), 5.25 (dd, *J*_{2,3} = 10.0 Hz, *J*_{2,1} = 3.7 Hz, 1H, **H2**), 5.12 (d, *J*_{1,2} = 3.7 Hz, 1H, **H1**), 4.79 (dd, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, *J*_{6,5} = 4.4 Hz, 1H, **H6**), 4.61 (dd, *J*_{6',6} = 12.2 Hz, *J*_{6',5} = 2.1 Hz, 1H, **H6'**), 4.09 (ddd, *J*_{5,4} = 10.0 Hz, *J*_{5,6} = 4.4 Hz, *J*_{5,6'} = 2.1 Hz, 1H, **H5**), 3.85 (br dt, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 10.0 Hz, *J*_{4,OH} = 4.6 Hz, 1H, **H4**), 3.44 (s, 3H, **OMe**), 3.26 (d, *J*_{OH,4} = 4.6 Hz, 1H, **OH**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.6 (C, PhCO), 167.2 (C, PhCO), 166.2 (C, PhCO), 133.6 (2CH, **Bz**), 133.5 (CH, **Bz**), 130.1 (6CH, **Bz**), 129.9 (C, **Bz**), 129.4 (C, **Bz**), 129.3 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 128.6 (4CH, **Bz**), 97.3 (CH, **C1**), 74.2 (CH, **C3**), 71.5 (CH, **C2**), 70.3 (CH, **C5**), 70.0 (CH, **C4**), 63.7 (CH₂, **C6**), 55.7 (CH₃, **OMe**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3432, 3062, 2922, 2882, 2841, 1726, 1698, 1601.

MS (ESI): *m/z* = 529 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₈H₂₆NaO₉ [M + Na]⁺: 529.1475. Found: 529.1454.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₈H₂₆O₉: C, 66.40; H, 5.17; O, 28.43. Found: C, 66.24; H, 5.19; O, 28.64.

75b:

[α]_D²⁴: +58.5 (*c* 1, CHCl₃).

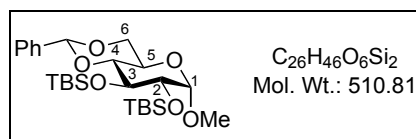
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, **Bz**), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 7.55-7.44 (m, 2H, **Bz**), 7.44-7.31 (m, 5H, **Bz**), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **Bz**), 6.22 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 10.0 Hz, 1H, **H3**), 5.49 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 10.0 Hz, 1H, **H4**), 5.32-5.22 (m, 2H, **H1** + **H2**), 4.03 (ddd, *J*_{5,4} = 10.0 Hz, *J*_{5,6'} = 3.5 Hz, *J*_{5,6} = 2.0 Hz, 1H, **H5**), 3.81 (dd, *J*_{6,6'} = 12.8 Hz, *J*_{6,5} = 2.0 Hz, 1H, **H6**), 3.72 (dd, *J*_{6',6} = 12.8 Hz, *J*_{6',5} = 3.5 Hz, 1H, **H6'**), 3.46 (s, 3H, **OMe**), 2.66 (br s, 1H, **OH**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.6 (C, PhCO), 166.0 (2C, PhCO), 133.9 (CH, **Bz**), 133.6 (CH, **Bz**), 133.3 (CH, **Bz**), 130.2 (2CH, **Bz**), 130.1 (2CH, **Bz**), 129.8 (2CH, **Bz**), 129.4 (C, **Bz**), 129.2 (C, **Bz**), 128.8 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 128.6 (2CH, **Bz**), 128.5 (2CH, **Bz**), 97.4 (CH, **C1**), 72.3 (CH, **C2**), 70.3 (CH, **C3**), 70.0 (CH, **C5**), 69.7 (CH, **C4**), 61.3 (CH₂, **C6**), 55.8 (CH₃, **OMe**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3512, 3063, 2935, 1723, 1601, 1584.

MS (ESI): *m/z* = 529 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₈H₂₆NaO₉ [M + Na]⁺: 529.1475. Found: 529.1469.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)- α -D-glucopyranoside **76.**

74 (500 mg, 1.77 mmol), TBSCl (1.60 g, 10.6 mmol, 6 eq.) and imidazole (748 mg, 11.0 mmol, 6.2 eq.) in DMF (1.4 mL) were stirred at room temperature for 1.5 days. The reaction mixture was then poured into a 1M aqueous solution of HCl (50 mL) and extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated under vacuo. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 100:0 to 95:5) to give the desired product **76** (890 mg, 98 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{25}$: +36.3 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.47-7.41 (m, 2H, **Ph**), 7.36-7.30 (m, 3H, **Ph**), 5.42 (s, 1H, PhCH), 4.65 (d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, 1H, **H1**), 4.23 (dd, $J_{6,6'} = 10.1$ Hz, $J_{6,5} = 4.9$ Hz, 1H, **H6**), 3.97 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, 1H, **H3**), 3.79 (ddd, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 9.0$ Hz, 1H, **H5**), 3.70-3.61 (m, 2H, **H2** + **H6'**), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.35 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, **H4**), 0.91 (s, 9H, ***t*-Bu**), 0.78 (s, 9H, ***t*-Bu**), 0.10 (s, 3H, Me), 0.09 (s, 3H, Me), 0.02 (s, 3H, Me), -0.04 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 137.6 (C, **Ph**), 129.2 (CH, **Ph**), 128.3 (2CH, **Ph**), 126.7 (2CH, **Ph**), 102.6 (CH, PhCH), 101.4 (CH, **C1**), 82.9 (CH, **C4**), 74.9 (CH, **C2**), 72.2 (CH, **C3**), 69.4 (CH₂, **C6**), 62.6 (CH, **C5**), 55.4 (CH₃, OMe), 26.3 (3CH₃, ***t*-Bu**), 26.2 (3CH₃, ***t*-Bu**), 18.5 (2C, ***t*-Bu**), -3.3 (CH₃, Me), -3.5 (CH₃, Me), -4.1 (CH₃, Me), -4.4 (CH₃, Me).

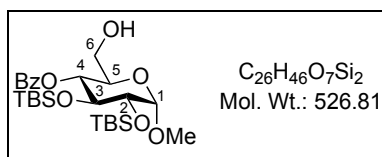
IR ν (film, cm⁻¹): 2951, 2928, 2856.

MS (ESI): $m/z = 533$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₆H₄₆NaO₆Si₂ [M + Na]⁺: 533.2731. Found: 533.2733.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₆H₄₆O₆Si₂: C, 61.13; H, 9.08. Found: C, 61.15; H, 9.34.

Methyl 4-*O*-benzoyl-2,3-di-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)- α -D-glucopyranoside 76b.



General procedure was applied to benzylidene acetal **76** (250 mg, 0.489 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give the product **76b** (245 mg, 95 %) as a white solid.

Mp: 135.8-136.4 °C (Heptane).

$[\alpha]_D^{26}$: +15.0 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 5.08 (dd, *J*_{4,5} = 10.2 Hz, *J*_{4,3} = 9.0 Hz, 1H, **H4**), 4.74 (d, *J*_{1,2} = 3.4 Hz, 1H, **H1**), 4.15 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 9.0 Hz, 1H, **H3**), 3.77-3.69 (m, 2H, **H2** + **H5**), 3.62 (br d, *J*_{6,6'} = 10.0 Hz, 1H, **H6**), 3.52 (br d, *J*_{6,6'} = 10.0 Hz, 1H, **H6'**), 3.40 (s, 3H, **OMe**), 2.51 (br s, 1H, **OH**), 0.92 (s, 9H, ***t*-Bu**), 0.69 (s, 9H, ***t*-Bu**), 0.11 (s, 3H, **Me**), 0.10 (s, 3H, **Me**), 0.05 (s, 3H, **Me**), -0.12 (s, 3H, **Me**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.0 (C, PhCO), 133.7 (CH, **Bz**), 130.2 (2CH, **Bz**), 129.7 (C, **Bz**), 128.6 (2CH, **Bz**), 100.6 (CH, **C1**), 74.5 (CH, **C2**), 72.6 (CH, **C4**), 72.2 (CH, **C3**), 69.9 (CH, **C5**), 61.6 (CH₂, **C6**), 55.5 (CH₃, **OMe**), 26.4 (3CH₃, ***t*-Bu**), 25.9 (3CH₃, ***t*-Bu**), 18.6 (C, ***t*-Bu**), 18.0 (C, ***t*-Bu**), -2.7 (CH₃, **Me**), -3.2 (CH₃, **Me**), -4.2 (2CH₃, **Me**).

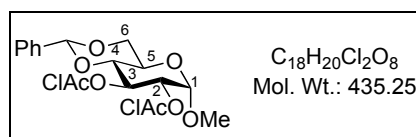
IR ν (film, cm⁻¹): 3560, 2954, 2929, 2857, 1726.

MS (ESI): *m/z* = 549 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₆H₄₆NaO₇Si₂ [M + Na]⁺: 549.2680. Found: 549.2709.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₆H₄₆O₇Si₂: C, 59.28; H, 8.80. Found: C, 58.99; H, 8.81.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-(2-chloroacetyl)- α -D-glucopyranoside 77.

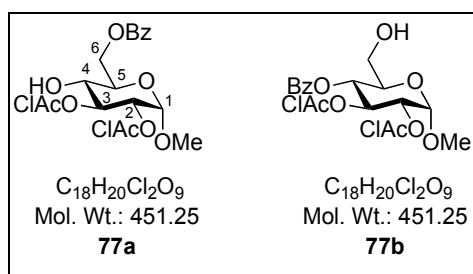


74 (500 mg, 1.77 mmol) and chloroacetic anhydride (910 mg, 5.32 mmol, 3 eq.) in pyridine (4

mL) were stirred at 0°C for 3h. 3 drops of water were added to the reaction mixture and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the desired product **77**²⁹⁰ (302 mg, 40 %) as a white solid.

Methyl 6-O-benzoyl-2,3-di-O-(2-chloroacetyl)- α -D-glucopyranoside **77a.**

Methyl 4-O-benzoyl-2,3-di-O-(2-chloroacetyl)- α -D-glucopyranoside **77b.**



General procedure was applied to benzylidene acetal **77** (200 mg, 0.460 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give **77a** (187 mg, 90 %) and **77b** (18 mg, 9 %) as white solids.

77a:

Mp: 105.5-106.0 °C (Heptane/EtOAc).

$[\alpha]_D^{25}$: +90.0 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 5.45 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 9.9 Hz, 1H, **H3**), 4.97 (d, *J*_{1,2} = 3.7 Hz, 1H, **H1**), 4.90 (dd, *J*_{2,3} = 9.9 Hz, *J*_{2,1} = 3.7 Hz, 1H, **H2**), 4.83 (dd, *J*_{6,6'} = 12.4 Hz, *J*_{6,5} = 3.5 Hz, 1H, **H6**), 4.47 (dd, *J*_{6',6} = 12.4 Hz, *J*_{6',5} = 2.1 Hz, 1H, **H6'**), 4.06-4.04 (m, 4H, ClCH₂), 3.94 (ddd, *J*_{5,4} = 9.9 Hz, *J*_{5,6} = 3.5 Hz, *J*_{5,6'} = 2.1 Hz, 1H, **H5**), 3.62 (d, *J*_{4,5} = 9.9 Hz, *J*_{4,OH} = 5.4 Hz, 1H, **H4**), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.02 (d, *J*_{OH,4} = 5.4 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.6 (2C, ClCH₂CO), 167.1 (C, PhCO), 133.8 (CH, **Bz**), 130.1 (2CH, **Bz**), 129.5 (C, **Bz**), 128.8 (2CH, **Bz**), 96.8 (CH, **C1**), 74.1 (CH, **C3**), 72.4 (CH, **C2**), 70.2 (CH, **C5**), 69.1 (CH, **C4**), 63.3 (CH₂, **C6**), 55.7 (CH₃, OMe), 40.8 (CH₂, ClCH₂), 40.7 (CH₂, ClCH₂).

IR ν (film, cm⁻¹): 3435, 1763, 1753, 1698.

²⁹⁰ Bertolini, M.; Glaudemans, C. P. J. *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 263-270.

MS (ESI): $m/z = 473$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NaO}_9$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 473.0382. Found: 473.0386.

Elementary Analysis: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_9$: C, 47.91; H, 4.47; O, 31.91. Found: C, 47.94; H, 4.42; O, 32.06.

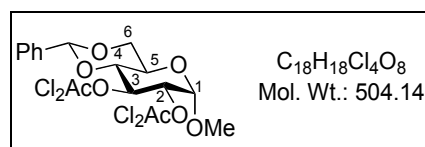
77b:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.82 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.57 (br s, 1H).

MS (ESI): $m/z = 473$ (MNa^+ , 100%).

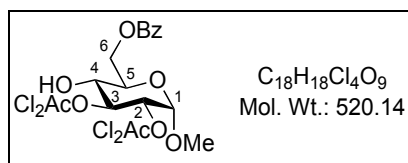
HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NaO}_9$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 473.0382. Found: 473.0378.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-(2,2-dichloroacetyl)- α -D-glucopyranoside 78.



Dichloroacetyl chloride (512 μL , 5.31 mmol, 3 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **74** (500 mg, 1.77 mmol) and DMAP (649 mg, 5.31 mmol, 3 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h, then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (80 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with a 1M aqueous solution of HCl (40 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 8:2) to give the desired product **78**²⁹¹ (840 mg, 94 %) as a white solid.

²⁹¹ Bell, D. J. *J. Chem. Soc.* **1935**, 280, 1180-1182.

Methyl 6-*O*-benzoyl-2,3-di-*O*-(2,2-dichloroacetyl)- α -D-glucopyranoside **78a**.

General procedure was applied to benzylidene acetal **78** (250 mg, 0.496 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the product **78a** (240 mg, 93 %) as a white solid.

Mp: 122.2-123.6 °C (Heptane/EtOAc).

[α]_D²⁴: +76.0 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 5.95-5.90 (m, 2H, CHCl₂), 5.54 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 9.8 Hz, 1H, **H3**), 5.01 (d, *J*_{1,2} = 3.7 Hz, 1H, **H1**), 4.94 (dd, *J*_{2,3} = 9.8 Hz, *J*_{2,1} = 3.7 Hz, 1H, **H2**), 4.85 (dd, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, *J*_{6,5} = 3.6 Hz, 1H, **H6**), 4.47 (dd, *J*_{6',6} = 12.2 Hz, *J*_{6',5} = 2.2 Hz, 1H, **H6'**), 4.01-3.94 (m, 1H, **H5**), 3.69 (ddd, *J*_{4,3} = 9.8 Hz, *J*_{4,5} = *J*_{4,OH} = 5.5 Hz, 1H, **H4**), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.10 (d, *J*_{OH,4} = 5.5 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (C, PhCO), 164.2 (2C, Cl₂CHCO), 133.9 (CH, **Bz**), 130.1 (2CH, **Bz**), 129.4 (C, **Bz**), 128.8 (2CH, **Bz**), 96.5 (CH, **C1**), 74.8 (CH, **C3**), 73.3 (CH, **C2**), 70.2 (CH, **C5**), 68.9 (CH, **C4**), 64.2 (CH, Cl₂CH), 63.9 (CH, Cl₂CH), 63.2 (CH₂, **C6**), 56.0 (CH₃, OMe).

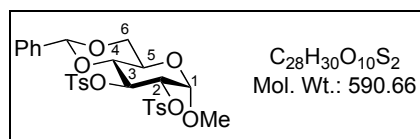
IR ν (film, cm⁻¹): 3411, 3012, 2939, 2918, 2840, 1761, 1698, 1601.

MS (ESI): *m/z* = 543 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₈H₁₈Cl₄NaO₉ [M + Na]⁺: 540.9603. Found: 540.9631.

Elementary Analysis: Calcd for C₁₈H₁₈Cl₄O₉: C, 41.56; H, 3.49; O, 27.68. Found: C, 41.84; H, 3.51; O, 27.53.

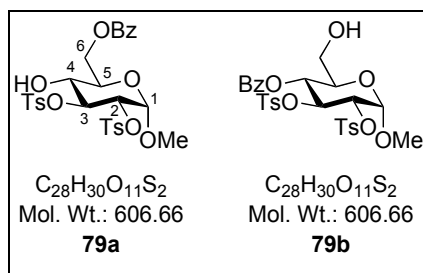
Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-tosyl- α -D-glucopyranoside **79.**



74 (4.3 mg, 15.23 mmol), NaOH (6.7 g, 167.56 mmol, 11 eq.), K₂CO₃ (21 g, 152.33 mmol, 10 eq.) and TsCl (6.39 g, 33.5 mmol, 2.2 eq.) in CH₂Cl₂ (50 mL) were stirred at room temperature for 2.5 h. The reaction mixture was poured into water (80 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by recrystallization (EtOH) to give the desired product **79**³⁶ (5.3 g, 59 %) as a white solid.

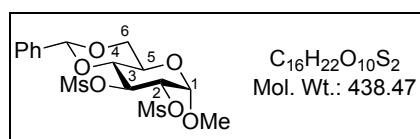
Methyl 6-*O*-benzoyl-2,3-di-*O*-tosyl- α -D-glucopyranoside **79a.**

Methyl 4-*O*-benzoyl-2,3-di-*O*-tosyl- α -D-glucopyranoside **79b.**



General procedure was applied to benzylidene acetal **79** (250 mg, 0.423 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give **79a**³⁷ (26 mg, 10 %) and **79b**³⁶ (229 mg, 89 %) as white solids.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-mesyl- α -D-glucopyranoside **80.**

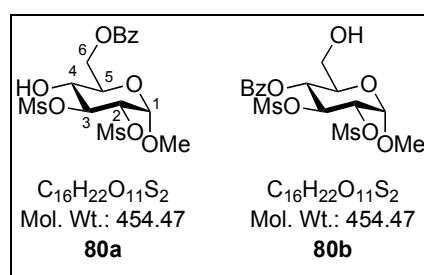


Mesyl chloride (713 μ L, 9.21 mmol, 5.2 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **74** (500 mg, 1.77 mmol) and pyridine (1.3 mL, 15.59 mmol, 8.8 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL). The reaction

mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h, then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the desired product **80**³⁷ (703 mg, 91 %) as a white solid.

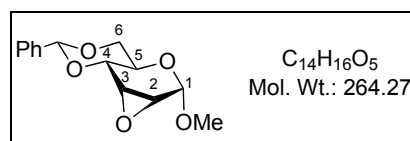
Methyl 6-*O*-benzoyl-2,3-di-*O*-mesyl- α -D-glucopyranoside **80a.**

Methyl 4-*O*-benzoyl-2,3-di-*O*-mesyl- α -D-glucopyranoside **80b.**



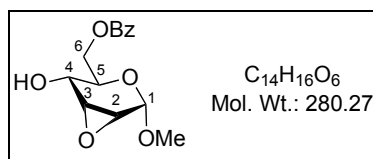
General procedure was applied to benzylidene acetal **80** (250 mg, 0.570 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give **80a**³⁷ (152 mg, 59 %) and **80b**³⁷ (85 mg, 33 %) as white solids.

Methyl 2,3-anhydro-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **81.**



To a stirred mixture of **79** (435 mg, 0.736 mmol) in MeOH (1 mL) was added NaOMe (398 mg, 7.37 mmol, 10 eq.) The reaction mixture was then boiled under reflux for 4 h. The mixture was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the desired product **81**³⁷ (50 mg, 26 %) as a white solid.

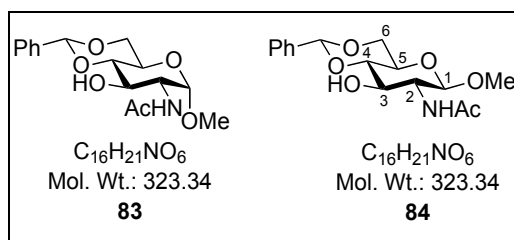
Methyl 2,3-anhydro-6-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranoside **81a.**



General procedure was applied to benzylidene acetal **81** (50 mg, 0.189 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give **81a**³⁷ (42 mg, 80 %) as a white solid.

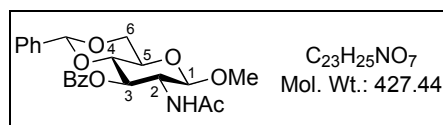
Methyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **83.**

Methyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside **84.**

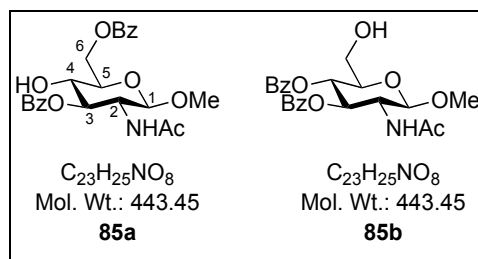


N-acetyl-D-glucosamine **82** (4 g, 18.08 mmol) and AcCl (5.8 mL, 81.37 mmol, 4.5 eq.) in MeOH (80 mL) were stirred at room temperature for 23 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure to give the methyl glycoside as a mixture of anomers. To a solution of this intermediate in MeCN (50 mL) were successively added TsOH monohydrate (622 mg, 3.61 mmol, 0.2 eq.) and PhCH(OMe)₂ (16.3 mL, 108.4 mmol, 6 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. 3 drops of Et₃N were added and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 9:1) to give **83** (1.69 g, 29 %) and **84** (4 g, 68 %) as white solids²⁹².

²⁹² Roth, W.; Pigman, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4608-4611.

Methyl 2-acetamido-3-O-benzoyl-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- α -D-glucopyranoside 85.

Benzoyl chloride (43 μ L, 0.371 mmol, 1.2 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **84** (100 mg, 0.309 mmol) and DMAP (45 mg, 0.371 mmol, 1.2 eq.) in CH₂Cl₂ (1.2 mL). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 3.5 h, then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a 0.1 M aqueous solution of HCl (10 mL), brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 97:3) to give the desired product **85**²⁹³ (113 mg, 85 %) as a white solid.

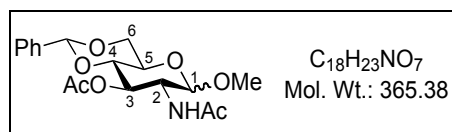
Methyl 2-acetamido-3,6-di-O-benzoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 85a.**Methyl 2-acetamido-3,4-di-O-benzoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 85b.**

General procedure was applied to benzylidene acetal **85** (50 mg, 0.117 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (CH₂CL₂/MeOH 100 to 97:3) to give **85a**²⁹⁴ (20 mg, 38 %) and **85b**²⁹⁵ (20 mg, 38 %) as white solids.

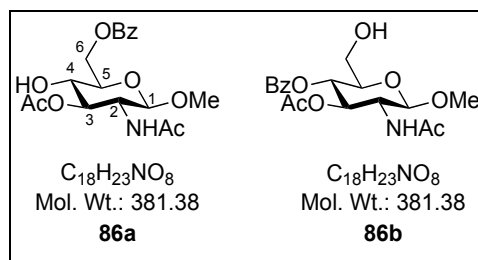
²⁹³ Zhang, P.; Appleton, J.; Ling, C. C.; Bundle, D. R. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1141-1161.

²⁹⁴ Berkin, A.; Szarek, M. A.; Penkiewicz, J.; Szarek, W. A.; Kisilevsky, R. *Carbohydr. Res.* **2000**, *325*, 30-45.

²⁹⁵ Sliedregt, L. A. J. M.; van Rossenberg, S. M. W.; Autar, R.; Valentijn, A. R. P. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Piperi, C.; van der Merwe, P. A.; Kuiper, J.; von Berkel, T. J. C.; Biessen, E. A. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 85-97.

Methyl 2-acetamido-3-O-acetyl-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- α,β -D-glucopyranoside 86.

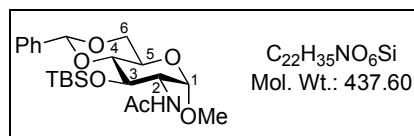
Methyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- α,β -D-glucopyranoside (190 mg, 0.588 mmol) and acetic anhydride (331 μ L, 3.526 mmol, 6 eq.) in pyridine (1 mL) were stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 8:2) to give the desired product **86**²⁹⁶ (196 mg, 91 %, α/β : 10/1) as a white solid.

Methyl 2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-benzoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 86a.**Methyl 2-acetamido-3-O-acetyl-4-O-benzoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 86b.**

General procedure was applied to benzylidene acetal **86** (50 mg, 0.117 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 100 to 97:3) to give an inseparable mixture of **86a** and **86b** (47 mg, 90 %).

²⁹⁶ Rota, P.; Allevi, P.; Colombo, R.; Costa, M. L.; Anastasia, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1850-1853.

Methyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **87.**



83 (500 mg, 1.546 mmol), imidazole (653 mg, 9.587 mmol, 6.2 eq.) and TBSCl (1.40 g, 9.278 mmol, 6.0 eq.) in DMF (1.3 mL) were stirred at room temperature for 1.5 days. The reaction mixture was poured into a 1 M aqueous solution of HCl (80 mL), extracted with Et₂O (3 x 30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give the desired product **87** (405 mg, 60 %) as a white solid.

Mp: 173.6-182.1 °C (Heptane/EtOAc).

[α]_D²³: +27.2 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50-7.41 (m, 2H, **Ph**), 7.38-7.29 (m, 3H, **Ph**), 5.54 (br d, $J_{NH,2} = 9.6$ Hz, 1H, **NHAc**), 5.49 (s, 1H, **PhCH**), 4.65 (d, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, 1H, **H1**), 4.30-4.17 (m, 2H, **H2 + H6**), 3.83 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H3**), 3.78-3.67 (m, 2H, **H4 + H6'**), 3.57-3.45 (m, 1H, **H5**), 3.36 (s, 3H, **OMe**), 1.99 (s, 3H, **Ac**), 0.79 (s, 9H, ***t*-Bu**), 0.00 (s, 3H, **Me**), -0.07 (s, 3H, **Me**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.8 (C, MeCO), 137.5 (C, **Ph**), 129.2 (CH, **Ph**), 128.3 (2CH, **Ph**), 126.5 (2CH, **Ph**), 102.2 (CH, PhCH), 99.7 (CH, **C1**), 82.8 (CH, **C4**), 70.9 (CH, **C3**), 69.2 (CH₂, **C6**), 63.0 (CH, **C5**), 55.4 (CH₃, **OMe**), 54.3 (CH, **C2**), 25.8 (3CH₃, ***t*-Bu**), 23.8 (CH₃, **Ac**), 18.3 (C, ***t*-Bu**), -3.8 (CH₃, **Me**), -4.7 (CH₃, **Me**).

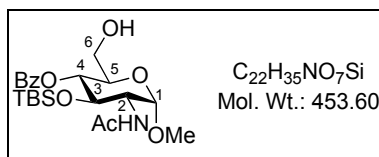
IR ν (film, cm⁻¹): 3311, 3060, 3006, 2959, 2930, 2901, 2851, 1651.

MS (ESI): $m/z = 460$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₂H₃₅NNaO₆Si [M + Na]⁺: 460.2131. Found: 460.2130.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₂H₃₅NO₆Si: C, 60.38; H, 8.06. Found: C, 60.06; H, 8.02.

Methyl 2-acetamido-4-*O*-benzoyl-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **87b.**



General procedure was applied to benzylidene acetal **87** (300 mg, 0.686 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:1 to 0:1) to give the product **87b** (272 mg, 87 %) as a white solid.

Mp: 200.3-201.4 °C (Heptane/EtOAc).

[α]_D²³: +11.8 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 7.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **Bz**), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Bz**), 5.48 (br d, *J*_{NH,2} = 10.0 Hz, 1H, **NHAc**), 5.16 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 10.0 Hz, 1H, **H4**), 4.72 (d, *J*_{1,2} = 3.7 Hz, 1H, **H1**), 4.31 (ddd, *J*_{2,3} = *J*_{2,NH} = 10.0 Hz, *J*_{2,1} = 3.7 Hz, 1H, **H2**), 4.03 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 10.0 Hz, 1H, **H3**), 3.73 (ddd, *J*_{5,4} = 10.0 Hz, *J*_{5,6'} = 4.5 Hz, *J*_{5,6} = 2.1 Hz, 1H, **H5**), 3.64 (ddd, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, *J*_{6,OH} = 9.5 Hz, *J*_{6,5} = 2.1 Hz, 1H, **H6**), 3.57 (ddd, *J*_{6',6} = 12.2 Hz, *J*_{6',5} = *J*_{6',OH} = 4.5 Hz, 1H, **H6'**), 3.39 (s, 3H, **OMe**), 2.41 (dd, *J*_{OH,6} = 9.5 Hz, *J*_{OH,6'} = 4.5 Hz, 1H, **OH**), 2.00 (s, 3H, **Ac**), 0.70 (s, 9H, ***t*-Bu**), 0.00 (s, 3H, **Me**), -0.19 (s, 3H, **Me**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.8 (C, MeCO), 166.4 (C, PhCO), 133.7 (CH, **Bz**), 130.1 (2CH, **Bz**), 129.6 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 99.1 (CH, **C1**), 72.7 (CH, **C4**), 71.1 (CH, **C3**), 70.3 (CH, **C5**), 61.7 (CH₂, **C6**), 55.5 (CH₃, **OMe**), 54.0 (CH, **C2**), 25.6 (3CH₃, ***t*-Bu**), 23.9 (CH₃, **Ac**), 18.0 (C, ***t*-Bu**), -4.0 (CH₃, **Me**), -4.1 (CH₃, **Me**).

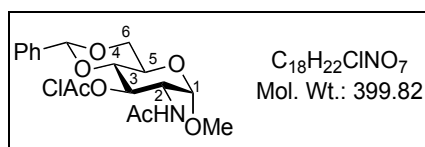
IR ν (film, cm⁻¹): 3301, 3253, 3068, 2927, 2855, 2889, 1732, 1651, 1604.

MS (ESI): *m/z* = 476 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₂H₃₅NNaO₇Si [M + Na]⁺: 476.2081. Found: 476.2091.

Elementary Analysis: Calcd for C₂₂H₃₅NO₇Si: C, 58.25; H, 7.78. Found: C, 58.13; H, 8.01.

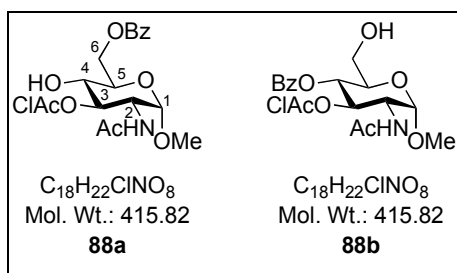
Methyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-(2-chloroacetyl)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **88.**



83 (500 mg, 1.55 mmol) and chloroacetic anhydride (793 mg, 4.64 mmol, 3 eq.) in pyridine (15 mL) were stirred at 0°C for 2 h. 3 drops of water were added to the reaction mixture, then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with a 0.1 M aqueous solution of HCl (20 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give the desired product **88**²⁹⁷ (517 mg, 84 %) as a white solid, used in the next step without any further purification.

Methyl 2-acetamido-6-*O*-benzoyl-3-*O*-(2-chloroacetyl)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **88a.**

Methyl 2-acetamido-4-*O*-benzoyl-3-*O*-(2-chloroacetyl)-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **88b.**



General procedure was applied to benzylidene acetal **88** (517 mg, 1.293 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give **88a** (430 mg, 80 %) and **88b** (102 mg, 19 %) as white solids.

88a:

Mp: 79.7-82.4 °C (Heptane/EtOAc).

$[\alpha]_D^{27}$: +50.1 (*c* 1, $CHCl_3$).

²⁹⁷ Hendel, J. L.; Cheng, A.; Auzanneau, F.-I. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2914-2923.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, **Bz**), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, **Bz**), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, **Bz**), 5.81 (br d, $J_{NH,2} = 10.0$ Hz, 1H, **NH**), 5.17 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1H, **H3**), 4.76 (dd, $J_{6,6'} = 12.2$ Hz, $J_{6,5} = 4.0$ Hz, 1H, **H6**), 4.69 (d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, 1H, **H1**), 4.48 (dd, $J_{6,6'} = 12.2$ Hz, $J_{6,5} = 1.8$ Hz, 1H, **H6'**), 4.27 (dt, $J_{2,3} = J_{2,NH} = 10.0$ Hz, $J_{2,1} = 3.7$ Hz, 1H, **H2**), 4.05 (AB system, $J = 15.0$ Hz, 2H, **CH₂Cl**), 3.92-3.86 (m, 1H, **H5**), 3.69 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, **H4**), 3.39 (s, 4H, **OMe + OH**), 1.93 (s, 3H, **Ac**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.6 (C, MeCO), 168.5 (C, ClCH₂CO), 167.4 (C, PhCO), 133.7 (CH, **Bz**), 130.0 (2CH, **Bz**), 129.6 (C, **Bz**), 128.7 (2CH, **Bz**), 98.6 (CH, **C1**), 76.0 (CH, **C3**), 70.3 (CH, **C5**), 68.5 (CH, **C4**), 63.5 (CH₂, **C6**), 55.5 (CH₃, **OMe**), 51.8 (CH, **C2**), 41.0 (CH₂, **CH₂Cl**), 23.4 (CH₃, **Ac**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3373, 3066, 2954, 2839, 1755, 1715, 1657, 1602.

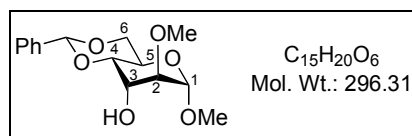
MS (ESI): $m/z = 438$ (MNa⁺, 78%).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₈H₂₂ClNNaO₈ [M + Na]⁺: 438.0932. Found: 438.0921.

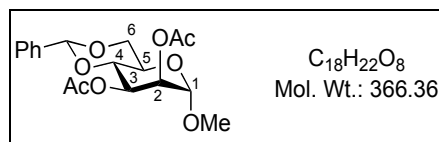
Elementary Analysis: Calcd for C₁₈H₂₂ClNO₈: C, 51.99; H, 5.33; N, 3.37. Found: C, 51.92; H, 5.42; N, 3.25.

88b:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.50 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.29 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.45 (dt, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.91 (AB system, $J = 15.0$ Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.55 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H).

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-methyl- α -D-altropyranoside 90.

To a stirred mixture of **79** (2 g, 3.39 mmol) in MeOH (25 mL) was added NaOMe (1.83 g, 33.86 mmol, 10 eq.) The reaction mixture was then boiled under reflux for 12 h. The mixture was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the desired product **90**⁴⁹ (777 mg, 77 %) as a white solid.

Methyl 2,3-di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-mannopyranoside 93.

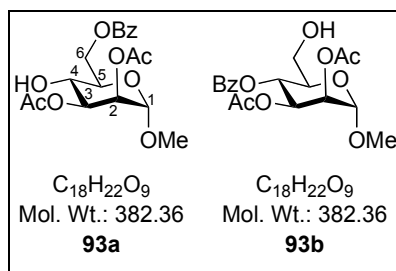
Methyl α -D-mannopyranoside **92** (10 g, 51.5 mmol) and TsOH monohydrate (44 mg, 0.257 mmol, 0.005 eq.) in DMF (200 mL) were placed in a 500 mL round-bottomed flask; this was then attached to a rotated Buchi evaporator. A solution of PhCH(OMe)₂ (8.62 mL, 56.6 mmol, 1.1 eq.) in DMF (500 mL) was added continuously to the reaction mixture during 3 h by an introduction tube plunging to the bottom of the flask. After this period, a short-path evaporation adaptor was fitted between the flask and the vapor duct, and the DMF was evaporated (50°C). The concentration rate was adapted so that the final volume was about 150 mL after 3 h. 3 drops of triethylamine were added and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was washed with water (3 x 100 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 300 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:1 to 0:1) to give methyl 4,6-*O*-benzylidene- α -D-mannopyranoside²⁹⁸ (10.6 g, 73 %) as a white solid. This intermediate (500 mg, 1.77 mmol) and acetic anhydride (995 μ L, 10.63 mmol, 6 eq.) in pyridine (9 mL) were stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by

²⁹⁸ Defaye, J.; Gabelle, A.; Wong, C. C. *Carbohydr. Res.* **1981**, *94*, 131-141.

coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 8:2) to give the desired product **93**²⁹⁹ (577 mg, 89 %) as a white solid.

Methyl 2,3-di-O-acetyl-6-O-benzoyl- α -D-mannopyranoside 93a.

Methyl 2,3-di-O-acetyl-4-O-benzoyl- α -D-mannopyranoside 93b.



General procedure was applied to benzylidene acetal **93** (350 mg, 0.955 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give the product **93a** (270 mg, 74 %) and **93b** (67 mg, 18 %) as amorphous white solids.

93a:

$[\alpha]_D^{24}$: +26.0 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 5.21 (br s, 2H, **H2** + **H3**), 4.75 (dd, *J*_{6,6'} = 12.0 Hz, *J*_{6,5} = 1.8 Hz, 1H, **H6**), 4.70 (br s, 1H, **H1**), 4.57 (br d, *J*_{6;6} = 12.0 Hz, 1H, **H6'**), 3.93 (br s, 2H, **H4** + **H5**), 3.40 (s, 3H, **OMe**), 2.65 (br s, 1H, **OH**), 2.06 (s, 6H, **Ac**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.1 (C, MeCO), 170.1 (C, MeCO), 167.1 (C, PhCO), 133.5 (CH, **Bz**), 130.0 (2CH + C, **Bz**), 128.6 (2CH, **Bz**), 98.8 (CH, **C1**), 71.9 (CH, **C2**), 71.3 (CH, **C4**), 70.0 (CH, **C3**), 66.1 (CH, **C5**), 63.9 (CH₂, **C6**), 55.4 (CH₃, **OMe**), 21.1 (CH₃, **Ac**), 21.0 (CH₃, **Ac**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3472, 2936, 2838, 1746, 1721, 1716, 1650, 1601.

MS (ESI): *m/z* = 405 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₈H₂₂NaO₉ [M + Na]⁺: 405.1162. Found: 405.1154.

²⁹⁹ Horton, D.; Lvetzow, A. E. *Carbohydr. Res.* **1968**, 7, 101-105.

93b: $[\alpha]_D^{24}$: +130.3 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Bz**), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **Bz**), 5.62 (dd, *J*_{3,4} = 10.1 Hz, *J*_{3,2} = 3.4 Hz, 1H, **H3**), 5.46 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 10.1 Hz, 1H, **H4**), 5.28 (dd, *J*_{2,3} = 3.4 Hz, *J*_{2,1} = 1.8 Hz, 1H, **H2**), 4.77 (br s, 1H, **H1**), 3.86 (br d, *J*_{5,4} = 10.1 Hz, 1H, **H5**), 3.77-3.64 (m, 2H, **H6** + **H6'**), 3.42 (s, 3H, **OMe**), 2.58 (t, *J*_{OH,6} = *J*_{OH,6'} = 7.0 Hz, 1H, **OH**), 2.13 (s, 3H, **Ac**), 1.89 (s, 3H, **Ac**).

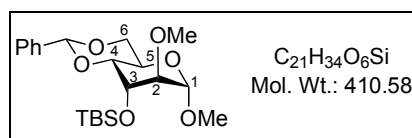
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.4 (C, MeCO), 170.1 (C, MeCO), 166.8 (C, PhCO), 134.0 (CH, **Bz**), 130.1 (2CH, **Bz**), 129.0 (C, **Bz**), 128.8 (2CH, **Bz**), 99.0 (CH, **C1**), 71.0 (CH, **C5**), 70.0 (CH, **C2**), 68.9 (CH, **C3**), 67.4 (CH, **C4**), 61.5 (CH₂, **C6**), 55.6 (CH₃, **OMe**), 21.1 (CH₃, **Ac**), 20.9 (CH₃, **Ac**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3516, 2937, 2838, 1747, 1727, 1650, 1601.

MS (ESI): *m/z* = 405 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₈H₂₂NaO₉ [M + Na]⁺: 405.1162. Found: 405.1152.

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-*O*-methyl- α -D-altropyranoside **94.**



90 (777 mg, 2.62 mmol), imidazole (1.107 mg, 16.26 mmol, 6.2 eq.) and TBSCl (2.371 g, 15.73 mmol, 6.0 eq.) in DMF (2 mL) were stirred at room temperature for 1.5 days. The reaction mixture was poured into a 1 M aqueous solution of HCl (10 mL), extracted with Et₂O (3 x 40 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give the desired product **94** (1.07 g, 99 %) as an oil.

$[\alpha]_D^{26}$: +83.2 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.48-7.43 (m, 2H, **Ph**), 7.35-7.29 (m, 3H, **Ph**), 5.54 (s, 1H, **PhCH**), 4.62 (s, 1H, **H1**), 4.30-4.23 (m, 2H, **H5** + **H6**), 4.15 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 2.5 Hz, 1H, **H3**), 3.78 (dd, *J*_{4,5} = 9.0 Hz, *J*_{4,3} = 2.5 Hz, 1H, **H4**), 3.73 (t, *J*_{6',5} = *J*_{6',6} = 12.0 Hz, 1H, **H6'**), 3.44 (s,

3H, OMe), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.30 (d, $J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, **H2**), 0.89 (s, 9H, **t-Bu**), 0.05 (s, 3H, Me), 0.02 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 138.1 (C, Ph), 129.0 (CH, Ph), 128.3 (2CH, Ph), 126.6 (2CH, Ph), 102.3 (CH, PhCH), 100.0 (CH, C1), 81.7 (CH, C2), 77.0 (CH, C4), 69.6 (CH₂, C6), 67.1 (CH, C3), 58.8 (CH₃, OMe), 58.2 (CH, C5), 55.3 (CH₃, OMe), 25.8 (3CH₃, **t-Bu**), 18.4 (C, **t-Bu**), -4.4 (CH₃, Me), -5.0 (CH₃, Me).

IR ν (film, cm^{-1}): 3037, 2928, 2897, 2856.

MS (ESI): $m/z = 433$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NaO}_6\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 433.2023. Found: 433.2041.

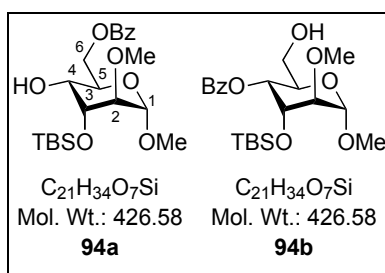
Elementary Analysis: Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$: C, 61.43; H, 8.35. Found: C, 61.39; H, 8.56.

Methyl 6-*O*-benzoyl-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-*O*-methyl- α -D-altropyranoside

94a.

Methyl 4-*O*-benzoyl-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-*O*-methyl- α -D-altropyranoside

94b.



General procedure was applied to benzylidene acetal **94** (250 mg, 0.609 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give **94a** (128 mg, 49 %) and **94b** (108 mg, 42 %) as oils.

94a:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +64.0 (c 1, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Bz**), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **Bz**), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Bz**), 4.67-4.61 (m, 2H, **H1 + H6**), 4.48 (dd, $J_{6',6} = 12.0$ Hz, $J_{6',5} = 7.0$ Hz, 1H, **H6'**), 4.09 (ddd, $J_{5,4} = 9.0$ Hz, $J_{5,6'} = 7.0$ Hz, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, 1H, **H5**), 4.00 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 4.0$ Hz, 1H, **H3**), 3.75 (dt, $J_{4,5} = J_{4,\text{OH}} = 9.0$ Hz, $J_{4,3} = 4.0$ Hz, 1H, **H4**), 3.42 (s, 3H, OMe),

3.35 (s, 3H, OMe), 3.30 (dd, $J_{2,3} = 4.0$ Hz, $J_{2,1} = 1.8$ Hz, 1H, **H2**), 2.35 (d, $J_{OH,4} = 9.0$ Hz, 1H, **OH**), 0.91 (s, 9H, **t-Bu**), 0.14 (s, 3H, **Me**), 0.11 (s, 3H, **Me**).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.7 (C, PhCO), 133.1 (CH, **Bz**), 130.4 (C, **Bz**), 129.9 (2CH, **Bz**), 128.5 (2CH, **Bz**), 100.0 (CH, **C1**), 80.3 (CH, **C2**), 69.8 (CH, **C3**), 68.0 (CH, **C5**), 66.0 (CH, **C4**), 65.3 (CH_2 , **C6**), 58.9 (CH_3 , OMe), 55.1 (CH_3 , OMe), 25.9 (3 CH_3 , **t-Bu**), 18.3 (C, **t-Bu**), -4.3 (CH_3 , **Me**), -4.7 (CH_3 , **Me**).

IR ν (film, cm^{-1}): 3509, 2954, 2926, 2857, 1720, 1600.

MS (ESI): $m/z = 449$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NaO}_7\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 449.1972. Found: 449.1968.

Elementary Analysis: Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Si}$: C, 59.13; H, 8.03. Found: C, 59.14; H, 8.12.

94b:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +81.1 (c 1, CHCl_3).

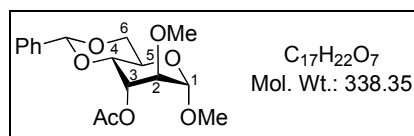
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Bz**), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **Bz**), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Bz**), 5.20 (dd, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, 1H, **H4**), 4.70 (br s, 1H, **H1**), 4.34 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 3.0$ Hz, 1H, **H3**), 4.30 (ddd, $J_{5,4} = 9.0$ Hz, $J_{5,6'} = 5.5$ Hz, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, 1H, **H5**), 3.79 (dd, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz, $J_{6,5} = 2.0$ Hz, 1H, **H6**), 3.71 (dd, $J_{6',6} = 12.0$ Hz, $J_{6',5} = 5.5$ Hz, 1H, **H6'**), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.39-3.35 (m, 4H, OMe + OH), 3.33 (br d, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, 1H, **H2**), 0.85 (s, 9H, **t-Bu**), 0.03 (s, 3H, **Me**), -0.13 (s, 3H, **Me**).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.1 (C, PhCO), 133.4 (CH, **Bz**), 130.1 (C, **Bz**), 129.9 (2CH, **Bz**), 128.6 (2CH, **Bz**), 100.4 (CH, **C1**), 81.0 (CH, **C2**), 69.4 (CH, **C4**), 67.3 (CH, **C3**), 66.9 (CH, **C5**), 62.6 (CH_2 , **C6**), 58.8 (CH_3 , OMe), 55.3 (CH_3 , OMe), 25.7 (3 CH_3 , **t-Bu**), 18.1 (C, **t-Bu**), -4.6 (CH_3 , **Me**), -4.9 (CH_3 , **Me**).

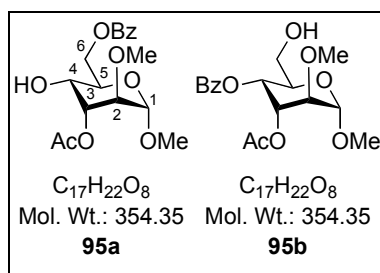
IR ν (film, cm^{-1}): 3461, 2934, 2857, 1718, 1604.

MS (ESI): $m/z = 449$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NaO}_7\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 449.1972. Found: 449.1957.

Methyl 3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-methyl- α -D-altropyranoside **95**.

90 (120 mg, 0.405 mmol) and acetic anhydride (228 μ L, 2.43 mmol, 6 eq.) in pyridine (2 mL) were stirred at room temperature for 1.5 days. DMAP (49 mg, 0.405 mmol, 1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred 3 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the desired product³⁰⁰ (135 mg, 99 %) as a white solid.

Methyl 3-*O*-acetyl-6-*O*-benzoyl-2-*O*-methyl- α -D-altropyranoside **95a**.Methyl 3-*O*-acetyl-4-*O*-benzoyl-2-*O*-methyl- α -D-altropyranoside **95b**.

General procedure was applied to benzylidene acetal **95** (45 mg, 0.133 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give **95a** (29 mg, 62 %) and **95b** (13 mg, 28 %) as white solids.

95a:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Bz**), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **Bz**), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Bz**), 5.13 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 3.1$ Hz, 1H, **H3**), 4.66 (br s, 1H, **H1**), 4.63-4.60 (m, 2H, **H6 + H6'**), 4.20-4.12 (m, 1H, **H5**), 3.96-3.89 (m, 1H, **H4**), 3.50 (d, $J_{2,3} = 3.1$ Hz, 1H, **H2**), 3.45 (s, 3H, **OMe**), 3.36 (s, 3H, **OMe**), 2.55 (t, $J_{OH,6} = J_{OH,6'} = 6.5$ Hz, 1H, **OH**), 2.11 (s, 3H, **Ac**).

³⁰⁰ Sato, K. I.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2116-2121.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.1 (C, MeCO), 167.3 (C, PhCO), 133.4 (CH, **Bz**), 130.0 (2CH, **Bz**), 129.9 (C, **Bz**), 128.6 (2CH, **Bz**), 99.3 (CH, **C1**), 77.1 (CH, **C2**), 70.2 (CH, **C3**), 67.4 (CH, **C5**), 64.8 (CH_2 , **C6**), 64.1 (CH, **C4**), 58.8 (CH_3 , OMe), 55.5 (CH_3 , OMe), 21.3 (CH_3 , Ac).

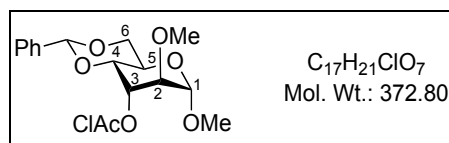
MS (ESI): $m/z = 377$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 377.1213. Found: 377.1202.

95b:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.44-5.36 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.26 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H).

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-(2-chloroacetyl)-2-*O*-methyl- α -D-altropyranoside **96.**



Chloroacetyl chloride (175 μL , 1.687 mmol, 2 eq.) was added at 0°C to a stirred solution of **90** (250 mg, 0.844 mmol) and DMAP (412 mg, 3.375 mmol, 4 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL). The reaction was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h, then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (40 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a 1M aqueous solution of HCl (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give the desired product **96** (312 mg, 99 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{26}$: +100.1 (c 1, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.46-7.40 (m, 2H, **Ph**), 7.38-7.31 (m, 3H, **Ph**), 5.57 (s, 1H, PhCH), 5.30 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 2.5$ Hz, 1H, **H3**), 4.65 (s, 1H, **H1**), 4.30 (dd, $J_{6,6'} = 10.0$ Hz, $J_{6,5} = 5.2$ Hz, 1H, **H6**), 4.22 (dt, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 10.0$ Hz, $J_{5,6} = 5.2$ Hz, 1H, **H5**), 4.11 (AB system, $J =$

15 Hz, 2H, CH₂Cl), 4.02 (dd, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{4,3} = 2.5$ Hz, 1H, **H4**), 3.77 (t, $J_{6',5} = J_{6',6} = 10.0$ Hz, 1H, **H6'**), 3.58 (d, $J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, **H2**), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.2 (C, CO), 137.4 (C, Ph), 129.4 (CH, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 126.3 (2CH, Ph), 102.3 (CH, PhCH), 99.6 (CH, C1), 77.1 (CH, C2), 74.3 (CH, C4), 69.5 (CH₂, C6), 68.9 (CH, C3), 59.0 (CH₃, OMe), 58.9 (CH, C5), 55.6 (CH₃, OMe), 41.2 (CH₂, CH₂Cl).

IR ν (film, cm⁻¹): 2990, 2942, 2837, 1763.

MS (ESI): $m/z = 395$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₇H₂₁ClNaO₇ [M + Na]⁺: 395.0874. Found: 395.0881.

CHAPTER 2

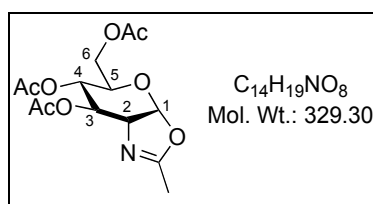
Fe(OTf)₃•6.2DMSO - Fe(NTf₂)₃•6.3DMSO

Fe(OTf)₃•6.2DMSO and Fe(NTf₂)₃•6.3DMSO were prepared according to the procedure of Antoniotti et al.¹⁵⁶

Fe(OTf)₃•6.2DMSO: **Elemental analysis:** calculated %C = 18.73, % H = 3.80, %F = 17.32, %Fe = 5.66 and %S = 29.87 and experimental found %C = 18.61, % H = 3.77, %F = 16.97, %Fe = 5.22 and %S = 30.09.

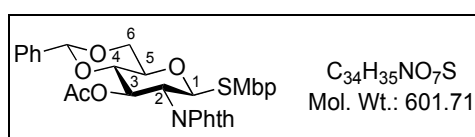
Fe(NTf₂)₃•6.3DMSO: **Elemental analysis:** calculated %C = 16.09, % H = 2.74, %F = 24.63, %Fe = 4.02 and %S = 28.40 and experimental found %C = 16.00, % H = 2.69, %F = 24.97, %Fe = 3.72 and %S = 29.05.

2-Methyl (3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-di-deoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline 111.



166 (1 g, 2.57 mmol) and triflic acid (251 μ L, 2.83 mmol, 1.1 eq.) in dichloroethane (11 mL) were stirred at 50°C for 13 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (toluene/EtOAc/Et₃N 1:1:0.01 to 1:2:0.01) to give the desired product **111**¹²⁹ (506 mg, 60 %) as an oil.

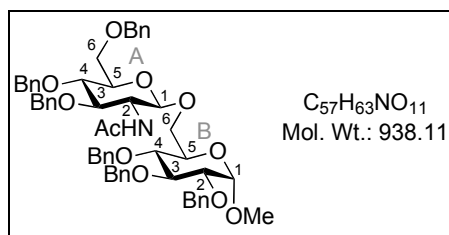
(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 132.



Acetyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **61** (5 g, 10.47 mmol) and MbpSH **127** (2.89 mL, 15.71 mmol, 1.5 eq.) were cooled in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0°C.

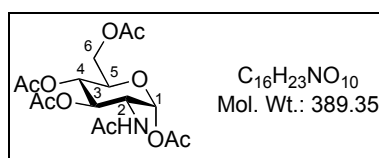
Boron trifluoride etherate (6.64 mL, 52.37 mmol, 5 eq.) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 6:4) to give (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside **230** (5.74 g, 92 %) as a beige solid. **230** (10.76 g, 18.0 mmol) was mixed with methanol (85 mL) and sodium methanolate (973 mg, 1 eq.) and the solution was stirred at room temperature during one hour. Dowex[®] (H⁺) was added and the suspension was stirred for 10 minutes. The mixture was filtered, well rinsed with methanol and evaporated under reduced pressure to give (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside **231** (8.49 g, quant.). To a solution of this crude triol **231** and TsOH monohydrate (775 mg, 4.50 mmol, 0.25 eq.) in MeCN (120 mL), was added dropwise PhCH(OMe)₂ (16.5 mL, 109.8 mmol, 6.1 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. 3 drops of triethylamine were added and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 7:3) to give (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside **232** (9.07 g, 90 %). **232** (6.90 g, 12.33 mmol) and acetic anhydride (6.93 mL, 74.0 mmol, 6 eq.) in pyridine (100 mL) were stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 1:1) to give the desired product **132**⁸⁸ (7.42 g, quant.) as a white solid.

Methyl *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **157.**



Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **156**³⁰¹ (30 mg, 0.065 mmol), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) and Fe(OTf)₃·6.2DMSO (9 mg, 0.010 mmol, 15 mol%) were added to **243** (69 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 45 min then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **157**¹²⁴ (62 mg, 86 %) as an amorphous white solid.

2-acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranose **165.**

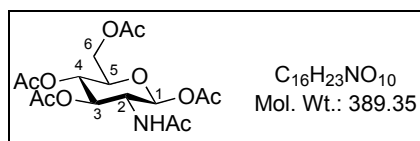


N-acetyl-D-glucosamine **82** (1 g, 4.52 mmol) and sodium acetate (990 mg, 12.07 mmol, 2.7 eq.) in acetic anhydride (14 mL) were stirred at 150°C for 8 h. The reaction mixture was poured into ice and water, extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), washed with water (20 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:1 to 3:7) to give the desired product **165**³⁰² (1.4 g, 80 %) as a white solid.

³⁰¹ Ishikawa, T.; Shimizu, Y.; Kudoh, T.; Saito, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3879-3882.

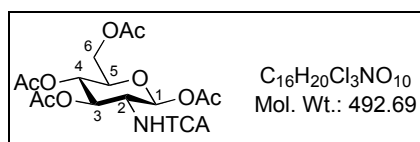
³⁰² Heidlas, J. E.; Lees, W. J.; Pale, P.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 146-151.

2-acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose 166.



184 (5 g, 13.02 mmol) and acetic anhydride (7.3 mL, 78.17 mmol, 6 eq.) in pyridine (50 mL) were stirred at room temperature for 5 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 3:7 to 0:1) to give the desired product **166**¹³⁹ (4.25 g, 84 %) as a white solid.

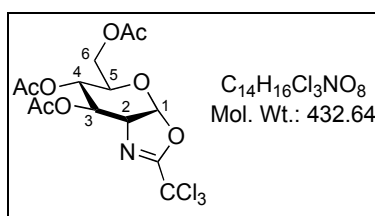
1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido- β -D-glucopyranose 179.



184 (10 g, 26.06 mmol) and trichloroacetic anhydride (14.3 mL, 78.2 mmol, 3 eq.) in pyridine (11 mL) were stirred at room temperature for 5 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give the desired product **179**¹³⁶ (12 g, 93 %) as a white solid.

2-trichloromethyl (3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-di-deoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline

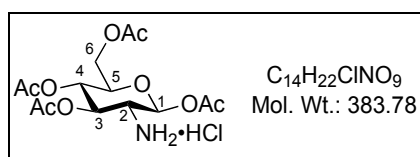
181.



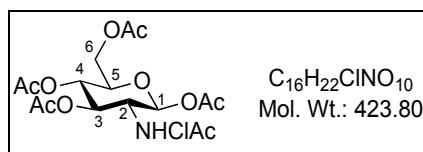
BF₃•OEt₂ (1.53 mL, 12.2 mmol, 3 eq.), freshly distilled bromotrimethylsilane (1.67 mL, 12.2 mmol, 3 eq.) and sym-collidine (1.59 mL, 12.2 mmol, 3 eq.) were added sequentially to a solution of **179** (2 g, 4.06 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 36 h, then diluted with CH₂Cl₂, (50 mL), washed with water, saturated

aqueous solution of NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a mixture of **180** and **181**. The crude intermediate, *n*- Bu_4NBr (1.31 g, 4.06 mmol, 1 eq.), sym-collidine (794 μL , 6.09 mmol, 1.5 eq.) in 1,2-dichloroethane (22 mL) were stirred at room temperature for 1 h, then diluted with CH_2Cl_2 (50 mL), washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc/ Et_3N 8:2:0.1 to 6:4:0.1) to give **181**¹³⁶ (1.75 g, 99 %) as an oil.

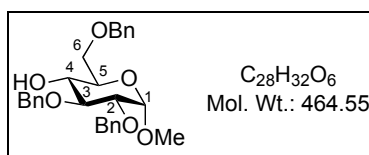
1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranose hydrochloride **184.**



To a solution of D-glucosamine hydrochloride **60** (25 g, 120 mmol) in a freshly prepared aqueous solution of 1 M NaOH (120 mL) under stirring was added *p*-anisaldehyde (17 mL, 140 mmol, 1.2 eq.). After a short time crystallization began. Then the mixture was refrigerated and after 2 h the precipitated product was filtered off and washed with cold water, and followed by a mixture of 1:1 EtOH-Et₂O. The solid was dried over P₂O₅ and under reduced pressure for 8 h to give 2-deoxy-2-[*p*-methoxybenzylidene(amino)]-D-glucopyranose **221** (35.7 g, quant.). To a solution of **221** (60.4 g, 204 mmol) in pyridine (321 mL) was added dropwise acetic anhydride (177 mL). The reaction mixture was stirred in ice-bath for 1 h and then at room temperature for 8 h. The yellow solution was poured into 1200 mL of ice-water. The precipitated white product was filtered, washed with cold water and dried over P₂O₅ to give acetyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-[*p*-methoxybenzylidene(amino)]-D-glucopyranoside **222** (95.7 g, quant.) as a white solid. Subsequently this compound (95.7 g, 204 mmol) was dissolved in warm acetone (840 mL), and then HCl (5 M, 46.7 mL) was added with immediate formation of a precipitate. The mixture was cooled, and after addition of Et₂O (900 mL), it was stirred for 2 h and refrigerated overnight. The precipitated product was filtered, washed with Et₂O and dried to give **184**^{139,157} (62.2 g, 79 %) as a white solid.

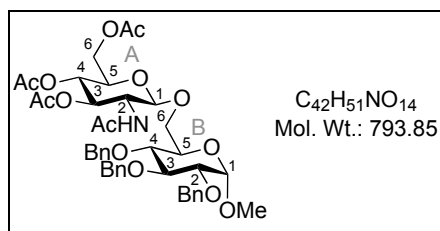
1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-chloroacetamido- β -D-glucopyranose 189.

To a solution of **184** (1 g, 2.61 mmol), DMAP (382 mg, 3.13 mmol, 1.2 eq.) and pyridine (850 μ L, 10.4 mmol, 4 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise chloroacetyl chloride (415 μ L, 5.22 mmol, 2 eq.) at 0°C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 7:3) to give the desired product **189**¹³⁹ (1.06 g, 96 %) as a white solid.

Methyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside 195.

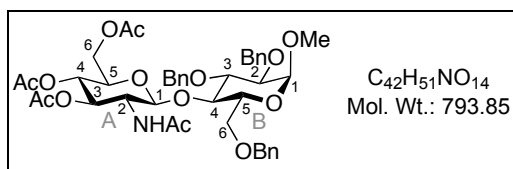
Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **1**¹⁷ (1.21 g, 2.62 mmol) and NaBH₃CN (2.25 g, 35.84 mmol, 13.7 eq.) in CH₂Cl₂ (26 mL) were cooled to 0°C. A solution of HCl in Et₂O (2 M, 26 mL) was added dropwise to the reaction mixture. It was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 70 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL), a 1 M aqueous solution of HCl (40 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 6:4) to give the desired product **195**¹³⁹ (667 mg, 55 %) as a white solid.

Methyl *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **200.**



Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **156**³⁰¹ (30 mg, 0.065 mmol), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (9 mg, 0.010 mmol, 15 mol%) were added to **166** (50 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 45 min then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **200**³⁰³ (50 mg, 98 %) as an amorphous white solid.

Methyl *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **201.**

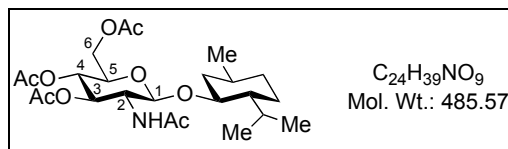


195 (30 mg, 0.065 mmol), TTBP (64 mg, 0.258 mmol, 4 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (19 mg, 0.019 mmol, 15 mol%) were added to **166** (101 mg, 0.258 mmol, 4 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 16 h then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on

³⁰³ Dullenkopf, W.; Castro-Palomino, J. C.; Manzoni, L.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 135-147.

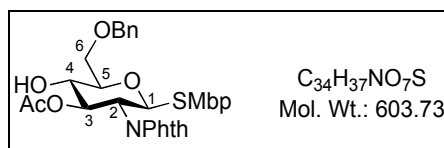
silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **201**¹⁴⁴ (13 mg, 25 %) as an amorphous white solid.

L-Menthyl 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranoside 225.



L-menthol (40 mg, 0.257 mmol, 2 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (19 mg, 0.019 mmol, 15 mol%) were added to **166** (50 mg, 0.129 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 20 min then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **225**¹¹⁹ (53 mg, 85 %) as a white solid.

(2-Methyl-5-tert-butylphenyl) 3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside 227.



132 (1.4 g, 2.33 mmol) and trifluoroacetic acid (864 μL, 11.63 mmol, 5 eq.) in CH₂Cl₂ (23 mL) were cooled to 0°C. Et₃SiH (1.85 mL, 11.63, 5 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. It was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 6:4) to give the desired product **227** (1.07 g, 76 %) as a white solid.

[α]_D²⁵: +32.3 (c 1, CHCl₃).

Mp: 68.2-73.5 °C (Heptane/EtOAc).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.87-7.80 (m, 2H, **NPhth**), 7.75-7.69 (m, 2H, **NPhth**), 7.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, **Ph**), 7.36-7.27 (m, 5H, **Ph**), 7.16 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, **Ph**), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **Ph**), 5.66 (dd, *J*_{3,2} = 10.0 Hz, *J*_{3,4} = 8.9 Hz, 1H, **H3**), 5.62 (d, *J*_{1,2} = 10.0 Hz, 1H, **H1**), 4.58 (AB system, *J* = 12.0 Hz, 2H, **CH₂Ph**), 4.34 (t, *J*_{2,1} = *J*_{2,3} = 10.0 Hz, 1H, **H2**), 3.88-3.81 (m, 2H, **H4 + H6**), 3.77 (dd, *J*_{6',6} = 10.0 Hz, *J*_{6',5} = 4.9 Hz, 1H, **H6'**), 3.71 (dd, *J*_{5,4} = 9.5 Hz, *J*_{5,6'} = 4.9 Hz, 1H, **H5**), 2.91 (d, *J*_{OH,4} = 3.4 Hz, 1H, **OH**), 2.13 (s, 3H, **Me**), 1.90 (s, 3H, **Ac**), 1.22 (s, 9H, ***t*-Bu**).

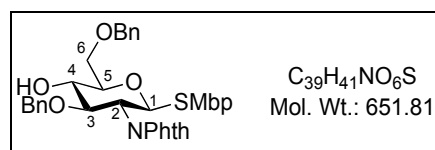
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.2 (C, CO), 168.0 (C, NCO), 167.5 (C, NCO), 149.7 (C, **Ph**), 137.7 (C, **Ph**), 137.4 (C, **Ph**), 134.6 (CH, **NPhth**), 134.4 (CH, **NPhth**), 131.9 (C, **NPhth**), 131.5 (C, **NPhth**), 131.3 (C, **Ph**), 130.9 (CH, **Ph**), 130.1 (CH, **Ph**), 128.7 (2CH, **Ph**), 128.1 (3CH, **Ph**), 125.6 (CH, **Ph**), 123.8 (2CH, **NPhth**), 84.4 (CH, **C1**), 78.1 (CH, **C5**), 74.5 (CH, **C3**), 74.0 (CH₂, **CH₂Ph**), 71.7 (CH, **C4**), 70.5 (CH₂, **C6**), 54.0 (CH, **C2**), 34.6 (C, ***t*-Bu**), 31.4 (3CH₃, ***t*-Bu**), 20.9 (CH₃, **Ac**), 20.5 (CH₃, **Me**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3472, 3063, 3036, 2964, 3908, 2865, 1776, 1742, 1715, 1611.

MS (ESI): *m/z* = 621 (MNH₄⁺, 60%).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₄H₄₁N₂O₇S [M + NH₄]⁺: 621.2634. Found: 621.2618.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside 228.



To a suspension of **232** (4.09 g, 7.31 mmol) and NaH 60 % dispersion in mineral oil (366 mg, 9.14 mmol, 1.25 eq.) in DMF (40 mL), was added dropwise BnBr (1.31 mL, 10.96 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. MeOH (6 mL) and water (100 mL) were successively added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 7:3) to give (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside **229**⁸⁸ (3 g, 63 %) as an amorphous white solid. **229** (1.5 g, 2.31 mmol) and

NaBH₃CN (1.99 g, 31.63 mmol, 13.7 eq.) in CH₂Cl₂ (23 mL) were cooled to 0°C. A solution of HCl in Et₂O (2 M, 23 mL) was added dropwise to the reaction mixture. It was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 70 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL), a 1 M aqueous solution of HCl (40 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 6:4) to give the desired product **228** (1.24 g, 82 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{25}$: +81.2 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, **NPhth**), 7.73-7.61 (m, 3H, **NPhth**), 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, **Ph**), 7.36-7.27 (m, 5H, **Ph**), 7.12 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, **Ph**), 7.05-7.01 (m, 2H, **Ph**), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **Ph**), 6.96-6.90 (m, 3H, **Ph**), 5.44 (d, *J*_{1,2} = 9.8 Hz, 1H, **H1**), 4.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.63-4.49 (m, 3H, **CH₂Ph**), 4.32-4.22 (m, 2H, **H2 + H3**), 3.88-3.79 (m, 2H, **H4 + H6**), 3.75 (dd, *J*_{6',6} = 10.0 Hz, *J*_{6',5} = 5.5 Hz, 1H, **H6'**), 3.67-3.60 (m, 1H, **H5**), 2.88 (d, *J*_{OH,4} = 2.1 Hz, 1H, **OH**), 2.09 (s, 3H, **Me**), 1.2 (s, 9H, ***t*-Bu**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.2 (C, NCO), 167.5 (C, NCO), 149.6 (2C, **NPhth**), 138.3 (C, **Ph**), 137.7 (C, **Ph**), 137.1 (C, **Ph**), 134.2 (CH, **NPhth**), 134.0 (CH, **NPhth**), 131.9 (2C, **Ph**), 130.4 (CH, **Ph**), 130.0 (CH, **Ph**), 128.7 (2CH, **Ph**), 128.4 (2CH, **Ph**), 128.2 (3CH, **Ph**), 128.1 (2CH, **Ph**), 127.7 (CH, **Ph**), 125.3 (CH, **Ph**), 123.7 (CH, **NPhth**), 123.4 (CH, **NPhth**), 84.7 (CH, **C1**), 79.8 (CH, **C3**), 77.7 (CH, **C5**), 74.6 (CH + CH₂, **C4 + CH₂Ph**), 74.0 (CH₂, **CH₂Ph**), 71.0 (CH₂, **C6**), 54.8 (CH, **C2**), 34.6 (C, ***t*-Bu**), 31.4 (3CH₃, ***t*-Bu**), 20.4 (CH₃, **Me**).

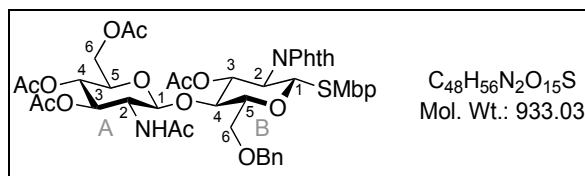
IR ν (film, cm⁻¹): 3476, 3059, 3028, 2956, 2909, 2865, 1774, 1713, 1611.

MS (ESI): *m/z* = 674 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₉H₄₁NNaO₆S [M + Na]⁺: 674.2553. Found: 674.2576.

Elementary Analysis: Calcd for C₃₉H₄₁NO₆S: C, 71.86; H, 6.34; N, 2.15; S, 4.92. Found: C, 71.45; H, 6.49; N, 2.22; S, 4.87.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 233.



227 (155 mg, 0.257 mmol, 2 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (19 mg, 0.019 mmol, 15 mol%) were added to **166** (50 mg, 0.128 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 70°C under microwave conditions for 3 h then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **233** (30 mg, 25 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{25}$: +42.4 (*c* 0.5, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.85-7.78 (m, 2H, NPhth), 7.74-7.67 (m, 2H, NPhth), 7.49-7.39 (m, 6H, Ph), 7.16 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ph), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ph), 5.68 (t, *J*_{B-3,B-2} = *J*_{B-3,B-4} = 9.5 Hz, 1H, HB-3), 5.58 (d, *J*_{B-1,B-2} = 10.7 Hz, 1H, HB-1), 5.05 (t, *J*_{A-3,A-2} = *J*_{A-3,A-4} = 9.5 Hz, 1H, HA-3), 4.90 (t, *J*_{A-4,A-3} = *J*_{A-4,A-5} = 9.5 Hz, 1H, HA-4), 4.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.77 (d, *J*_{NH,A-2} = 8.9 Hz, 1H, NH), 4.57 (d, *J*_{A-1,A-2} = 8.5 Hz, 1H, HA-1), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.37-4.27 (m, 2H, HA-6 + HB-2), 4.03 (t, *J*_{B-4,B-3} = *J*_{B-4,B-5} = 9.5 Hz, 1H, HB-4), 3.95 (d, *J*_{A-6',A-6} = 12.0 Hz, 1H, HA-6'), 3.69-3.57 (m, 4H, HA-2 + HB-5 + HB-6 + HB-6'), 3.52-3.44 (m, 1H, HA-5), 2.15 (s, 3H, Me), 2.01 (s, 3H, Ac), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.96 (s, 3H, Ac), 1.83 (s, 3H, Ac), 1.72 (s, 3H, Ac), 1.25 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.8 (2C, 2CO), 170.3 (C, CO), 170.0 (C, CO), 169.6 (C, CO), 167.8 (C, NCO), 167.4 (C, NCO), 149.6 (C, Ph), 138.0 (C, Ph), 137.6 (C, Ph), 134.5 (CH, NPhth), 134.3 (CH, NPhth), 131.9 (C, NPhth), 131.5 (C, NPhth), 131.2 (CH, Ph), 131.1 (CH, Ph), 130.1 (CH, Ph), 129.1 (2CH, Ph), 129.0 (2CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 125.7 (CH, Ph), 123.8 (CH, NPhth), 123.7 (CH, NPhth), 100.0 (CH, CA-1), 84.4 (CH, CB-1), 78.5 (CH, CB-5), 75.3 (CH, CB-4), 73.9 (CH₂, CH₂Ph), 72.6 (CH, CA-3), 71.8 (CH, CB-3), 71.7 (CH, CA-5), 68.6 (CH, CA-4), 67.8 (CH₂, CB-6), 62.0 (CH₂, CA-6), 55.0 (CH, CA-2), 54.4

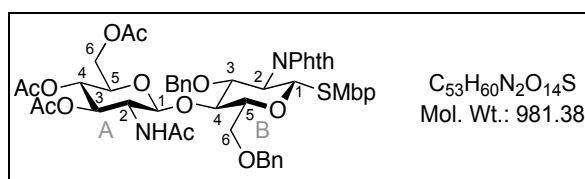
(CH, **CB-2**), 34.6 (C, **t-Bu**), 31.4 (3CH₃, **t-Bu**), 23.3 (CH₃, **Ac**), 20.8 (3CH₃, **2Ac + Me**), 20.6 (CH₃, **Ac**), 20.5 (CH₃, **Ac**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3024, 2964, 1745, 1719.

MS (ESI): m/z = 955 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₈H₅₆N₂NaO₁₅S [M + Na]⁺: 955.3299. Found: 955.3287.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside **234.**



228 (417 mg, 0.640 mmol, 5 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (62 mg, 0.063 mmol, 50 mol%) were added to **166** (50 mg, 0.128 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 70°C under microwave conditions for 3 h then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **233** (30 mg, 25 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{25}$: +44.1 (*c* 0.5, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.78-7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H, **NPhth**), 7.68-7.57 (m, 2H, **NPhth**), 7.55-7.38 (m, 7H, **NPhth + Ph**), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **Ph**), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **Ph**), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 2H, **Ph**), 6.80-6.68 (m, 3H, **Ph**), 5.35 (d, $J_{B-1,B-2}$ = 9.8 Hz, 1H, **HB-1**), 4.96 (t, $J_{A-4,A-3} = J_{A-4,A-5} = 9.5$ Hz, 1H, **HA-4**), 4.92-4.82 (m, 2H, **CH₂Ph + HA-3**), 4.75 (d, J = 12.5 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.68 (d, $J_{NH,A-2} = 9.5$ Hz, 1H, **NH**), 4.47 (d, $J_{A-1,A-2} = 8.5$ Hz, 1H, **HA-1**), 4.38 (d, J = 12.2 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.25-4.18 (m, 3H, **HA-6 + HB-2 + HB-3**), 4.04-3.92 (m, 3H, **HA-2 + HA-6' + HB-4**), 3.67 (dd, $J_{B-6,B-6'} = 10.5$ Hz, $J_{B-6,B-5} = 2.0$ Hz, 1H, **HB-6**), 3.59 (d, $J_{B-6',B-6} = 10.5$ Hz, $J_{B-6',B-5} = 1.2$ Hz, 1H, **HB-6'**), 3.56-3.46 (m, 2H, **HA-5 + HB-5**), 2.10 (s, 3H, **Me**), 2.00 (s, 3H, **Ac**), 1.97 (s, 3H, **Ac**), 1.94 (s, 3H, **Ac**), 1.70 (s, 3H, **Ac**), 1.23 (s, 9H, **t-Bu**).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.0 (C, CO), 170.9 (C, CO), 169.9 (C, CO), 169.5 (C, CO), 167.9 (C, NCO), 167.4 (C, NCO), 149.5 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 137.8 (C, Ph), 137.2 (C, Ph), 133.9 (CH, NPhth), 133.7 (CH, NPhth), 131.9 (C, Ph), 131.8 (2C, NPhth), 130.6 (CH, Ph), 130.0 (CH, Ph), 129.3 (2CH, Ph), 129.2 (2CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 127.1 (CH, Ph), 125.3 (CH, Ph), 123.5 (CH, NPhth), 123.4 (CH, NPhth), 101.0 (CH, CA-1), 84.6 (CH, CB-1), 78.9 (CH, CB-4), 78.5 (CH, CB-5), 78.2 (CH, CB-3), 75.0 (CH_2 , CH_2Ph), 74.2 (CH_2 , CH_2Ph), 73.3 (CH, CA-3), 71.6 (CH, CA-5), 68.8 (CH, CA-4), 68.0 (CH_2 , CB-6), 62.1 (CH_2 , CA-6), 55.2 (CH, CB-2), 54.4 (CH, CA-2), 34.6 (C, *t*-Bu), 31.4 (3CH_3 , *t*-Bu), 23.3 (CH_3 , Ac), 20.8 (3CH_3 , 2Ac + Me), 20.4 (CH_3 , Ac).

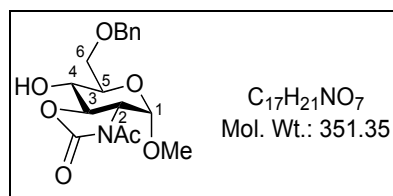
IR ν (film, cm^{-1}): 2944, 2927, 2861, 1778, 1746, 1714, 1663.

MS (ESI): m/z = 1003 (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{NaO}_{14}\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 1003.3663. Found: 1003.3691.

Elementary Analysis: Calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$: C, 64.88; H, 6.16; N, 2.86; S, 3.27. Found: C, 65.27; H, 6.56; N, 2.51; S, 2.89.

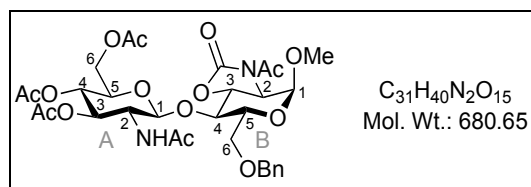
Methyl 2-acetamido-6-*O*-benzyl-2-*N*,3-*O*-carbonyl-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **235**.



83 (2.37 g, 7.33 mmol) and KOH (2.88 g, 51.3 mmol, 7 eq.) in 1,4-dioxane/methoxyethanol (10 mL, 2:1 v/v) was refluxed at 120°C for 18 h. The reaction mixture was cooled and neutralized with 2 N HCl until slightly basic to avoid amine hydrochloride formation. The solvents were removed under vacuum and the residue obtained was dissolved in water and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined extracts were washed thoroughly with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 to 95:5) to give methyl 2-amino-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **236** (1.95 g, 95 %) as a white solid. **236** (1.95 g, 6.93 mmol) and NaHCO_3 (2.91 g, 34.7 mmol, 5 eq.) were dissolved in 20:10 mL v/v $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ mixture and cooled to 0°C . To this vigorously stirred mixture, *p*-nitrophenyl chloroformate (3.49 g, 17.3 mmol, 2.5 eq.) in 8 mL of MeCN was added slowly from a dropping funnel after which the stirring was continued at 0°C for 3h. The resulting aqueous

mixture was extracted with EtOAc and the combined extracts were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. This mixture was then taken in dry DMF (15 mL) and Amberlyst IR-120 Na ion exchange resin (8 g) was added and the mixture was left stirring at room temperature for 8 h. After completion of the reaction, the resins were filtered off, and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:1) to give methyl 2-amino-4,6-*O*-benzylidene-2-*N*,3-*O*-carbonyl-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **237** (1.5 g, 70 %) as a white solid. To a solution of oxazolidinone **237** (1.5 g, 4.88 mmol) and Hunig's base (10.5 mL, 63.5 mmol, 13 eq.) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added acetyl chloride (2.1 mL, 29.3 mmol, 5 eq.) The resulting solution was stirred for 8 h and then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined extracts were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 1:1) to give methyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-2-*N*,3-*O*-carbonyl-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **238** (1.57 g, 92 %) as a white solid. **238** (500 mg, 1.431 mmol) and NaBH₃CN (1.08 g, 17.18 mmol, 12 eq.) in THF (13 mL) were cooled to 0°C. A solution of HCl in Et₂O (2 M, 10 mL) was added dropwise to the reaction mixture. It was then and stirred at 0°C temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 6:4) to give the desired product **235**¹⁶⁰ (350 mg, 70 %) as a white solid.

Methyl *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-6-*O*-benzyl-2-*N*,3-*O*-carbonyl-2-deoxy- α -D-glucopyranoside **239.**



235 (30 mg, 0.085 mmol), TTBP (42 mg, 0.171 mmol, 2 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (12 mg, 0.013 mmol, 15 mol%) were added to **166** (66 mg, 0.171 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL).

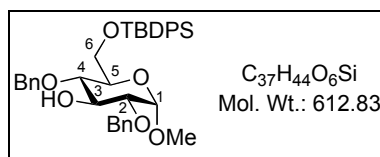
The reaction mixture was heated to 70°C under microwave conditions for 3 h then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **239** (4 mg, 7 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.47-7.39 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 5.57 (br s, s, 1H), 5.04 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.84 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 3H), 3.56 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.00 (s, 3H).

MS (ESI): *m/z* = 703 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₁H₄₀N₂NaO₁₅ [M + Na]⁺: 703.2326. Found: 703.2324.

Methyl 2,4-di-*O*-benzyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)- α -D-glucopyranoside **240.**

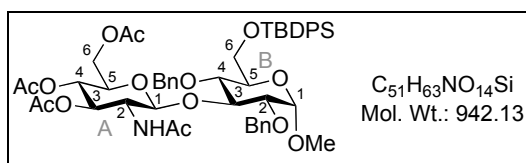


Methyl 2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside³⁰⁴ (177 mg, 0.473 mmol), imidazole (80 mg, 1.18 mmol, 2.5 eq.) and TBDPSCl (172 μ L, 0.662 mmol, 1.4 eq.) in DMF (2 mL) were stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL), extracted with Et₂O (3 x 20 mL), washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to give the desired product **240**³⁰⁵ (208 mg, 72 %) as an amorphous white solid.

³⁰⁴ Koto, S.; Morishima, N.; Yoshida, T.; Uchino, M.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1171-1175.

³⁰⁵ (a) Ogawa, T.; Kaburagi, T. *Carbohydr. Res.* **1982**, *103*, 53-64. (b) Lam, S. N.; Gervay-Hague, J.; *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 21-23.

Methyl *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2,4-di-*O*-benzyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)- β -D-glucopyranoside **241.**



240 (40 mg, 0.065 mmol, 1 eq.), TTBP (32 mg, 0.131 mmol, 2 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol%) were added to **166** (51 mg, 0.131 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (1mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 1 h then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **241** (43 mg, 70 %) as an amorphous white solid.

[α]_D²⁵: +9.5 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.69-7.60 (m, 4H, **Ph**), 7.50-7.42 (m, 2H, **Ph**), 7.42-7.36 (m, 5H, **Ph**), 7.35-7.27 (m, 4H, **Ph**), 7.22-7.13 (m, 5H, **Ph**), 5.11-5.01 (m, 2H, **HA-3** + **HA-4**), 4.98 (d, $J_{NH,A-2}$ = 9.5 Hz, 1H, **NH**), 4.95-4.90 (m, 2H, **CH₂Ph** + **HA-1**), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.77 (d, $J_{B-1,B-2}$ = 3.1 Hz, 1H, **HB-1**), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.25-4.16 (m, 2H, **HA-6** + **HB-3**), 4.08 (br q, $J_{A-2,A-1}$ = $J_{A-2,A-3}$ = $J_{A-2,NH}$ = 9.5 Hz, 1H, **HA-2**), 3.96 (dd, $J_{A-6',A-6}$ = 12.2 Hz, $J_{A-6',A-5}$ = 1.2 Hz, 1H, **HA-6'**), 3.83 (d, $J_{B-6,B-6'}$ = 11.0 Hz, 1H, **HB-6**), 3.77 (dd, $J_{B-6',B-6}$ = 11.0 Hz, $J_{B-6',B-5}$ = 4.5 Hz, 1H, **HB-6'**), 3.68-3.58 (m, 2H, **HA-5** + **HB-5**), 3.54-3.44 (m, 2H, **HB-2** + **HB-4**), 3.32 (s, 3H, **OMe**), 1.99 (s, 3H, **Ac**), 1.95 (s, 3H, **Ac**), 1.93 (s, 3H, **Ac**), 1.63 (s, 3H, **Ac**), 1.03 (s, 9H, ***t*-Bu**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.0 (C, **CO**), 170.9 (C, **CO**), 170.0 (C, **CO**), 169.5 (C, **CO**), 138.8 (C, **Ph**), 138.1 (C, **Ph**), 135.9 (2CH, **Ph**), 135.8 (2CH, **Ph**), 133.7 (C, **Ph**), 133.6 (C, **Ph**), 129.8 (CH, **Ph**), 129.7 (CH, **Ph**), 129.3 (2CH, **Ph**), 128.7 (CH, **Ph**), 128.3 (2CH, **Ph**), 128.1 (2CH, **Ph**), 127.8 (2CH, **Ph**), 127.7 (2CH, **Ph**), 127.6 (CH, **Ph**), 127.2 (2CH, **Ph**), 101.8 (CH, **CA-1**), 96.8 (CH, **CB-1**), 81.4 (CH, **CB-2**), 80.3 (CH, **CB-3**), 76.0 (CH, **CB-4**), 75.0 (CH₂, **CH₂Ph**), 73.7 (CH, **CA-3**), 72.2 (CH₂, **CH₂Ph**), 72.0 (CH, **CA-5**), 71.6 (CH, **CB-5**), 68.5 (CH, **CA-4**), 63.3 (CH₂, **CB-6**), 62.3 (CH₂, **CA-6**), 55.0 (CH₃, **OMe**), 54.5 (CH, **CA-2**), 27.0 (3CH₃, ***t*-Bu**), 23.2 (CH₃, **Ac**), 20.8 (3CH₃, **3Ac**), 19.5 (C, ***t*-Bu**).

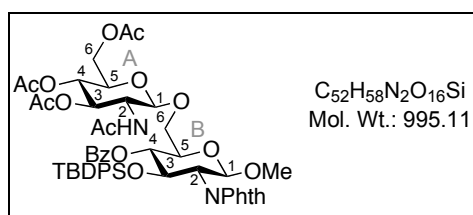
IR ν (film, cm^{-1}): 2953, 2929, 2864, 1745, 1682, 1674.

MS (ESI): $m/z = 964$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{63}\text{NNaO}_{14}\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 964.3916. Found: 964.3901.

Methyl *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside

242.



69b (28 mg, 0.042 mmol, 1 eq.), TTBP (21 mg, 0.084 mmol, 2 eq.) and $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6.2\text{DMSO}$ (6 mg, 0.006 mmol, 15 mol%) were added to **166** (33 mg, 0.084 mmol, 2 eq.) in CH_2Cl_2 (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 45 min then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **242** (32 mg, 76 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +7.9 (c 0.5, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.74-7.58 (m, 6H, **NPhth** + **Ph**), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **Ph**), 7.38-7.29 (m, 4H, **Ph**), 7.29-7.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, **Ph**), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **Ph**), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **Ph**), 7.10-7.00 (m, 4H, **Ph**), 6.25 (d, $J_{\text{NH},\text{A}-2} = 8.2$ Hz, 1H, **NH**), 5.36 (t, $J_{\text{A}-4,\text{A}-3} = J_{\text{A}-4,\text{A}-5} = 9.2$ Hz, 1H, **HA-4**), 5.12-5.00 (m, 3H, **HA-3** + **HB-3** + **HB-4**), 4.86 (d, $J_{\text{B}-1,\text{B}-2} = 8.5$ Hz, 1H, **HB-1**), 4.39 (dd, $J_{\text{B}-2,\text{B}-3} = 10.1$ Hz, $J_{\text{B}-2,\text{B}-1} = 8.5$ Hz, 1H, **HB-2**), 4.32 (d, $J_{\text{A}-1,\text{A}-2} = 8.5$ Hz, 1H, **HA-1**), 4.17-3.96 (m, 4H, **HA-2** + **HA-6** + **HB-6** + **HB-6'**), 3.64-3.57 (m, 1H, **HA-5**), 3.56-3.50 (m, 1H, **HB-5**), 3.32 (s, 3H, **OMe**), 3.28 (dd, $J_{\text{A}-6',\text{A}-6} = 11.3$ Hz, $J_{\text{A}-6',\text{A}-5} = 4.3$ Hz, 1H, **HA-6'**), 2.06 (s, 3H, **Ac**), 2.03 (s, 3H, **Ac**), 1.98 (s, 6H, **2Ac**), 0.67 (s, 9H, ***t*-Bu**).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.3 (C, CO), 170.9 (C, CO), 170.5 (C, CO), 169.5 (C, CO), 168.2 (C, NCO), 168.1 (C, NCO), 166.3 (C, CO), 136.1 (6CH, **Ph**), 133.9 (2CH, **Ph** +

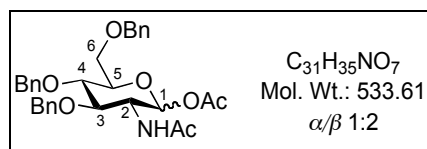
NPhth), 133.6 (CH, **NPhth**), 132.4 (C, **NPhth**), 132.3 (C, **NPhth**), 130.2 (2CH, **Ph**), 129.7 (CH, **NPhth**), 129.6 (CH, **NPhth**), 129.3 (C, **Ph**), 128.4 (2CH, **Ph**), 127.6 (2CH, **Ph**), 127.5 (2CH, **Ph**), 123.5 (2C, **Ph**), 102.0 (CH, **CA-1**), 99.3 (CH, **CB-1**), 73.9 (CH, **CA-3**), 73.6 (CH, **CA-4**), 73.3 (CH, **CA-5**), 72.2 (CH, **CB-5**), 71.3 (CH, **CB-4**), 68.7 (CH, **CB-3**), 68.3 (CH₂, **CA-6**), 62.2 (CH₂, **CB-6**), 57.3 (CH, **CB-2**), 56.8 (CH₃, **OMe**), 54.4 (CH, **CA-2**), 26.8 (3CH₃, **t-Bu**), 23.5 (CH₃, **Ac**), 21.0 (CH₃, **Ac**), 20.9 (CH₃, **Ac**), 20.8 (CH₃, **Ac**), 19.3 (C, **t-Bu**).

IR ν (film, cm⁻¹): 2956, 2929, 2865, 1778, 1742, 1715, 1657, 1561.

MS (ESI): m/z = 1017 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₅₂H₅₈N₂NaO₁₆Si [M + Na]⁺: 1017.3454. Found: 1017.3458.

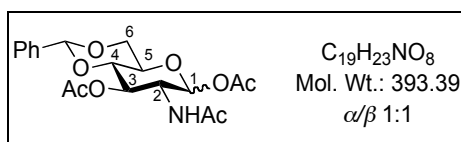
2-acetamido-1-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy- α - β -D-glucopyranose **243**.



To a solution of *N*-acetyl-D-glucosamine **82** (2 g, 9.04 mmol) and BnBr (14 mL, 117 mmol, 13 eq.) in DMF (40 mL) stirred at 0°C, were added portionwise BaO (13 g, 85 mmol, 9.4 eq.) and then Ba(OH)₂ (5 g, 16 mmol, 1.8 eq.). The mixture was stirred at 0°C for 5 h and 18 h at room temperature. CH₂Cl₂ (40 mL) was added and the suspension was filtered. The organic phase was washed with water, dried ver Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Recrystallisation from MeOH afforded white crystals (3.7 g, 70 %) of benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside. This intermediate (1.12 g, 1.925 mmol), Pd(C) (70 mg, 0.066 mmol, 34 mol%) and ammonium formate (304 mg, 4.81 mmol, 2.5 eq.) were stirred in MeOH (60 mL) at 70°C. The reaction was monitored by TLC (CH₂Cl₂/MeOH 19:1). After 19 min, the mixture was filtered and the catalyst washed with hot MeOH. The solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) to give 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy-D-glucopyranose **245** (655 mg, 69 %) as a white solid. **245** (510 mg, 1.03 mmol) and pyridine hydrochloride (153 mg, 1.32 mmol, 1.3 eq.) in pyridine (5.1 mL) were stirred at 100°C for 1 h. To this solution, acetic anhydride (255 μ L, 2.70 mmol, 2.6 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated

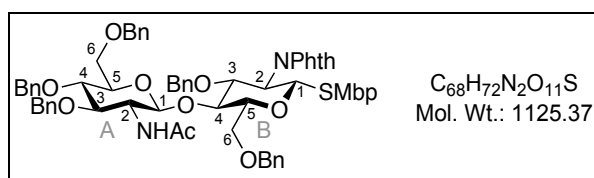
under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 6:4 to 0:1) to give **243**^{306,307} (470 mg, 88 %, α/β 1:2) as a white solid.

2-acetamido-1,3-di-O-acetyl-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- α - β -D-glucopyranose 244.



N-acetyl-D-glucosamine **82** (5 g, 22.6 mmol), benzaldehyde (13.7 mL, 135.6 mmol, 6 eq.) and ZnCl₂ (3.1 g, 22.6 mmol, 1 eq.) were stirred at room temperature for 12 h. The precipitate was filtered off, washed with petroleum ether (2 x 40 mL), washed with water (2 x 40 mL) and dried over reduced pressure. The crude 4,6-*O*-benzylidene-D-glucosamine **246** (6.99 g, quant.) was used in the next step without purification. **246** (500 mg, 1.62 mmol) and pyridine hydrochloride (243 mg, 2.10 mmol, 1.3 eq.) in pyridine (5.1 mL) were stirred at 100°C for 1 h. To this solution, acetic anhydride (772 μ L, 8.24 mmol, 5.1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 6:4 to 0:1) to give **244**¹⁶² (374 mg, 59 %, α/β 1:1) as a white solid.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside 248.



228 (30 mg, 0.046 mmol) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (7 mg, 0.007 mmol, 15 mol%) were added to **243** (49 mg, 0.092 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 3 h then poured into a saturated aqueous solution of

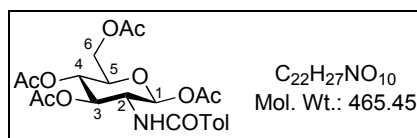
³⁰⁶ Mbongo, A.; Fréchet, C.; Beaupère, D.; Uzan, R.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 361-370.

³⁰⁷ Harrison, R.; Fletcher, H. G Jr. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2317-2321.

NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **248** (7 mg, 14 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.36-7.25 (m, 28H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.84-4.74 (m, 3H), 4.67-4.47 (m, 9H), 4.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.02 (br t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 3H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-(4-methylbenzamido)-β-D-glucopyranose 249.



To a solution of **184** (1 g, 2.61 mmol) in pyridine (11 mL) was added dropwise 4-methylbenzoyl chloride (2.1 mL, 15.6 mmol, 6 eq.) at 0°C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 8 h then poured into water (30 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:1 to 0:1) to give the desired product **249** (910 mg, 75 %) as a white solid.

Mp: 205.4-210.3 °C (EtOAc).

[α]_D²²: +42.8 (c 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, **Ph**), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, **Ph**), 6.11 (br d, *J*_{NH,H2} = 9.5 Hz, 1H, **NH**), 5.78 (d, *J*_{1,2} = 8.5 Hz, 1H, **H1**), 5.27-5.17 (m, 2H, **H3** + **H4**), 4.59-4.48 (m, 1H, **H2**), 4.28 (d, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, *J*_{6,5} = 4.6 Hz, 1H, **H6**), 4.14 (d, *J*_{6',6} = 12.2 Hz, *J*_{6',5} = 2.0 Hz, 1H, **H6'**), 3.83 (ddd, *J*_{5,4} = 9.5 Hz, *J*_{5,6} = 4.6 Hz, *J*_{5,6'} = 2.0 Hz, 1H, **H5**), 2.37 (s, 3H, **Me**), 2.09 (s, 3H, **Ac**), 2.05 (s, 3H, **Ac**), 2.04 (s, 3H, **Ac**), 1.96 (s, 3H, **Ac**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.8 (C, CO), 170.9 (C, CO), 169.8 (C, CO), 169.5 (C, CO), 167.4 (C, CO), 142.7 (C, **Ph**), 130.9 (C, **Ph**), 129.6 (2CH, **Ph**), 127.1 (2CH, **Ph**), 93.1

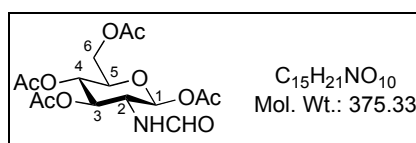
(CH, C1), 73.4 (CH, C5), 73.0 (CH, C3), 68.0 (CH, C4), 62.0 (CH₂, C6), 53.4 (CH, C2), 21.6 (CH₃, Ac), 21.1 (CH₃, Ac), 21.0 (CH₃, Ac), 20.8 (2CH₃, 2Ac),

IR ν (film, cm⁻¹): 3027, 2952, 1750, 1647, 1609.

MS (ESI): m/z = 406 ([M - Ac]⁺, 100%), 488 (MNa⁺, 25%).

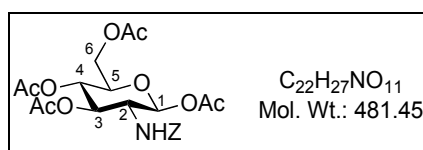
HRMS (ESI): Calcd for C₂₂H₂₇NNaO₁₀ [M + Na]⁺: 488.1533. Found: 488.1529.

1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-formamido- β -D-glucopyranose 250.



To a solution of **184** (1 g, 2.61 mmol) in a 1:1 CH₂Cl₂-saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL) was added dropwise acetoformic anhydride³⁰⁸ (495 μ L, 7.82 mmol, 3 eq.) at 0°C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 3 h and then the organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:1 to 0:1) to give the desired product **250**³⁰⁹ (912 mg, 93 %) as a white solid.

1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy-2-formamido- β -D-glucopyranose 251.



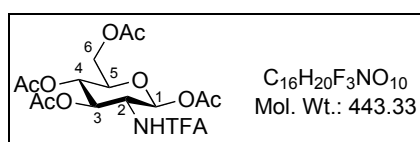
To a solution of **184** (10 g, 26.1 mmol) in a 1:2 CH₂Cl₂-saturated aqueous solution of NaHCO₃ (380 mL) was added dropwise ZCl (4.1 mL, 28.6 mmol, 1.1 eq.). The reaction was stirred at room temperature for 2 h and then the organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried

³⁰⁸ Krimen, L. I.; Savage, J.; Yates, P. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 8.

³⁰⁹ (a) Greig, G.G.; Leaback, D. H.; Walker, P. G. *J. Chem. Soc.* **1961**, 879-883. (b) López, O.; Maza, S.; Ulgar, V.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2556-2566.

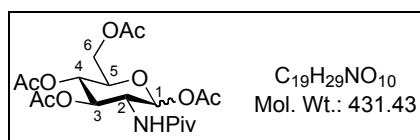
over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:1 to 0:1) to give the desired product **251**¹⁶⁵ (10.5 g, 84 %) as a white solid.

1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-trifluoroacetamido- β -D-glucopyranose 252.



To a solution of **184** (1 g, 2.61 mmol) and pyridine (425 μ L, 5.21 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise trifluoroacetic anhydride (753 μ L, 3.91 mmol, 1.5 eq.) at 0°C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 5 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 7:3) to give the desired product **252**^{68,310} (1.11 g, 96 %) as a white solid.

1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-pivalamido- α - β -D-glucopyranose 253.



To a solution of **184** (1 g, 2.61 mmol), DMAP (382 mg, 3.13 mmol, 1.2 eq.) and pyridine (850 μ L, 10.42 mmol, 4 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise pivalic anhydride (1.06 mL, 5.21 mmol, 2 eq.) at 0°C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 2 days. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:1 to 0:1) to give the product **253** (392 mg, 35 %, α/β 1.5/1) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : (α anomer) 6.17 (d, $J_{1,2}$ = 3.7 Hz, 1H, **H1**), 5.43 (br d, $J_{NH,H2}$ = 10.0 Hz, 1H, **NH**), 5.21-5.16 (m, 2H, **H3** + **H4**), 4.48-4.40 (m, 1H, **H2**), 4.20 (dd, $J_{6,6'}$ =

³¹⁰ Greig, I. R.; Macauley, M. S.; Williams, I. H.; Vocadlo, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13415-13422.

12.5 Hz, $J_{6,5} = 4.3$ Hz, 1H, **H6**), 4.06 (dd, $J_{6',6} = 12.5$ Hz, $J_{6',5} = 2.0$ Hz, 1H, **H6'**), 3.94 (ddd, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 4.3$ Hz, $J_{5,6'} = 2.0$ Hz, 1H, **H5**), 2.07 (s, 3H, **Ac**), 2.06 (s, 3H, **Ac**), 2.03 (s, 3H, **Ac**), 1.90 (s, 3H, **Ac**), 1.27 (s, 9H, **Piv**). (β anomer) 5.59 (d, $J_{1,2} = 8.9$ Hz, 1H, **H1**), 5.46 (br d, $J_{NH,H2} = 10.0$ Hz, 1H, **NH**), 5.13 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H4**), 5.07 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H3**), 4.38-4.30 (m, 1H, **H2**), 4.25 (dd, $J_{6,6'} = 15.0$ Hz, $J_{6,5} = 4.3$ Hz, 1H, **H6**), 4.10 (dd, $J_{6',6} = 15.0$ Hz, $J_{6',5} = 3.0$ Hz, 1H, **H6'**), 3.76 (ddd, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 4.3$ Hz, $J_{5,6'} = 3.0$ Hz, 1H, **H5**), 2.04 (s, 3H, **Ac**), 2.02 (s, 3H, **Ac**), 2.01 (s, 3H, **Ac**), 1.88 (s, 3H, **Ac**), 1.18 (s, 9H, **Piv**).

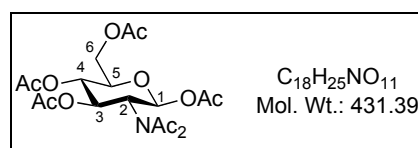
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : (α anomer) 172.1 (C, CO), 170.9 (C, CO), 170.8 (C, CO), 170.0 (C, CO), 169.3 (C, CO), 90.5 (CH, **C1**), 71.0 (CH, **C3**), 70.1 (CH, **C5**), 67.7 (CH, **C4**), 61.9 (CH₂, **C6**), 51.8 (CH, **C2**), 27.3 (3CH₃, **Piv**), 27.1 (C, **Piv**), 23.2 (CH₃, **Ac**), 20.9 (2CH₃, **2Ac**), 20.8 (CH₃, **Ac**). (β anomer) 176.1 (C, CO), 171.4 (C, CO), 169.9 (C, CO), 169.4 (C, CO), 169.2 (C, CO), 92.9 (CH, **C1**), 73.2 (CH, **C5**), 72.8 (CH, **C3**), 68.1 (CH, **C4**), 61.9 (CH₂, **C6**), 53.0 (CH, **C2**), 27.1 (C, **Piv**), 27.0 (3CH₃, **Piv**), 23.3 (CH₃, **Ac**), 20.9 (2CH₃, **2Ac**), 20.8 (CH₃, **Ac**).

IR ν (film, cm^{-1}): 2968, 2937, 2873, 1752, 1667.

MS (ESI): $m/z = 449$ (MNH_4^+ , 100%), 454 (MNa^+ , 15%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NNaO}_{10}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 454.1689. Found: 454.1707.

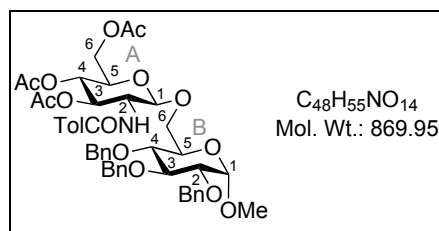
1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-acetylacetoamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose **254**.



166 (1.2 g, 3.08 mmol) and TsOH monohydrate (276 mg, 1.45 mmol, 0.47 eq.) in isopropenylacetate (35 mL) were stirred at 65°C for 4.5 h. Et_3N (8 mL) was added and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 1:1) to give the desired product **254**³¹¹ (1.12 g, 84 %) as a white solid.

³¹¹ Suihko, M.; Ahlgrén, M.; Aulaskari, P.; Rouvinen, J. *Carbohydr. Res.* **2001**, 334, 337-341.

Methyl *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-(4-methylbenzamido)- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **255.**



Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **156**³⁰¹ (30 mg, 0.065 mmol), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (9 mg, 0.010 mmol, 15 mol%) were added to donor **249** (60 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 45 min then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give the desired product **255** (46 mg, 82 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **Ph**), 7.34-7.19 (m, 13H, **Ph**), 7.07-6.97 (m, 4H, **Ph**), 6.10 (d, $J_{NH,A-2}$ = 8.7 Hz, 1H, **NH**), 5.36 (t, $J_{A-3,A-2} = J_{A-3,A-4} = 10.0$ Hz, 1H, **HA-3**), 5.10 (t, $J_{A-4,A-3} = J_{A-4,A-5} = 10.0$ Hz, 1H, **HA-4**), 4.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.76-4.48 (m, 6H, **2CH₂Ph + HA-1 + HB-1**), 4.34 (d, J = 11.0 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.23 (dd, $J_{A-6,A-6'} = 12.5$ Hz, $J_{A-6,A-5} = 4.7$ Hz, 1H, **HA-6**), 4.18-4.03 (m, 3H, **HA-2 + HB-6 + HB-6'**), 3.89 (t, $J_{B-3,B-2} = J_{B-3,B-4} = 9.2$ Hz, 1H, **HB-3**), 3.73-3.60 (m, 3H, **HA-5 + HA-6' + HB-5**), 3.50-3.36 (m, 2H, **HB-2 + HB-4**), 3.22 (s, 3H, **OMe**), 2.30 (s, 3H, **Ac**), 2.03 (s, 3H, **Me**), 2.00 (s, 3H, **Ac**), 1.94 (s, 3H, **Ac**).

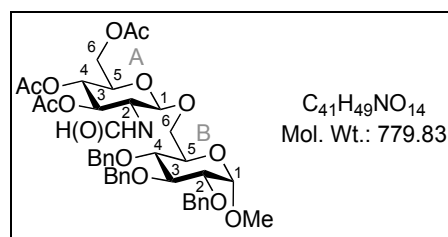
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.4 (C, **CO**), 170.9 (C, **CO**), 169.5 (C, **CO**), 167.3 (C, **CO**), 142.3 (C, **Ph**), 139.0 (C, **Ph**), 138.6 (C, **Ph**), 138.3 (C, **Ph**), 131.3 (C, **Ph**), 129.4 (2CH, **Ph**), 128.6 (2CH, **Ph**), 128.5 (4CH, **Ph**), 128.3 (2CH, **Ph**), 128.0 (3CH, **Ph**), 127.7 (CH, **Ph**), 127.6 (3CH, **Ph**), 127.1 (2CH, **Ph**), 101.4 (CH, **CA-1**), 98.2 (CH, **CB-1**), 82.1 (CH, **CB-3**), 79.9 (CH, **CB-2**), 77.5 (CH, **CB-4**), 75.7 (CH₂, **CH₂Ph**), 74.7 (CH₂, **CH₂Ph**), 73.5 (CH₂, **CH₂Ph**), 72.5 (CH, **CA-3**), 72.2 (CH, **CA-5**), 69.6 (CH, **CB-5**), 68.8 (CH, **CA-4**), 68.1 (CH₂, **CA-6**), 62.4 (CH₂, **CB-6**), 55.3 (CH₃, **OMe**), 55.0 (CH, **CA-2**), 21.6 (CH₃, **Ac**), 20.9 (CH₃, **Ac**), 20.8 (2CH₃, **Ac + Me**).

IR ν (film, cm^{-1}): 2988, 2956, 2917, 2849, 1742, 1675, 1643, 1598.

MS (ESI): $m/z = 892$ (MNa^+ , 100%).

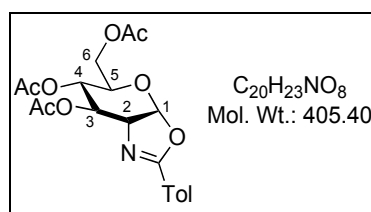
HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{NNaO}_{14}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 892.3521. Found: 892.3577.

Methyl *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-formamido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **256.**



Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **156**³⁰¹ (30 mg, 0.065 mmol), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) and $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6.2\text{DMSO}$ (9 mg, 0.010 mmol, 15 mol%) were added to donor **250** (48 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) in CH_2Cl_2 (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 45 min then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give the desired product **256**¹⁶⁴ (25 mg, 50 %) as an amorphous white solid.

2-(4-Methylphenyl) (3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-di-deoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline **263.**

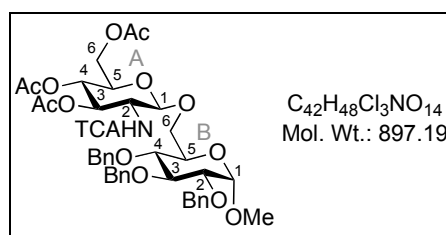


TTBP (53 mg, 0.215 mmol, 2 eq.) and $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6.2\text{DMSO}$ (16 mg, 0.016 mmol, 15 mol%) were added to donor **249** (50 mg, 0.107 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 45 min then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic

layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give the desired product **263** (27 mg, 62 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **Ph**), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **Ph**), 6.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **H1**), 5.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, **H3**), 4.95 (dt, *J*_{4,5} = 9.0 Hz, *J*_{4,3} = *J*_{4,6} = 2.4 Hz, 1H, **H4**), 4.34 (dd, *J*_{2,1} = 7.3 Hz, *J*_{2,3} = 2.4 Hz, 1H, **H2**), 4.16-4.11 (m, 2H, **H6** + **H6'**), 3.67-3.57 (m, 1H, **H5**), 2.40 (s, 3H, **Me**), 2.12 (s, 3H, **Ac**), 2.06 (s, 3H, **Ac**), 2.00 (s, 3H, **Ac**).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.8 (C, CO), 169.8 (C, CO), 169.5 (C, CO), 165.5 (C, NCO), 143.1 (C, **Ph**), 129.5 (2CH, **Ph**), 128.7 (2CH, **Ph**), 123.8 (C, **Ph**), 99.7 (CH, **C1**), 70.6 (CH, **C3**), 68.7 (CH, **C4**), 67.8 (CH, **C5**), 65.4 (CH, **C2**), 63.5 (CH₂, **C6**), 21.9 (CH₃, **Me**), 21.2 (CH₃, **Ac**), 21.0 (CH₃, **Ac**), 20.9 (CH₃, **Ac**).

Methyl *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido-β-D-glucopyranosyl)-(1→6)-2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranoside **258.**



Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranoside **156**³⁰¹ (30 mg, 0.065 mmol), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) and Fe(OTf)₃•6.2DMSO (72 mg, 0.074 mmol, 1.15 eq.) were added to **181** (56 mg, 0.129 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 1 h then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **258** (62 mg, 52 %) as an amorphous white solid.

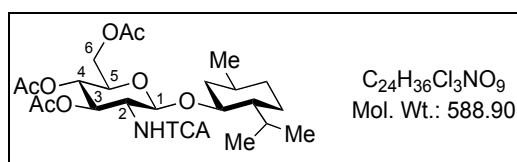
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.35-7.25 (m, 15H), 6.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H),

4.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.11 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.02 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

MS (ESI): $m/z = 918$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{NNaO}_{14}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 918.2038. Found: 918.2073.

L-Menthyl 2-trichloroacetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside **265.**



L-menthol (10 mg, 0.064 mmol), TTBP (32 mg, 0.128 mmol, 2 eq.) and $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6.2\text{DMSO}$ (9 mg, 0.010 mmol, 15 mol%) were added to **179** (63 mg, 0.128 mmol, 2 eq.) in CH_2Cl_2 (1 mL). The reaction mixture was heated to 80°C under microwave conditions for 45 min then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 4:6) to give **265** (18 mg, 48 %) as a white solid.

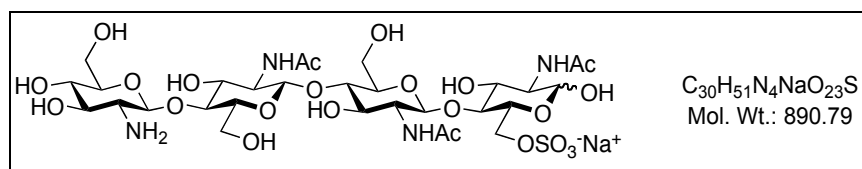
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.70 (d, $J_{\text{NH},2} = 8.5$ Hz, 1H, **NH**), 5.41 (dd, $J_{3,4} = 10.7$ Hz, $J_{3,2} = 10.0$ Hz, 1H, **H3**), 5.05 (t, $J_{4,3} = 10.0$ Hz, 1H, **H4**), 4.79 (d, $J_{1,2} = 8.3$ Hz, 1H, **H1**), 4.19 (dd, $J_{6,6'} = 12.1$ Hz, $J_{6,5} = 5.5$ Hz, 1H, **H6**), 4.11 (dd, $J_{6',6} = 12.1$ Hz, $J_{6',5} = 2.6$ Hz, 1H, **H6'**), 3.78 (dd, $J_{2,3} = 10.7$ Hz, $J_{2,1} = 8.3$ Hz, 1H, **H2**), 3.73-3.65 (m, 1H, **H5**), 3.39 (dt, $J = 10.5$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, **menthyl**), 2.27-2.14 (m, 1H, **menthyl**), 2.05 (s, 3H, **Ac**), 2.02 (s, 3H, **Ac**), 2.00 (s, 3H, **Ac**), 1.92-1.83 (m, 1H, **menthyl**), 1.66-1.53 (m, 2H, **menthyl**), 1.33-1.13 (m, 4H, **menthyl**), 0.91-0.69 (m, 10H, **menthyl**).

MS (ESI): $m/z = 610$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{NNaO}_9$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 612.1324. Found: 612.1340.

CHAPTER 3

(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2-acetamido-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-6-O-sodium sulfonato-2-deoxy-D-glucopyranose **353**.

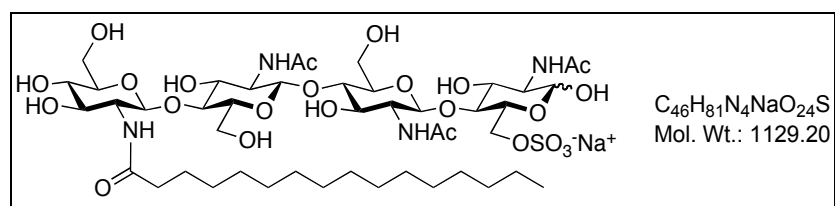


387 (15 mg, 0.0100 mmol, 1 eq.) and NaOMe (17 μ L, 1 M in MeOH, 2 eq.) in MeOH (250 μ L) were stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of EtOAc/H₂O/EtOH (1:1:0.1) and 10% Pd(C) (15 mg). The reaction mixture was stirred for 16 h under H₂. The catalyst was then removed by filtration and rinsed with EtOAc, H₂O and MeOH. The solvent were removed under reduced pressure to give the crude product **353** (8.2 mg, 92 %) as a white solid.

MS (ESI): $m/z = 867$ ([M - Na⁺]⁻, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₀H₅₁N₄O₂₃S [M - Na⁺]⁻: 867.2683. Found: 867.2665.

[Myc-IV (C16:0, S)] **358**.

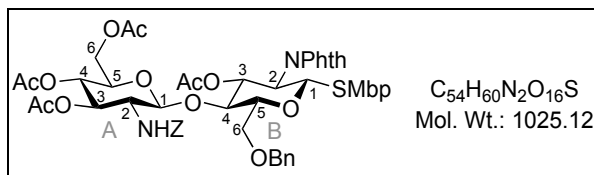


353, Et₃N (2.1 μ L, 0.0154 mmol, 1.8 eq.) and succinic ester **28** (3.64 mg, 0.0103 mmol, 1.2 eq.) in freshly distilled DMSO (310 μ L) were stirred at 60°C for 3 days. The volatiles were removed under reduced pressure. The crude product is currently in HPLC analysis.

MS (ESI): $m/z = 1105$ ([M - Na⁺]⁻, 30%).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₆H₈₁N₄O₂₄S [M - Na⁺]⁻: 1105.4961. Found: 1105.5002.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside **368.**



Acceptor **227** (169 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) and donor **371** (292 mg, 0.50 mmol, 2 eq.) were cooled in toluene (2 mL) at -78°C . $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (15 μL , 0.125 mmol, 0.5 eq.) was added dropwise to this solution. The reaction mixture was then stirred at this temperature for 2 hours and warmed slowly to room temperature during a period of 5 hours, then neutralized with triethylamine (100 μL). The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 1:1) to give the disaccharide **368** (156 mg, 61 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +5.3 (c 1, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ : 7.94-7.82 (m, 4H, Ar), 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar), 7.45-7.32 (m, 9H, Ar), 7.29 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar), 7.25-7.18 (m, 1H, Ar), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar), 5.62 (m, 1H, HB-3), 5.56 (d, $J_{B-1,B-2} = 10.5$ Hz, 1H, HB-1), 5.52-5.45 (m, 1H, NH), 5.19-5.02 (m, 3H, HA-3 + OCH_2Ph), 4.91 (t, $J_{A-4,A-3} = J_{A-4,A-5} = 10.0$ Hz, 1H, HA-4), 4.68-4.51 (m, 3H, HA-1 + CH_2Ph), 4.36-4.18 (m, 2H, HB-2 + HA-6), 4.06-3.91 (m, 2H, HB-4 + HA-6'), 3.69-3.56 (m, 3H, HB-6 + HB-6' + HA-5), 3.56-3.36 (m, 2H, HB-5 + HA-2), 2.18 (s, 3H, Me), 2.00 (s, 3H, Ac), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.92 (s, 3H, Ac), 1.86 (s, 3H, Ac), 1.26 (s, 9H, *t*-Bu).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN) δ : 171.6 (2C, COMe), 171.4 (C, COMe), 170.9 (C, COMe), 163.9 (2C, $\text{N}(\text{CO})_2$), 157.2 (C, NHCO), 139.9 (C, Ar), 138.5 (C, Ar), 138.4 (C, Ar), 136.3 (CH, Ar), 136.2 (CH, Ar), 132.8 (C, Ar), 132.5 (C, Ar), 131.7 (CH, Ar), 131.5 (CH, Ar), 129.9 (3CH, Ar), 129.7 (C, Ar), 129.4 (3CH, Ar), 129.1 (3CH, Ar), 127.0 (2CH, Ar), 125.0 (CH, Ar), 124.6 (CH, Ar), 122.3 (C, Ar), 101.7 (CH, CA-1), 85.4 (CH, CB-1), 79.9 (CH, CB-5), 76.3 (CH, CB-4), 74.1 (CH_2 , CH_2Ph), 73.4 (CH, CA-3 or HB-3), 73.0 (CH, CA-3 or CB-3), 72.7 (CH, CA-5), 70.0 (CH, CA-4), 69.6 (CH_2 , CB-6), 67.6 (CH_2 , OCH_2Ph), 63.1

(CH₂, **CA-6**), 57.5 (CH, **CA-2**), 55.5 (CH, **CB-2**), 35.4 (C, **t-Bu**), 31.9 (3CH₃, **t-Bu**), 21.3 (3CH₃, **Ac**), 21.2 (CH₃, **Ac**), 20.8 (CH₃, **Me**).

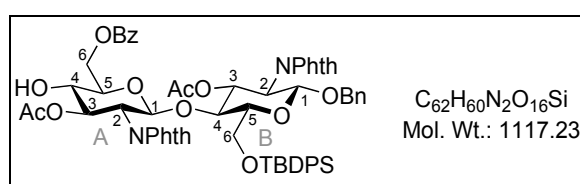
IR ν (film, cm⁻¹): 3030, 2960, 2874, 2355, 1778, 1715, 1610.

MS (ESI): m/z = 1047 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₅₄H₆₀N₂NaO₁₆S [M + Na]⁺: 1047.3687. Found: 1047.3645.

Benzyl O-(3-O-acetyl-6-O-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3-O-acetyl-6-O-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside

369.



General procedure was applied to benzylidene acetal **377** (1.45 g, 1.32 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 8:3) to give alcohol **369** (682 mg, 45 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{25}$: +4.9 (c 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H, **Ar**), 7.84-7.61 (m, 13H, **Ar**), 7.57 (t, J = 7.0 Hz, 1H, **Ar**), 7.49-7.40 (m, 5H, **Ar**), 7.39-7.27 (m, 3H, **Ar**), 7.12-7.01 (m, 3H, **Ar**), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H, **Ar**), 5.71-5.62 (m, 2H, **HA-3** + **HB-3**), 5.60 (d, $J_{A-1,A-2}$ = 8.2 Hz, 1H, **HA-1**), 5.20 (d, $J_{B-1,B-2}$ = 8.5 Hz, 1H, **HB-1**), 4.73 (dd, $J_{A-6,A-6'}$ = 12.0 Hz, $J_{A-6,A-5}$ = 3.4 Hz, 1H, **HA-6**), 4.67-4.57 (m, 2H, **HA-6'** + **CH₂Ph**), 4.32 (t, $J_{B-4,B-3}$ = $J_{B-4,B-5}$ = 9.5 Hz, 1H, **HB-4**), 4.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.23 (dd, $J_{B-2,B-3}$ = 10.7 Hz, $J_{B-2,B-1}$ = 8.5 Hz, 1H, **HB-2**), 4.13 (dd, $J_{A-2,A-3}$ = 11.0 Hz, $J_{A-2,A-1}$ = 8.2 Hz, 1H, **HA-2**), 3.81 (br d, $J_{B-6,B-6'}$ = 11.0 Hz, 1H, **HB-6**), 3.73-3.63 (m, 3H, **HA-4** + **HA-5** + **HB-6'**), 3.36 (br d, $J_{B-5,B-4}$ = 9.5 Hz, 1H, **HB-5**), 3.12 (d, $J_{OH,A-4}$ = 4.0 Hz, 1H, **OH**), 1.88 (s, 3H, **Ac**), 1.83 (s, 3H, **Ac**), 1.06 (s, 9H, **t-Bu**).

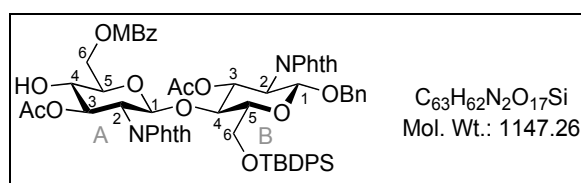
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.3 (C, **COMe**), 170.3 (C, **COMe**), 168.1 (2C, **N(CO)₂**), 167.8 (C, **PhCO**), 167.5 (2C, **N(CO)₂**), 137.3 (2C, **Ar**), 136.4 (2CH, **Ar**), 136.1 (2CH, **Ar**), 134.4 (2CH, **Ar**), 133.7 (2CH, **Ar**), 131.5 (3C, **Ar**), 130.1 (2CH, **Ar**), 129.9 (CH, **Ar**), 129.8 (CH, **Ar**), 129.6 (C, **Ar**), 128.8 (2CH, **Ar**), 128.3 (2CH, **Ar**), 127.9 (2CH, **Ar**), 127.7 (4CH, **Ar**), 127.6 (2CH, **Ar**), 123.8 (2CH, **Ar**), 123.7 (2C, **Ar**), 123.6 (2CH, **Ar**), 96.9 (CH, **CA-1**),

96.7 (CH, **CB-1**), 75.4 (CH, **CB-5**), 74.5 (CH, **CA-5**), 73.3 (2CH, **CA-3** + **CB-4**), 71.1 (CH, **CB-3**), 70.5 (CH₂, CH₂Ph), 70.0 (CH, **CA-4**), 63.7 (CH₂, **CA-6**), 62.4 (CH₂, **CB-6**), 55.4 (CH, **CB-2**), 55.1 (CH, **CA-2**), 27.1 (3CH₃, **t-Bu**), 20.9 (CH₃, **Ac**), 20.8 (CH₃, **Ac**), 19.7 (C, **t-Bu**).

MS (ESI): $m/z = 1139$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₆₂H₆₀N₂NaO₁₆Si [M + Na]⁺: 1139.3610. Found: 1139.3616.

Benzyl *O*-[3-*O*-acetyl-6-*O*-(4-methoxybenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **370**



General procedure was applied to benzylidene acetal **378** (1.16 g, 1.03 mmol). The crude material was purified by chromatography on silica gel (Toluene/Acetone 98:2 to 96:4) to give **370** (668 mg, 57 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{25}$: +4.86 (c 1, CHCl₃).

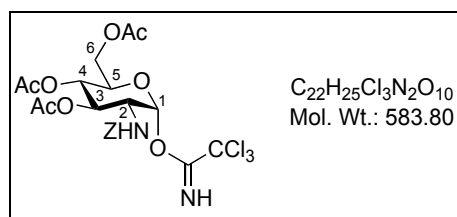
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, **Ar**), 7.83-7.61 (m, 11H, **Ar**), 7.48-7.41 (m, 3H, **Ar**), 7.39-7.28 (m, 3H, **Ar**), 7.18-7.12 (m, 2H, **Ar**), 7.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, **Ar**), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, **Ar**), 7.00-6.91 (m, 3H, **Ar**), 5.68 (dd, $J_{B-3,B-2} = 10.7$ Hz, $J_{B-3,B-4} = 9.5$ Hz, 1H, **HB-3**), 5.65 (dd, $J_{A-3,A-2} = 10.7$ Hz, $J_{A-3,A-4} = 8.5$ Hz, 1H, **HA-3**), 5.60 (d, $J_{A-1,A-2} = 8.2$ Hz, 1H, **HA-1**), 5.21 (d, $J_{B-1,B-2} = 8.5$ Hz, 1H, **HB-1**), 4.72 (dd, $J_{A-6,A-6'} = 12.2$ Hz, $J_{A-6,A-5} = 3.4$ Hz, 1H, **HA-6**), 4.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (dd, $J_{A-6',A-6} = 12.2$ Hz, $J_{A-6',A-5} = 1.5$ Hz, 1H, **HA-6'**), 4.31 (t, $J_{B-4,B-3} = J_{B-4,B-5} = 9.5$ Hz, 1H, **HB-4**), 4.27 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.24 (dd, $J_{B-2,B-3} = 10.7$ Hz, $J_{B-2,B-1} = 8.5$ Hz, 1H, **HB-2**), 4.11 (dd, $J_{A-2,A-3} = 10.7$ Hz, $J_{A-2,A-1} = 8.2$ Hz, 1H, **HA-2**), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.81 (br d, $J_{B-6,B-6'} = 12.0$ Hz, 1H, **HB-6**), 3.73-3.59 (m, 3H, **HA-4** + **HA-5** + **HB-6'**), 3.37 (dd, $J_{B-5,B-6} = 12.0$ Hz, $J_{B-5,B-4} = 9.5$ Hz, 1H, **HB-5**), 3.23 (d, $J_{OH,HA-4} = 4.0$ Hz, 1H, OH), 1.88 (s, 3H, **Ac**), 1.86 (s, 3H, **Ac**), 1.07 (s, 9H, **t-Bu**).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.3 (C, COMe), 170.3 (C, COMe), 167.8 (2C, N(CO)₂), 167.7 (2C, N(CO)₂), 167.3 (C, COMPh), 164.1 (C, COMe(Ar)), 137.3 (C, Ar), 136.4 (2CH, Ar), 136.1 (2CH, Ar), 134.4 (CH, Ar), 1233.9 (C, Ar), 133.3 (C, Ar), 132.3 (2CH, Ar), 131.5 (2C, Ar), 129.9 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.3 (3CH, Ar), 127.9 (2CH, Ar), 127.7 (3CH, Ar), 127.6 (2CH, Ar), 125.5 (C, Ar), 123.8 (2CH, Ar), 123.6 (2CH, Ar), 121.8 (2C, Ar), 114.0 (2CH, Ar), 97.0 (CH, CA-1), 96.7 (CH, CB-1), 75.4 (CH, CB-5), 74.6 (CH, CA-5), 73.4 (CH, CB-4), 73.2 (CH, CA-3), 71.2 (CH, CB-3), 70.5 (CH₂, CH₂Ph), 69.9 (CH, CA-4), 63.4 (CH₂, CA-6), 62.4 (CH₂, CB-6), 55.7 (CH₃, OMe), 55.4 (CH, CB-2), 55.1 (CH, CA-2), 27.1 (3CH₃, *t*-Bu), 21.0 (CH₃, Ac), 20.8 (CH₃, Ac), 19.7 (C, *t*-Bu).

MS (ESI): m/z = 1164 (MNH_4^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{NaO}_{17}\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺: 1169.3715. Found: 1169.3739.

3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate 371.



251 (1.5 g, 3.11 mmol) and BnNH_2 (494 μL , 4.52 mmol, 1.45 eq.) were stirred in THF (7 mL) for 15 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 1:1) to give 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy-D-glucopyranose (1.37 g, quant.) as a white solid. This resulting hemiacetal (1.17 g, 2.66 mmol), anhydrous K_2CO_3 (405 mg, 2.93 mmol, 1.1 eq.) and trichloroacetonitrile (2.67 mL, 26.6 mmol, 10 eq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) were stirred at room temperature for 12 h then 15 min at 30°C. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 6:4) to give donor **371** (1.1 g, 71 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +69.1 (*c* 1.5, CHCl_3).

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ: 9.18 (s, 1H, NHCCl₃), 7.45-7.30 (m, 5H, **Ph**), 6.39 (d, $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, 1H, **H1**), 5.62 (d, $J_{NH,H2}$ = 8.3 Hz, 1H, **NH**), 5.29 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1H, **H3**), 5.22-5.07 (m, 3H, **H4** + OCH₂Ph), 4.30-4.07 (m, 4H, **H2** + **H5** + **H6** + **H6'**), 2.03 (s, 6H, **Ac**), 1.96 (s, 3H, **Ac**).

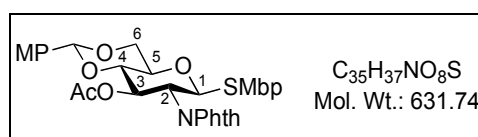
¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ: 172.0 (C, COMe), 171.6 (C, COMe), 170.9 (C, COMe), 161.2 (C, NHCO), 157.3 (C, CNH), 138.4 (C, CCl₃), 129.9 (3CH, **Ph**), 129.4 (CH + C, **Ph**), 129.0 (CH, **Ph**), 95.9 (CH, **C1**), 71.7 (2CH, **C3** + **C5**), 69.3 (CH, **C4**), 67.8 (CH₂, OCH₂Ph), 62.9 (CH₂, **C6**), 54.7 (CH, **C2**), 21.3 (2CH₃, **Ac**), 21.2 (CH₃, **Ac**).

IR ν (film, cm⁻¹): 3365, 3344, 3306, 2988, 2961, 2926, 1745, 1678.

MS (ESI): m/z = 605 (MNa⁺, 20%), 422 (M-HOC(NH)CCl₃, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₂H₂₅Cl₃N₂NaO₁₀ [M + Na]⁺: 605.0472. Found: 605.0484.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-acetyl-4,6-*O*-(4-methoxybenzylidene)-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside 372.



To a solution of the crude triol **231** (8.45 g, 17.92 mmol) and TsOH monohydrate (771 mg, 4.48 mmol, 0.25 eq.) in MeCN (150 mL), was added dropwise MPCH(OMe)₂ (18.6 mL, 109.3 mmol, 6.1 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. 3 drops of triethylamine were added and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 7:3) to give (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4,6-*O*-(4-methoxybenzylidene)-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (10 g, 95 %). This intermediate and acetic anhydride (9.53 mL, 101.7 mmol, 6 eq.) in pyridine (140 mL) were stirred at room temperature for 8 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 1:1) to give the desired product **372** (7.2 g, quant.) as an amorphous white solid.

[α]_D²⁵: +35.1 (*c* 1.5, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.88-7.82 (m, 2H, **NPhth**), 7.75-7.70 (m, 2H, **NPhth**), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, **Ph**), 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, **Ph**), 7.18 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H,

Ph), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, **Ph**), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, **Ph**), 5.88 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.5$ Hz, 1H, **H3**), 5.72 (d, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, 1H, **H1**), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.40 (br t, $J_{2,1} = J_{2,3} = 10.5$ Hz, 1H, **H2**), 4.36 (dd, $J_{6,6'} = 10.4$ Hz, $J_{6,5} = 4.0$ Hz, 1H, **H6**), 3.83 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 10.5$ Hz, 1H, **H4**), 3.79-3.73 (m, 5H, **H5 + H6' + OMe**), 2.13 (s, 3H, **Me**), 1.86 (s, 3H, **Ac**), 1.25 (s, 9H, ***t*-Bu**).

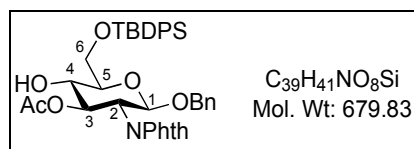
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.4 (C, COMe), 168.0 (C, NCO), 167.5 (C, NCO), 160.4 (C, **Ph**), 149.8 (C, **Ph**), 137.4 (C, **Ph**), 134.7 (CH, **NPhth**), 134.4 (CH, **NPhth**), 131.9 (C, **Ph**), 131.1 (C, **Ph**), 130.8 (CH, **Ph**), 130.2 (CH, **Ph**), 129.6 (C, **NPhth**), 127.8 (2CH, **Ph**), 125.8 (CH, **Ph**), 123.8 (2CH, **NPhth**), 117.1 (C, **NPhth**), 113.8 (2CH, **Ph**), 101.9 (CH, CHPh), 84.9 (CH, **C1**), 79.3 (CH, **C4**), 70.9 (CH, **C3**), 70.7 (CH, **C5**), 68.8 (CH₂, **C6**), 55.5 (CH₃, OMe), 54.7 (CH, **C2**), 34.6 (C, ***t*-Bu**), 31.4 (3CH₃, ***t*-Bu**), 20.8 (CH₃, **Ac**), 20.4 (CH₃, **Me**).

IR ν (film, cm^{-1}): 3196, 2962, 2874, 2338, 1776, 1749, 1718, 1614.

MS (ESI): $m/z = 632$ (MH^+ , 100%).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{NO}_8\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 632.2318. Found: 632.2309.

Benzyl 3-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **373.**



375 (9.86 g, 18.62 mmol) and 60% aqueous AcOH (400 mL) were stirred at 100°C for 1 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 4:6 to 0:1) to give Benzyl 3-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside¹²⁷ (7.6 g, 92 %) as an amorphous white solid. This diol (5.10 g, 11.55 mmol), imidazole (1.02 g, 15.02 mmol, 1.3 eq.) and TBDPSCl (3.61 mL, 13.86 mmol, 1.2 eq.) in DMF (7 mL) were stirred at room temperature for 8 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the desired product **373** (7.80 g, 99 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{25}$: -30.0 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.86-7.67 (m, 8H, NPhth + Ph), 7.47-7.35 (m, 6H, Ph), 7.12-7.00 (m, 5H, Ph), 5.65 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, H3), 5.34 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, H1), 4.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.26 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 8.5$ Hz, 1H, H2), 4.00-3.96 (m, 2H, H6 + H6'), 3.88 (dt, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{4,OH} = 3.1$ Hz, 1H, H4), 3.68-3.61 (m, 1H, H5), 3.02 (d, $J_{OH,4} = 3.1$ Hz, 1H, OH), 1.93 (s, 3H, Ac), 1.08 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.4 (C, COMe), 167.9 (2C, N(CO)₂), 137.2 (C, Ph), 135.9 (2CH, Ph), 135.8 (2CH, Ph), 134.3 (2CH, NPhth), 133.1 (C, Ph), 133.0 (C, Ph), 131.7 (2C, NPhth), 130.1 (2CH, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.8 (2CH, Ph), 123.7 (2CH, NPhth), 97.2 (CH, C1), 75.0 (CH, C5), 73.9 (CH, C3), 72.0 (CH, C4), 71.0 (CH₂, CH₂Ph), 64.9 (CH₂, C6), 54.9 (CH, C2), 27.1 (3CH₃, *t*-Bu), 21.0 (CH₃, Ac), 19.5 (C, *t*-Bu).

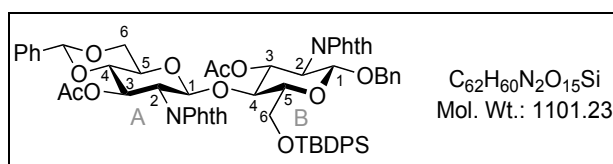
IR ν (film, cm⁻¹): 3478, 3069, 3028, 2931, 2857, 1777, 1746, 1714, 1613.

MS (ESI): $m/z = 702$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₉H₄₁NNaO₈Si [M + Na]⁺: 702.2499. Found: 702.2531.

Elementary Analysis: Calcd for C₃₉H₄₁NO₈Si: C, 68.90; H, 6.08. Found: C, 68.80; H, 6.13.

Benzyl *O*-(3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside 380.



373 (3 g, 4.41 mmol) and **132** (3.98 g, 6.62 mmol, 1.5 eq.) in CH₂Cl₂ (15 mL) were stirred with molecular sieves 4Å (2 g) at room temperature for 10 min. NIS (2.48 g, 11.03 mmol, 2.5eq) was then added to this solution and the suspension was cooled at -10°C. After addition of TfOH (59 μ L, 0.66 mmol, 0.15 eq.), the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. Molecular sieves were filtered and the filtrate was then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, washed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude material was purified by chromatography on silica gel (Toluene/Acetone 98:2 to 96:4) to give **380** (3.62 g, 73 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -0.5 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.82-7.57 (m, 12H, **Ar**), 7.46-7.29 (m, 11H, **Ar**), 7.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, **Ar**), 7.04 (t, *J* = 7.04 Hz, 2H, **Ar**), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Ar**), 5.81 (t, *J*_{A-3,A-2} = *J*_{B-3,B-4} = 9.2 Hz, 1H, **HA-3**), 5.70-5.65 (m, 1H, **HB-3**), 5.66 (d, *J*_{A-1,A-2} = 8.0 Hz, 1H, **HA-1**), 5.48 (s, 1H, **CHPh**), 5.22 (d, *J*_{B-1,B-2} = 8.2 Hz, 1H, **HB-1**), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.37 (dd, *J*_{A-6,A-6'} = 10.4 Hz, *J*_{A-6,A-5} = 4.6 Hz, 1H, **HA-6**), 4.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.20 (dd, *J*_{B-2,B-3} = 10.7 Hz, *J*_{B-2,B-1} = 8.2 Hz, 1H, **HB-2**), 4.19-4.13 (m, 2H, **HA-2** + **HB-4**), 3.79 (br d, *J*_{B-6,B-6'} = 11.5 Hz, 1H, **HB-6**), 3.75-3.65 (m, 2H, **HA-4** + **HA-6'**), 3.63 (dd, *J*_{A-5,A-4} = 9.5 Hz, *J*_{A-5,A-6} = 4.6 Hz, 1H, **HA-5**), 3.58 (dd, *J*_{B-6',B-6} = 11.5 Hz, *J*_{B-6',B-5} = 4.0 Hz, 1H, **HB-6'**), 3.41 (br dd, *J*_{B-5,B-4} = 9.5 Hz, *J*_{B-5,B-6'} = 4.0 Hz, 1H, **HB-5**), 1.94 (s, 3H, **Ac**), 1.84 (s, 3H, **Ac**), 1.06 (s, 9H, ***t*-Bu**).

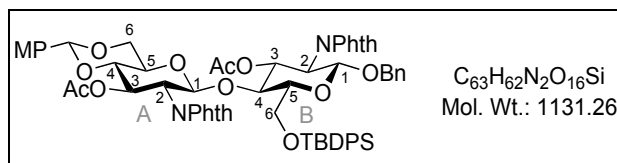
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.2 (C, COMe), 169.9 (C, COMe), 167.9 (4C, 2N(CO)₂), 137.2 (C, **Ar**), 137.0 (C, **Ar**), 136.3 (2CH, **Ar**), 136.1 (2CH, **Ar**), 134.4 (4CH, **Ar**), 133.8 (C, **Ar**), 133.4 (C, **Ar**), 131.8 (2C, **Ar**), 131.4 (2C, **Ar**), 129.9 (2CH, **Ar**), 129.4 (CH, **Ar**), 128.5 (2CH, **Ar**), 128.3 (CH, **Ar**), 127.9 (2CH, **Ar**), 127.8 (CH, **Ar**), 127.7 (2CH, **Ar**), 127.6 (2CH, **Ar**), 126.5 (2CH, **Ar**), 126.4 (CH, **Ar**), 123.8 (2CH, **Ar**), 123.6 (2CH, **Ar**), 101.9 (CH, **CHPh**), 97.5 (CH, **CA-1**), 96.7 (CH, **CB-1**), 79.5 (CH, **CA-4**), 75.3 (CH, **CB-5**), 74.2 (CH, **CB-4**), 71.8 (CH, **CB-3**), 70.5 (CH₂, **CH₂Ph**), 69.9 (CH, **CA-3**), 68.9 (CH₂, **CA-6**), 66.3 (CH, **CA-5**), 62.6 (CH₂, **CB-6**), 55.9 (CH, **CA-2**), 55.3 (CH, **CB-2**), 27.1 (3CH₃, ***t*-Bu**), 21.1 (CH₃, **Ac**), 20.7 (CH₃, **Ac**), 19.7 (C, ***t*-Bu**).

IR ν (film, cm⁻¹): 2955, 2911, 2852, 1779, 1747, 1720, 1387.

MS (ESI): *m/z* = 1123 (MNa⁺, 35%).

HRMS (ESI): Calcd for C₆₂H₆₀N₂NaO₁₅Si [M + Na]⁺: 1123.3661. Found: 1123.3715.

Benzyl *O*-[3-*O*-acetyl-4,6-*O*-(4-methoxybenzylidene)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **381.**



373 (1 g, 1.47 mmol) and **372** (1.58 g, 2.50 mmol, 1.7 eq.) in CH₂Cl₂ (4.7 mL) were stirred with molecular sieves 4Å (1.6 g) at room temperature for 1 h. NIS (826 mg, 3.67 mmol, 2.5 eq.) was then added to this solution and the suspension was cooled at -10°C. After addition of TfOH (20 μ L, 0.22 mmol, 0.15 eq.), the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. Molecular sieves were filtered and the filtrate was then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, washed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃, dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 7:3 to 1:1) to give **381** (1.35 g, 81 %).

$[\alpha]_D^{25}$: +2.1 (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.84-7.67 (m, 8H, Ar), 7.67-7.68 (m, 4H, Ar), 7.47-7.39 (m, 3H, Ar), 7.39-7.29 (m, 5H, Ar), 7.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 6.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, Ar), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar), 5.79 (t, *J*_{A-3,A-2} = *J*_{A-3,A-4} = 9.2 Hz, 1H, HA-3), 5.70-5.63 (m, 1H, HB-3), 5.66 (d, *J*_{A-1,A-2} = 8.2 Hz, 1H, HA-1), 5.44 (s, 1H, MPhCH), 5.22 (d, *J*_{B-1,B-2} = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.63 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.35 (dd, *J*_{A-6,A-6'} = 10.4 Hz, *J*_{A-6,A-5} = 4.6 Hz, 1H, HA-6), 4.27 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.20 (dd, *J*_{B-2,B-3} = 10.4 Hz, *J*_{B-2,B-1} = 8.5 Hz, 1H, HB-2), 4.18-4.12 (m, 2H, HA-2 + HB-4), 3.81-3.78 (m, 1H, HB-6), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.74-3.64 (m, 2H, HA-4 + HA6'), 3.62 (dd, *J*_{A-5,A-4} = 9.5 Hz, *J*_{A-5,A-6'} = 4.4 Hz, 1H, HA-5), 3.58 (dd, *J*_{B-6',B-6} = 12.0 Hz, *J*_{B-6',B-5} = 4.0 Hz, 1H, HB-6'), 3.41 (dd, *J*_{B-5,B-4} = 9.8 Hz, *J*_{B-5,B-6'} = 4.0 Hz, 1H, HB-5), 1.93 (s, 3H, Ac), 1.83 (s, 3H, Ac), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.3 (C, COMe), 169.9 (C, COMe), 167.9 (3C, N(CO)₂ + NCO), 167.7 (C, NCO), 160.4 (C, COMe), 137.2 (C, Ar), 136.3 (2CH, Ar), 136.1 (2CH, Ar), 134.4 (2CH, Ar), 134.2 (2CH, Ar), 133.8 (C, Ar), 133.4 (C, Ar), 131.8 (C, Ar), 131.7

(C, Ar), 131.4 (2C, Ar), 129.8 (CH, Ar), 129.5 (C, Ar), 128.3 (2CH, Ar), 127.9 (2CH, Ar), 127.8 (3CH, Ar), 127.7 (3CH, Ar), 127.6 (2CH, Ar), 123.8 (2CH, Ar), 123.6 (2CH, Ar), 113.8 (2CH, Ar), 101.9 (CH, MPhCH), 97.4 (CH, CA-1), 96.7 (CH, CB-1), 79.4 (CH, CA-4), 75.3 (CH, CB-5), 74.2 (CH, CB-4), 71.8 (CH, CB-3), 70.5 (CH₂, CH₂Ph), 70.0 (CH, CA-3), 68.8 (CH₂, CA-6), 66.3 (CH, CA-5), 62.6 (CH₂, CB-6), 55.9 (CH, CA-2), 55.5 (CH₃, OMe), 55.3 (CH, CB-2), 27.1 (3CH₃, *t*-Bu), 21.1 (CH₃, Ac), 20.7 (CH₃, Ac), 19.7 (C, *t*-Bu).

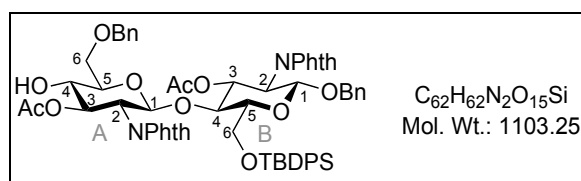
IR ν (film, cm⁻¹): 2950, 2913, 1775, 1743, 1715, 1605.

MS (ESI): m/z = 1153 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₆₃H₆₂N₂NaO₁₆Si [M + Na]⁺: 1153.3766. Found: 1153.3754.

Benzyl *O*-(3-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside

382.



380 (628 mg, 0.57 mmol) and triethylsilane (180 μ L, 1.14 mmol, 2 eq.) were cooled at 0°C in CH₂Cl₂ (910 μ L). A solution of copper (II) triflate (24 mg, 0.114 mmol, 0.2 eq.) in acetonitrile (230 μ L) was added to the reaction mixture which was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 3 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 1:1) to give the desired product **382** (141 mg, 22 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{27}$: -1.67 (*c* 0.54, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.82-7.71 (m, 6H, Ar), 7.71-7.65 (m, 4H, Ar), 7.65-7.60 (m, 2H, Ar), 7.45-7.40 (m, 3H, Ar), 7.38-7.28 (m, 8H, Ar), 7.11-7.06 (m, 1H, Ar), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Ar), 5.65 (dd, $J_{B-3,B-4}$ = 10.4 Hz, $J_{B-3,B-2}$ = 9.2 Hz, 1H, HB-3), 5.60-5.55 (m, 2H, HA-1 + HA-3), 5.20 (d, $J_{B-1,B-2}$ = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.55 (AB system, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.28 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.26-4.19 (m, 2H, HB-2 + HB-4), 4.08 (dd, $J_{A-2,A-3}$ = 10.7 Hz, $J_{A-2,A-1}$ = 8.2 Hz, 1H, HA-2), 3.87-3.77 (m, 3H, HA-4 + HA-6 + HB-6), 3.73 (dd, $J_{A-6',A-6}$ = 10.0 Hz, $J_{A-6',A-5}$ = 4.9

Hz, 1H, **HA-6'**), 3.68 (dd, $J_{B-6',B-6} = 11.6$ Hz, $J_{B-6',B-5} = 3.4$ Hz, 1H, **HB-6'**), 3.62-3.56 (m, 1H, **HA-5**), 3.40-3.35 (m, **HB-5**), 2.89 (d, $J_{OH,A-4} = 3.1$ Hz, 1H, OH), 1.88 (s, 3H, **Ac**), 1.84 (s, 3H, **Ac**), 1.05 (s, 9H, **t-Bu**).

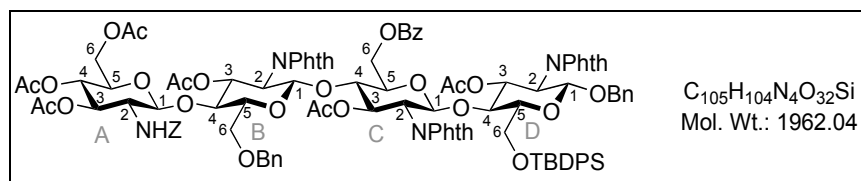
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.2 (C, COMe), 170.3 (C, COMe), 167.9 (4C, $\text{N}(\text{CO})_2 + \text{N}(\text{CO})_2$), 137.3-123.6 (28CH + 8C, **Ar**), 96.8 (CH, **CB-1**), 96.6 (CH, **CA-1**), 75.4 (CH, **CB-5**), 73.8 (CH + CH_2 , **CA-5** + CH_2Ph), 73.7 (CH, **CA-3**), 73.3 (CH, **CB-4**), 71.7 (CH, **CB-3**), 71.3 (CH, **CA-4**), 70.5 (CH_2 , CH_2Ph), 70.1 (CH_2 , **CA-6**), 62.5 (CH_2 , **CB-6**), 55.4 (CH, **CB-2**), 55.2 (CH, **CA-2**), 27.1 (3 CH_3 , **t-Bu**), 20.9 (2 CH_3 , **Ac**), 19.7 (C, **t-Bu**).

IR ν (film, cm^{-1}): 3478, 2937, 1777, 1718, 1613.

MS (ESI): $m/z = 1120$ (MNH_4^+ , 100%).

HRMS (ESI) : Calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{NaO}_{15}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 1125.3817. Found: 1125.3853.

Benzyl O-[(3,4,6-tri-O-acetyl-2-benzoyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)]-(1 \rightarrow 4)-(3-O-acetyl-6-O-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-3-O-acetyl-6-O-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside **389.**



369 (100 mg, 0.090 mmol) and **368** (187 mg, 0.180 mmol, 2 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (300 μL) were stirred with molecular sieves 4Å (300 mg) at room temperature for 1 h. NIS (50 mg, 0.225mmol, 2.5eq) was then added to this solution and the suspension was cooled at -10°C . After addition of TfOH (1.18 μL , 0.013 mmol, 0.15 eq.), the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. Molecular sieves were filtered and the filtrate was then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , extracted with CH_2Cl_2 , washed with a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Toluene/Acetone 95:5 to 90:10) to give **389** (81 mg, 46 %) as an amorphous white solid.

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ : 7.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, **Ar**), 7.88-7.63 (m, 16H, **Ar**), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, **Ar**), 7.53-7.18 (m, 20H, **Ar**), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, **Ar**), 7.01 (t, $J = 7.3$

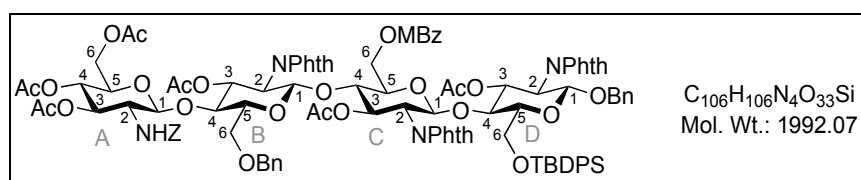
Hz, 1H, **Ar**), 6.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, **Ar**), 5.65 (t, $J_{C-3,C-2} = J_{C-3,C-4} = 10.3$ Hz, 1H, **HC-3**), 5.58 (t, $J_{D-3,D-2} = J_{D-3,D-4} = 10.0$ Hz, 1H, **HD-3**), 5.51 (br t, $J_{B-3,B-2} = J_{B-3,B-4} = 10.0$ Hz, 1H, **HB-3**), 5.47-5.42 (m, 2H, **HC-1 + NH**), 5.33 (d, $J_{B-1,B-2} = 8.1$ Hz, 1H, **HB-1**), 5.13-4.98 (m, 4H, **HA-3 + HD-1 + OCH₂Ph**), 4.85 (t, $J_{A-4,A-3} = 9.5$ Hz, 1H, **HA-4**), 4.62-4.49 (m, 5H, **HA-1 + HC-6 + CH₂Ph + CH₂Ph**), 4.28 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, **CH₂Ph**), 4.24 (dd, $J_{A-6,A-6'} = 12.5$ Hz, $J_{A-6,A-5} = 4.4$ Hz, 1H, **HA-6**), 4.19 (t, $J_{D-4,D-3} = J_{D-4,D-5} = 10.0$ Hz, 1H, **HD-4**), 4.11-3.87 (m, 7H, **HA-6' + HB-2 + HB-4 + HC-2 + HC-4 + HC-6' + HD-2**), 3.74-3.59 (m, 5H, **HB-6 + HB-6' + HC-5 + HD-6 + HD-6'**), 3.56-3.45 (m, 2H, **HA-5 + HB-5**), 3.39-3.31 (m, 2H, **HA-2 + HD-5**), 1.95 (s, 3H, **Ac**), 1.93 (s, 3H, **Ac**), 1.86 (s, 3H, **Ac**), 1.83 (s, 3H, **Ac**), 1.80 (s, 3H, **Ac**), 1.63 (s, 3H, **Ac**), 0.91 (s, 9H, ***t*-Bu**).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN) δ : 171.6 (C, COMe), 171.5 (3C, COMe), 171.4 (C, COMe), 171.3 (C, COMe), 170.9 (C, C_{OPh}), 169.1 (C, NCO), 168.9 (2C, N(CO)₂), 168.8 (C, NCO), 166.7 (2C, N(CO)₂), 157.2 (C, NHCO), 139.8-124.5 (42CH + 12C, **Ar**), 101.4 (CH, **CA-1**), 98.7 (CH, **CB-1**), 98.0 (2CH, **CC-1 + CD-1**), 76.9 (CH, **CC-4**), 76.3 (CH, **CB-4**), 76.0 (CH, **CD-5**), 75.7 (CH, **CB-5**), 74.6 (CH, **CD-4**), 74.1 (CH, **CC-5**), 73.9 (CH₂, **CH₂Ph**), 73.5 (CH, **CA-3**), 72.7 (CH, **CA-5**), 72.0 (CH, **CB-3**), 71.8 (CH, **CC-3**), 71.7 (CH₂, **CH₂Ph**), 71.5 (CH, **CD-3**), 69.9 (CH, **CA-4**), 69.3 (CH₂, **CB-6**), 67.6 (CH₂, **OCH₂Ph**), 64.2 (CH₂, **CC-6**), 63.5 (CH₂, **CD-6**), 63.0 (CH₂, **CA-6**), 57.6 (CH, **CA-2**), 56.5 (CH, **CB-2**), 56.3 (2CH, **CC-2 + CD-2**), 27.6 (3CH₃, ***t*-Bu**), 21.4 (CH₃, **Ac**), 21.3 (3CH₃, **Ac**), 21.2 (2CH₃, **Ac**), 20.4 (C, ***t*-Bu**).

MS (ESI): $m/z = 1983$ (MNa⁺, 70%).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₀₅H₁₀₄N₄NaO₃₂Si [M + Na]⁺: 1983.6301. Found: 1984.6265.

Benzyl O-[(3,4,6-tri-O-acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)]-(1 \rightarrow 4)-(3-O-acetyl-6-O-(4-methoxybenzoyl)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-3-O-acetyl-6-O-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside
390.



370 (102 mg, 0.089 mmol) and **368** (187 mg, 0.180 mmol, 2 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (300 μL) were stirred with molecular sieves 4Å (300 mg) at room temperature for 1 h. NIS (50 mg, 0.225 mmol, 2.5 eq) was then added to this solution and the suspension was cooled at -10°C . After addition of TfOH (1.18 μL , 0.013 mmol, 0.15 eq.), the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. Molecular sieves were filtered and the filtrate was then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , extracted with CH_2Cl_2 , washed with a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Toluene/Acetone 95:5 to 90:10) to give **390** (85 mg, 48 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +5.30 (*c* 1.6, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ : 7.94-7.68 (m, 17H, Ar), 7.51-7.27 (m, 19H, Ar), 7.13 (dt, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ar), 7.08-6.94 (m, 4H, Ar), 5.74-5.52 (m, 3H, **HB-3** + **HC-3** + **HD-3**), 5.49 (d, $J_{\text{C-1,C-2}} = 8.3$ Hz, 1H, **HC-1**), 5.38 (d, $J_{\text{B-1,B-2}} = 8.3$ Hz, 1H, **HB-1**), 5.21-4.98 (m, 5H, **HA-3** + **HD-1** + NH + OCH_2Ph), 4.90 (t, $J_{\text{A-4,A-3}} = J_{\text{A-4,A-5}} = 10.0$ Hz, 1H, **HA-4**), 4.70-4.50 (m, 5H, **HA-1** + **HC-6** + CH_2Ph + CH_2Ph), 4.37-4.19 (m, 3H, **HD-4** + **HA-6** + CH_2Ph), 4.16-3.89 (m, 7H, **HA-6'** + **HB-2** + **HB-4** + **HC-2** + **HC-4** + **HC-6'** + **HD-2**), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.81-3.63 (m, 5H, **HB-6** + **HB-6'** + **HC-5** + **HD-6** + **HD-6'**), 3.63-3.49 (m, 2H, **HA-5** + **HB-5**), 3.48-3.33 (m, 2H, **HA-2** + **HD-5**), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.97 (s, 3H, Ac), 1.90 (s, 3H, Ac), 1.87 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Ac), 1.68 (s, 3H, Ac), 0.95 (s, 9H, *t*-Bu).

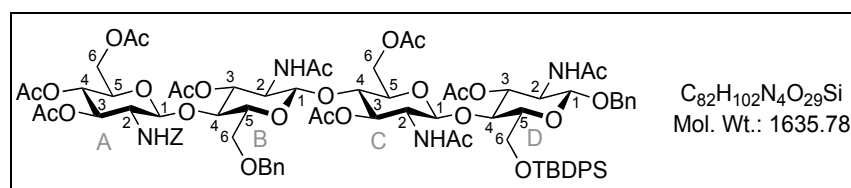
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN) δ : 171.6 (C, COMe), 171.5 (2C, COMe), 171.4 (C, COMe), 171.3 (C, COMe), 170.8 (C, COMe), 169.1 (C, NCO), 169.0 (4C, $\text{N}(\text{CO})_2$ + $\text{N}(\text{CO})_2$), 168.9 (C, $\text{N}(\text{CO})_2$), 166.3 (C, PhCO), 165.1 (C, COMe (Ar)), 157.1 (C, NHCO), 139.8-115.2

(41CH + 12C, **Ar**), 101.3 (CH, **CA-1**), 98.6 (CH, **CB-1**), 97.9 (2CH, **CC-1** + **CD-1**), 76.9 (CH, **CC-4**), 76.3 (CH, **CB-4**), 75.9 (CH, **CD-5**), 75.7 (CH, **CB-3**), 74.6 (CH, **CD-4**), 74.1 (CH, **CC-5**), 73.9 (CH₂, CH₂Ph), 73.4 (CH, **CA-3**), 72.7 (CH, **CA-5**), 71.9 (CH, **CB-3**), 71.8 (CH, **CC-3**), 71.6 (CH₂, CH₂Ph), 71.4 (CH, **CD-3**), 69.9 (CH, **CA-4**), 69.3 (CH₂, **CB-6**), 67.6 (CH₂, OCH₂Ph), 63.7 (CH₂, **CC-6**), 63.5 (CH₂, **CD-6**), 63.0 (CH₂, **CA-6**), 57.6 (CH, **CA-2**), 56.7 (CH₃, **OMe**), 56.5 (CH, **CB-2**), 56.3 (2CH + **CC-2** + **CD-2**), 27.6 (3CH₃, **t-Bu**), 21.4 (CH₃, **Ac**), 21.3 (4CH₃, **Ac**), 21.2 (CH₃, **Ac**), 20.4 (C, **t-Bu**).

MS (MALDI): $m/z = 2014$ (MNa⁺, 100%).

HRMS (MALDI): Calcd for C₁₀₆H₁₀₆N₄NaO₃₃Si [M + Na]⁺: 2013.6407. Found: 2013.6401.

Benzyl O-[(3,4,6-tri-O-acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)]-(1→4)-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)]-2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-β-D-glucopyranoside **391.**



Tetrasaccharide **389** (119 mg, 0.061 mmol) and ethylenediamine (609 μL, 9.10 mmol, 150 eq.) in ethanol (11 mL) were stirred at 60°C for 12 h. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was engaged in the next step without purification. The residue and acetic anhydride (1.6 mL, 16.7 mmol, 275 eq.) in pyridine (20 mL) were stirred at room temperature for 2 days. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 98:2) to give **391** (98 mg, 99 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ: 7.84-7.74 (m, 4H, **Ph**), 7.52-7.26 (m, 21H, **Ph**), 6.41-6.33 (m, 2H, **NH** + **NH**), 5.92 (d, $J_{NH,D-2 \text{ or } C-2} = 9.5$ Hz, 1H, **NH**), 5.13-4.94 (m, 6H, **HB-3** + **HC-3** + **HD-3** + **NH** + OCH₂Ph), 4.88 (t, $J_{A-4,A-3} = J_{A-4,A-5} = 9.8$ Hz, 1H, **HA-4**), 4.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.67 (d, $J_{C-1,C-2 \text{ or } D-1,D-2} = 8.2$ Hz, 1H, **HC-1** or **HD-1**), 4.62-4.43 (m, 7H, **HA-1** + **HA-3** + **HB-1** + **HC-1** or **HD-1** + CH₂Ph + CH₂Ph), 4.35-4.25 (m, 2H, **HA-6** + **HC-6**), 4.17 (dd, $J_{C-6',C-6} = 12.2$ Hz, $J_{C-6,C-5} = 5.5$ Hz, 1H, **HC-6'**), 4.04-3.93 (m, 3H, **HA-6'** + **HD-4** +

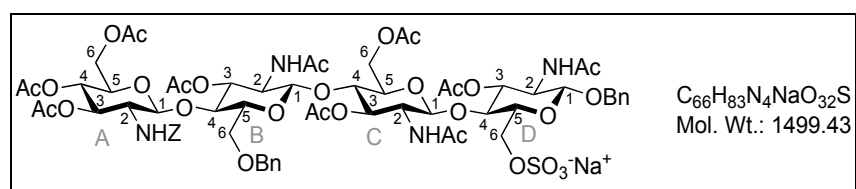
HD-6), 3.92-3.81 (m, 3H, **HB-2** + **HB-4** + **HD-6'**), 3.73 (t, $J_{C-4,C-3} = J_{C-4,C-5} = 9.2$ Hz, 1H, **HC-4**), 3.69-3.55 (m, 4H, **HB-6** + **HB-6'** + **HC-2** + **HD-2**), 3.55-3.41 (m, 5H, **HA-2** + **HA-5** + **HB-5** + **HC-5** + **HD-5**), 2.05 (s, 3H, **Ac**), 2.01 (s, 6H, **Ac**), 1.98 (s, 6H, **Ac**), 1.89 (s, 6H, **Ac**), 1.84 (s, 3H, **Ac**), 1.82 (s, 3H, **Ac**), 1.65 (s, 3H, **Ac**), 1.11 (s, 9H, **t-Bu**).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN) δ : 172.0 (C, COMe), 171.6 (3C, COMe), 171.5 (C, COMe), 171.4 (C, COMe), 171.2 (2C, COMe), 171.1 (C, COMe), 170.9 (C, COMe), 157.2 (C, NHCO), 139.8 (C, **Ph**), 139.2 (C, **Ph**), 138.5 (C, **Ph**), 137.2 (CH, **Ph**), 137.0 (CH, **Ph**), 135.2 (C, **Ph**), 134.4 (C, **Ph**), 132.6 (CH, **Ph**), 131.4 (CH, **Ph**), 131.3 (CH, **Ph**), 129.9 (3CH, **Ph**), 129.8 (CH, **Ph**), 129.7 (2CH, **Ph**), 129.4 (CH, **Ph**), 129.3 (2CH, **Ph**), 129.1 (7CH, **Ph**), 129.0 (CH, **Ph**), 128.9 (2CH, **Ph**), 128.3 (CH, **Ph**), 102.1 (CH, **CA-1**), 101.5 (CH, **CB-1**), 101.2 (2CH, **CC-1** + **CD-1**), 77.3 (CH, **CC-4**), 76.6 (CH, **CD-5**), 76.0 (CH, **CB-4**), 75.3 (2CH, **CD-4** + **CB-5** or **CC-5**), 74.3, 74.1, 74.0, 73.9 (4CH, **CB-3** + **CC-3** + **CD-3** + **CB-5** or **CC-5**), 73.8 (CH_2 , CH_2Ph), 73.6 (CH, **CA-3**), 72.6 (CH, **CA-5**), 71.5 (CH_2 , CH_2Ph), 69.9 (CH, **CA-4**), 69.4 (CH_2 , **CB-6**), 67.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 63.9 (CH_2 , **CD-6**), 63.7 (CH_2 , **CC-6**), 63.0 (CH_2 , **CA-6**), 57.5 (CH, **CA-2**), 55.7 (2CH, **CC-2** + **CD-2**), 54.9 (CH, **CB-2**), 27.7 (3 CH_3 , **t-Bu**), 23.6 (2 CH_3 , **Ac**), 23.5 (CH_3 , **Ac**), 21.6 (3 CH_3 , **Ac**), 21.5 (CH_3 , **Ac**), 21.3 (2 CH_3 , **Ac**), 21.2 (CH_3 , **Ac**), 20.4 (C, **t-Bu**).

MS (MALDI): $m/z = 1657$ (MNa^+ , 100%).

HRMS (MALDI): Calcd for $\text{C}_{82}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{NaO}_{29}\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 1657.6297. Found: 1657.6324.

Benzyl O-[(3,4,6-tri-O-acetyl-2-benzoyloxycarbonylamino-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)}-(1 \rightarrow 4)-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-2-acetamido-3-O-acetyl-2-deoxy-6-O-sodium sulfonato- β -D-glucopyranoside **392.**



To a solution of **391** (91 mg, 0.056 mmol) in THF (940 μL) was added a solution of TBAF (74 μL , 0.074 mmol, 1 M in THF, 1.5eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h then poured into water, extracted with CH_2Cl_2 , dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on

silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 98:2 to 94:6) to give benzyl *O*-[{(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2-acetamido-3-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)}-(1→4)-(2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)]-2-acetamido-3-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranoside (40 mg, 58 %) as an amorphous white solid.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ: 7.45-7.29 (m, 15H), 6.52 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.38-6.31 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.13-4.94 (m, 6H), 4.88 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.64-4.44 (m, 7H), 4.33 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.88-3.55 (m, 11H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 3H), 2.97 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

MS (ESI): *m/z* = 1419 (MNa⁺, 100%).

HRMS (ESI): Calcd for C₆₆H₈₄N₄NaO₂₉ [M + Na]⁺: 1419.5119. Found: 1419.5115.

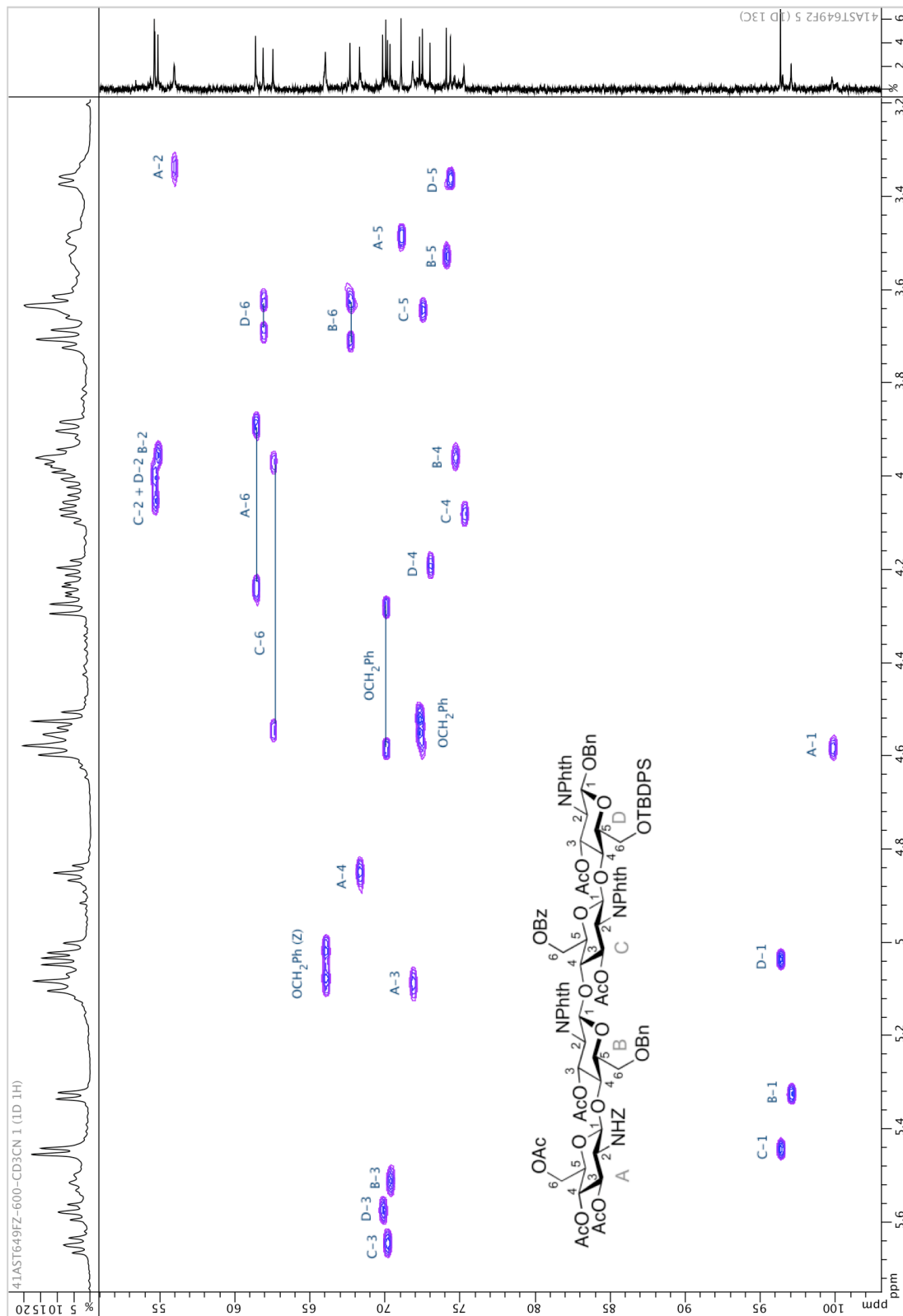
This alcohol and SO₃•pyridine (12.4 mg, 0.078 mmol, 3 eq.) in DMF (1.9 mL) were stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The pyridinium salt was eluted with MeOH on ion exchange Dowex[®] (Na⁺) and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/Et₃N 8:2:0.1 to 6:4:0.1) to give **392** (28 mg, 73 %) as a white solid.

MS (ESI): *m/z* = 1475 ([M - Na]⁺, 100%).

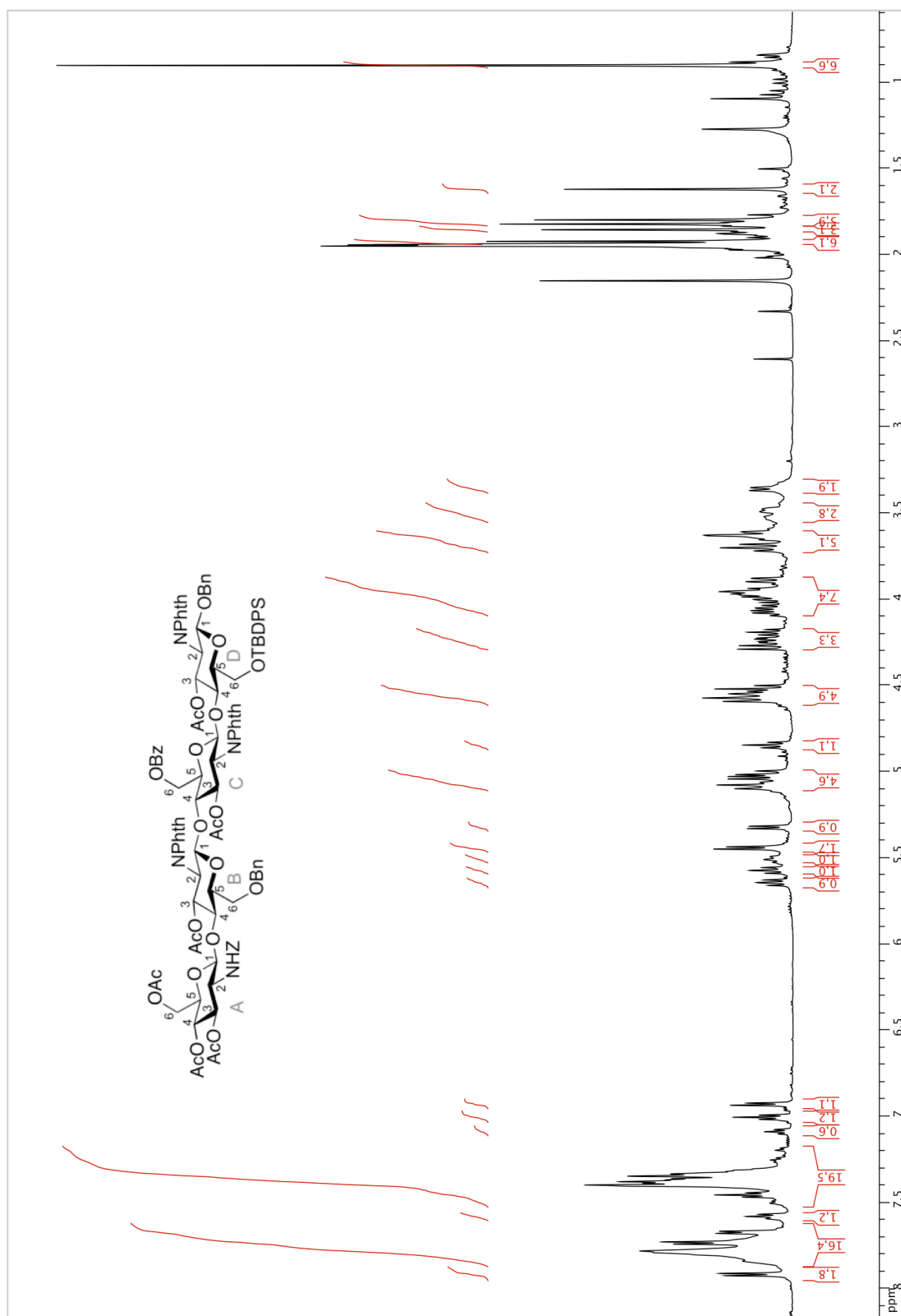
HRMS (ESI): Calcd for C₆₆H₈₃N₄O₃₂S [M - Na]⁺: 1475.4711. Found: 1475.4711.

NMR SPECTRA

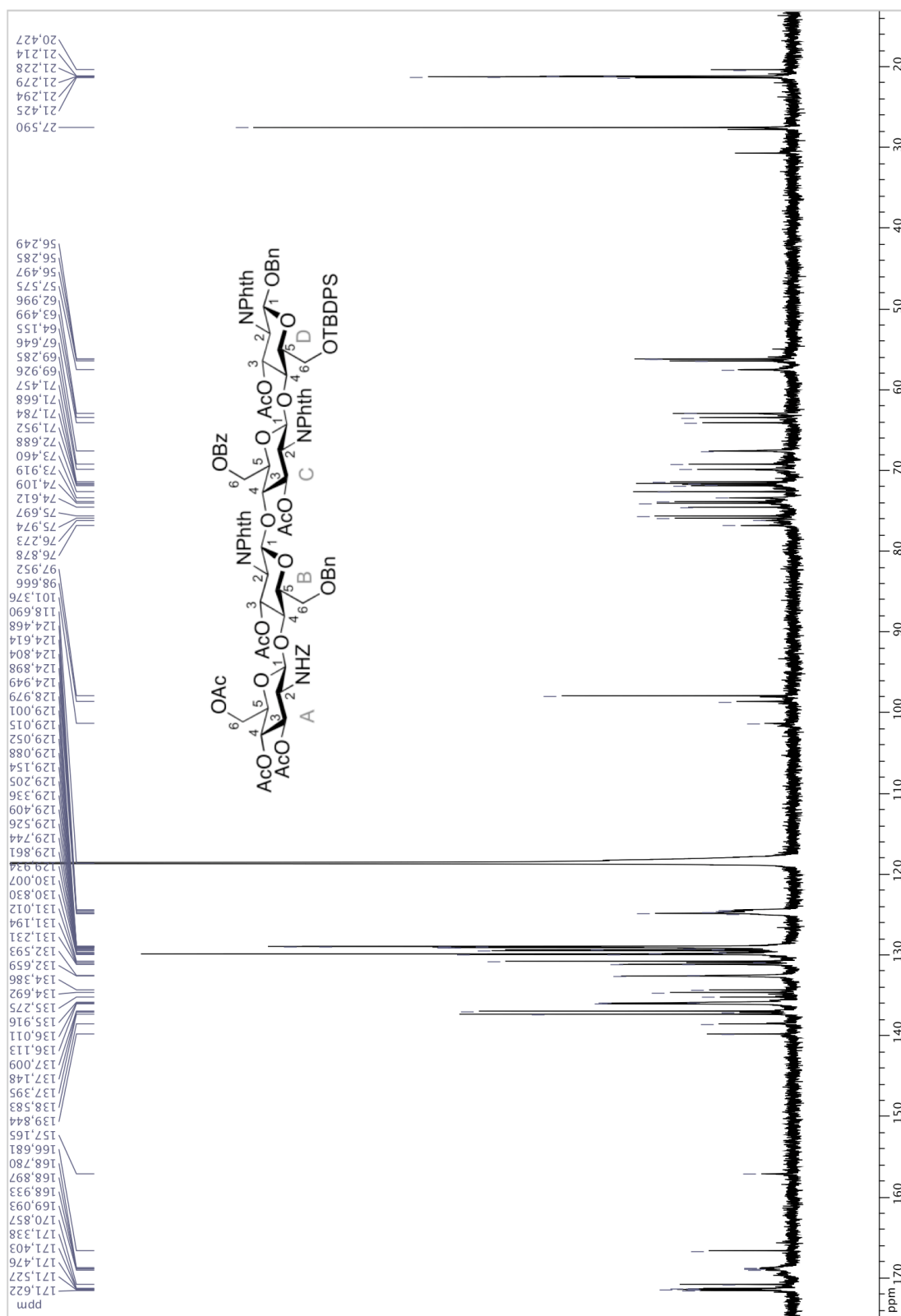
HMQC spectrum of compound 389



¹H spectrum of compound 389



¹³C spectrum of compound 389



Bibliographie

- ¹ (a) Grenouillat, N.; Vauzeilles, B.; Bono, J.-J.; Samain, E.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4644-4646. (b) Zameo, S.; Vauzeilles, B.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 965-969. (c) Malapelle, A.; Abdallah, Z.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6016-6020.
- ² *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Hanessian, S.; Ed.; Marcel Dekker, Inc.: New York, **1997**; pp 3-14.
- ³ Fisher, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1145-1167.
- ⁴ *Protecting Groups*, 3rd ed.; Kocienski, P. J.; Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2005** et références citées.
- ⁵ (a) Evans, M. E. *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 473-475. (b) Hall, D. M. *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, 158-160.
- ⁶ Garegg, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 845-858.
- ⁷ Tanaka, N.; Ogawa, I.; Yoshigase, S.; Nokami, J. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2675-2679.
- ⁸ Ek, M.; Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 305-311.
- ⁹ Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Wallin, S. *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97-101.
- ¹⁰ DeNinno, M. P.; Etienne, J. B.; Duplantier, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 669-672.
- ¹¹ Shie, C.-R.; Tzeng, Z.-H.; Kulkarni, S. S.; Uang, B.-J.; Hsu, C.-Y.; Hung, S.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1665-1668.
- ¹² Mikami, T.; Asano, H.; Mitsunobu, O. *Chem. Lett.* **1987**, 2033-2036.
- ¹³ Lipták, A.; Jodál, I.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 1-11.
- ¹⁴ Johnsson, R.; Ohlin, M.; Ellervik, U. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8003-8011.
- ¹⁵ Lane, C. F. *Aldrichim. Acta* **1975**, *8*, 3-10.
- ¹⁶ (a) Wang, C.-C.; Lee, J.-C.; Luo, S.-Y.; Kulkarni, S. S.; Huang, Y.-W.; Lee, C.-C.; Chang, K.-L.; Hung, S.-C. *Nature* **2007**, *446*, 896-899. (b) Wang, C.-C.; Kulkarni, S. S.; Lee, J.-C.; Luo, S.-Y.; Hung, S.-C. *Nature Protocols* **2008**, *3*, 97-113.
- ¹⁷ Français, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662-8665.
- ¹⁸ *Advanced Organic Chemistry*; Smith, M. B.; March, J. Ed.; Wiley. **2007**.
- ¹⁹ Français, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Résultats non publiés*.
- ²⁰ Bourdreux, Y.; Lemétais, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2146-2148.
- ²¹ Marvell, E. N.; Joncich, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 973-975.
- ²² (a) Hanessian, S. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 86-88. (b) Hanessian, S.; Plessas, N. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1035-1044, 1045-1052, 1053-1058.
- ²³ Failla, D. L.; Hullar, T. L.; Siskin, S. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 716-717.
- ²⁴ Baer, H. H.; Hanna, H. R. *Carbohydr. Res.* **1982**, *102*, 169-183.
- ²⁵ Dang, H.-S.; Roberts, B. P.; Sekhon, J.; Smits, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1330-1341.
- ²⁶ McNulty, J.; Wilson, J.; Rochon, A. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 563-565.
- ²⁷ Crich, D.; Yao, Q.; Bowers, A.A. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1748-1752 et références citées.
- ²⁸ (a) Wiegerinck, P. H. G.; Fluks, L.; Hammink, J. B.; Mulders, S. J. E.; de Groot, F. M. H.; van Rozendaal, H. L. M.; Scheeren, H. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7092-7100. (b) Ziegler, F. E.; Tung, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6530-6537.
- ²⁹ Chidambaram, N.; Bhat, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5013-5015.
- ³⁰ Luzzio, F. A.; Bobb, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1733-1736.

- ³¹ Bhat, S.; Ramesh, A. R.; Chandrasekaran, S. *Synlett* **1995**, 329-330.
- ³² Ponminor Senthil, K.; Amit, B.; Sundarababu, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 804-807.
- ³³ (a) Chen, Y.; Wang, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4955-4958. (b) Karimi, B.; Rajabi, J. *Synthesis* **2003**, 2373-2377.
- ³⁴ Adinolfi, M.; Barone, G.; Guariniello, L.; Iadonisi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8439-8441.
- ³⁵ Senthilkumar, P. M.; Aravind, A.; Baskaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1175-1178.
- ³⁶ Deslongchamps, P.; Moreau, C.; Frehel, D.; Chenevert, R. *Can. J. Chem.* **1975**, *73*, 1204-1211.
- ³⁷ Sato, K.; Igarashi, T.; Yanagisawa, Y.; Kawauchi, N.; Hashimoto, H.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1988**, 1699-1702.
- ³⁸ Kikuchi, D.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6023-6026.
- ³⁹ Binkley, R. W.; Goewey, G. S.; Johnson, J. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 992-996.
- ⁴⁰ (a) Oikaw, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 889-892. (b) Zhang, Z. Y.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2394-2400.
- ⁴¹ Ōmura, S.; Fujimoto, T.; Otoguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113-116.
- ⁴² Fentanyl, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Science*, **1995**, *268*, 726-731.
- ⁴³ Hayes, C. J.; Sherlock, A. E.; Green, M. P.; Wilson, C.; Blake, A. J.; Selby, M. D.; Prodger, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2041-2051.
- ⁴⁴ Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O.; *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205-211.
- ⁴⁵ Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.
- ⁴⁶ (a) Boyer, F. D.; Descoins, C. L.; Thanh, G. V.; Descoins, C.; Prange, T.; Ducrot, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1172-1183. (b) Boyer, F. D.; Beauhaire, J.; Martin, M. T.; Ducrot, P. H. *Synthesis* **2006**, 3250-3260.
- ⁴⁷ (a) Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661-6666. (b) *Handbook of Chemical Glycosylation*; Demchenko, A. V., Ed., Wiley-VCH; 2008, pp. 436-437.
- ⁴⁸ Mycock, D. K.; Sherlock, A. E.; Glossop, P. A.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6390-6392.
- ⁴⁹ Raaijmakers, H. W. C.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1993**, *238*, 185-192.
- ⁵⁰ Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Synlett* **1999**, *6*, 777-779.
- ⁵¹ Curci, R.; D'Accolti, L.; Fusco, C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 1-9 et références citées.
- ⁵² Fokin, A. A.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1551-1593.
- ⁵³ Du, X.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6480-6483.
- ⁵⁴ Baumstark, A. L.; Kovac, F.; Vasquez, P. C. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 308-312.
- ⁵⁵ (a) Bernini, R.; Mincione, E.; Sanetti, A.; Mezetti, M.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1087-1090. (b) Adam, W.; Shimizu, M. *Synthesis* **1994**, 560-562.
- ⁵⁶ Stévenin, A.; Boyer, F.-D., Beau, J.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1783-1786.
- ⁵⁷ Mello, R.; González-Núñez, M. E.; Asensio, G. *Synlett* **2007**, *1*, 47-50.
- ⁵⁸ (a) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 155-173 ; (b) Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 212-235 ; (c) *Chemical Synthesis of Glycosides and Glycomimetics, in Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Vol. 1, (Eds.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ), Wiley-VCH, Weinheim; **2000** ; (d) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576-1624.

- ⁵⁹ (a) *Chemical Synthesis of Glycosides and Glycomimetics, in Carbohydrates in Chemistry and Biology*, (Eds.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ), Wiley-VCH, Weinheim; **2000** ; (b) Toshima, K. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1282-1297. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2947-2993.
- ⁶⁰ Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5561-5577.
- ⁶¹ (a) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2-37 ; (b) *Handbook of Chemical Glycosylation* Demchenko, A. V. Ed.; Wiley. **2008** ; (b) Hanson, S.; Best, M.; Bryan, M C.; Wong, C.-H. *Trends Biochem. Sci.* **2004**, *29*, 656-663 ; (d) Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465-4493.
- ⁶² Mydock, L.; Demchenko, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497-510.
- ⁶³ *Handbook of Chemical Glycosylation* Demchenko, A. V. Ed.; Wiley. **2008**.
- ⁶⁴ Banoub, J.; Boullanger, P.; Lafont, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1167-1195.
- ⁶⁵ Bongat, A. F. G.; Demchenko, A. V. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 374-406.
- ⁶⁶ Lemieux, R. U.; Takeda, T.; Chung, B. *ACS Symp. Ser.* **1976**, *39*, 90-115.
- ⁶⁷ Debenham, J. S.; Madsen, R.; Roberts, C.; Fraserreid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3302-3303.
- ⁶⁸ Wolfrom, M. L.; Bhat, H. B.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1821-1823.
- ⁶⁹ (a) Geng, Y.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Chem. Commun.* **2008**, 597-599. (b) Olsson, J. D. M.; Eriksson, L.; Lahmann, M.; Oscarson, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.
- ⁷⁰ (a) Kuhn, R.; Kirschenlohr, W. *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 1331 ; (b) Lee, R. T.; Lee, Y. C. *Carbohydr. Res.* **1974**, *37*, 193-201 ; (c) Lemieux, R. U.; Bundle, D. R.; Baker, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4076-4083.
- ⁷¹ Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957-981.
- ⁷² Pougny, J. R.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073-4076.
- ⁷³ Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 731-733.
- ⁷⁴ *Handbook of Chemical Glycosylation* Demchenko, A. V. Ed.; Wiley. **2008**, p 143.
- ⁷⁵ Schmidt, R. R. Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21-123.
- ⁷⁶ Kuyama, H.; Nakahara, Y.; Nukada, T.; Ito, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1993**, *243*, C1-C7.
- ⁷⁷ Yamakazi, F.; Nukada, T.; Ito, Y.; Sato, S.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4417-4420.
- ⁷⁸ Gaiche, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
- ⁷⁹ Aly, M. R. E.; Ibrahim, E.-S. I.; El Ashry, E. S. H.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **2001**, *331*, 129-142.
- ⁸⁰ Inamura, S.; Fujimoto, Y.; Kawasaki, A.; Shiokawa, Z.; Woelk, E.; Heine, H.; Lindner, B.; Inohara, N.; Kusumoto, S.; Fukase, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 323-242.
- ⁸¹ Tailler, D.; Jacquinet, J.-C.; Noiro, A.-M.; Beau, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, *23*, 3163-3164.
- ⁸² Eby, R.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1974**, *34*, 79-90.
- ⁸³ Aly, M. R. E.; Castro-Palomino, J. C.; Ibrahim, E.-S. I.; El Ashry, E. S. H.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2305-2316.
- ⁸⁴ *Protecting Groups, 3rd Edition* Kocienski, P. J. Ed.; Thieme, **2005**, p 512 et 540.
- ⁸⁵ (a) Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, *52*, 179-205 ; (b) Fugedi, P.; Garegg, P. J.; Lönn, H.; Norberg, T. *Glycoconjugate J.* **1987**, *4*, 97-108.
- ⁸⁶ (a) Node, M.; Kajimoto, T. *Heteroatom Chemistry* **2007**, *18*, 572-583 ; (b) Kajimoto, T.; Ishioka, Y.; Katoh, T.; Node, M. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 469-495 ; (c) Kajimoto, T.; Ishioka, Y.; Katoh, T.; Node, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5736-5739.
- ⁸⁷ Weiss, H.; Unverzagt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4261-4263.

- ⁸⁸ Collot, M.; Savreux, J.; Mallet, J.-M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1523-1535.
- ⁸⁹ Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviasar, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61.
- ⁹⁰ Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.
- ⁹¹ Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraseir-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316.
- ⁹² Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, *177*, C13-C17.
- ⁹³ Fugedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12.
- ⁹⁴ (a) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2205; (b) Veeneman, G. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275-278.
- ⁹⁵ (a) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1061-1064; (b) Ito, Y.; Ogawa, T.; Numata, M.; Sugimoto, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 165-175.
- ⁹⁶ Durón, S. G.; Polat, T.; Wong, C.-H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 839-841.
- ⁹⁷ (a) Codée, J. D. C.; Litjens, R.; den Heeten, R.; Overkleef, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519-1522; (b) Codée, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R.; Overkleef, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1057-1064.
- ⁹⁸ Crich, D.; Smith, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4067-4069.
- ⁹⁹ Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015-9020.
- ¹⁰⁰ Wang, C.; Wang, H.; Huang, X.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Synlett* **2006**, 2846-2850.
- ¹⁰¹ Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8540-8542.
- ¹⁰² Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; McDevitt, R. E.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1990**, 270-272.
- ¹⁰³ Kanie, O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12073-12074.
- ¹⁰⁴ Dalziel, J. R.; Aubke, F. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2707-2711.
- ¹⁰⁵ Kumar, R. K.; Cole, D. L.; Ravikumar, V. T. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, 453-460.
- ¹⁰⁶ Li, Z.; Gildersleeve, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11612-11619.
- ¹⁰⁷ Hansen, S. H.; Skrydstrup, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3392-3401.
- ¹⁰⁸ Pedersen, C. M.; Olsen, J.; Brka, A. B.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7080-7086.
- ¹⁰⁹ Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Engen, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881-6882.
- ¹¹⁰ Crich, D.; Sun, S. X. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8321-8348.
- ¹¹¹ Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217-11223.
- ¹¹² Gildersleeve, J.; Pascal, R. A.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5961-5969.
- ¹¹³ Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144-1153.
- ¹¹⁴ Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q.; Picione, J. *Synthesis* **2001**, *2*, 323-326.
- ¹¹⁵ (a) Mong, T. K.-K.; Lee, H.-K.; Durón, S. G.; Wong, C.-H. *Proc. Nat. Ac. Sci.* **2003**, *100*, 797-802; (b) Wang, Y.; Huang, X.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4415-4417.
- ¹¹⁶ Yamago, S.; Yamada, T.; Maruyama, T.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2145-2148.
- ¹¹⁷ Yamada, T.; Kinjyo, S.; Yoshida, J.-I.; Yamago, S. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1556-1557.
- ¹¹⁸ Stangier, P.; Hindsgaul, O. *Synlett* **1996**, 179-181.
- ¹¹⁹ Zemlyakov, A. E.; Kur'yanov, V. O.; Sidorova, E. A.; Chirva, V. Y. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1998**, *24*, 551-558.
- ¹²⁰ Arsequell, G.; Krippner, L.; Dwek, R. A.; Wong, S. Y. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2383-2384.

- ¹²¹ Sudibya, H. G.; Ma, J.; Dong, X.; Ng, S.; Li, L.-J.; Liu, X.-W.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2723-2726.
- ¹²² Krag, J.; Christiansen, M. S.; Petersen, J. G.; Jensen, H. H. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 872-879.
- ¹²³ (a) Mootoo, D. R.; Konradson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584 ; (b) Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Udodong, U.; Ottoson, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6068-6070 ; (c) Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Andrews, C. W.; Skowrinski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1434-1435.
- ¹²⁴ Arihara, R.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2245-2249.
- ¹²⁵ Kondo, H.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748-8750.
- ¹²⁶ Martin, T. J.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123-6126.
- ¹²⁷ Kondo, H.; Aoki, S.; Ichikawa, Y.; Halcomb, R. L.; Ritzen, H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864-877.
- ¹²⁸ Hashimoto, S.; Umeo, K.; Sano, A.; Watanabe, N.; Nakajima, M.; Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2251-2254.
- ¹²⁹ Nakabayashi, S.; Warren, C. D.; Jeanloz, R. W. *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, C7-C10.
- ¹³⁰ (a) Zurabyan, S. E.; Voloskyuk, T. P.; Khorlin, A. J. *Carbohydr. Res.* **1969**, *9*, 215-220 ; (b) Zurabyan, S. E.; Antonenko, S. T.; Khorlin, A. Y. *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 21-27 ; (c) Warren, C.; Jeanloz, R. W. *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, 67-84.
- ¹³¹ (a) Nishimura, S.; Matsuoka, K.; Lee, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5654-5660 ; (b) Matsuoka, K.; Ohtawa, T.; Hinou, H.; Koyama, T.; Esumi, Y.; Nishimura, S.; Hatano, K. Terunuma, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3617-3620.
- ¹³² Kiso, M.; Anderson, L. *Carbohydr. Res.* **1979**, *72*, C12-C14; C15-C17.
- ¹³³ Wittmann, V.; Lennartz, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1363-1367.
- ¹³⁴ Crasto, C. F.; Jones, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4891-4894.
- ¹³⁵ Cai, Y.; Ling, C.-C.; Bundle, D. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4021-4024.
- ¹³⁶ Blatter, G.; Beau, J.-M.; Jacquinet, J.-C. *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 189-202.
- ¹³⁷ Donohoe, T. J.; Logan, J. G.; Laffan, D. D. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4995-4998.
- ¹³⁸ Helferich, B.; Schmitz-Hillbrecht, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 378-383.
- ¹³⁹ (a) Kiso, M.; Anderson, L. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 309-323 ; (b) Dasgupta, F.; Anderson, L. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 239-255.
- ¹⁴⁰ Bergmann, M.; Zervas, L. *Ber.* **1931**, *64B*, 975-980.
- ¹⁴¹ Wei, G.; Lv, X.; Du, Y. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3096-3099.
- ¹⁴² Ponticelli, F.; Trendafilova, A.; Valoti, M.; Saponara, S.; Sgaragli, G. *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 459-468.
- ¹⁴³ Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L. *Chem. Rev.* **2002**, *2*, 242-246.
- ¹⁴⁴ Christensen, H.; Christiansen, M. S.; Petersen, J.; Jensen, H. H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3276-3283.
- ¹⁴⁵ Crich, D.; Cai, F.; Yang, F. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1858-1862.
- ¹⁴⁶ (a) Correa, A.; Mancheno, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108-1117 ; (b) Bauer, E. B. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.
- ¹⁴⁷ Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500-1511.
- ¹⁴⁸ Xiang, S.-K.; Zhang, L.-H.; Jiao, N. *Chem. Comm.* **2009**, 6487-6489.
- ¹⁴⁹ Komeyama, K.; Mieno, Y.; Yukawa, S.; Morimoto, T.; Takaki, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 752-753.

- ¹⁵⁰ Komeyama, K.; Morimoto, T.; Nakayama, Y.; Takaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3259-3261.
- ¹⁵¹ Adibi, H.; Samimi, H. A.; Beygzadch, M. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2119-2124.
- ¹⁵² Adibi, H.; Jafari, H. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 679-682.
- ¹⁵³ Iwanami, K.; Aoyagi, M.; Oriyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4741-4744.
- ¹⁵⁴ Ichikawa, S.; Tomita, I.; Hosaka, A.; Sato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 513-520.
- ¹⁵⁵ Weng, S.-S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6414-6417.
- ¹⁵⁶ Antonioti, S.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2008**, 993-995.
- ¹⁵⁷ Myszkka, H.; Bednarczyk, D.; Najder, M.; Kaca, W. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 133-141.
- ¹⁵⁸ Antonioti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860-7888.
- ¹⁵⁹ (a) Ikeda, K.; Torisawa, Y.; Nishi, T.; Minamikawa, J.; Tanaka, K.; Sato, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2073-3076 ; (b) Gaspard-Iloughmane, H.; Le Roux, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517-2532.
- ¹⁶⁰ Crich, D.; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1291-1296.
- ¹⁶¹ Seibel, J.; Hillringhaus, L.; Moraru, R. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 507-511.
- ¹⁶² Rollin, P. Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2513-2517.
- ¹⁶³ Jensen, H. H.; Nordstørm, L. U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205-9213.
- ¹⁶⁴ (a) Tavecchia, P.; Trumtel, M.; Veyrières, A.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2533-2536 ; (b) Trumtel, M.; Tavecchia, P.; Veyrières, A.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 29-52.
- ¹⁶⁵ Boullanger, P.; Jouineau, M.; Bouammali, B.; Lafont, D.; Descotes, G. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 151-164.
- ¹⁶⁶ Castro-Palomino, J. C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6871-6874.
- ¹⁶⁷ Haddoub, R.; Laurent, N.; Meloni, M. M.; Flitsch, S. L. *Synlett* **2009**, *20*, 3328-3332.
- ¹⁶⁸ Nishiguchi, T.; Tochio, H.; Nabeya, A.; Iwakura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5835-5841.
- ¹⁶⁹ Hoz, A. D. L.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164-178.
- ¹⁷⁰ (a) Seeberger, P. H.; Werz, D. B. *Nature* **2007**, *446*, 1046-1051 ; (b) Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8434-8442.
- ¹⁷¹ Jähnisch, K.; Hessel, V.; Löwe, H.; Baerns, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406-446
- ¹⁷² Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583-4592 et références citées.
- ¹⁷³ *Flash Chemistry* Yoshida, J.-I. Ed.; Wiley. **2008**.
- ¹⁷⁴ <http://www.beilstein-institut.de/Bozen2008/Proceedings/Seeberger/Seeberger.pdf>
- ¹⁷⁵ Saito, K.; Ueoka, K.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5153-5156.
- ¹⁷⁶ Geyer, K.; Gustafsson, T.; Seeberger, P. H. *Synlett* **2009**, *15*, 2382-2391 et références citées.
- ¹⁷⁷ Ratner, D. M.; Murphy, E. R.; Jhunjhunwala, M.; Snyder, D. A.; Jensen, K. F.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2005**, 578-580.
- ¹⁷⁸ Carrel, F. R.; Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2285-2288.
- ¹⁷⁹ Tanaka, K.; Fujii, Y.; Tokimoto, H.; Mori, Y.; Tanaka, S.-I.; Bao, G.-M.; Siwu, E. R. O.; Nakayabu, A.; Fukase, K. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 574-580.
- ¹⁸⁰ Tanaka, K.; Fukase, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 1-11 et références citées.
- ¹⁸¹ Pelleter, J.; Renaud, F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 698-705.
- ¹⁸² Vauzeilles, B.; Dausse, B.; Palmier, S.; Beau, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7567-7570.

- ¹⁸³ (a) Eller, S.; Raps, C.; Niemietz, M.; Unverzagt, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2648-2651 ; (b) Eller, S.; Schubert, R.; Gundel, G.; Seifert, J.; Unverzagt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4173-4175.
- ¹⁸⁴ Smith, S. E.; Read, D. J. *Mycorrhizal Symbiosis*, 3rd edn, Academic Press Inc.; **2008**.
- ¹⁸⁵ Herendeen, P. S.; Magallón-Puebla, S.; Lupia, R.; Crane, P. R.; Kobylinska, J. *Ann. Mo. Bot. Gard.* **1999**, *86*, 407-471.
- ¹⁸⁶ Schultze, M.; Kondorosi, A. *Annu. Rev. Genet.* **1998**, *32*, 33-57.
- ¹⁸⁷ Cohn, J.; Day, R. B.; Stacey, G. *Trends Plant Sci.* **1998**, *3*, 105-110.
- ¹⁸⁸ Poupot, R.; Martinez-Romero, E.; Promé, J.-C. *Biochemistry* **1993**, *32*, 10430-10435.
- ¹⁸⁹ Van Rhijn, P.; Vanderleyden, J. *Microbiol. Rev.* **1995**, *59*, 124-142.
- ¹⁹⁰ Zhang, J.; Subramanian, S.; Stacey, G.; Yu, O. *Plant J.* **2009**, *57*, 171-183.
- ¹⁹¹ Oldroyd, G. E. D. *Science* **2007**, *315*, 52-53.
- ¹⁹² Ehrhardt, D. W.; Wais, R.; Long, S. R. *Cell* **1996**, *85*, 673-681.
- ¹⁹³ Gehring, C. A.; Irving, H. R.; Kabbara, A. A.; Parish, R. W.; Boukli, N. M.; Broughton, W. J. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **1997**, *10*, 791-802.
- ¹⁹⁴ Hirsch, A. M. *New Phytol.* **1992**, *122*, 211-237.
- ¹⁹⁵ Cullimore, J. V.; Ranjeva, R.; Bono, J.-J. *Trends Plant Sci.* **2001**, *6*, 24-30.
- ¹⁹⁶ Downie, J. A.; Walker, S. A. *Curr. Opin. Plant Biol.* **1999**, *2*, 483-489.
- ¹⁹⁷ (a) Lerouge, P.; Roche, P.; Faucher, C.; Maillet, F.; Truchet, G.; Promé, J.-C.; Dénarié, J. *Nature* **1990**, *344*, 781-784 ; (b) Truchet, G.; Roche, P.; Lerouge, P.; Vasse, J.; Camut, S.; de Billy, F.; Promé, J.-C.; Dénarié, J. *Nature* **1991**, *351*, 670-673.
- ¹⁹⁸ Dénarié, J.; Debelle, F.; Promé, J.-C. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 503-535.
- ¹⁹⁹ Spaink, N. P. J. *Crit. Rev. Plant Sci.* **1996**, *15*, 559-582.
- ²⁰⁰ Price, N. P. J. *Carbohydr. Res.* **1999**, *317*, 1-9.
- ²⁰¹ Dénarié, J. *Texte de la 8^{ième} conférence de l'Université de tous les savoirs*, **2000**.
- ²⁰² Gressent, F.; Drouillard, S.; Mantegazza, N.; Samain, E.; Geremia, R. A.; Canut, H.; Niebel, A.; Driguez, H.; Ranjeva, R.; Cullimore, J.; Bono, J. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 4704-4709.
- ²⁰³ Beau, J.-M. *Chimia* **2011**, *65*, 45-48.
- ²⁰⁴ Nicolaou, K. C.; Bockovich, N. J.; Carcanague, D. R.; Hummel, C. W.; Even, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8701-8702.
- ²⁰⁵ Tailler, D.; Jacquinet, J. C.; Beau, J. M. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1994**, 1827-1828.
- ²⁰⁶ Zemplén, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1555-1564.
- ²⁰⁷ (a) Schotten, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544-2547 ; (b) Baumann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218-3222.
- ²⁰⁸ Ikeshita, S.; Sakamoto, A.; Nakahara, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3123-3126.
- ²⁰⁹ (a) Ikeshita, S.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Glycoconjugate J.* **1994**, *11*, 257-261 ; (b) Ikeshita, S.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1995**, *266*, C1-C6.
- ²¹⁰ Sabesan, S, WO Patent Appl. No. WO2007/117500, **2007**; US Patent Appl. No. US2009/0292115, **2009**.
- ²¹¹ Debenham, J. S.; Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4591-4600.
- ²¹² Lobry de Bruyn, C. A.; Alberda van Ekenstein, W. *Ber.* **1895**, *28*, 3078-3082.

- ²¹³ Sedinkin, S. L.; Zinin, A. I.; Malysheva, N. N.; Shashkov, A. S.; Torgov, V. I.; Shibaev, V. N. *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 10-13.
- ²¹⁴ Perret, X.; Staehelin, C.; Broughton, W. J. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2000**, *64*, 180-201.
- ²¹⁵ Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465-4493.
- ²¹⁶ Samain, E.; Drouillard, S.; Heyraud, A.; Driguez, H.; Geremia, R. A. *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 35-42.
- ²¹⁷ Samain, E.; Chazalet, V.; Geremia, R. A. *J. Biotechnol.* **1999**, *72*, 33-47.
- ²¹⁸ Rasmussen, M. O.; Hogg, B.; Bono, J.-J.; Samain, E.; Driguez, H. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1908-1910.
- ²¹⁹ Hume, D. J.; Blair, D. H. *Can. J. Microbiol.* **1992**, *38*, 588-593.
- ²²⁰ (a) Schultze, M.; Kondorosi, A. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1996**, *6*, 631-638 ; (b)
- ²²¹ Olah, B.; Briere, C.; Becard, G.; Denarie, J.; Gough, C. *Plant J.* **2005**, *44*, 195-207.
- ²²² Frank, A. B. *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* **1885**, *3*, 128-145.
- ²²³ Simon, L.; Bousquet, J.; Lévesque, R. C.; Lalonde, M. *Nature* **1993**, *363*, 67-69.
- ²²⁴ (a) Remy, W.; Taylor, T. N.; Hass, H.; Kerp, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11841-11843; (b) Redecker, D.; Kodner, R.; Graham, L. E. *Science* **2000**, *289*, 1920-1921.
- ²²⁵ (a) Pirozynski, K. A.; Malloch, D.W. *Biosystems* **1975**, *6*, 153-164; (b) Redecker, D.; Morton, J. B.; Bruns, T. D. *Mol. Phylogenet. Evol.* **2000**, *14*, 276-284; (c) Blackwell, M. *Science*, **2000**, *289*, 1884-1885; (d) Heckman, D. S.; Geiser, D. M.; Eidell, B. R.; Stauffer, R. L.; Kardos, N. L.; Hedges, S. B. *Science* **2001**, *293*, 1129-1133.
- ²²⁶ (a) Harley, J. L. ; Smith, S. E. *Mycorrhizal Symbiosis*, Academic Press Inc.; London and New-York; **1983**, 483; (b) Smith, S. E.; Read, D. J. *Mycorrhizal Symbiosis*, 2nd edn, Academic Press Inc.; San Diego; **1997**; (c) Smith, S. E.; Read, D. J. *Mycorrhizal Symbiosis*, 3rd edn, Academic Press Inc.; **2008**.
- ²²⁷ (a) Karandashov, V.; Bucher, M. *Trends Plant Sci.* **2005**, *10*, 22-29; (b) Bucher, M. *New Phytol.* **2007**, *173*, 11-26 (c) Hodge, A.; Campbell, C. D.; Fitter, A. H. *Nature* **2001**, *413*, 297-299.
- ²²⁸ Bonfante, P.; Genre, A. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 48.
- ²²⁹ Aroca, R.; Porcel, R.; Ruiz-Lozano, J. M. *New Phytol.* **2007**, *173*, 808-816.
- ²³⁰ Augé, R. M. *Mycorrhiza* **2001**, *11*, 3-42.
- ²³¹ Hartley, J.; Cairney, W. G.; Meharg, A. A. *Plant Soil* **1997**, *189*, 303-319.
- ²³² Andrade, G.; Mihara, K. L.; Linderman, R. G.; Bethlenfalvay, G. J. *Plant Soil* **1998**, *202*, 89-96.
- ²³³ Whipps, J. M. *Can. J. Bot.* **2004**, *82*, 1198-1227.
- ²³⁴ Li, H.-Y.; Yang, G.-D.; Shu, H.-R.; Yang, Y.-T.; Ye, B.-X.; Nishida, I.; Zheng, C.-C. *Plant Cell Physiol.* **2006**, *47*, 154-163.
- ²³⁵ Pozo, M. J.; Azcón-Aguilar, C. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2007**, *10*, 393-398.
- ²³⁶ Azcón-Aguilar, C.; Barea, J. M. *Mycorrhiza* **1996**, *6*, 457-464.
- ²³⁷ Trofast, J.; Wickberg, B. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 875-879.
- ²³⁸ Liu, J.; Maldonado-Mendoza, I.; Lopez-Meyer, M.; Cheung, F.; Town, C. D.; Harrison, M. J. *Plant J.* **2007**, *50*, 529-544.
- ²³⁹ Jarstfer, A. G.; Sylvia, D. M. *Soil microbial ecology : applications in agricultural and environmental management*, Ed. B. Metting, Marcel Dekker, Inc.; New-York; **1992**, 349-377.
- ²⁴⁰ Horton, T. R.; Bruns, T. D. *Molecular Ecology* **2001**, *10*, 1855-1871.
- ²⁴¹ LePage, B. A.; Currah, R. S.; Stockey, R. A.; Rothwell, G. W. *Am. J. Bot.* **1997**, *84*, 410-412.

- ²⁴² Peterson, R. L.; Massicote, H. B.; Melville, L. H. *Mycorrhizas : Anatomy and Cell Biology*, NRC Research Press, Ottawa, **2004**.
- ²⁴³ Schußler, A.; Schwarzott, D.; Walker, C. *Mycol. Res.* **2001**, *105*, 1413-1421.
- ²⁴⁴ Hijri, M.; Sanders, I. R. *Nature*, **2005**, *433*, 161-163.
- ²⁴⁵ Paszkowski, U. *New Phytol.* **2006**, *172*, 35-46.
- ²⁴⁶ Pumplin, N.; Mondo, S. J.; Topp, S.; Starker, C. G.; Gantt, J. S.; Harrison, M. J. *Plant J.* **2010**, *61*, 482-495.
- ²⁴⁷ (a) Bonfante, P. *Mycota, IX Fungal Associations*, Hock, B. Ed. **2001**, 45-91 ; (b) Harrison, M. J. *Annu. Rev. Microbiol.* **2005**, *59*, 19-42 ; (c) Parniske, M. *Nat. Rev. Microbiol.* **2008**, *6*, 763-775.
- ²⁴⁸ Reinhardt, D. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2007**, *10*, 98-105.
- ²⁴⁹ Giovannetti, M.; Sbrana, C.; Silvia, A.; Avio, L. *New Phytol.* **1996**, *133*, 65-71.
- ²⁵⁰ Nagahashi, G.; Douds, D. D. *Mycol. Res.* **2000**, *104*, 1453-1464.
- ²⁵¹ Buee, M.; Rossignol, M.; Jauneau, A.; Ranjeva, R.; Bécard, G. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **2000**, *13*, 693-698.
- ²⁵² Steinkellner, S.; Lenzemo, V.; Langer, I.; Schweiger, P.; Khaosaad, T.; Toussaint, J.-P.; Vierheilig, H. *Molecules* **2007**, *12*, 1290-1306.
- ²⁵³ Akiyama, K.; Matsuzaki, K.; Hayashi, H. *Nature* **2005**, *435*, 824-827.
- ²⁵⁴ Besserer, A.; Puech-Pages, V.; Kiefer, P.; Gomez-Roldan, V.; Jauneau, A.; Roy, S.; Portais, J.-C.; Roux, C.; Bécard, G.; Séjalon-Delmas, N. *PLoS. Biol.* **2006**, *4*, 1239-1247.
- ²⁵⁵ Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B. Wall, M. E.; Egle, G. H. *Science*, **1966**, *154*, 1189-1190.
- ²⁵⁶ Yoneyama, K.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Yasutomo, T. *Pest Manag. Sci.* **2009**, *65*, 467-470.
- ²⁵⁷ Besserer, A.; Bécard, G.; Jauneau, A.; Roux, C.; Séjalon-Delmas, N. *Plant Physiol.* **2008**, *148*, 402-413.
- ²⁵⁸ Mangnus, E. M.; Dommerholt, F. J.; de Jong, R. L. P.; Zwanenburg, B. J. *Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1230-1235.
- ²⁵⁹ Akiyama, K.; Hayashi, H. *Ann. Bot.* **2006**, *97*, 925-931.
- ²⁶⁰ Gomez-Roldan, V.; Roux, C.; Girard, D.; Bécard, G.; Puech-Pagès, V. *Plant Signal. Behav.* **2007**, *2*, 163-164.
- ²⁶¹ Goweck-Roldan, V.; Fermas, S.; Brewer, P. B.; Puech-Pagès, V.; Dun, E. A.; Pillot, J.-P.; Letisse, F.; Matusova, R.; Danoun, S.; Portais, J.-C.; Bouwmeester, H.; Bécard, G.; Beveridge, C. A.; Rameau, C.; Rochange, S. F. *Nature* **2008**, *455*, 189-195.
- ²⁶² Koltai, H. *New Phytol.* **2011**, *190*, 545-549.
- ²⁶³ Proust, H.; Hoffmann, B.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Schaefer, D.; Yoneyama, K.; Nogué, F.; Rameau, C. *Development* **2011**, *138*, 1531-1539.
- ²⁶⁴ Chen, V. X.; Boyer, F.-D.; Rameau, C.; Retailleau, P.; Vors, J.-P.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13941-13945.
- ²⁶⁵ Dor, E.; Joel, D. M.; Kapulnik, Y.; Koltai, H.; Hershenhorn, J. *Planta*, **2011**, 1452-1456.
- ²⁶⁶ Maillet, F.; Poinot, V.; André, O.; Puech-Pagès, V.; Haouy, A.; Gueunier, M.; Cromer, L.; Giraudet, D.; Formey, D.; Niebel, A.; Martinez, E. A.; Driguez, H.; Bécard, G.; Dénarié, J. *Nature* **2011**, *469*, 58-64.
- ²⁶⁷ Navazio, L.; Moscatiello, R.; Genre, A.; Novero, M.; Baldan, B.; Bonfante, P.; Mariani, P. *Plant Physiol.* **2007**, *144*, 673-681.
- ²⁶⁸ Demont-Caulet, N.; Maillet, F.; Tailler, D.; Jacquinet, J.-C.; Promé, J.-C.; Nicolaou, K. C.; Truchet, G.; Beau, J.-M.; Dénarié, J. *Plant Physiol.* **1999**, *120*, 83-92.

- ²⁶⁹ Beau, J.-M.; Dénarié, J.; Greiner, A.; Grenouillat, N.; Maillet, F.; Vauzeilles, B. PCT/EP Patent Appl. No. PCT/EP2004/014909, **2004**; WO Patent Appl. No. WO2005/063784, **2005**.
- ²⁷⁰ Catoira, R.; Galera, C.; de Billy, F.; Penmetsa, R. V.; Journet, E. P.; Maillet, F.; Rosenberg, C.; Cook, D.; Gough, C.; Dénarié, J. *Plant Cell* **2000**, *12*, 1647-1665.
- ²⁷¹ (a) Gianinazzi-Pearson, V.; Dénarié, J. *Trends Plant Sci.* **1997**, *2*, 371-372; (b) Ané, J. M.; Kiss, G. B.; Riely, B. K.; Penmetsa, R. V.; Oldroyd, G. E. D.; Ayax, C.; Lévy, J.; Debelle, F.; Baek, J. M.; Kalo, P.; Rosenberg, C.; Roe, B. A.; Long, S. R.; Dénarié, J.; Cook, D. R. *Science* **2004**, *303*, 1364-1367; (c) Lévy, J.; Bres, C.; Geurts, R.; Chalhoub, B.; Kulikova, O.; Duc, G.; Journet, E. P.; Ané, J. M.; Lauber, E.; Bisseling, T.; Dénarié, J.; Rosenberg, C.; Debelle, F. *Science* **2004**, *303*, 1361-1364 ; (d) Parniske, M. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2004**, *7*, 414-421.
- ²⁷² Arrighi, J.-F.; Barre, A.; Ben Amor, B.; Bersoult, A.; Campos Soriano, L.; Mirabella, R.; de Carvalho-Niebel, F.; Journet, E.-P.; Ghérardi, M.; Hugué, T.; Geurts, R.; Dénarié, J.; Rougé, P.; Gough, C. *Plant. Physiol.* **2006**, *142*, 265-279.
- ²⁷³ Dénarié, J. *Inra Magazine*, **2011**, N°16, 6-7.
- ²⁷⁴ San-José, G.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Résultats non publiés*.
- ²⁷⁵ Canova, S.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Résultats non publiés*.
- ²⁷⁶ Schwartz, D. A.; Lee, H.-H.; Carver, J. P.; Krepinsky, J. J. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 1073-1079.
- ²⁷⁷ (a) Cook, B. N.; Bhakta, S.; Biegel, T.; Bowman, K. G.; Armstrong, J. I.; Hemmerich, S.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8612-8622 ; (b) Qian, X.; Hindsgaul, O. *Chem. Commun.* **1997**, 1059-1060.
- ²⁷⁸ (a) Nagano, T.; Pospisil, J.; Chollet, G.; Schulthoff, S.; Hickmann, V.; Moulin, E.; Herrmann, J.; Müller, R.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9697-9706 ; (b) Fürstner, A.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1906-1907.
- ²⁷⁹ (a) Swamy, N.; Ray, R. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 165-168 ; (b) Vaughan, M. D.; Johnson, K.; DeFrees, S.; Tang, X.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6300-6301.
- ²⁸⁰ Adam, W.; Hadjirapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- ²⁸¹ Ogawa, T.; Katano, K.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2727-2733.
- ²⁸² Adinolfi, M.; De Napoli, L.; Di Fabio, G.; Iadonisi, A.; Montesarchio, D.; Piccialli, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6697-6704.
- ²⁸³ Macmillan, D.; Daines, A. M.; Bayrhuber, M.; Flitsch, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1467-1470.
- ²⁸⁴ McGeary, R. P.; Wright, K.; Toth, I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5102-5105.
- ²⁸⁵ Ovchinnikov, M. V.; Bajzamova, N. E.; Backinowsky, L. V.; Kochetkov, N. K. *Bioorganicheskaya Kimiya* **1983**, *9*, 401-406.
- ²⁸⁶ Nifant'ev, N. E.; Backinowski, L. V.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res* **1988**, *174*, 61-72.
- ²⁸⁷ Ogawa, T.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2363-2369.
- ²⁸⁸ Bollenback, G. N.; Parrish, F. W. *Carbohydr. Res.* **1971**, *17*, 431-438.
- ²⁸⁹ (a) Jeanloz, R. W.; Jeanloz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2579-2583. (b) Satomura, S.; Iwata, T.; Sakata, Y.; Omichi, K.; Ikenaka, T. *Carbohydr. Res.* **1988**, *176*, 107-115.
- ²⁹⁰ Bertolini, M.; Glaudemans, C. P. J. *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 263-270.
- ²⁹¹ Bell, D. *J. J. Chem. Soc.* **1935**, *280*, 1180-1182.
- ²⁹² Roth, W.; Pigman, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4608-4611.

- ²⁹³ Zhang, P.; Appleton, J.; Ling, C. C.; Bundle, D. R. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1141-1161.
- ²⁹⁴ Berkin, A.; Szarek, M. A.; Penkiewicz, J.; Szarek, W. A.; Kisilevsky, R. *Carbohydr. Res.* **2000**, *325*, 30-45.
- ²⁹⁵ Sliedregt, L. A. J. M.; van Rossenberg, S. M. W.; Autar, R.; Valentijn, A. R. P. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Piperi, C.; van der Merwe, P. A.; Kuiper, J.; von Berkel, T. J. C.; Biessen, E. A. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 85-97.
- ²⁹⁶ Rota, P.; Allevi, P.; Colombo, R.; Costa, M. L.; Anastasia, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1850-1853.
- ²⁹⁷ Hendel, J. L.; Cheng, A.; Auzanneau, F.-I. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2914-2923.
- ²⁹⁸ Defaye, J.; Gadelle, A.; Wong, C. C. *Carbohydr. Res.* **1981**, *94*, 131-141.
- ²⁹⁹ Horton, D.; Lvezow, A. E. *Carbohydr. Res.* **1968**, *7*, 101-105.
- ³⁰⁰ Sato, K. I.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2116-2121.
- ³⁰¹ Ishikawa, T.; Shimizu, Y.; Kudoh, T.; Saito, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3879-3882.
- ³⁰² Heidlas, J. E.; Lees, W. J.; Pale, P.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 146-151.
- ³⁰³ Dullenkopf, W.; Castro-Palomino, J. C.; Manzoni, L.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 135-147.
- ³⁰⁴ Koto, S.; Morishima, N.; Yoshida, T.; Uchino, M.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1171-1175.
- ³⁰⁵ (a) Ogawa, T.; Kaburagi, T. *Carbohydr. Res.* **1982**, *103*, 53-64. (b) Lam, S. N.; Gervay-Hague, J.; *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 21-23.
- ³⁰⁶ Mbongo, A.; Fréchou, C.; Beaupère, D.; Uzan, R.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 361-370.
- ³⁰⁷ Harrison, R.; Fletcher, H. G. Jr. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2317-2321.
- ³⁰⁸ Krimen, L. I.; Savage, J.; Yates, P. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 8.
- ³⁰⁹ (a) Greig, G.G.; Leaback, D. H.; Walker, P. G. *J. Chem. Soc.* **1961**, 879-883. (b) López, O.; Maza, S.; Ulgar, V.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2556-2566.
- ³¹⁰ Greig, I. R.; Macauley, M. S.; Williams, I. H.; Vocadlo, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13415-13422.
- ³¹¹ Suihko, M.; Ahlgrén, M.; Aulaskari, P.; Rouvinen, J. *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 337-341.



Résumé : SYMBIOSE MYCORHIZIENNE : DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES MÉTHODES POUR LA SYNTHÈSE DE GLYCOCONJUGUÉS BIOACTIFS.

Les symbioses bactérie-légumineuse (nodulation) et champignon-plante (mycorhization) présentent un intérêt agrobiologique et écologique majeur ; elles permettent aux plantes de croître naturellement sur un sol aride et peu fertile. Il a été démontré très récemment que les signaux impliqués dans la mise en place de la symbiose endomycorhizienne à arbuscule (facteurs "Myc") sont très proches de ceux de la nodulation. Il s'agit de molécules appartenant à la famille des lipo-chitooligosaccharides. Afin de réaliser la synthèse de ces molécules, deux nouvelles méthodologies ont été développées. L'ouverture oxydante d'acétals de 4,6-*O*-benzylidène de plusieurs glycopyranosides (en série *gluco*, *galacto* et *manno*) par le diméthylidioxirane (DMDO) a été étudiée. Le contrôle de la régiosélectivité a été effectué grâce au groupement protecteur introduit sur la fonction alcool de la position 3. La formation directe de β -glycosides de la *N*-acétyl-D-glucosamine par catalyse au triflate de fer (III) a été étudiée. La réaction a été menée sous irradiation micro-ondes ou en flux continu (système minifluidique Vapourtec®). Une nouvelle stratégie pour la synthèse du facteur [Myc-IV (C16:0, S)] a ensuite été établie. Nous avons utilisé un réactif peu toxique et non odorant pour introduire le motif thio nécessaire à la formation de deux liaisons glycosidiques. Le disaccharide précurseur de l'unité réductrice a été obtenu grâce à la première méthodologie développée au cours de cette thèse.

Mots clés : *symbiose mycorhizienne, glycoconjugués bioactifs, acétals de 4,6-O-benzylidène, diméthylidioxirane, régiosélectivité, N-acétyl-D-glucosamine, triflate de fer (III), facteur Myc, thiol non odorant, lipo-chitooligosaccharide.*

Résumé : MYCORRHIZAL SYMBIOSIS: DEVELOPMENT OF NEW METHODS FOR SYNTHESIS OF BIOACTIVE GLYCOCONJUGATES.

Arbuscular mycorrhiza (AM) is a root endosymbiosis between plants and fungi. It has an agrobiological interest and a crucial ecological importance because it allows plants to grow on aride and infertile soil. Recently, the structure of the symbiotic signal "Myc factor" was identified as a mixture of lipochitooligosaccharides (LCOs). In order to propose a new synthesis of LCOs, we developed two green methodologies in glycochemistry. We performed the oxidative cleavage of 4,6-*O*-benzylidene acetals of various glycopyranosides (*gluco*, *manno* and *galacto* series) with dimethylidioxirane (DMDO) and its regioselective control with a suitable protecting group at position 3. We investigated the formation of β -glycoside of *N*-acetyl-D-glucosamine using catalytic iron (III) triflate. The reaction can be performed using microwave irradiation or, for scale-up synthesis, flow chemistry using Vapourtec® minifluidic system. We establish a new strategy for the total synthesis of the most abundant Myc factor [Myc-IV (C16:0, S)]. We used odorless and few toxic MbpSH reagent to introduce the activated thio residue involved in two glycosylation reactions. The disaccharide acceptor precursor of the reducing end was obtained after oxidative cleavage of the 4,6-*O*-benzylidene moiety by DMDO.

Keywords : *mycorrhizal symbiosis, bioactive glycoconjugates, 4,6-O-benzylidene acetal, dimethylidioxirane, regioselectivity, N-acetyl-D-glucosamine, iron (III) triflate, Myc factor, odorless thiol, lipochitooligosaccharide.*