HAL
open science

Etude comparative de la réactivité des β-lactones et β-thiolactones. Synthèse stéréosélective d'α-C- et S-glycosides à partir de dérivés de l'acide N-acétylneuraminique

Amandine Noël

To cite this version:

Amandine Noël. Etude comparative de la réactivité des β-lactones et β-thiolactones. Synthèse stéréosélective d'α-C- et S-glycosides à partir de dérivés de l'acide N-acétylneuraminique. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA112274 . tel-00912334

HAL Id: tel-00912334

https://theses.hal.science/tel-00912334v1

Submitted on 2 Dec 2013

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.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

UFR SCIENTIFIQUE D'ORSAY

ED470

DISCIPLINE CHIMIE ORGANIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue le 13 Novembre 2012 devant la Commission d'examen

par

Amandine NOEL

ÉTUDE COMPARATIVE DE LA RÉACTIVITÉ DES β-LACTONES ET β-THIOLACTONES

SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE D'α-*C*- ET *S*-GLYCOSIDES À PARTIR DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE *N*-ACÉTYLNEURAMINIQUE

M. le Professeur	David AITKEN	Président
M. le Docteur	Peter DALKO	Rapporteur
M. le Docteur	Jean-Pierre PRALY	Rapporteur
M. le Professeur	Patrick ROLLIN	Examinateur
M. le Docteur	Bernard DELPECH	Directeur de thèse
M. le Professeur	David CRICH	Directeur de thèse

Remerciements

Je souhaiterais, dans un premier temps, remercier les Professeurs David Crich et Max Malacria pour m'avoir accueillie à l'Institut de Chimie des Substances naturelles et m'avoir permis d'y effectuer ce travail de thèse.

Je tiens également à remercier les Professeurs David Aitken, de l'Université de Paris XI, Patrick Rollin de l'Université d'Orléans ainsi que les Docteurs Peter Dalko, de l'Université Paris V et Jean-Pierre Praly de CPE-Lyon pour avoir accepté de juger mon travail.

Mes remerciements vont aussi au Professeur David Crich en tant que directeur de thèse pour m'avoir encadré scientifiquement, aussi bien depuis la France que depuis les Etats-Unis, pour avoir continué à me faire confiance dans mes grands moments de doutes et avoir accepté de me donner des sujets d'étude aussi variés qu'intéressants.

Un grand merci du fond du cœur à l'équipe Marazano (Cécile, Isabelle, Sabrina, Bernard Delpech et Michel Bénéchi) qui m'a accueillie et adoptée, qui a su me redonner confiance et me soutenir. Plus particulièrement, je suis très reconnaissante à Bernard Delpech pour avoir accepté de devenir notre directeur de thèse après le départ de David Crich, et surtout pour avoir toujours été présent, prêt à partager ses connaissances scientifiques et disponible pour élucider les mystères de la chimie. Un grand merci pour ton écoute et les nombreuses discussions que nous avons pu avoir. Je souhaiterais aussi exprimer ma reconnaissance à Michel Bénéchi pour son aide précieuse au laboratoire, aussi bien théorique qu'expérimentale, sa très grande gentillesse et son écoute, pour m'avoir appris à prendre le temps, à aller moins vite et aussi pour les pauses goûter/discussions, toujours très enrichissantes. Enfin, Cécile, une «co-paillasse» toujours souriante, une confidente, une amie sur qui on peut compter et avec qui, j'espère encore partager de bons moments à travers nos petits voyages.

Une attention à l'adresse de l'équipe Crich et plus particulièrement d'Angélique et Anne-Laure avec qui j'ai beaucoup discuté, qui ont toujours été présentes aussi bien pour écouter que pour raconter les dernières nouvelles. Merci pour votre bonne humeur et vos sourires, vos encouragements et vos confidences, votre présence m'a été d'une aide précieuse. Merci aussi à Xavier, Sébastien et Kanamé pour les discussions scientifiques. Un petit clin d'œil à David et Gaëlle pour leur bonne humeur et leur avenance, ainsi qu'à Fabien pour le partage de son expérience. Enfin merci à tous ceux qui ont partagé nos repas le midi (Karim, Ian, Min, Jennifer, Iban, Caroline, Lei, l'équipe Marinetti).

Un petit mot pour Laurence Stephen qui nous a résolus de nombreux soucis et nous a évité bien des tracas. Merci aussi pour sa gentillesse et les petites discussions qu'on pouvait avoir dans son bureau, avant ou après les entretiens scientifiques.

Merci aussi aux services communs et plus particulièrement à Jean-François Gallard et Karim Hammad pour la RMN ainsi qu'à Nicolas Elie et Olinda Gimello au service de masse pour leurs conseils techniques et les connaissances qu'ils ont pu me transmettre au cours de ces trois années. Je tiens aussi à remercier le service informatique, toujours prêt à nous aider patiemment en cas de problème.

Des remerciements aux membres du CEI (Mélanie Bourjeot, Mélanie Bellanger, Hélène, Simon et Jérémy, avec Médhi et Nicolas en «ghost-members») pour l'organisation des évènements et les repas CEI qui nous permettaient de sortir la tête de nos projets et de discuter d'autres choses. Merci Hélène pour avoir fait perdurer les repas CEI jusqu'à la toute fin et pour ta présence discrète et rassurante. Une petite pensée pour Anne avec qui j'ai beaucoup échangé durant ma première année de thèse.

De façon plus générale, je remercie toutes les personnes de l'institut que j'ai croisé tout au long de mon passage à l'ICSN, avec qui nous avons échangé quelques mots ou juste un sourire…

Un grand merci rempli d'affection pour le groupe d'amis (Sim, Cath, Nico, Digi et Elo) avec qui j'ai partagé des après-jeux, des sorties resto, ciné ou autres, des week-ends au ski ou ailleurs, des discussions scientifiques et plus personnelles. Nous avons appris à se connaitre au cours de ces trois années et j'espère que ce n'est que le début d'une grande histoire ! Merci pour tout !

Un «Coucou !» aussi à Mélanie, Aude et Lolo qui se sont montrées très présentes, bien que discrètes et sur qui je sais que je peux compter.

Enfin, un merci du fond du cœur à mes parents qui m'ont permis de faire ces études, qui m'ont soutenue dans mes choix, même s'ils ne comprenaient pas toujours mon entêtement, qui ont supporté mes baisses de moral et mon mauvais caractère. Merci aussi à Charles pour ses conseils et sa présence rassurante quand il y a beaucoup de choses à gérer. Un clin d'œil aussi à mes grand-parents qui à travers les petits appels téléphoniques, on été présents tout au long de ma thèse.

«La liberté, c'est la possibilité d'être et non l'obligation d'être»

Magritte

Sommaire

ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES **9**

INTRODUCTION GÉNÉRALE **13**

PARTIE 1 : SYNTHÈSE ET ÉTUDE COMPARATIVE DES β-LACTONES ET β-THIOLACTONES **17**

CHAPITRE 1 : CARACTÉRISTIQUES ET SYNTHÈSES DES β-LACTONES ET β-THIOLACTONES **25**

I. CARACTÉRISTIQUES SPECTROSCOPIQUES ET GÉOMETRIQUES 25
II. SYNTHÈSE DE β-LACTONES 28
III. SYNTHÈSE DE β-THIOLACTONES 30
A. Cycloaddition [2+2] *31*
1. Thermique 31
2. Photochimique 32
B. Thiolactonisation des β-mercaptoacides *33*
C. Substitution nucléophile intramoléculaire utilisant un chlorure d'acyle β-halogéné et du sulfure d'hydrogène ou un sulfure métallique *35*

CHAPITRE 2 : ÉTUDE CINÉTIQUE DE LA FORMATION D'ALCÈNES PAR EXTRUSION THERMIQUE DE CO_2 OU COS À PARTIR DE β-LACTONES ET β-THIOLACTONES **39**

I. ÉTAT DE L'ART 39
A. Décarboxylation des β-lactones *39*
B. Formation d'alcènes par extrusion de COS à partir de β-thiolactones *43*
II. OBJECTIF DU PROJET D'ÉTUDE COMPARATIVE D'EXTRUSION DE COS ET CO_2 A PARTIR DE β-(THIO)LACTONES 46
III. SYNTHÈSE DES β-LACTONES ET β-THIOLACTONES 46
A. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones monosubstituées *46*
B. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones disubstituées *48*
C. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones trisubstituées *52*
1. Composés 3,3,4-trisubstitués 52
2. Composés 3,4,4-trisubstitués 54
D. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones tétrasubstituées *59*
E. Résumé *60*
IV. ÉTUDE DE LA DÉCARBOXYLATION OU DE L'EXTRUSION DE COS 61
A. Mise au point de la méthode utilisée *61*
B. Conditions et résultats de l'étude dans les différents solvants *64*
1. Dans le FC-70 65
2. Dans le liquide ionique BMIM PF_6 66
C. Étude de la température de décarboxylation des β-thiolactones di- et 3,3,4-trisubstituées *67*
D. Influence de la concentration sur la vitesse de décarboxylation *68*
E. Interprétation des résultats obtenus *68*
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 71

CHAPITRE 3 : ÉTUDE CINÉTIQUE DE L'OUVERTURE DE β-LACTONES ET β-THIOLACTONES PAR LES NUCLÉOPHILES **75**

I. INTRODUCTION 75
II. RÉACTIVITÉ DE β-LACTONES ET β-THIOLACTONES VIS-À-VIS DES NUCLÉOPHILES 76
A. Les amines comme nucléophiles *76*
B. Les thiols comme nucléophiles *77*
C. Les alcools ou alcoolates comme nucléophiles *78*
III. OUVERTURE DE LA 3-BENZYLOXÉTAN-2-ONE ET DE LA 3-BENZYLTHIÉTAN-2-ONE 79
A. Synthèse des composés *79*

1. Synthèse de la β-lactone 79
2. Synthèse de la β-thiolactone 81
B. Ouverture par différents nucléophiles 81
1. Détermination des conditions de suivi cinétique 81
a. Ouverture par le méthanol 82
b. Ouverture par l'isobutylamine 83
c. Ouverture par le *n*-butanethiol 84
d. Choix de l'étalon interne et des conditions de réaction pour le suivi cinétique 84
2. Résultats et discussion 85
C. Conclusions et perspectives 86
IV. ATTAQUE NUCLÉOPHILE SUR DES β-LACTONE ET β-THIOLACTONE DISUBSTITUÉES EN C4 86
A. Synthèse de ces composés 86
1. Synthèse de la β-thiolactone 86
2. Synthèse de la β-lactone 87
3. Conclusion 88
B. Ouverture par différents nucléophiles 88
1. Ouverture par l'isobutylamine 88
2. Essai d'ouverture par le n-butanethiol 89
C. Conclusion 90
V. CONCLUSION 90

CHAPITRE 4 : ÉTUDE CINÉTIQUE ET THERMODYNAMIQUE DE LA FORMATION DE β-LACTONES ET β-THIOLACTONES PAR RÉACTIONS COMPÉTITIVES INTRAMOLÉCULAIRES 93

I. ÉTUDE CINÉTIQUE DE LA FORMATION DES β-LACTONES ET β-THIOLACTONES 93
A. Voies d'accès aux composés cibles 93
1. Synthèse de **I-131** 93
2. Synthèse de **I-133** 94
3. Synthèse de **I-134** 95
B. Compétition pour la formation de la β-lactone versus la β-thiolactone 95
1. Cas de **I-133** 95
2. Essais avec les acides 2-benzyl-3-hydroxypropanoïque et 2-benzyl-3-mercaptopropanoïque 101
C. Conclusions et perspectives 102
II. ÉTUDE THERMODYNAMIQUE DE LA FORMATION DES β-LACTONES ET β-THIOLACTONES 102
A. Etude de la possibilité d'obtenir la 3-mercaptométhyl-β-lactone à partir de la 3-hydroxyméthyl-β-thiolactone 102
B. Etude de la possibilité d'obtenir la 3-hydroxyméthyl-β-thiolactone à partir de la 3-mercaptométhyl-β-lactone 104
C. Conclusions 105
III. CONCLUSION 105

PARTIE 2 : SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE *N*-ACÉTYLNEURAMINIQUE, *C*- ET *S*-GLYCOSYLATIONS 109

CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS α-*O*-SIALYLES 117

I. α-SIALYLATION AVEC PARTICIPATION DU GROUPEMENT TEMPORAIRE EN C3 AU DÉPART D'UN GLYCAL 117
II. α-SIALYLATION AVEC PARTICIPATION DU GROUPEMENT EN C1 119
III. α-SIALYLATION DIRECTE 120
A. Les dérivés 2-halogéno 120
B. Les dérivés 2-thio 120
C. Les dérivés 2-dialkylphosphites 122
D. Les dérivés 2-dialkylphosphates 123
IV. INFLUENCE DES GROUPEMENTS EN C5 LORS DE LA SIALYLATION DIRECTE AVEC UN DÉRIVÉ 2-MERCAPTO 123
V. INFLUENCE DE L'ACÉTONITRILE COMME CO-SOLVANT 126
VI. CONCLUSION 128

CHAPITRE 2 : *C*-GLYCOSYLATIONS DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE *N*-ACÉTYLNEURAMINIQUE 133

I. METHODES DÉCRITES PRÉCÉDEMMENT 133
A. Activation acide 133
B. Activation radicalaire 134
C. Activation anionique 134
D. Réarrangement d'Ireland-Claisen 137
II. ÉTUDE DE LA SÉLECTIVITÉ DES *C*-GLYCOSYLATIONS ÉLECTROPHILES 138
A. Synthèse des donneurs et mise au point des conditions de C-*glycosylation 138*
1. Donneur β possédant le groupement thioadamantyle 139
2. Donneurs possédant un groupement dialkylphosphate 140
a. Synthèse du donneur β 140
b. Synthèse du donneur α 141
3. Mise au point des conditions 142
B. C-*Glycosylations et déprotections 143*
1. Résultats obtenus 143
2. Interprétation 145
3. Conclusion sur les *C*-glycosylations 148

CHAPITRE 3 : *S*-GLYCOSYLATIONS DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE *N*-ACÉTYLNEURAMINIQUE 153

I. ÉTAT DE L'ART 154
A. Formation de S-*sialosides par sialylation 155*
B. Formation de S-*sialosides par alkylation d'un thiolate en position anomérique 155*
C. Le problème de l'élimination 156
II. ÉTUDE DE LA SÉLECTIVITÉ DES *S*-GLYCOSYLATIONS ÉLECTROPHILES 157
A. Synthèse des accepteurs et mise au point des conditions de S-*glycosylation 157*
1. Synthèse des accepteurs 157
a. Portant le sulfhydryle en C3 158
b. Portant le sulfhydryle en C4 159
c. Portant le sulfhydryle en C6 160
2. Mise au point des conditions 160
B. S-*Glycosylations et déprotections 164*
1. Résultats obtenus 164
2. Interprétation des résultats 165
3. Conclusion sur les *S*-glycosylations 166

CONCLUSION GÉNÉRALE 169

PARTIE EXPÉRIMENTALE 173

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 321

ANNEXE 333

RÉSUMÉ 339

ABSTRACT 339

Abréviations et symboles

Ac	Acétyle
AIBN	Azobiisobutyronitrile
APCI	Ionisation Chimique à Pression Atmosphérique
APTS	Acide *para*-toluènesulfonique
Ar	Aryle
ax	Axial
BEMP	2-*tert*-Butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,2,3-diazaphosphorine
BMIM PF_6	Hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium
Bn	Benzyle
Boc	*tert*-Butyloxycarbonyle
BOM	Benzyloxyméthyle
BOP	Hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium
BOPCl	Chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinyle
Bz	Benzoyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	Carbonyldiimidazole
CIP	Paire d'ions en contact
CSA	Acide camphosulfonique
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
DCC	*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIC	*N,N'*-Di*iso*propylcarbodiimide
DIPEA	Di*iso*propyléthylamine
DL_{50}	Dose létale pour 50% de la population animale concernée
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMTST	Triflate de méthylthiodiméthylsulfonium
DTBP	3,3'-Dithiobispropionimidate de diméthyle
E^+	Électrophile
EDCI	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide
EI	Étalon interne
éq	Équation

éq.	Équatorial
équiv.	Équivalent
ESI	Ionisation par électrospray
FC-70	Fluorinert 70
GABA	Acide γ-aminobutyrique
GCMS	Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GlcNAc	*N*-Acétyl-D-glucosamine
GP	Groupement protecteur
HMDS	Hexaméthyldisilazane
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Pression
IR	Infrarouge
KDN	Acide cétodéoxynonulosonique
LCMS	Chromatographie Liquide-Spectrométrie de Masse
LDA	Di*iso*propylamidure de lithium
sLe^X	Tétrasaccharide de sialyle de $Lewis^x$
LICA	*N*-(Cyclohexyl)isopropylamidure de lithium
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
ManNAc	*N*-Acétylmannosamine
MP	Méthoxyphényle
Ms	Méthanesulfonyle
MS	Spectrométrie de masse
MTBE	Éther de *tert*-butyle et de méthyle
NBS	*N*-Bromosuccinimide
Neu5Ac	Acide *N*-acétylneuraminique
Neu5Gc	Acide *N*-glycolylneuraminique
NIS	*N*-Iodosuccinimide
NOE	Effet nucléaire Overhauser
NOESY	Spectroscopie par effet nucléaire Overhauser
NPCC	Chloroformiate de *p*-nitrophényle
Nu	Nucléophile
P_4-*t*Bu	1-*tert*-Butyl-4,4,4-tris(diméthylamino)-2,2-bis[tris(diméthylamino)-phosphoranylidènamino]-2λ^5,4λ^5-caténadi(phosphazène)
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
Réfs	Références
Rdt	Rendement

RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
SBox	*S*-Benzoxazolyle
SFC	Chromatographie supercritique
S_N	Substitution nucléophile
SSIP	Paire d'ions séparés par le solvant
STaz	*S*-Thiazolyle
T	Température
TA	Température Ambiante
TAL	Tandem Aldol Lactonisation
TBA	Tétrabutylammonium
TBDPS	*Tert*-Butyldiphénylsilyle
TE	Triméthylsilyléthyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMAL	Tandem Mukaiyama Aldol Lactonisation
TMEDA	*N,N,N',N'*-Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TOF	Temps de vol
TR	Temps de rétention
UV	Ultraviolet
Troc	2,2,2-trichloréthoxycarbonyle
TrocSu	Carbonate de 2,2,2-trichloroéthyle et de *N*-hydroxysuccinimidyle

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'évolution génétique des agents pathogènes, liée aux mutations au cours du temps, rend ces derniers résistants aux antibiotiques présents sur le marché. Pendant longtemps, pour se soigner et pour d'autres usages, les hommes n'ont disposé que des produits d'origine naturelle, notamment végétale. Ils s'en sont ensuite inspirés pour synthétiser de nouvelles molécules, analogues des produits naturels. Afin de limiter les effets secondaires de ces médicaments, la sélectivité doit être perpétuellement améliorée. La recherche de nouveaux principes actifs reste donc un sujet d'intérêt.

Au sein de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, un effort est fait pour comprendre et mimer la Nature à travers différents axes de recherche. L'histoire de cet Institut montre son implication dans le développement de nouvelles molécules biologiquement actives telles que le Taxotère®, analogue d'un composé naturel, utilisé en chimiothérapie. Ce manuscrit vise à participer à cet effort dans la recherche de stratégies de synthèse de nouvelles molécules biologiquement actives.

Dans une première partie, nous nous intéresserons à la comparaison des β-thiolactones et β-lactones, ces dernières étant présentes dans de nombreux composés naturels biologiquement actifs. Les thiétan-2-ones ont été envisagées comme substitut des oxétan-2-ones ; il semble donc important de connaître les similitudes et différences entre ces deux familles de composés, aussi bien d'un point de vue structural que réactionnel. Ayant cet objectif en tête, nous avons étudié cinétiquement leur comportement thermique et leur réactivité vis-à-vis de différents nucléophiles et nous avons comparé leur formation par réactions compétitives intramoléculaires.

Dans une deuxième partie, toujours en relation avec la compréhension de phénomènes biologiquement importants, nous verrons les méthodes de *C*- et *S*-glycosylations de dérivés de l'acide *N*-acétylneuraminique, mises au point au cours de ces travaux. Ces dernières donnent accès à des composés constituant des mimes des *O*-sialosides, plus résistants à l'hydrolyse enzymatique, permettant de mieux comprendre les interactions carbohydrate-lectine et pouvant être utilisés pour la formation de glycomimétiques.

PARTIE 1 : SYNTHÈSE ET ÉTUDE COMPARATIVE DES β-LACTONES ET β-THIOLACTONES

Les β-lactones ont fait l'objet d'une grande attention au cours du temps. Dès 1883, Einhorn[1] isole et purifie la première β-lactone obtenue par cyclisation d'un sel d'acide β-halocarboxylique et, en 1911, Staudinger[2] réalise une cycloaddition [2+2] entre un cétène et une cétone. La β-propiolactone a été préparée pour la première fois en 1916 par Johanson par traitement d'une solution aqueuse de β-iodopropionate de sodium avec du nitrate d'argent.[3] Ces cycles à quatre atomes sont présents dans de nombreux composés naturels ayant une activité biologique et pouvant être divisés en trois catégories : les β-lactones comme polycétides, les α-amino-β-lactones et les β-lactones terpénoïdes.[4] Bon nombre de β-lactones, d'origine végétale ou marine, ont été isolées, seuls quelques exemples étant donnés ci-dessous.

La lipstatine (Figure 1), est un exemple de la première classe citée ci-dessus. Elle a été isolée de *Streptomyces toxytricini* en 1987 par des chercheurs de chez Roche et montre une inhibition des lipases pancréatiques.[5] La tétrahydrolipstatine (Orlistat) (Figure 1) a ensuite été synthétisée par hydrogénation catalytique de la lipstatine et est actuellement utilisée comme traitement contre l'obésité.[6] Elle limite l'absorption intestinale des graisses en acylant le site actif de nombreuses lipases dont la fonction naturelle est d'hydrolyser les triglycérides.[7] L'Orlistat, et certains de ses analogues, ont révélé une activité inhibitrice dans le domaine des thioestérases des synthases d'acides gras. Ces dernières sont liées à un procédé enzymatique essentiel, impliqué dans la croissance et la survie des cellules tumorales. Par conséquant, l'Orlistat et ses analogues pourraient servir de point de départ dans la recherche d'antitumoraux.[8] De nombreuses stratégies de synthèse de ce composé ont été développées dès 1987.[4a,9] Des analogues, plus efficaces *in vitro* pour l'inhibition de *M. tuberculosis* et des cellules de la lipase Rv3802, ont récemment été obtenus.[10]

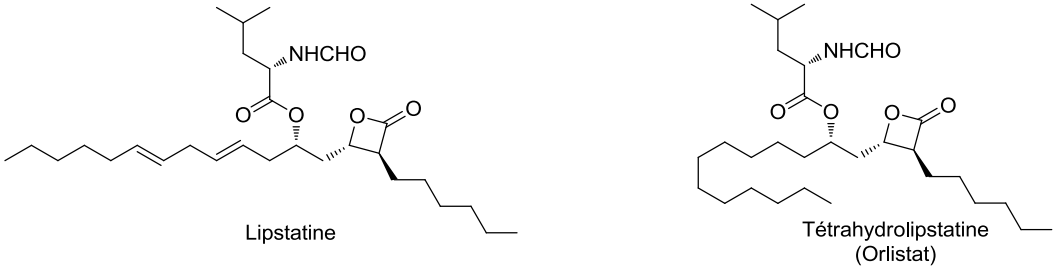
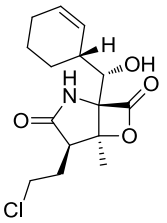


Figure 1 : Lipstatine (β-lactone naturelle) et tétrahydrolipstatine.

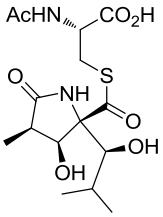
Un des exemples d'α-amino-β-lactones naturelles (majoritairement découvertes dans les vingt dernières années) est le salinosporamide A (Figure 2), d'origine marine, isolée par Fenical, à partir de *Salinospora tropica.*[11] Ce composé est un inhibiteur du protéasome au niveau nanomolaire avec une activité inhibitrice d'une durée supérieure à 24 h et est au stade clinique comme traitement contre

[1] Einhorn, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2208.
[2] Staudinger, H.; et al. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1911**, *380*, 243.
[3] Johanson, H. *Chem. Abstr.* **1917**, *11*, 2576 (*Chem. Zentr.* **1916**, *87*, II, 557).
[4] [(a)] Lowe, C.; et al. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 305 ; [(b)] Kluge, A. F.; et al. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 421.
[5] Weibel, E. K.; et al. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1081.
[6] Chaput, J. P.; et al. *Minirev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 3.
[7] Hadváry, P.; et al. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 2021.
[8] Crellin, P. K.; et al. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 30050.
[9] Barbier, P.; et al. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 196.
[10] West, N. P.; et al. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5166.
[11] Feling, R. H.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355.

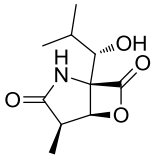
le cancer.[12] Plusieurs synthèses énantiosélectives ont été mises au point, la première en 2004 par Corey[13] et la plus récente en 2011 par Fukuyama.[14] La lactacystine (Figure 2), qui n'est pas une β-lactone, mais un précurseur de ce type de composé, isolée et caractérisée par Omura à partir de l'espèce *Streptomyces* terrestre,[15] inhibe spécifiquement l'activité protéolytique de la sous-unité 20S du protéasome, sans inhiber l'activité des autres protéases de la cellule.[16] Cependant, ce composé possède un thioester suffisamment réactif pour générer la β-lactone, connue sous le nom d'omuralide (Figure 2), qui serait l'espèce active par acylation du *N*-terminal de la sous-unité thréonine.[17] Les différentes stratégies de synthèse concernant ces composés ont été résumées dans la revue de Corey,[18] la plus récente étant développée par Silverman en 2011.[19]



Salinosporamide A



Lactacystine



Omuralide

Figure 2 : β-lactones naturelles et précurseur.

Enfin, dans la famille des β-lactones terpénoïdes, le composé le plus étudié est l'anisatine (Figure 3), première β-lactone isolée en 1952[20] à partir de l'anis étoilé du Japon *Illicium anisatum ;* elle a été caractérisée en 1965[21] et sa configuration absolue n'a pu être déterminée qu'après la synthèse totale de Niwa.[22] Il s'agit du poison le plus puissant d'origine végétale (DL_{50} 1 mg/kg, souris). Ce composé inhibe les transmissions synaptiques gérées par l'acide γ-aminobutyrique (GABA). La liaison du GABA à un récepteur post-synaptique entraîne la libération d'ions chlorure à travers le canal d'ions. L'anisatine génère un antagoniste non compétitif du GABA en se liant à un récepteur spécifique distinct, causant la restriction de ce canal d'ions. Le dysfonctionnement des synapses GABA peut être impliqué dans des maladies telles que l'épilepsie.[23] En 2011, deux diterpènes, rubesanolides A et B, ont été isolés d'*Isodon rubescens*, possédant, en plus de la β-lactone, une structure originale de par l'enchaînement de trois cycles de conformation chaise, bateau et demi-chaise (Figure 3).[24]

[12] Manam, R. R.; et al. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6711.
[13] Reddy, L. R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230.
[14] Satoh, N.; et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3028.
[15] [(a)] Omura, S.; et al. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113 ; [(b)] Omura, S.; et al. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 117.
[16] Fenteany, G.; et al. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 8545.
[17] [(a)] Corey, E. J.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6977 ; [(b)] Dick, L. R.; et al. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 7273 ; [(c)] Fenteany, G.; et al. *Science* **1995**, *268*, 726.
[18] Corey, E. J.; et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1.
[19] Gu, W.; et al. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8287.
[20] Lane, J. F.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3211.
[21] Yamada, K.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4797.
[22] Niwa, H.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9001.
[23] Kudo, Y.; et al. *Neurosci. Lett.* **1981**, *25*, 83.
[24] Zou, J.; et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1406.

Figure 3 : β-lactones naturelles.

Pour résumer, les β-lactones, de par leur réactivité comme agents acylants ou alkylants, sont des inhibiteurs potentiels des lipases pancréatiques et gastriques, des thioestérases présentes dans la synthèse d'acides gras (antitumoraux potentiels), du protéasome 20S (anticancéreux et antimalarique) ainsi que d'une variété de protéases à cystéine[25] (agents antibactériens[26]). A cause de leur grande réactivité (développée dans la suite du manuscrit), ces composés ont un temps de demi-vie court en milieu aqueux ou dans des conditions physiologiques. Par exemple, l'omuralide et le salinosporamide A ont un temps de demi-vie estimé à 5-10 min dans du sérum ou une solution à pH 7. Ceci a incité Hogan et Corey[27] à synthétiser un analogue du salinosporamide A (Figure 4) en remplaçant la β-lactone par un β-lactame. Ce composé est plus stable en milieu physiologique que le salinosporamide A mais présente une inhibition du protéasome considérablement plus faible. D'autres β-lactames ont été synthétisés, révélant, entre autre, une bonne inhibition des protéases à cystéine,[28] à peptidase[29] ainsi qu'une activité antivirale.[30] Deux équipes ont préparé des analogues de la tétrahydrolipstatine : Romo[31] montre que le composé **I-001** (Figure 4) présente une activité inhibitrice dans le domaine des thioestérases des synthases d'acides gras de l'ordre du micromolaire, tandis que Crich[32] obtient une meilleure cytotoxicité, comparée à celle de la tétrahydrolipstatine, avec **I-002** (Figure 4) contre quatre lignées cellulaires humaines cancéreuses, et sans activité inhibitrice significative des lipases.

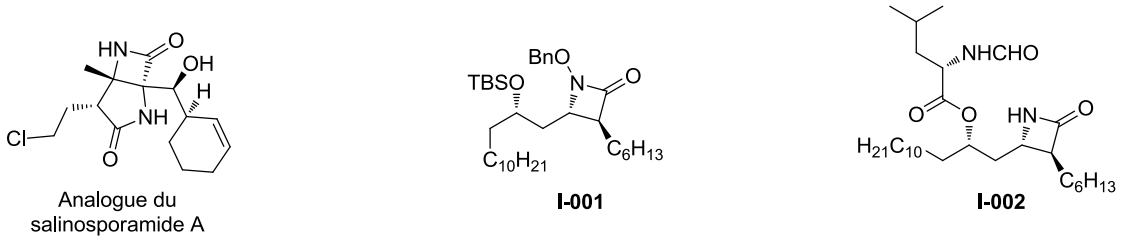


Figure 4 : analogues β-lactames de composés biologiquement actifs.

Devant les contraintes imposées par ces deux familles de composés, notre équipe s'est tournée vers l'étude de la chimie des β-thiolactones. Bien qu'il n'existe pas de β-thiolactones naturelles, ces composés ont été utilisés comme précurseurs de molécules biologiquement actives, notamment

[25] (a) Powers, J. C.; et al. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4639 ; (b) Lall, M. S.; et al. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 803.
[26] (a) Böttcher, T.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14400 ; (b) Böttcher, T.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4600.
[27] Hogan, P. C.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15386.
[28] (a) Zhou, N. E.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3413 ; (b) Zhou, N. E.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 139 ; (c) Zhou, N. E.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3417.
[29] Josephine, H. R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8122.
[30] Yoakim, C.; et al. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2882.
[31] Zhang, W.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2491.
[32] Aubry, S.; et al. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2629.

d'antibiotiques[33] et, plus récemment, de composés libérant des radicaux nitroxyle[34] («*S*-nitroso 3-mercaptopropionamide-based nitric oxide carriers»). Cependant, peu de recherche ont été faites dans ce domaine ; les thiétan-2-ones **I-003**[35] et **I-004**[32] ont été synthétisées comme analogues soufrés respectivement de la prostaglandine PGA_2 et de la tétrahydrolipstatine mais possèdent respectivement une activité hypotensive et une inhibition envers les lipases pancréatiques porcines plus faibles que celle des composés de référence (Figure 5). Cependant, des mono-, di-, tri- et tétrapeptides portant une β-thiolactone dérivée de la cystéine ou de l'acide pénicillanique à leur extrémité C-terminal ont été testés pour leur cytotoxicité et leur activité. Plus particulièrement, les di-, tri- et tétrapeptides dérivés de la cystéine et portant plusieurs résidus phénylalanine, tels que **I-005** (Figure 5),[36] présentent une meilleure activité antiproliférative contre les cellules KB que leurs analogues β-lactones et β-lactames. Plusieurs de ces peptides montrent une bonne activité *in vitro* anticystéine-protéases, **I-005** étant le plus actif.

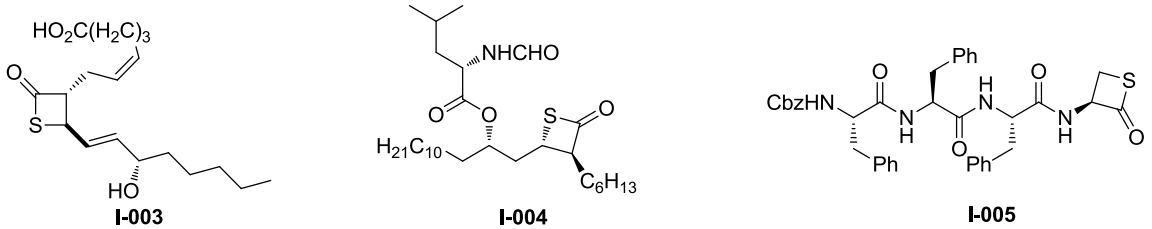


Figure 5 : analogues β-thiolactones de composés biologiquement actifs.

Les β-thiolactones pourraient donc être envisagées comme substituts de β-lactones dans la synthèse de médicaments mais, avant d'approfondir leur activité biologique, il semble raisonnable d'étudier leur réactivité et plus particulièrement leur comportement thermique ainsi que leur ouverture par différents nucléophiles, et ce, en comparaison avec les β-lactones correspondantes.

---

33 (a) Pattenden, G.; et al. *Synlett* **1991**, 717 ; (b) Pattenden, G.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1215 ; (c) Al-Zaidi, S. M. R.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2259 ; (d) Kaura, A. C.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2813 ; (e) Crilley, M. M. L.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1127 ; (f) Cavazza, C. DE Patent 2414623, 1975.

34 (a) Lin, C.-E.; et al. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2276 ; (b) Ramirez, J.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2575 ; (c) Soulère, L.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1347 ; (d) Decker, M.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4995 ; (e) Moynihan, H. A.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 797.

35 Klich, M.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4387.

36 Aubry, S.; et al. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7134.

CHAPITRE 1 : Caractéristiques et synthèses des β-lactones et β-thiolactones

CHAPITRE 1 : CARACTÉRISTIQUES ET SYNTHÈSES DES β-LACTONES ET β-THIOLACTONES

Bien que similaires, ces deux familles de composés présentent de nombreuses différences aussi bien d'un point de vue structural que concernant la réactivité. Dans cette première partie, nous allons nous intéresser aux caractéristiques de ces composés ainsi qu'aux différentes stratégies de synthèses envisagées.

I. Caractéristiques spectroscopiques et géométriques

Les longueurs de liaisons et les angles ont pu être déterminés pour les composés parents β-thiolactone **I-006** (par spectroscopie RX)[37] et β-lactone **I-007** (par diffraction électronique) et sont reportés Figure 6.[38]

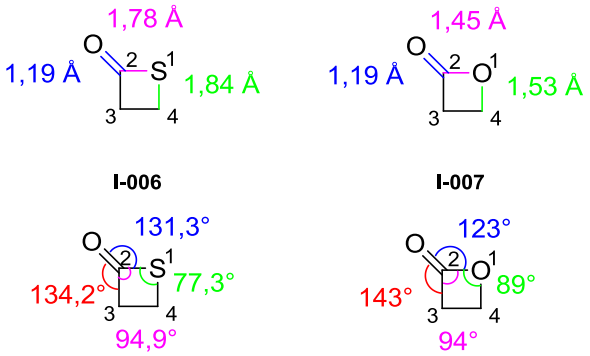
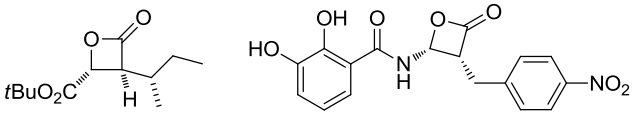


Figure 6 : longueurs de liaison et angles pour la β-propiothiolactone **I-006** et la β-propiolactone **I-007**.

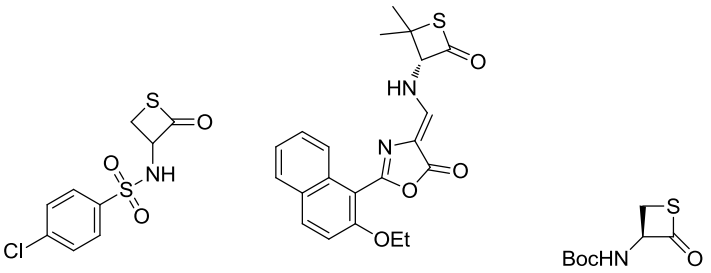
Les structures cristallographiques par diffraction des rayons X, obtenues pour les β-thiolactones[36,37,39] et les β-lactones plus complexes[40] ont permis de déterminer des longueurs de liaison et des angles moyens, notamment en s'appuyant sur la base de données cristallographiques de Cambridge (2011). Ces données, ainsi que des exemples de structures sont indiquées Figure 7.

Ces données révèlent que les β-lactones sont planes,[41] tandis que les β-thiolactones ne le sont pas. En effet, dans le cas de la β-propiothiolactone par exemple, la somme des angles autour de C2 est supérieure à 360 ° donc l'un de ces angles n'est pas dans le plan des deux autres. L'angle C4-X-C2 est d'environ 77° pour ces dernières et de 88° pour les premières. Ceci met en évidence une résonance moins importante pour les β-thiolactones que pour les β-lactones. Cette conformation des β-thiolactones correspond à un compromis entre les contraintes d'angle et de torsion et représente la première grande différence avec les β-lactones.

[37] Dugarte, N. Y.; et al. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 3662.
[38] [(a)] Bregman, J.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1955 ; [(b)] Boone, D. W.; et al. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 1190.
[39] [(a)] Ashline, K. A.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1559 ; [(b)] Milinovic, I.; et al. *Croatia Chem. Acta* **1973**, *45*, 551 ; [(c)] Matijasic, I.; et al. *Croatia Chem. Acta* **1987**, *60*, 285 ; [(d)] Matijasic, I.; et al. *Croatia Chem. Acta* **1984**, *54*, 621.
[40] [(a)] Armstrong, A.; et al. *Chem. Commun.* **2004**, 510 ; [(b)] Tymiak, A. A.; Culveret al. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5491.
[41] Coffey, D.; et al. *J. Mol. Spectrosc.* **1976**, *59*, 28.



Longueur moyenne des liaisons : O1-C2 = 1,364 Å, C2-O = 1,189 Å, O1-C4 = 1,495 Å.
Angles moyens : C4-O1-C2 = 88,5°, O1-C2-C3 = 94,6°, O1-C2-O = 122,5°, O-C2-C3 = 138,9°.



Longueur moyenne des liaisons : S1-C2 = 1,788 Å, C2-O = 1,190 Å, S1-C4 = 1,830 Å.
Angles moyens : C4-S1-C2 = 77,3°, S1-C2-C3 = 94,2°, S1-C2-O = 134,0°, O-C2-C3 = 131,8°.

Figure 7 : exemples de β-lactones et β-thiolactones dont la structure a été déterminée par diffraction des rayons X ainsi que leurs longueurs de liaisons et angles moyens.

Concernant les spectres IR, les β-thiolactones simples[42] présentent une bande d'absorption pour le carbonyle entre 1740 et 1750 cm^{-1} (les thioesters acycliques absorbent à 1690 cm^{-1}) alors que pour les β-lactones,[43] elle se situe entre 1810-1840 cm^{-1} (les esters acycliques absorbent à 1735-1750 cm^{-1}). Cette caractéristique reste un atout majeur pour le suivi de réactions.

Concernant les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de la β-propiothiolactone **I-006**, les protons et carbones en α, ainsi que le carbone du carbonyle, sont déblindés en comparaison de ceux de la β-propiolactone **I-007** (Figure 8). Dans le cas des β-thiolactones, le déplacement chimique en α est d'autant plus élevé que le carbone en α porte des substituants électroattracteurs, rendant le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale π de la C=O et l'orbitale 3p (S) moins efficace et/ou l'interaction à travers l'espace entre l'orbitale occupée du carbone α et l'orbitale vacante du soufre moins évidente. Dans le cas de la β-propiothiolactone avec un ou deux substituants en C3, le carbone du carbonyle passe de 199,0 ppm (avec deux groupements alkyle, **I-008**) à 184,9 ppm (en présence d'un CO_2Me, **I-009**),[44] alors que pour la β-propiolactone, le carbone du carbonyle passe de 154,5 ppm (avec deux groupements alkyle)[45] à 162,5 ppm (en présence d'un CO_2Et) (Figure 8).[46]

[42] [(a)] Drozd, V. N.; et al. *J. Org. Chem. USSR* **1983**, *19*, 946 ; [(b)] Fles, D.; et al. *Croat. Chem. Acta.* **1958**, *30*, 167 ; [(c)] Markgraf, J. H. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2601 ; [(d)] Kuleshova, N. D.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1966**, 1960.
[43] Searles, S. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katrizky, A. R., Rees, C. W., Eds. 1991; Vol. 7, p 363.
[44] Lee, H. B.; et al. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 468.
[45] Woo, E. P.; et al. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3704.
[46] Box, V. G. S.; et al. *Heterocycles* **1991**, *32*, 245.

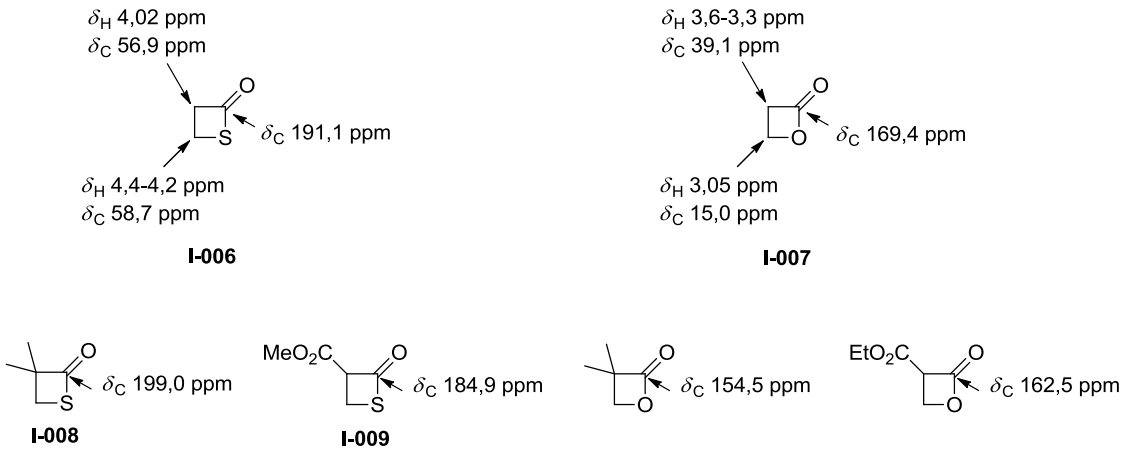


Figure 8 : déplacements chimiques en RMN ^{1}H et ^{13}C.

Concernant les constantes de couplage, les isomères **I-010** et **I-011** présentent des valeurs typiques de $^{3}J_{trans}$ = 4,8 Hz et $^{3}J_{cis}$ = 6,9 Hz (Figure 9).[47] En contrepartie, les β-lactones **I-012** et **I-013** ont des constantes de 5,6 Hz et 5,5 Hz pour les protons *cis* et *trans* (Figure 8), ce qui montre que la différence conformationnelle entre les β-thiolactones et les β-lactones observée en cristallographie est maintenue en solution.[48] Les protons géminés en α du soufre ont une constante de couplage plus élevée ($^{2}J_{AB}$ = 8-9 Hz)[49] que pour les β-lactones ($^{2}J_{AB}$ = 4-6 Hz) ;[50] il en est de même pour celles en α du carbonyle qui sont de $^{2}J_{AB}$ = 17,3 Hz dans le cas de **I-014** alors que pour la β-lactone similaire **I-015**, $^{2}J_{AB}$ = 16,1 Hz.[51] Ceci reflète très probablement le caractère non plan de la β-thiolactone en plus des différences d'électronégativité (Figure 9).

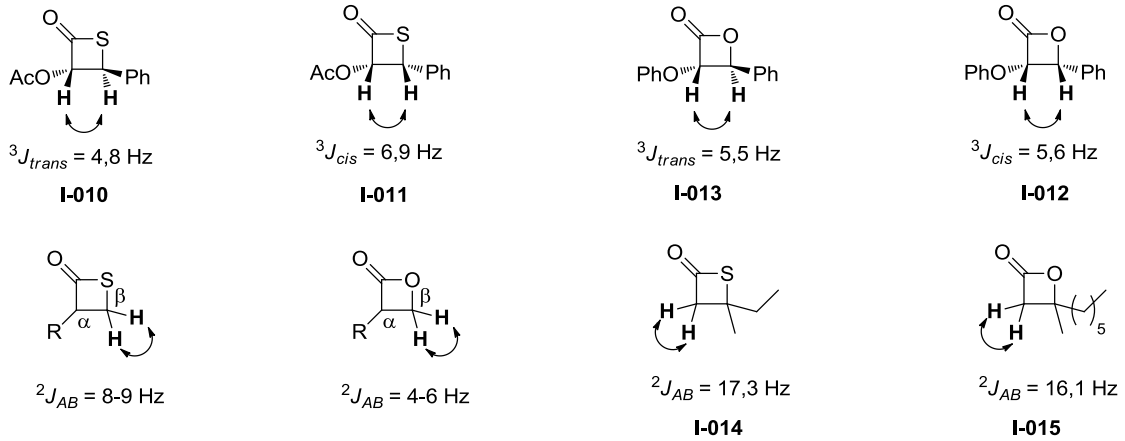


Figure 9 : constantes de couplage typiques en RMN ^{1}H.

Au cours des différentes études réalisées, nous avons mis à profit les caractéristiques spectroscopiques des β-lactones et des β-thiolactones, afin de pouvoir les identifier dans nos bruts réactionnels, ainsi que leurs différences structurales pour formuler des hypothèses de réactivité que

[47] Defoin, A.; et al. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, *68*, 1998.
[48] Calter, M. A.; et al. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1809.
[49] [(a)] Sakamoto, M.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2983 ; [(b)] Tada, M.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4647.
[50] [(a)] Sakai, N.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 71 ; [(b)] Alexandre, F.-R.; et al. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3921.
[51] Doyle, M. P.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8837.

nous avons ensuite essayé de vérifier. Les paragraphes suivants vont permettre d'avoir un aperçu des différentes stratégies de synthèse de ces composés.

II. Synthèse de β-lactones

Dans cette partie, nous n'aborderons pas le cas des β-lactones insaturées ni celui de la résolution cinétique. Le Schéma 1 représente, de façon non exhaustive, les différentes stratégies de synthèse des β-lactones.

Comme mentionné dans l'introduction, les premières β-lactones ont été synthétisées par cycloaddition [2+2] entre un cétène et une cétone (1911, Staudinger[2]) et par cyclisation d'un sel d'acide β-halocarboxylique (1916, Johanson[3]). Depuis, plusieurs revues rapportent l'évolution de ces travaux, passant de la formation de lactones racémiques à celle de composés optiquement actifs, en présence d'une catalyse acide ou nucléophile (Schéma 1, (a)).[52] Des cycloadditions [2+2] utilisant des carbènes N-hétérocycliques[53] ont été développées plus récemment ainsi que de l'organocatalyse par des phosphines[54] ou encore l'obtention de β-lactones par dimérisation des cétènes correspondant à une cycloaddition [2+2] mais conduisant à une alkylidènoxétanone,[52e] ou par photochimie.[55]

Pendant de nombreuses années, la cycloaddition [2+2] a été principalement utilisée[56] puis d'autres méthodes, notamment des versions stéréosélectives, ont été développées et font l'objet de nombreuses revues.[4a,43,52a,c,e,56a,57]

La lactonisation peut s'effectuer *via* la formation d'une liaison alkyle-oxygène par activation du groupe hydroxyle, avec inversion de configuration du carbone portant le groupement partant (Schéma 1, (b)),[52a] mais aussi *via* la formation de la liaison acyle-oxygène par activation de l'acide carboxylique avec rétention de configuration pour le carbone portant le groupement hydroxyle (Schéma 1, (c)). Différents moyens d'activation ont été développés tels que l'utilisation de chloroformiates,[58] de carbodiimides,[59] de chlorures de sulfonyle[60] ou de réactifs similaires,[61] du BOP,[62] ou encore du BOPCl[63] puis la formation de thioesters réagissant avec des aldéhydes ou cétones et cyclisant en présence d'un sel de Hg (II).[64] La formation de liaisons acyle-oxygène peut aussi se faire par une «Tandem Aldol Lactonisation» (TAL) (Schéma 1,(d)) qui consiste en la

---

52 (a) Pommier, A.; et al. *Synthesis* **1993**, 441 ; (b) Yang, H. W.; et al. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403 ; (c) Orr, R. K.; et al. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3545 ; (d) Purohit, V. C.; et al. *Heterocycles* **2008**, *76*, 949 ; (e) Paull, D. H.; et al. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771.

53 (a) He, L.; et al. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101 ; (b) Wang, X.-N.; et al. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1892.

54 Mondal, M.; et al. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1664.

55 Hegmann, J.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6429.

56 (a) Zaugg, H. E. *Org. React.* **1954**, *8*, 305 ; (b) Etienne, Y.; et al. In *Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings*; Weissberger, A., Ed. 1964; Vol. 9, p 729.

57 (a) Greenberg, A.; et al. In *Strained Organic Molecules* 1978; Vol. 38, Chapter 5; (b) Ghosez, L.; et al. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds. 1991; Vol. 5; (c) Sultanbawa, M. U. S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4569.

58 (a) Diassi, P. A.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 3746 ; (b) Soucy, F.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9967.

59 (a) Sheehan, J. C.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 6086 ; (b) Burgstahler, A.; et al. J. Org. Chem. 1961, 26, 3516; (c) Fiétier, I.; et al. Polym. Bull. (Berlin) 1990, 24, 349.

60 Adam, W.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 2000.

61 (a) Tamaru, Y.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5793 ; (b) Campi, E. M.; et al. *Synthesis* **1990**, 855.

62 Sliedregt, K. M.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4237.

63 Nagamitsu, T.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584.

64 (a) Masamune, S.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7874 ; (b) Capozzi, G.; et al. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7932.

condensation d'un énolate de thioester sur un aldéhyde ou une cétone conduisant à un intermédiaire qui cyclise spontanément par augmentation de la température.[65] Afin de mieux contrôler la stéréosélectivité, la «Tandem Mukaiyama Aldolisation Lactonisation» (TMAL) a été développée, d'abord par Hirai[66] puis par Romo, permettant d'obtenir des β-lactones *cis* ($SnCl_4$)[67] ou *trans* ($ZnCl_2$).[68]

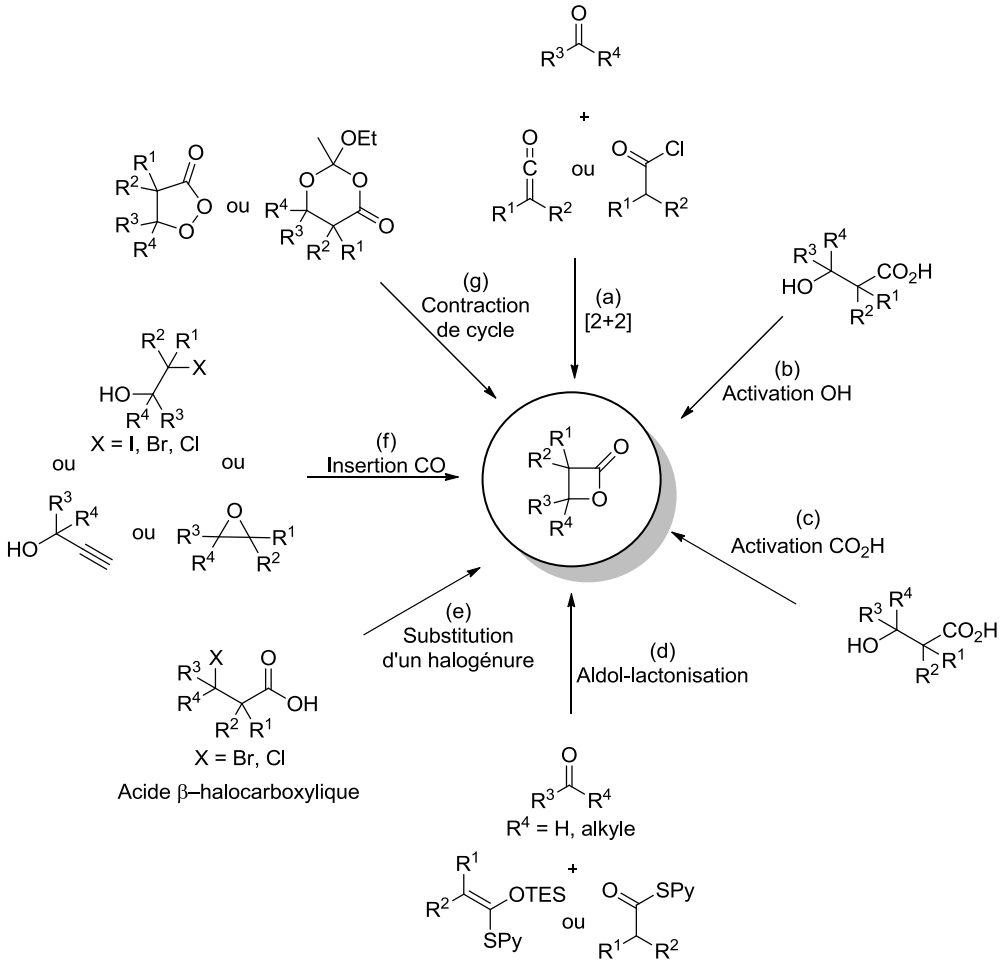


Schéma 1 : principales stratégies employées pour la synthèse des β-lactones.

De façon plus anecdotique, des méthodes de lactonisation utilisant des sels d'acides β-halocarboxyliques, préparés *in situ* à partir de l'acide carboxylique correspondant, et d'une base,[56a] ont été mises au point (Schéma 1, (e)).[1,69] Elles conduisent au produit attendu, avec inversion de configuration au niveau de l'atome de carbone portant l'halogène,[57c] et souvent à la production d'oléfines comme sous-produits. L'insertion de CO (Schéma 1, (f)) avec différents catalyseurs a été développée dès 1980 à partir d'alcools β-halogénés (catalyse au Pd),[70] puis en 1990 à partir d'alcools propargyliques (silylcarbocyclisation, catalyse au Rh),[71] et enfin, à partir d'époxydes

[65] [(a)] Danheiser, R. L.; et al. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1176 ; [(b)] Danheiser, R. L.; et al. *Org. Synth.* **1996**, *73*, 61.
[66] Hirai, K.; et al. *Heterocycles* **1994**, *38*, 281.
[67] Wang, Y.; et al. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1197.
[68] [(a)] Yang, H. W.; et al. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4 ; [(b)] Yang, H. W.; et al. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1344.
[69] Noyce, D. S.; et al. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4043.
[70] [(a)] Cowell, A.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193 ; [(b)] Stille, J. K.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1303.
[71] [(a)] Matsuda, I.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6120 ; [(b)] Aronica, L. A.; et al. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 265 ; [(c)] Aronica, L. A.; et al. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 20.

vinyliques (catalyse au Fe)[72] ou aliphatiques (catalyse au Co avec différents contre-ions).[73] Finalement, une contraction de cycle a été mise au point à partir de 4-oxo-1,3-dioxanes[74] ou encore par désoxygénation de β-peroxylactones[75] (méthode appliquée à la synthèse d'α-méthylène-β-lactones)[76] (Schéma 1, (g)) mais reste rarement utilisée.

III. Synthèse de β-thiolactones

La première β-thiolactone a été postulée comme intermédiaire de synthèse en 1920 par Staudinger[77] puis a été isolée et caractérisée en 1955 par Knunyants.[78] Depuis, différentes stratégies de synthèse ont été développées et sont résumées Schéma 2. Dans cette partie, la synthèse des β-thiolactones insaturées n'est pas abordée.[79]

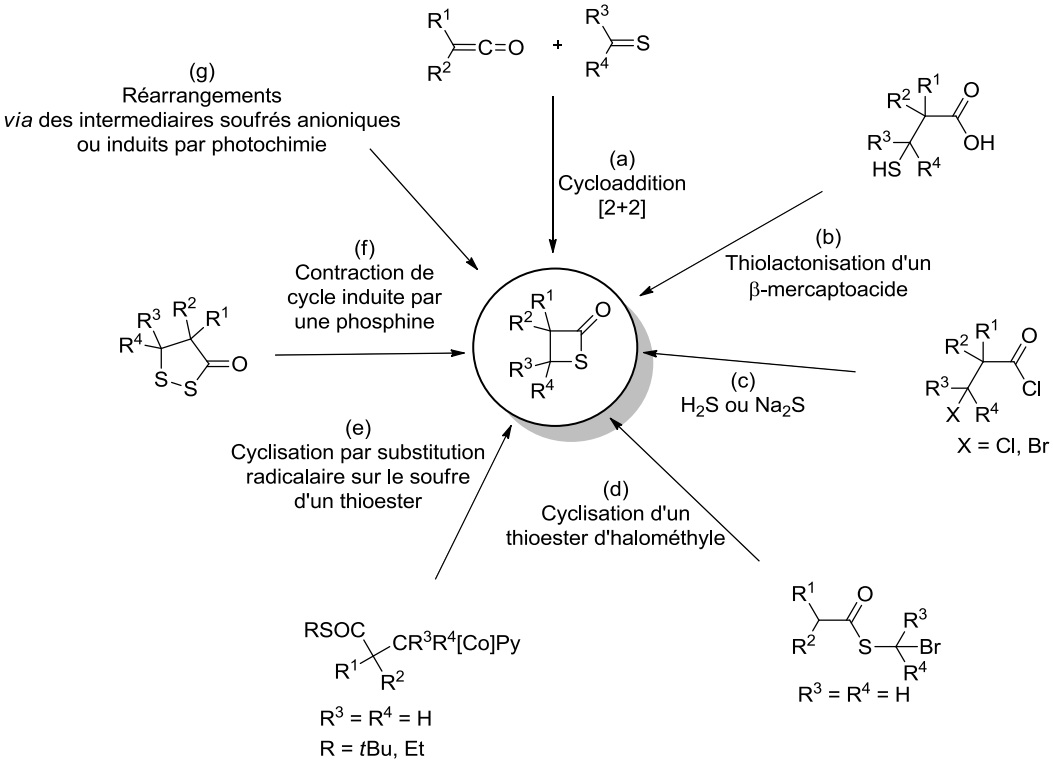


Schéma 2 : différentes stratégies de synthèse de β-thiolactones.

Parmi ces stratégies, certaines ont été étudiées intensivement et sont développées dans la suite de ce chapitre (Schéma 2, (a), (b), (c)), contrairement à d'autres restant plus anecdotiques telles que la cyclisation d'un thioester d'halométhyle (Schéma 2, (d)),[80] la substitution homolytique au soufre

[72] Annis, G. D.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 270.
[73] [(a)] Kramer, J. W.; et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3709 ; [(b)] Lee, J. T.; et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5424 ; [(c)] Pollock, J. M.; et al. GB Patent 1020575, 1966; [(d)] Mahadevan, V.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2781 ; [(e)] Ganji, P.; et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3142.
[74] [(a)] Blume, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1047 ; [(b)] Griesbeck, A.; et al. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1320.
[75] Adam, W.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1254.
[76] Adam, W.; et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1536.
[77] Staudinger, H. *Helv. Chim. Acta* **1920**, *3*, 862.
[78] Lin'kova, M. G.; et al. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1955**, 569.
[79] Pour plus de détails, voir Noel, A. ; et al. *J. Sulfur Chem.*, manuscrit accepté.
[80] Gapanovich, L. I.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1974**, 152.

du thioester (Schéma 2, (e))[49b,81] (nécessitant la formation de radicaux par un procédé biomimétique impliquant la photolyse des dérivés de cobaloxime correspondants) ou encore la contraction de cycle des 1,2-dithiolane-3-ones induite par une phosphine (Schéma 2, (f)).[82] Des réarrangements (Schéma 2, (g)) *via* un intermédiaire soufré anionique (réaction entre un thioaldéhyde et une thiomunchnone,[83] formation par cycloaddition du nitrosobenzene avec des thionopyrones[47] ou encore par dégradation hydrolytique des dérivés de la pénicilline[39a,84]) ont été utilisés. La photolyse des cycloalkanones contenant un soufre[85] ainsi que la photoisomérisation des dispiro-3-thioxo-1-cyclobutanones[49a,86] sont d'autres réarrangements conduisant à l'obtention de β-thiolactones.

A. Cycloaddition [2+2]

Des cycloadditions [2+2] ont été envisagées d'un point de vue thermique mais aussi par photolyse.

1. Thermique

Staudinger, en 1920,[77] a été le premier à proposer la formation d'une β-thiolactone par réaction thermique entre un cétène et une thiocétone. Plus particulièrement, il propose **I-016** comme produit de la réaction réversible entre la thiobenzophénone ou la 4,4'-diméthoxythiobenzophénone et le diphénylcétène (Schéma 3). Rioult et Vialle,[87] pour cette même réaction, proposent la structure **I-017** mais les études de Kohn et Charumilind,[88] basées sur la RMN du ^{13}C, confirment la structure de **I-016** (Ar = Ph).

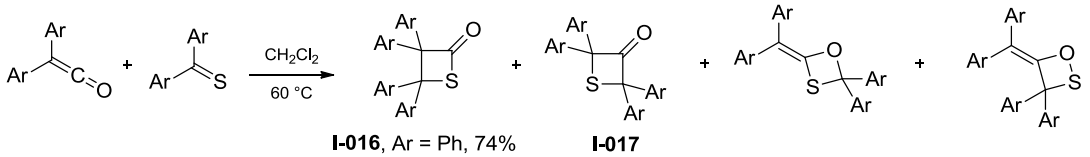


Schéma 3 : formation de β-thiolactones par cycloaddition thermique de thiocétones sur des cétènes.

Tashiro[89] a obtenu une β-thiolactone tétraarylée **I-018** en générant le cétène par un réarrangement de Wolff (Schéma 4). La formation de **I-019**, due à la réaction entre le diazocétone et la thiocétone, a pu être évitée dans le cas d'un système bis(4-anisyle) en utilisant du sulfate de cuivre anhydre comme promoteur. Pattenden a mis en évidence que cette approche pouvait être utilisée pour la réaction entre la thioacétone et un cétène aliphatique (Schéma 4).[33a,b]

---

81 (a) Tada, M.; et al. *Chem. Lett.* **1987**, 409 ; (b) Tada, M.; et al. *Chem. Lett.* **1988**, 199.
82 (a) Harpp, D. N.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2437 ; (b) Knunyants, I. L. *Doklady Chem.* **1975**, *224*, 521 ; (c) Vasil'eva, T. P.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1981**, *30*, 1324.
83 Vedejs, E.; et al. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 117.
84 (a) Fujii, T.; et al. *Yakuzaigaku* **1988**, *48*, 181 ; (b) Fujii, T.; et al. *Yakuzaigaku* **1989**, *49*, 103.
85 (a) Johnson, P. Y.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2761 ; (b) Johnson, P. Y.; et al. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 584 ; (c) Muraoka, O.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2265 ; (d) Kooi, J.; et al. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2135 ; (e) Johnson, P. Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1991.
86 Kimura, K.; et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1901.
87 Rioult, P.; et al. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2883.
88 Kohn, H.; et al. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4961.
89 Mataka, S.; et al. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3730.

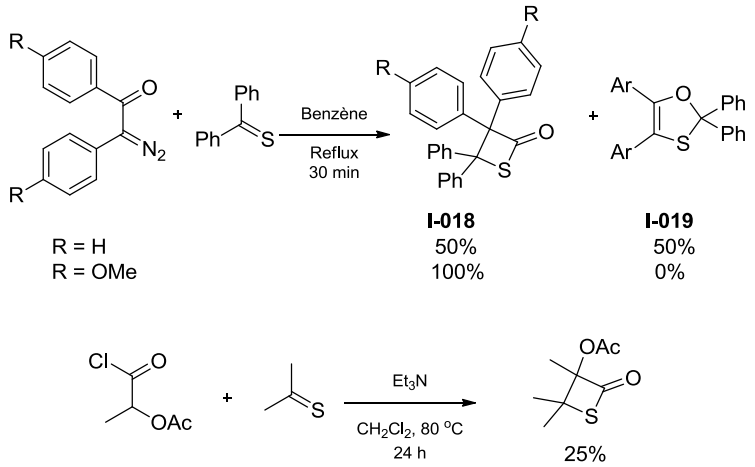


Schéma 4 : autres synthèses conduisant à une β-thiolactone par cycloaddition [2+2].

Dans le cas d'un cétène vinylique **I-020**, Battaglia[90] a montré que la cycloaddition [2+2] se fait au détriment de la cycloaddition [4+2] (Schéma 5).

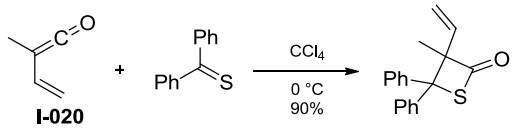


Schéma 5 : synthèse d'une β-thiolactone par cycloaddition [2+2] à partir d'un cétène vinylique.

Cette méthode a été étendue à l'utilisation de dithioesters comme composés thiocarbonylés par Drozd et Popova (Schéma 6).[42a]

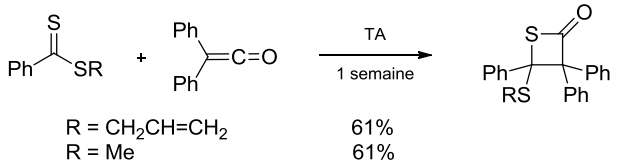


Schéma 6 : extension de l'utilisation des cycloadditions [2+2] aux dithioesters.

2. *Photochimique*

Des spiro-β-thiolactones ont été synthétisées par Coyle[91] par irradiation à froid d'une solution de *N*-méthyl(di)thiophthalimide (X = O ou S) et de diphénylcétène dans CH_2Cl_2 (avec formation d'une énamine provenant du procédé de fragmentation entraînant la libération de COS) (Schéma 7, (a)) ou encore par photoinitiation de la réaction de cyclisation à partir de la xanthène-9-thione comme composé thiocarbonylé, avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 7, (b)).

[90] Barbaro, G.; et al. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3289.
[91] Coyle, J. D.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1957.

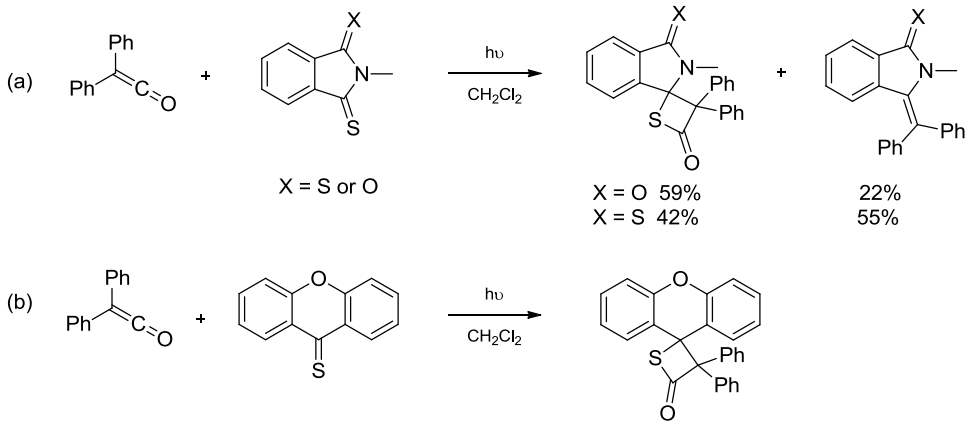


Schéma 7 : synthèse de spiro-β-thiolactones par cycloaddition photoinduite.

Des β-thiolactones polyhalogénées ont pu être synthétisées par cette méthode, en utilisant des alcènes halogénés et de l'oxysulfure de carbone à basse température (Schéma 8).[92]

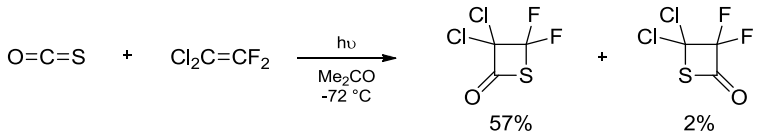


Schéma 8 : synthèse de β-thiolactones polyhalogénées.

Enfin, le thiophosgène a aussi été utilisé comme équivalent de thiocétone qui, après réaction avec un alcène, conduit à l'obtention du dichlorothiétane. Ce produit intermédiaire est hydrolysé en présence d'acide acétique sur colonne de silice (Schéma 9).[93] Avec un éther d'énol silylé, la 3-hydroxy-β-thiolactone est obtenue (Schéma 9).[33a,b]

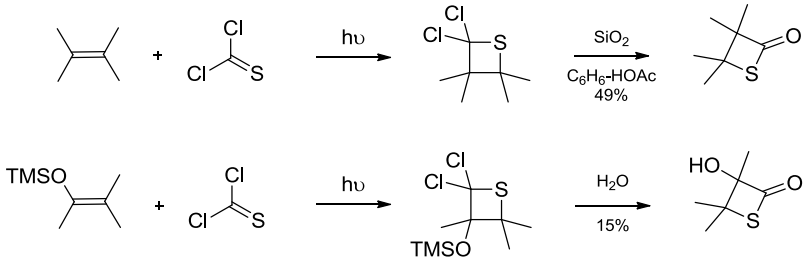


Schéma 9 : formation de β-thiolactones par cycloaddition entre du thiophosgène et un alcène.

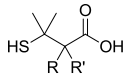
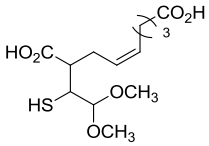
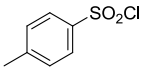
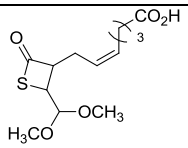
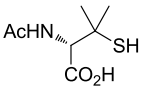
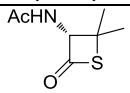
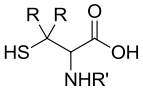
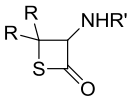
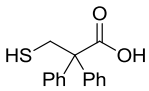
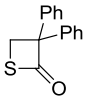
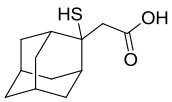
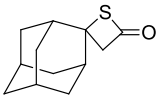
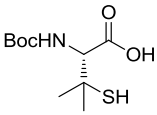
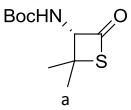
Actuellement, ces méthodes ne sont plus très utilisées en raison de l'instabilité des cétènes et de la toxicité du phosgène.

B. Thiolactonisation des β-mercaptoacides

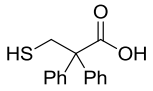
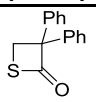
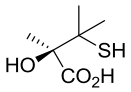
La méthode la plus classique pour synthétiser des β-thiolactones est l'utilisation d'un β-mercaptoacide avec différents systèmes d'activation de l'acide carboxylique (chloroformiates, chlorures de sulfonyle, anhydrides, carbodiimides, pentoxyde de diphosphore, cyanophosphate de diéthyle). Le carbonyle ainsi activé est attaqué par le thiol pour conduire à la thiolactone. Les

92 (a) Pierce, A. C. US Patent 3520903, 1970; (b) Pierce, A. C. US Patent 3661743, 1972.
93 (a) Gotthardt, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1221 ; (b) Gotthardt, H. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2544.

premières méthodes utilisant cette stratégie ont été développées par Knunyants.[78,94] Dans le Tableau 1 sont répertoriés des exemples de chaque méthode.

Type d'agent activant	Substrat	Réactif	Conditions	β-Thiolactone (% rdt)	Réfs
Chloroformiates					78
	R = *i*Pr, R' = H	C_2H_5OCOCl	Et_3N	(27%)	95
	R = C_2H_5, R' = C_2H_5	C_2H_5OCOCl		(55%)	95
	R = nC_4H_9, R' = nC_4H_9	C_2H_5OCOCl		(68%)	95
	R = Ph, R' = H	C_2H_5OCOCl		(45%)	95
	R = Ph, R' = C_2H_5	C_2H_5OCOCl		(60%)	95
	R = NHCHO, R' = H	*i*BuOCOCl		(51%)	94
	R = $NHCOCH_3$, R' = H	*i*BuOCOCl		(77%)	94
	R = $NHCOCH_2Ph$, R' = H	*i*BuOCOCl		(99%)	94
Chlorures de sulfonyle			DABCO $CHCl_3$	 (52%)	35
Anhydrides		$(CH_3CO)_2O$	Pyridine 0 °C	 (23%)	33c
Carbodiimides			CH_2Cl_2		
	R = CH_3, R' = H	DCC	0 °C	(40%)	33c
	R = CH_3, R' = $COOCH_2C_6H_5$	DCC	TA	(84%)	96
	R = H, R' = *p*-$C_6H_4CH_3SO_2$	DIC	0 °C	a	97
	R = H, R' = $COOCH_2C_6H_5$	DCC	0 °C	a	97
		DCC	TA	 (84%)	98
		EDCI	TA	 (86%)	34a
		EDCI/C_6F_5OH	CH_2Cl_2 TA		99

[94] Knunyants, I. L.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1955**, 613.
[95] Cignarella, G. *Farmaco, Edizione Scientifica* **1963**, *18*, 907.
[96] Sheehan, J. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1960**, *88*, 665.
[97] Dadic, N.; et al. *Croat. Chem. Acta.* **1961**, *33*, 73.
[98] Field, L.; et al. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1152.
[99] Beckett, R. P.; et al. US Patent 6503897, 2003.

Type d'agent activant	Substrat	Réactif	Conditions	β-Thiolactone (% rdt)	Réfs
Pentoxyde de diphosphore		P_2O_5		 (62%)	100
Cyanophosphate de diéthyle		$NCP(O)(OEt)_2$	Et_3N DMF -20 °C à TA	(70%)	33b

[a] pas de rendement donné.

Tableau 1 : formation des β-thiolactones par cyclisation de β-mercaptoacides.

Enfin, le chlorure d'aluminium a été utilisé par Fles[39b,101] pour cycliser le chlorure de *S*-benzyl-*N*-phthaloyl-L-cystéinyle. Si un seul équivalent de chlorure d'aluminium est utilisé, une polymérisation est observée alors qu'avec deux équivalents, la β-thiolactone est obtenue (Schéma 10). Cette observation laisse supposer que le second équivalent d'$AlCl_3$ permet de déprotéger le thiol. Selon les auteurs, la cyclisation avec un seul équivalent d'$AlCl_3$ serait empêchée pour des raisons stériques.[102] Cette méthode a été étendue à la préparation de l'α-méthyl-β-thiolactone par Young à partir de l'acide β-benzylmercaptocarboxylique (Schéma 10).[103]

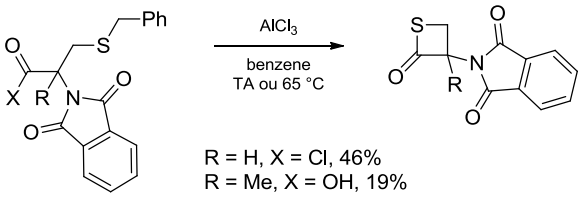


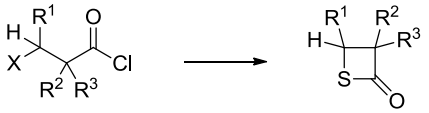
Schéma 10 : synthèse de β-thiolactones à partir d'un *S*-benzyl-β-mercaptoacide.

La plupart des β-thiolactones utilisées pour le travail présenté dans ce manuscrit, ont été synthétisées selon les méthodes présentées ci-dessus.

C. Substitution nucléophile intramoléculaire utilisant un chlorure d'acyle β-halogéné et du sulfure d'hydrogène ou un sulfure métallique

Cette méthode fréquemment utilisée consiste en la réaction d'un chlorure d'acyle β-halogéné avec du sulfure d'hydrogène en présence de triéthylamine[42d,100,104] ou avec un sulfure métallique[100,105] (Tableau 2).[102]

[100] Lin'kova, M. G.; et al. *Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect.* **1959**, *127*, 579.
[101] Fles, D.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4654.
[102] Lin'kova, M. Get al. *Russ. Chem. Rev.* **1964**, *33*, 493.
[103] Cheney, J.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 986.
[104] [(a)] Lin'kova, M. G.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1968**, 1792 ; [(b)] Knunyants, I. L.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1965**, 1043 ; [(c)] Olsson, K.; et al. *Ark. Kemi.* **1966**, *26*, 219.
[105] [(a)] Lin'kova, M. G.; et al. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1959**, *127*, 564 ; [(b)] Sweeney, W.; et al. *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 69986 ; [(c)] Knunyants, I. L.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1964**, 600 ; [(d)] Goodrich, B. F. *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 1452 (B. P. 840658).



R^1	R^2	R^3	X	Réactifs	Rendement
H	Ph	Ph	Cl	H_2S, Et_3N	90%
H	CH_3	SMe	Cl	H_2S, Et_3N	56%
H	H	CH_3	Br	H_2S, Et_3N	68%
H	CH_3	Cl	Cl	H_2S, Et_3N	56%
H	CH_3	Br	Br	H_2S, Et_3N	26%
CH_3	H	H	Br	H_2S, Et_3N	80%
H	H	H	Cl	H_2S, Et_3N	60%
H	CH_3	C_2H_5	Cl	H_2S, Et_3N	50%
H	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Cl	H_2S, Et_3N	84%
H	Ph	Ph	Br	Na_2S	100%

Tableau 2 : formation des β-thiolactones par cyclisation de chlorures de β-haloacides.

Plus la β-thiolactone obtenue est substituée, meilleur est le rendement. Ceci peut s'expliquer par une stabilité de ces composés qui est d'autant plus grande que le nombre de substituants augmente, retardant l'ouverture du cycle, ou bien par une accélération de la fermeture du cycle due à la présence de ces substituants (effet Thorpe-Ingold). Knunyants[104b] rapporte la formation de la β-propiolactone par cette méthode avec un rendement de 60% alors que ce même composé ne peut pas être obtenu à partir de l'acide β-mercaptopropionique, conduisant seulement à de la polymérisation (ce qui reste le cas en présence d'un excès de triéthylamine).

Le tétrathiomolybdate de benzyltriéthylammonium ($(PhCH_2NEt_3)_2MoS_4$) a permis à Chandrasekaran[106] de synthétiser une β-thiolactone à partir de chlorure de β-halopropanoyle. Dans le cas du chlorure de 3-iodopropanoyle, à 0 °C, la β-thiolactone est obtenue avec un rendement de 30% (Schéma 11). Ce faible rendement est expliqué par les auteurs comme étant dû à des réactions secondaires entraînant une ouverture de cycle.

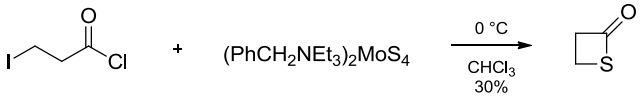


Schéma 11 : réaction du chlorure de 3-iodopropanoyle avec le tétrathiomolybdate de benzyltriéthylammonium.

Dans ce chapitre, nous avons rappelé les caractéristiques spectroscopiques et géométriques des β-lactones et β-thiolactones qui nous permettront dans la suite d'identifier nos produits ainsi que d'expliquer certains résultats. Nous avons aussi donné un bref aperçu des différentes conditions d'obtention de ces composés.

Dans la suite de cette partie, nous allons nous intéresser à la réactivité de ces composés. Le chapitre suivant concerne l'étude de l'extrusion thermique de CO_2 ou COS, l'objectif étant de comparer la sensibilité de ces deux familles de composés vis-à-vis de cette réaction.

[106] Bhar, D.; et al. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11835.

CHAPITRE 2 : Étude cinétique de la formation d'alcènes par extrusion thermique de CO_2 ou COS à partir de β-lactones et β-thiolactones

CHAPITRE 2 : ÉTUDE CINÉTIQUE DE LA FORMATION D'ALCÈNES PAR EXTRUSION THERMIQUE DE CO_2 OU COS À PARTIR DE β-LACTONES ET β-THIOLACTONES

Les β-lactones et β-thiolactones, de par leur structure, présentent une réactivité aussi intéressante que variée. Dans cette partie, nous porterons notre attention exclusivement sur l'extrusion de CO_2 et COS, la réactivité vis-à-vis des nucléophiles étant abordée dans la partie suivante.

I. État de l'art

A. Décarboxylation des β-lactones

La réaction de décarboxylation des β-lactones en alcènes a été postulée en 1880[107] par Erlenmeyer, pour la formation du styrène à partir d'une solution alcaline d'acide β-bromo-β-phénylpropionique, puis observée dès 1883 par Einhorn,[1] et a ensuite été le sujet de nombreuses études mécanistiques.

En 1966, Banitt[69] rappelle cette instabilité des β-lactones et étudie la stéréochimie de la décarboxylation en synthétisant les β-lactones *trans* et *cis* issues des deux stéréoisomères de l'acide α-méthyl-β-hydroxy-β-(*p*-chlorophényl)propionique. Chacune de ces β-lactones a été placée dans une solution tampon (pH = 6,2) et chauffée à 25 °C ou à 100 °C conduisant à environ 80% de l'alcène, les 20% restant correspondant à l'hydrolyse de la lactone (attaque au carbonyle) (Schéma 12).

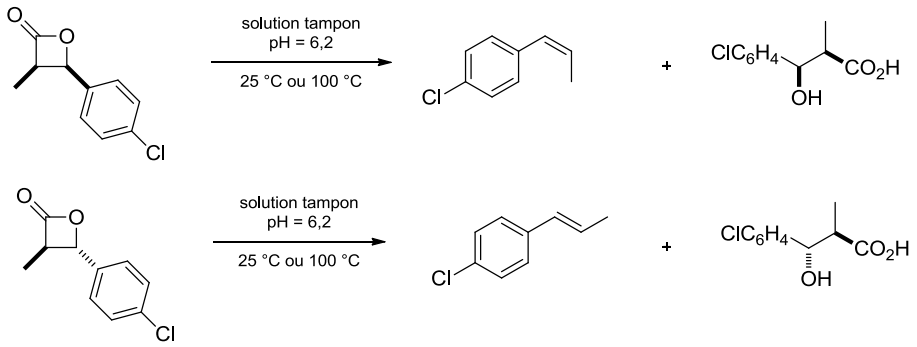


Schéma 12 : étude de la stéréochimie de la décarboxylation de β-lactones *cis* et *trans*.

Cette étude a montré que la réaction était stérérospécifique avec rétention de configuration, en accord, dans le cas d'une β-lactone *cis,* avec le passage par la paire d'ions intime proposée par Bartlett et Liang.[108] Lors de l'étude de la décarboxylation de la β-isovalérolactone dans l'eau, ces auteurs ont montré que l'eau ne servait pas de réactif mais jouait le rôle de solvant ionisant, permettant la formation d'un intermédiaire de type zwitterionique qui serait ensuite stabilisé par la perte de CO_2, donnant l'alcène attendu (Schéma 13).

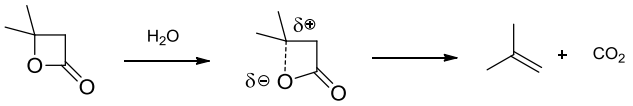


Schéma 13 : mécanisme de décarboxylation proposé par Bartlett et Liang.

[107] Erlenmeyer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 303.
[108] Liang, H. T.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3585.

Afin d'expliquer la rétention de configuration observée lors de la décarboxylation, Mulzer[109] propose que les interactions électrostatiques 1-4 (favorables) limitent la rotation autour de la liaison C3-C4, augmentant la barrière d'énergie et favorisant ainsi la rétention de configuration. Ces interactions sont plus fortes que les interactions stériques (éclipse de liaisons) qui, elles, favoriseraient la rotation (Schéma 14).

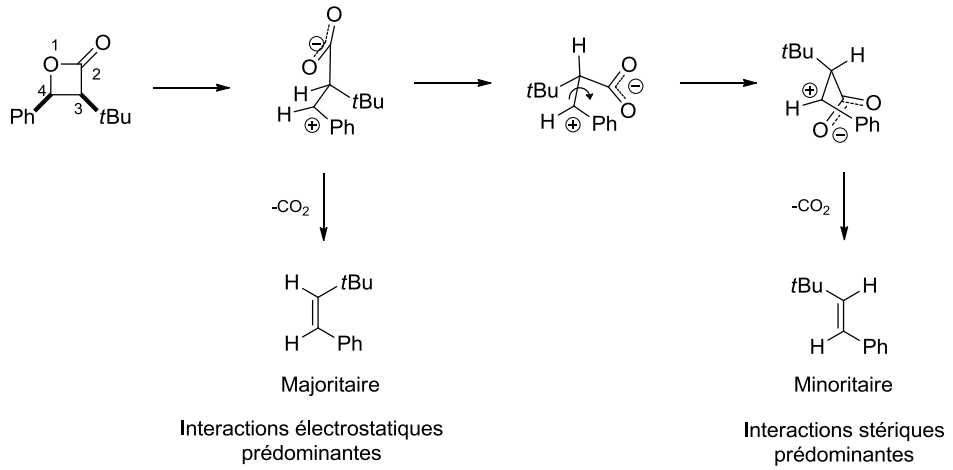


Schéma 14 : schéma expliquant la conservation de la stéréochimie lors de la décarboxylation.

Cependant, en présence de 1% d'acide trifluoroacétique, Mulzer[110] montre que l'oléfine (*E*) peut être obtenue à partir de la β-lactone *cis*, et ce, avec un taux de conversion important. En présence d'acide, les interactions électrostatiques 1-4 sont fortement diminuées et les interactions stériques deviennent prédominantes, entraînant la rotation autour de la liaison C3-C4 (Schéma 15).

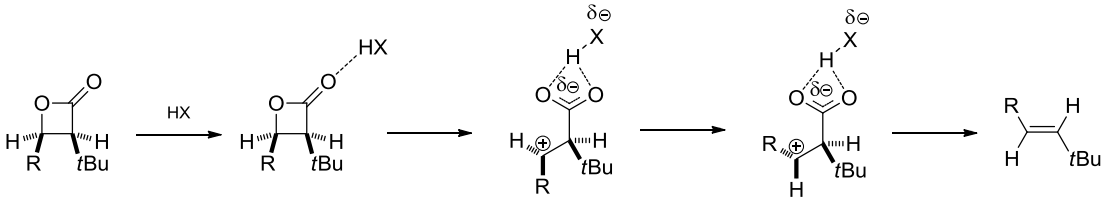


Schéma 15 : mécanisme de décarboxylation en présence d'acide.

Ainsi, à partir de la β-lactone *cis*, sans acide dans le milieu, l'alcène (*Z*) sera obtenu majoritairement alors qu'en présence d'acide, l'alcène (*E*) sera majoritaire.

En 1969, James et Wellington[111] étudient la décomposition thermique de la β-propiolactone par chromatographie en phase gazeuse, confirmant que la réaction de décarboxylation est du premier ordre (ce qui avait été montré en 1958 sur la β-isovalérolactone par suivi de la formation de CO_2),[108] conduisant à la formation d'éthylène et de CO_2 comme seuls produits. Le mécanisme était supposé concerté[112] jusqu'en 1979-80 avec un état de transition cyclique **I-021** ou un diradical **I-022** ou encore un intermédiaire polarisé **I-023**, mais comme la stéréochimie est conservée, l'intermédiaire diradical **I-022** doit être écarté (Figure 10). De plus, Wellington[111] montre que l'ajout d'oxyde

[109] Mulzer, J.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 751.
[110] Mulzer, J.; et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 891.
[111] James, T. L.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7743.
[112] [(a)] Mageswaran, S.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 884 ; [(b)] Imai, T.; et al. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3574 ; [(c)] Krabbenhoft, H. O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1305 ; [(d)] Imai, T.; et al. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2354.

nitrique lors de la décarboxylation thermique de la 2-oxétanone n'influence pas la réaction, écartant ainsi définitivement la possibilité d'un mécanisme radicalaire, ce qui est en accord avec des études théoriques en phase gazeuse qui proposent un mécanisme concerté, asynchrone, *via* un intermédiaire de type **I-021**,[113] et écartent un mécanisme radicalaire.[114]

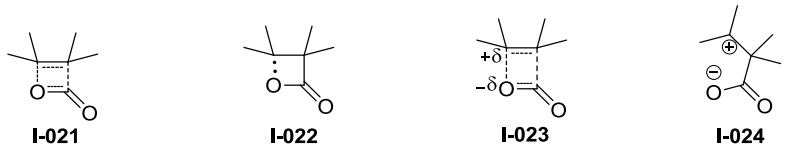


Figure 10 : intermédiaires potentiels pour la réaction de décarboxylation.

En s'appuyant sur des études cinétiques par suivi RMN ^{1}H de la décarboxylation thermique des 2-oxétanones, Mulzer[115] montre que le mécanisme ne peut pas être concerté puisque, dans ce cas, la β-lactone *cis* devrait décarboxyler plus vite que la *trans* par décompression stérique, or le contraire est observé. Il propose donc un mécanisme par étape, passant par un intermédiaire zwitterionique type **I-024**.[109,110,116] Cette proposition est appuyée par une étude sur l'influence du solvant : plus le solvant est polaire, plus la décarboxylation est facilitée.[117]

En 1972, Brady[118] montre que tout substituant électronégatif en C4 inhibe fortement la décarboxylation en comparant le temps nécessaire pour obtenir 50% de conversion avec différents groupements présents sur la 2-oxétanone (dont des groupements halogénés), il met ainsi en évidence la présence d'une charge positive en C4 lors de la décarboxylation. En 1979, Nishida[112b] étudie l'influence des substituants en C3 et C4. Pour ce faire, il effectue une étude cinétique de décarboxylation de différentes 2-oxétanones subtituées en C3 ou C4 par des groupements aryle, mettant en évidence que ceux-ci exercent une forte influence sur le taux de formation de l'alcène lorsqu'ils sont en C4. Une β-lactone avec un groupement aryle substitué par un élément électrodonneur décarboxylera plus vite que si l'élément est électroattracteur. Il est donc important d'avoir en C4 un groupement électrodonneur capable de stabiliser l'intermédiaire zwitterionique **I-024** pour favoriser la décarboxylation. Ceci a été confirmé par Krabbenhoft[112c] et Adam[119] puis, en 1980, Nishida[112d] généralise les résultats précédents en étudiant le comportement thermodynamique de différentes 3-alkyl-4-phényl-2-oxétanones, mettant en évidence que la β-lactone moins substituée est la plus réactive et que plus l'encombrement des substituants est important plus la décarboxylation est lente (plus précisément voir Figure 11, (a)) mais en justifiant ces résultats par un mécanisme de décarboxylation concerté, contraire à ses conclusions précédentes. En 1980, Mulzer[109] montre que la nature des substituants en C3 n'a pas d'influence nette sur la décarboxylation (Figure 11, (b)).

[113] Minato, T.; et al. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1479.
[114] Moyano, A.; et al. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 573.
[115] Mulzer, J.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3620.
[116] Mulzer, J.; et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 465.
[117] Isaacs, N. S.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2897.
[118] Brady, W. T.; et al. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3536.
[119] Adam, W.; et al. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 356.

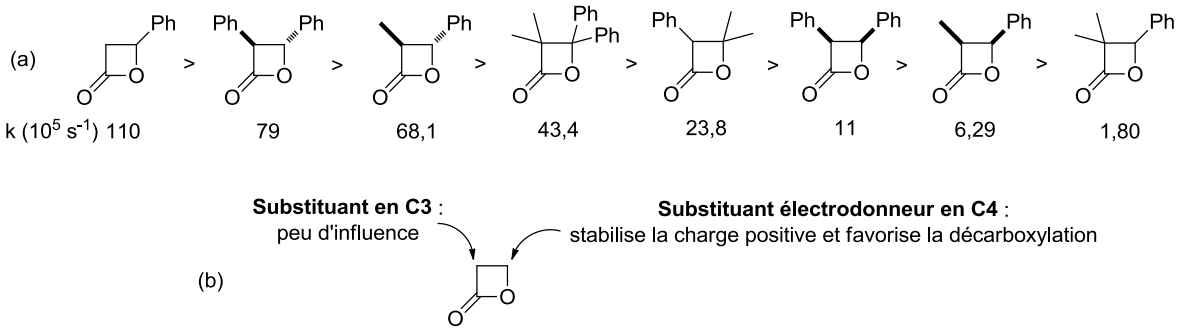


Figure 11 : vitesse de décarboxylation dans le décane en présence d'une quantité équimolaire de TMEDA (éliminant la présence d'acide dans le milieu) à 150 °C mesurée par suivi UV (a), résumé de l'influence des substituants (b).

Cependant, Dolbier[120] a montré que les α,α-difluoro β-lactones décarboxylent en solution entre 150 °C et 180 °C. En étudiant le mécanisme de décarboxylation de **I-025** aussi bien expérimentalement que par les calculs, il a mis en évidence qu'en phase gazeuse, le mécanisme serait plutôt du type concerté asynchrone et non polaire alors qu'en solution on aurait un mécanisme polaire impliquant un intermédiaire zwitterionique. Dans tous les cas, la décarboxylation de ce type de composés est ralentie par la présence des atomes de fluor en α du carbonyle qui augmentent l'énergie de dissociation des liaisons C-C et déstabilisent les charges positives en β, ralentissant ainsi la décarboxylation par rapport à celle du produit **I-026** (Schéma 16). De plus, en 1997, une étude théorique prenant en compte les effets de solvant est aussi en faveur d'un mécanisme concerté (en phase gaseuse et en solution), où les substituants donneurs en C4 favorisent la réaction, avec cependant une limite : avec des aromatiques en C4, le mécanisme pourrait être zwitterionique. Les auteurs parlent donc de «cas limite» entre un mécanisme concerté et un processus par étapes pour les décarboxylations en solution.[121]

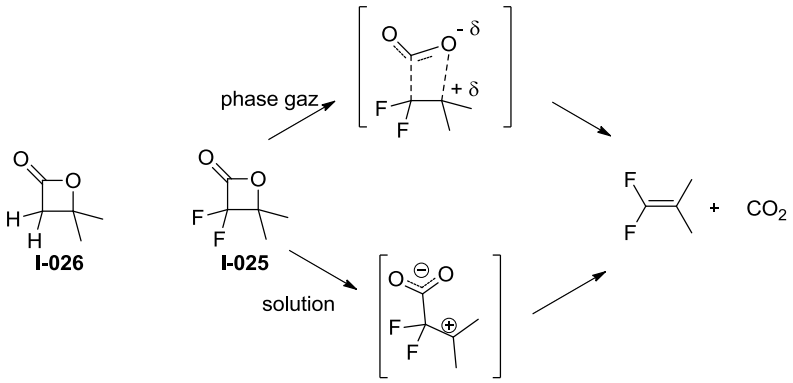


Schéma 16 : étude du mécanisme de décarboxylation de **I-025** selon le milieu.

Pour résumer, la réaction de décarboxylation des β-lactones, en solution, est du premier ordre, stéréospécifique, passant probablement par un intermédiaire zwitterionique, mais ceci reste un sujet de discussion. Il a été montré que, lorsque cet intermédiaire est stabilisé par des substituants électrodonneurs en C4, la décarboxylation est facilitée, alors que la nature des substituants en C3 a peu d'influence. Enfin, à substituants équivalents, la β-lactone *trans* décarboxyle plus vite que la *cis*.

[120] [(a)] Dolbier, W. R.; et al. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5378 ; [(b)] Ocampo, R.; et al. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 109.
[121] Morao, I.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 816.

Danheiser[65a] met au point une autre technique de décarboxylation, toujours avec rétention de configuration, utilisant un gel de silice : si l'alcène attendu a une température d'ébullition supérieure ou égale à 250 °C, la β-lactone est chauffée à reflux du benzène ou du cyclohexane avec une masse équivalente de silice ; pour les alcènes de température d'ébullition inférieure à 200 °C, une distillation au four à boules à 80-110 °C de la lactone avec 10% en poids de silice, sous pression réduite, permet d'obtenir l'alcène désiré. Une plus petite quantité de silice permet de diminuer la quantité d'eau libérée lors de la distillation. Il n'est pas possible d'utiliser une silice anhydre car elle peut catalyser l'isomérisation de l'alcène dans certain cas. Cette méthode reste stéréospécifique, la silice jouant le rôle de catalyseur et permet d'abaisser la température de réaction. La première décarboxylation avec de la silice a été faite en 1979 par l'équipe d'Adam,[122] dans le tétrachlorométhane à 30 °C.

Ces méthodes de formation d'oléfines à partir de β-lactones ont trouvé des applications dans la synthèse de polyènes de stabilité limitée,[123] d'allylamines et d'allylsulfures (montrant la limite de la stéréosélectivité dans certains cas de gêne stérique),[124] ainsi que dans celle d'esters disubstitués γ,δ-insaturés[125] ou encore dans la synthèse d'allènes *in situ*.[126] La décarboxylation des β-lactones a donc été un moyen de synthétiser des alcènes trisubstitués *trans/cis* (réaction faite à reflux de la collidine : environ 170 °C),[57c] des alcènes cycliques (chauffage de la β-lactone à 260 °C),[127] puis a été appliquée à la synthèse d'alcènes di-, tri- et tétrasubstitués à 140-180 °C à sec,[60,128] et a encore été utilisée récemment (sans catalyseur, au reflux du DMF)[129] afin d'obtenir l'alcène avec la configuration souhaitée.

La décarboxylation de β-lactone en alcène présente une alternative intéressante à la réaction de Wittig puisqu'elle ne nécessite qu'une étape de synthèse de plus, le thioester est moins coûteux que la triphénylphosphine et les sous-produits formés dans ces étapes (thiophénol et CO_2) sont plus faciles à éliminer que l'oxyde de triphénylphosphine. Enfin, cette réaction est stéréospécifique.[65a]

B. Formation d'alcènes par extrusion de COS à partir de β-thiolactones

En 1920, Staudinger[77] a tenté d'établir un parallèle entre les β-lactones et les β-thiolactones pour la formation d'alcènes. Il a montré que le diphénylcétène réagit avec certaines cétones pour donner la β-lactone qui se décompose par chauffage, donnant du CO_2 et l'alcène (Schéma 17).

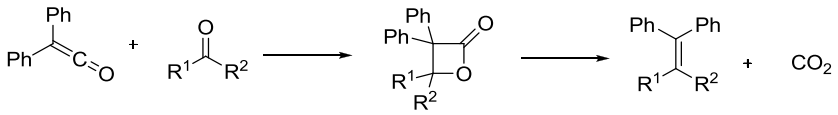


Schéma 17 : formation de β-lactone à partir de cétène et cétone puis décarboxylation.

Mais la réaction de la thiobenzophénone avec le diphénylcétène conduit à une réaction réversible. Le produit d'addition se décompose à sa température de fusion en redonnant les

[122] Adam, W.; et al. *Synthesis* **1979**, 388.
[123] Fehr, C.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2465.
[124] Adam, W.; et al. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 578.
[125] Nava-Salgado, V. O.; et al. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3879.
[126] [(a)] Adam, W.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7033 ; [(b)] Danheiser, R. L.; et al. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 322.
[127] Marshall, J. A.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 948.
[128] [(a)] Adam, W.; et al. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3359 ; [(b)] Fráter, G.; et al. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269 ; [(c)] Chiang, Y. C. P.; et al. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4599.
[129] Prantz, K.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5030.

composés de départ et se reforme par refroidissement. Cependant, la réaction du diphénylcétène avec la thiocétone **I-027** dans le xylène, à reflux, conduit à l'alcène tétraarylé, même si aucun rendement n'est reporté. Staudinger a supposé le passage par une β-thiolactone pour expliquer l'obtention de cet alcène (Schéma 18).

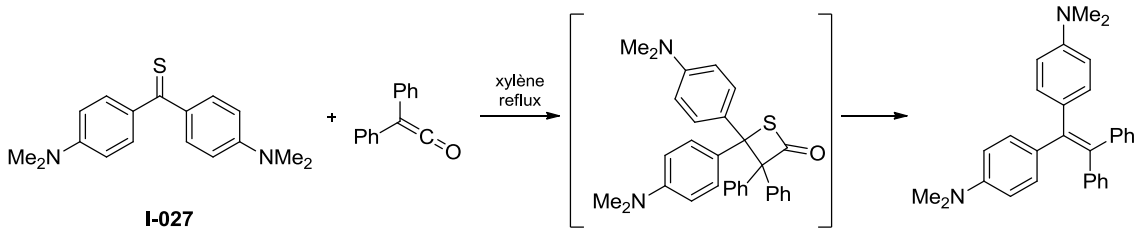


Schéma 18 : formation supposée d'un alcène tétraarylé par extrusion de COS.

Des résultats similaires ont été obtenus par Kohn,[88] à partir de l'éthylènetrithiocarbonate et du *N,N*-diméthylthioformamide, étendant le protocole de cycloaddition/cycloréversion à d'autres composés thiocarbonylés (Schéma 19).

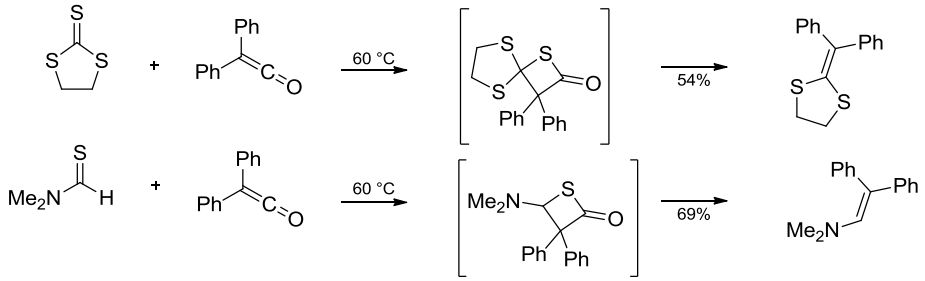


Schéma 19 : formation d'alcènes hétérosubstitués *via* les β-thiolactones correspondantes.

Le passage par une β-thiolactone a été appuyé par l'extrusion réalisée par Drozd et Popova sur des β-thiolactones tétrasubstituées (Schéma 20, (a)).[42a] Cette extrusion de COS commence à 110 °C et est complète à 200 °C alors qu'à des températures inférieures à 110 °C, la cycloréversion conduisant au dithioester et au diphénylcétène, est observée. D'autres β-thiolactones tétrasubstituées ont conduit majoritairement à l'alcène correspondant, même si aucun rendement n'est donné (Schéma 20, (b), (c)).[91,130]

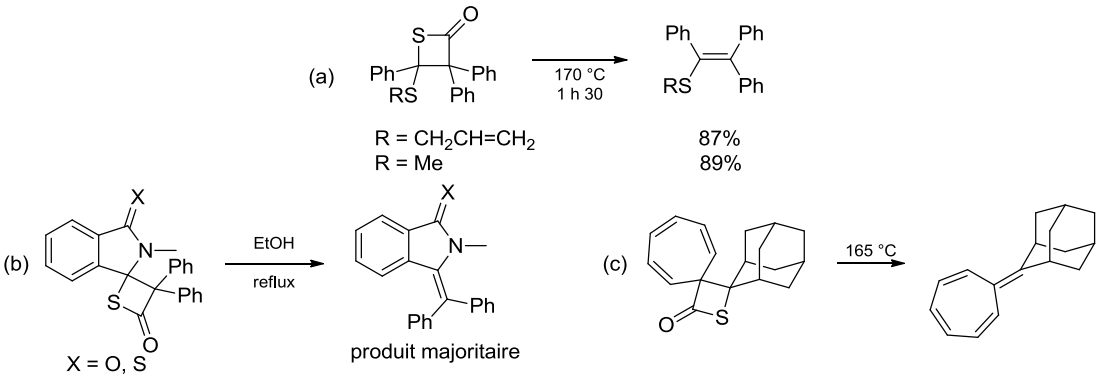


Schéma 20 : pyrolyse de β-thiolactones tétrasubstituées.

[130] Adam, W.; et al. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2393.

Lin'kova a obtenu les énamides à partir de β-thiolactones dérivées de la pénicillamine lesquels, après hydrolyse, ont conduit à l'aldéhyde correspondant (Schéma 21),[94] montrant ainsi que cette extrusion de COS n'est pas limitée aux β-thiolactones tétrasubstituées. Malheureusement, les conditions de réaction ne sont pas précisées.

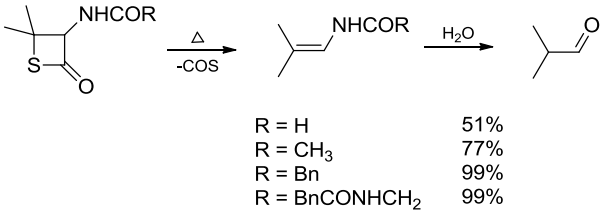


Schéma 21 : pyrolyse de β-thiolactones dérivées de la pénicillamine.

La formation d'alcènes a aussi été observée lorsque certaines β-thiolactones particulières réagissent avec une variété de nucléophiles tels que l'hydroxyde de sodium, les alcools, les thiols, les amidures. C'est le cas de la réaction de la tétraphényl-β-thiolactone avec l'hydroxyde de sodium qui, à cause de la gêne stérique, nécessite de chauffer pour une éventuelle saponification, ce qui facilite l'extrusion de COS. On peut donc observer l'alcène, ainsi que d'autres produits dus à la cycloréversion en diphénylcétène et thiobenzophénone suivie de la réaction de ces composés avec le nucléophile présent dans le milieu. Une attaque du nucléophile sur le carbonyle, suivie par différentes étapes de fragmentation, probablement dues à une décompression stérique, peut également rendre compte de la formation de l'alcène (Schéma 22).[131]

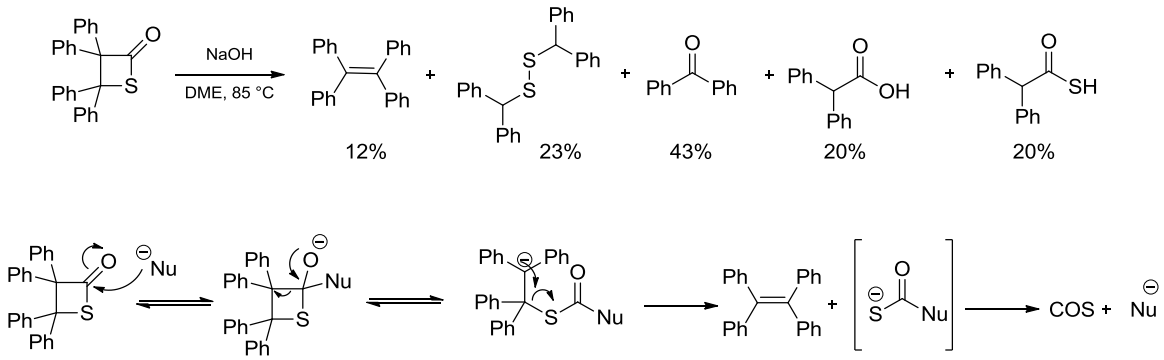


Schéma 22 : schéma réactionnel et mécanisme d'obtention d'alcène à partir de la tétraphényl-β-thiolactone en présence de soude.

Enfin, une étude sur le comportement photochimique de la β-propiothiolactone sous irradiation entre 200 et 800 nm a conduit à l'identification par IR de plusieurs produits (non quantifiés) (Schéma 23).[37]

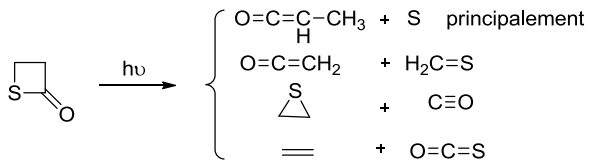


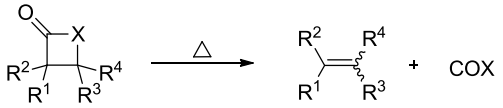
Schéma 23 : produits obtenus par irradiation de la β-propiothiolactone.

[131] Charumilind, P.; et al. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4359.

Comme montré dans cet état de l'art, les β-lactones et les β-thiolactones peuvent subir une extrusion de CO_2 ou COS. Bien que le mécanisme, dans le cas des β-lactones, ait été intensivement étudié, aucune étude n'a été réalisée concernant les β-thiolactones et par conséquent, aucune comparaison n'a été établie entre ces deux familles de composés.

II. Objectif du projet d'étude comparative d'extrusion de COS et CO_2 à partir de β-(thio)lactones

Dans l'optique d'étendre nos connaissances sur la réaction d'extrusion thermique de COS à partir des β-thiolactones et de pouvoir comparer cette famille de composés aux β-lactones pour lesquelles la décarboxylation est mieux connue, nous avons souhaité effectuer une étude de décomposition en alcène par voie thermique, et ce, en faisant varier le nombre de substituants en C3 et C4 afin de déterminer leur influence sur la vitesse d'extrusion de COS et de CO_2 (Schéma 24).



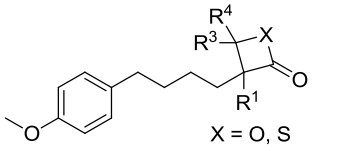
R^1, R^2, R^3, R^4 = H, alkyle
X = O, S

Schéma 24 : transformation thermique des β-lactones et des β-thiolactones en alcène et COX.

Nous avons envisagé de synthétiser des β-lactones mono-, di-, tri- et tétrasubstituées ainsi que les β-thiolactones correspondantes et de suivre la réaction de décarboxylation. Les objectifs étant de déterminer si, comme dans le cas des β-lactones, la réaction est du premier ordre, s'il y a rétention de configuration pour la formation d'alcènes à partir des β-thiolactones, si le mécanisme implique le passage par un intermédiaire zwitterionique, et enfin si les β-thiolactones sont plus stables thermiquement que les β-lactones.

III. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à la synthèse des β-lactones et β-thiolactones du type **I-028** (Figure 12) possédant un groupement UV-actif afin de simplifier le suivi des réactions. Ce dernier est séparé de la β-(thio)lactone par une chaîne alkyle afin de limiter la gêne stérique et les interactions. R^1, R^3 et R^4 sont des groupements alkyle choisis afin de ne pas stabiliser/déstabiliser la formation d'un intermédiaire zwitterionique potentiel.



X = O, S
R^1, R^3, R^4 = alkyle, H
I-028

Figure 12 : structure générale des molécules cibles **I-028**.

A. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones monosubstituées

Pour la β-lactone monosubstituée, nous avons envisagé d'alkyler la 2-oxétanone par un dérivé du 4-(4-méthoxyphényl)butanol (Schéma 25).

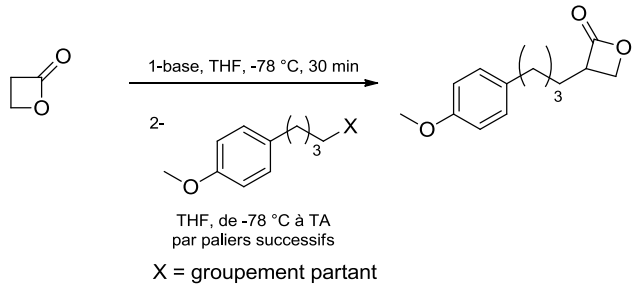


Schéma 25 : stratégie envisagée pour la synthèse de la β-lactone monosubstituée.

Les dérivés bromé **I-029**, iodé **I-030** et triflate **I-031** ont été synthétisés selon les méthodes décrites sur des substrats analogues dans la littérature (Schéma 26).[132]

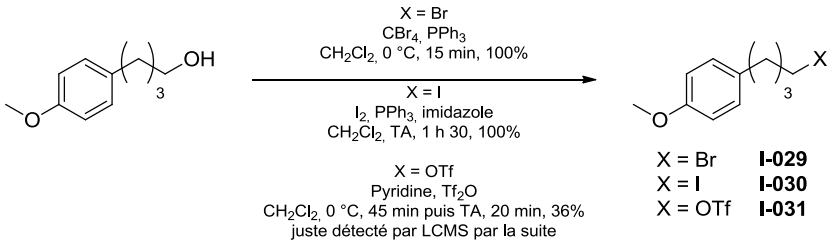


Schéma 26 : synthèse des dérivés bromé, iodé et triflate.

Comme il n'existe aucune référence dans la littérature concernant l'alkylation de la β-propiolactone, nous avons travaillé par paliers successifs de température, maintenant le milieu à une température inférieure à -40 °C puisque Mulzer[115] a montré, en 1980, que la remontée en température de l'énolate de la 2-oxétanone entraînait la formation de l'anion acrylate (Schéma 27).

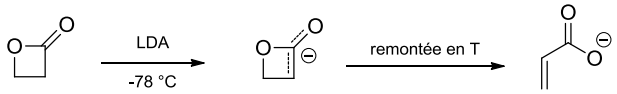


Schéma 27 : formation de l'anion acrylate par ouverture de l'énolate de la propiolactone.

Avec les dérivés iodé et bromé, seul le produit de départ à été observé, alors que le triflate subit une élimination en présence de LiHMDS.[133]

Dans ce même travail, Mulzer alkyle en C3 à -78 °C, mais les β-lactones qu'il utilise portent toutes un substituant (phényle) sur ce même carbone. Le seul exemple d'essai d'alkylation de la 4-*tert*-butyl-β-lactone conduit à l'attaque sur le carbonyle d'une autre molécule, même à -78 °C, entraînant la formation du dimère **I-032** (Schéma 28). La difficulté à alkyler peut s'expliquer par les interactions de torsion avec l'électrophile dans l'état de transition du fait de la planéité du système représenté **I-033**.

[132] [(a)] Basabe, P.; et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4258 ; [(b)] Brown, M. L.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7056 ; [(c)] Fife, W. K.; et al. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5610.
[133] Uenishi, J. i.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5909.

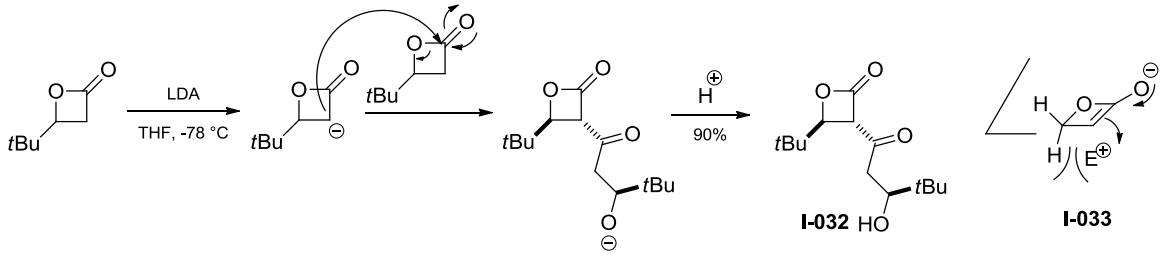


Schéma 28 : réaction de l'énolate de la β-propiolactone avec elle-même.

B. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones disubstituées

La β-lactone disubstituée **I-038** a été synthétisée selon le Schéma 29.

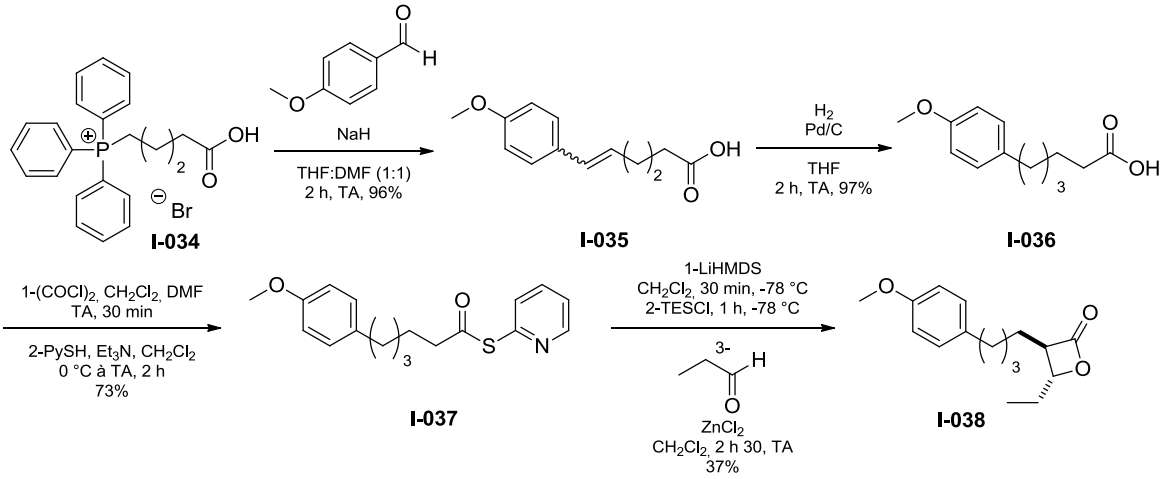
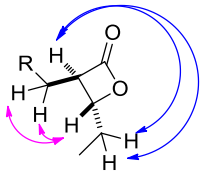


Schéma 29 : synthèse de **I-038**.

La première étape est une réaction de Wittig,[134] entre le bromure de phosphonium **I-034** et le *p*-anisaldéhyde conduisant à **I-035** avec un rendement de 96%, suivie d'une hydrogénation au palladium sur charbon dans le THF[135] permettant d'obtenir **I-036**. La β-lactone **I-038** est obtenue, *via* le thioester **I-037**, en utilisant la stratégie de Romo.[68a,136] **I-037** a été synthétisé avec un rendement de 73% et son éther d'énol silylé a pu être formé en ajoutant TESCl au thioester déprotoné par LiHMDS à -78 °C dans CH_2Cl_2. Enfin, $ZnCl_2$ a été vitrifié en grande quantité et gardé sous argon afin de minimiser la quantité d'eau. Le thioester activé, séché sous vide, et le propanal fraîchement distillé, ont été ajoutés au chlorure de zinc anhydre dans CH_2Cl_2 et le mélange a été agité à température ambiante pendant 2 h 30. Cette réaction n'est pas totale : le thioester peut être retrouvé en fin de réaction et en cas de présence d'eau, l'acide carboxylique peut être isolé. Un rendement de 37% est obtenu pour les deux dernières étapes. Cette synthèse a permis d'obtenir **I-038** avec un rendement global de 25% en cinq étapes. La configuration de la β-lactone a été déterminée par NOESY (Figure 13), montrant que cette dernière est *trans,* comme attendu selon la publication de Romo.[68a]

[134] Gangjee, A.; et al. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5329.
[135] Gapinski, D. M.; et al. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2807.
[136] Yang, H. W.; et al. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16471.



I-038

Figure 13 : représentation des corrélations observées par NOESY sur **I-038**.

En 2012, Romo[137] publie une étude du mécanisme d'action du $ZnCl_2$ pour expliquer la sélectivité obtenue et met en évidence que la formation de la β-lactone est fortement dépendante de l'hémithiocétal de cétène silylé et de l'acide de Lewis utilisé, en terme de distribution de produits et de diastéréosélectivité. La présence du 2-pyridylthio (limitant les sous-produits en comparaison avec le thiophényle) et de $ZnCl_2$ favorise la formation de la β-lactone *trans*. Le groupement 2-pyridylthio, en complexant le zinc de façon bidentate, permet d'augmenter la stabilité du complexe ainsi formé et entraîne une rigidité importante dans l'état de transition. Il montre par des expériences (RMN ^{1}H), ainsi que par des calculs, qu'il y a d'abord formation du complexe avec $ZnCl_2$ puis addition de l'aldéhyde, conduisant à un intermédiaire sous forme de β-lactone silylée (Schéma 30).

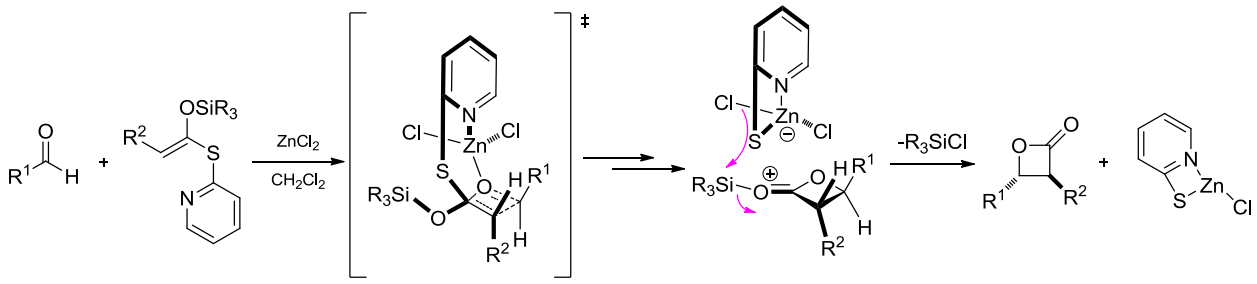


Schéma 30 : résumé de l'étude mécanistique de Romo.

En se basant sur le modèle de Zimmerman-Traxler pour l'obtention de l'hémithiocétal de cétène, l'énolate (*E*) (Schéma 31, (a)) est obtenu majoritairement puisque la liaison N-Si (≈ 1,75 Å)[138] est suffisamment longue pour que l'interaction 1,3 R/TMS soit plus faible que l'interaction 1,2 R/S dans le cas de la formation de l'énolate (*Z*) (Schéma 31, (b)). L'obtention de la β-lactone *trans* s'explique par une gêne stérique plus faible dans le cas d'un chélatant *cis* par rapport à un chélatant *trans* (Schéma 31, (c)).

[137] Zhao, C.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3084.
[138] Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*; 84th ed., 2003-2004.

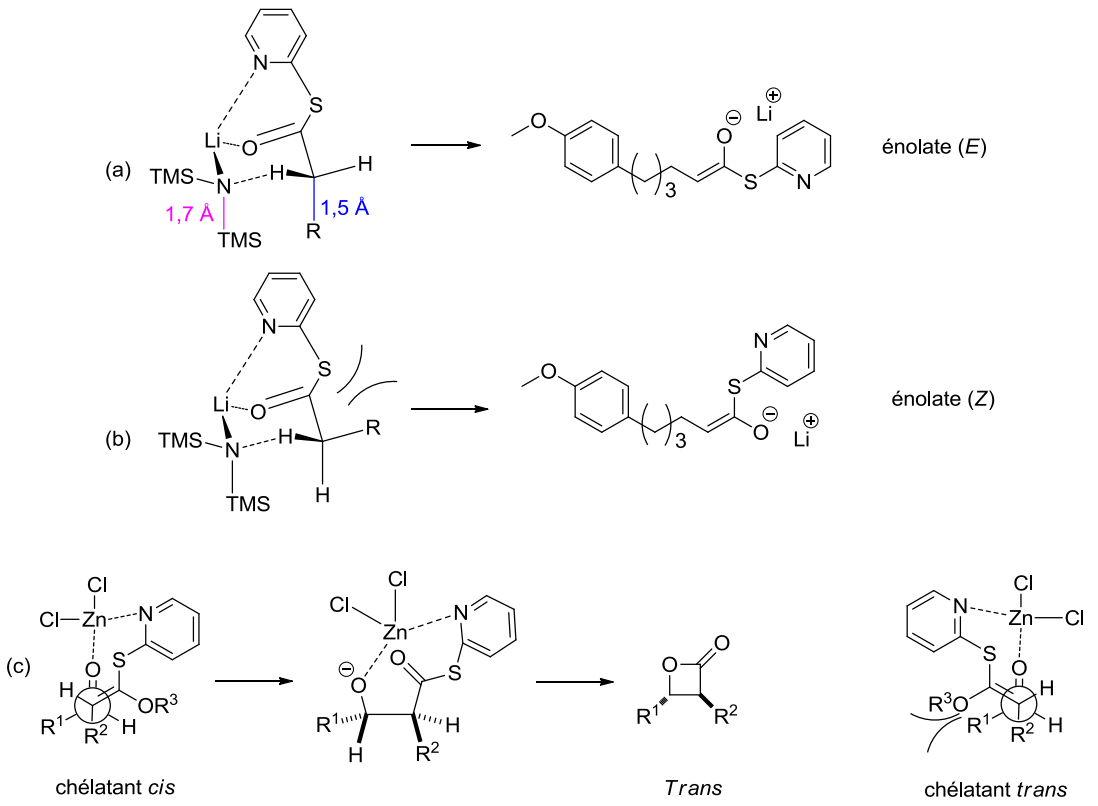


Schéma 31 : modèle de Zimmerman-Traxler pour l'obtention de l'hémithiocétal de cétène (a et b) ; état de transition conduisant à la β-lactone (c).

Nous avons ensuite synthétisé la β-thiolactone **I-041**, possédant les mêmes substituants que la β-lactone **I-038**, à partir de celle-ci (Schéma 32).

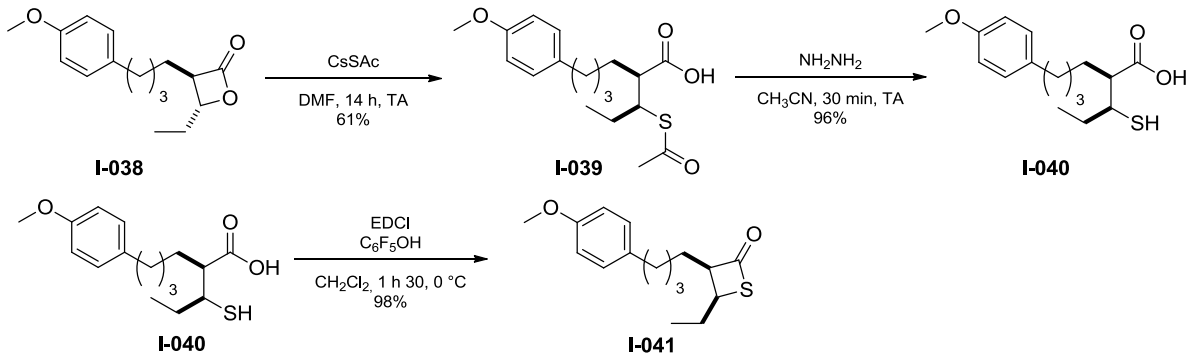


Schéma 32 : synthèse de la β-thiolactone **I-041**.

La β-lactone **I-038** est ouverte en présence de thioacétate de césium[139] (préparé préalablement à partir d'acide thioacétique et de carbonate de césium dans le méthanol) dans le DMF conduisant à **I-039** avec un rendement de 61%. Cette ouverture s'effectue selon une S_N2 exclusivement sur le carbone C4 grâce au contre-ion Cs^+,[140] ce qui induit une inversion de configuration. Ceci est confirmé par RMN ^1H et ^{13}C puisque l'attaque en C2 conduirait à la formation d'un thioanhydride (**I-042**) ou à

[139] Smith, N. D.; et al. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1035.
[140] Shao, H.; et al. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2956.

ses produits d'hydrolyse présentant des déplacements chimiques très différents en α de l'hétéroatome (Figure 14).[141]

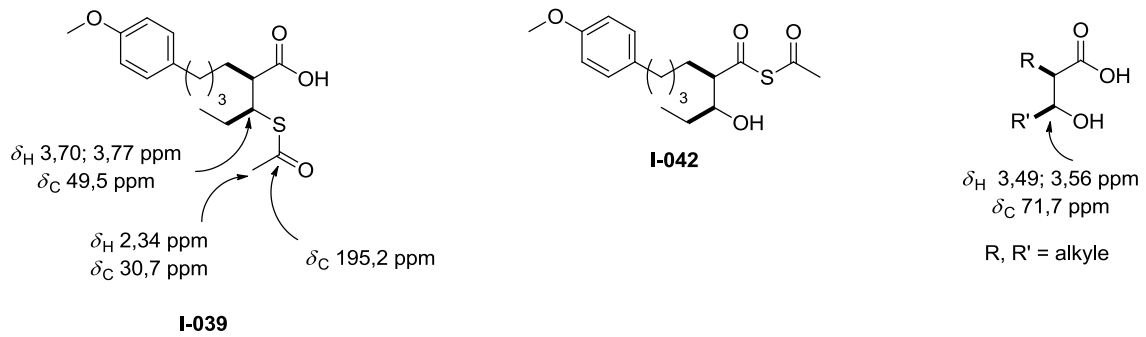


Figure 14 : déplacements chimiques pour **I-039** et pour un composé de référence pour une ouverture en C2.

La fonction thiol est ensuite déprotégée par le monohydrate d'hydrazine dans l'acétonitrile de façon quantitative pour donner **I-040**. Nous avons préféré l'hydrazine à NaOH ou LiOH, car c'est une base réductrice qui limite la formation du disulfure.[142] Enfin, l'acide carboxylique est activé par EDCI/C_6F_5OH dans CH_2Cl_2,[99] permettant la fermeture de la β-thiolactone par attaque du soufre sur l'ester activé. Cette étape est effectuée à 0 °C afin de limiter les réactions intermoléculaires et **I-041** est obtenu avec un rendement de 98%. Une expérience NOESY permet de confirmer que sa configuration est *cis* (mêmes corrélations que pour la β-lactone correspondante).

Afin de pouvoir comparer la β-thiolactone avec la β-lactone **I-038**, nous avons épimérisé **I-041** par déprotonation/reprotonation en α du carbonyle (Schéma 33) selon la méthode utilisée par Romo sur les β-lactones.[143] Ce dernier a testé différentes bases pour déprotoner une β-lactone disubstituée par des groupements alkyle en *cis* (solution tampon de triéthylamine/acétate d'ammonium, DABCO, DBU, HMDS, KHMDS, *t*BuOK dans BuOH…) mais une faible conversion et souvent une dégradation étaient observées. Sur la β-thiolactone **I-041**, un mélange non séparable de β-thiolactone *trans/cis* (80/20) **I-043** a été obtenu à 98%. Ce résultat reflète plus un équilibre que la protonation cinétique de l'énolate, les β-thiolactones s'épimérisant facilement, même dans des conditions faiblement basiques.[144] Le rendement global est donc de 14% sur neuf étapes.

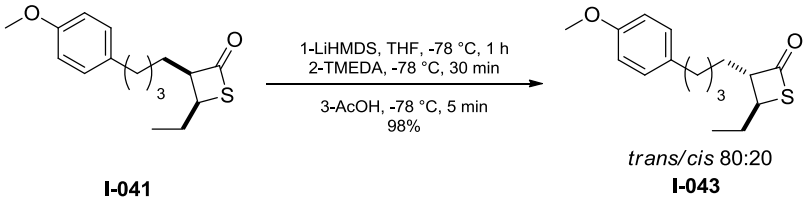


Schéma 33 : inversion de configuration en C3 de la β-thiolactone **I-041**.

[141] Rusch, M.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9838.
[142] Katz, L.; et al. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 103.
[143] Purohit, V. C.; et al. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4549.
[144] Carter, S. D.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 388.

C. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones trisubstituées

La synthèse des composés trisubstitués a ensuite fait l'objet de nos recherches. Les molécules peuvent être disubstituées en α du carbonyle (on parlera des molécules 3,3,4-trisubstituées) ou en α de l'hétéroatome (3,4,4-trisubstituées).

1. Composés 3,3,4-trisubstitués

L'agent alkylant le plus réactif étant l'iodure de méthyle, nous avons décidé d'introduire un groupement méthyle sur le carbone C3. Un premier essai dans les conditions de Romo et Smith[143] sur une β-lactone *cis*, en déprotonant avec du LiHMDS, n'ayant pas entraîné de réaction, nous avons donc utilisé le LDA comme base (Schéma 16).[115]

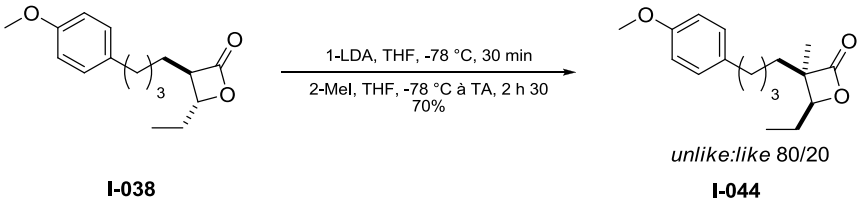


Schéma 34 : méthylation de la β-lactone avec LDA, MeI.

La méthylation sur **I-038** a eu lieu avec un rendement de 70%, conduisant à un mélange de β-lactone **I-044** *unlike/like* (80:20), et la configuration de l'isomère majoritaire a été, là encore, attribuée par NOESY grâce à la corrélation entre le méthyle et le proton en C4 (Figure 15, (a)). Lors de la formation de l'énolate, MeI est attaqué par la face la moins encombrée de l'énolate donc celle ne contenant pas l'éthyle, conduisant majoritairement à la configuration *unlike* (Figure 15, (b)). **I-044** a donc été obtenue avec un rendement global de 18% en six étapes.

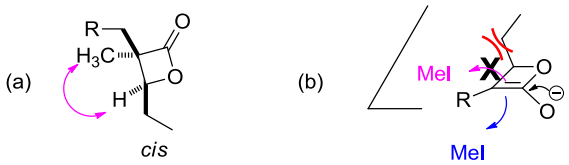


Figure 15 : corrélation NOESY sur **I-044** *unlike* (a) ; schématisation de l'alkylation au MeI (b).

Nous avons ensuite synthétisé la β-thiolactone correspondante. A partir de **I-041**, la déprotonation au LiHMDS, dans les mêmes conditions que pour la β-lactone, n'a pas conduit au produit attendu mais à la formation du thioester α,β-insaturé (*E*) **I-045** (configuration déterminée par RMN ^{13}C, Schéma 35) par ouverture de la thiolactone, suivie par la méthylation du thiocarboxylate formé en présence de MeI, et au produit de départ épimérisé (Schéma 35).

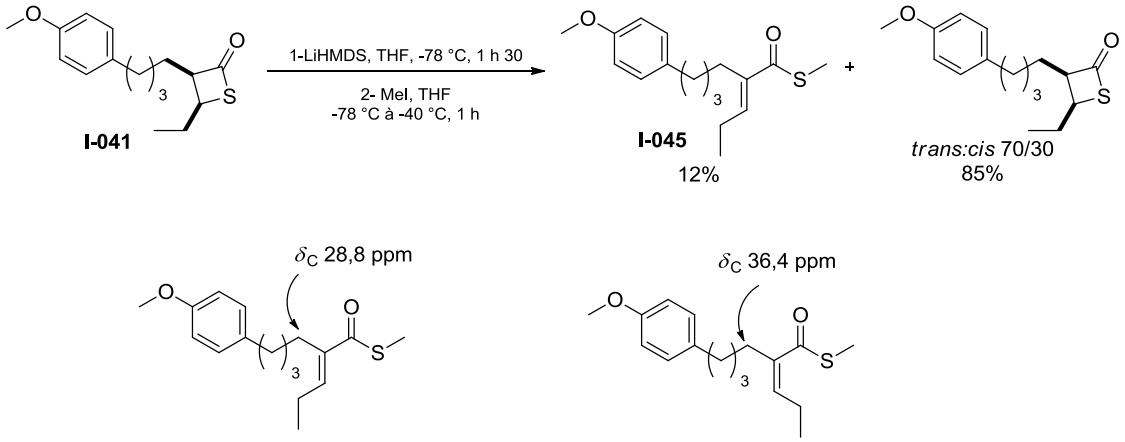


Schéma 35 : essai de méthylation de la β-thiolactone **I-041** avec LiHMDS et MeI.

Ce résultat est assez surprenant car Stoodley a décrit ce type de composé comme étant peu sensible à la β-élimination puisque le carbanion correspondant **I-046** possède un arrangement quasi-orthogonal entre le doublet et la liaison C-S. De plus, il a réalisé la méthylation de **I-047** par déprotonation avec NaH à 0 °C, avec un rendement de 74%, conduisant à un mélange 1:1 des deux épimères (Schéma 36).[145]

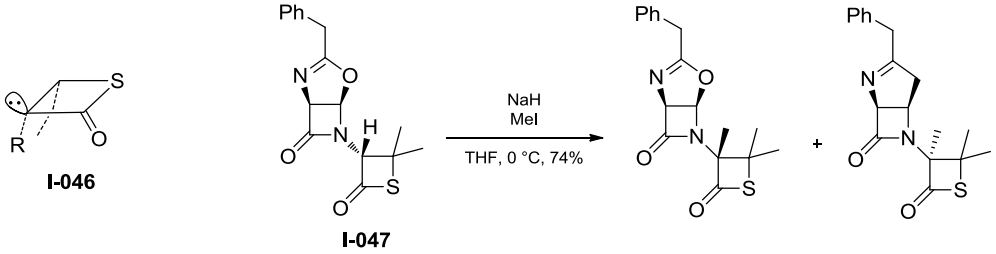


Schéma 36 : méthylation de **I-047** selon Stoodley.

D'autres essais de méthylation de **I-041** ont montré que, sans la remontée progressive en température, seule l'inversion de configuration était observée. L'ajout de TMEDA, afin d'augmenter la nucléophilie de l'anion en chélatant le cation, a permis d'obtenir **I-048** en mélange 70:30 *unlike/like*, la configuration de l'isomère majoritaire étant attribuée grâce aux mêmes corrélations que pour **I-044** par NOESY, et avec un rendement de 94% (Schéma 37). Cette réaction peut aussi être réalisée à partir d'un mélange *cis/trans* de β-thiolactone, en remplaçant LiHMDS par du LDA, avec un rendement similaire.

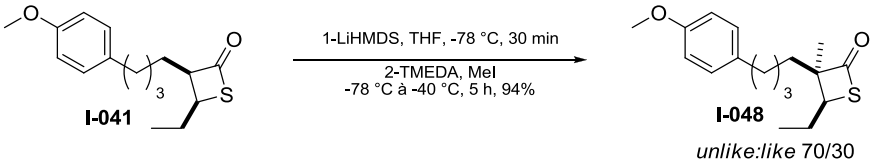


Schéma 37 : méthylation de **I-041** à -40 °C, en présence de TMEDA.

La β-thiolactone **I-048** a donc été obtenue avec un rendement global de 13% en dix étapes.

[145] Carter, S. D.; et al. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, *1*, 92.

2. Composés 3,4,4-trisubstitués

Danheiser[65b] a montré qu'il était possible de préparer des β-lactones disubstituées en α de l'hétéroatome par addition de l'énolate d'un thioester de phényle sur une cétone. Nous avons donc préparé le thioester de phényle **I-049** selon les conditions de Romo[68a] avec un rendement de 91%. Ce composé a été ensuite mis en présence de LDA à -78 °C dans le THF puis la 2-butanone a été ajoutée, conduisant au mélange *unlike/like* (70:30) de **I-050** avec un rendement de 60%, les configurations étant déterminées par NOESY (Schéma 38). Cette β-lactone a donc été obtenue avec un rendement global de 55% en cinq étapes.

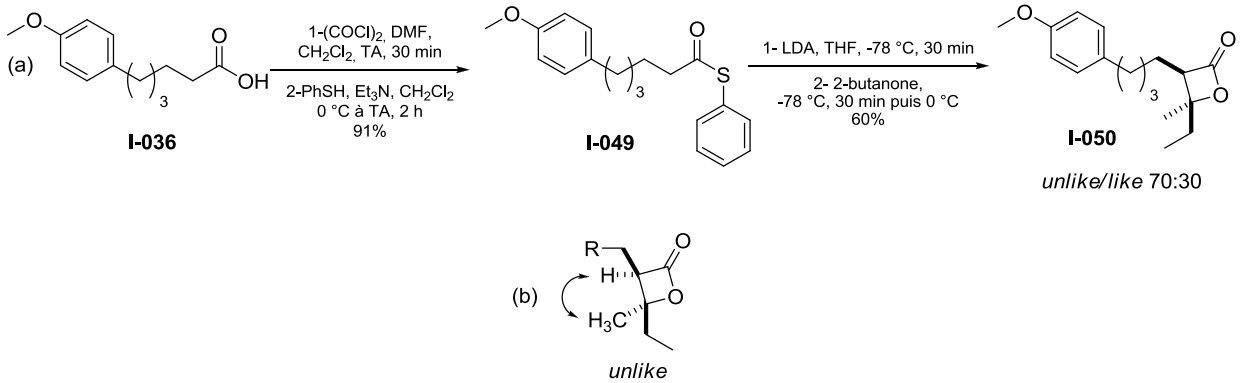


Schéma 38 : synthèse de la β-lactone trisubstituée par la méthode de Danheiser (a) et corrélations NOESY sur **I-050** *unlike* (b).

Afin d'obtenir la β-thiolactone correspondante, nous avons essayé, comme précédemment, d'ouvrir la β-lactone **I-050** avec CsSAc mais la nécessité de chauffer a entraîné la formation du produit de décarboxylation.

Une autre stratégie a été envisagée, consistant en l'ouverture de la lactone par saponification, suivie de l'élimination de l'alcool tertiaire pour conduire à la formation de l'acide carboxylique ou de l'ester méthylique α,β-insaturé qui, après plusieurs étapes conduirait au produit attendu (Schéma 39).

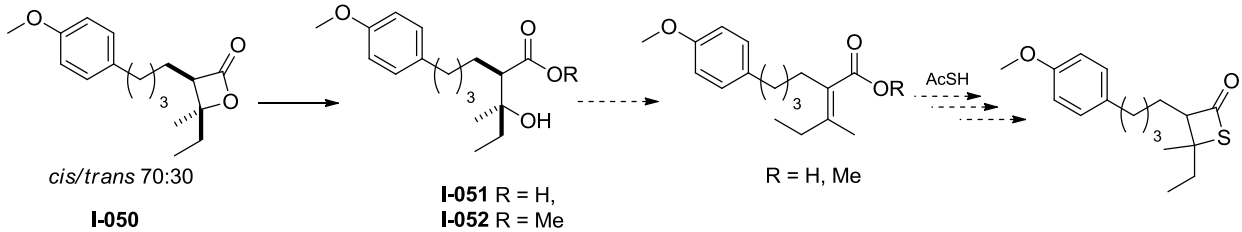


Schéma 39 : stratégie de synthèse de la β-thiolactone 3,4,4-trisubstituée.

L'acide carboxylique **I-051** ainsi que l'ester méthylique **I-052** ont pu être obtenus mais quelles que soient les conditions d'activation de l'alcool sur chacun de ces composés (acide sulfurique (seul ou dans l'eau),[146] trifluoroacétique,[147] *p*-toluènesulfonique, Ac_2O,[148] MsCl ou $POCl_3$,[149] AcSH, Tf_2O/KSAc), le produit de départ, l'alcène **I-053** (correspondant au produit de décarboxylation) ou le

[146] Crameri, Y.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3617.
[147] Musso, D. L.; et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *46*, 409.
[148] [(a)] Dobson, T. A.; et al. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3007 ; [(b)] Rosen, G. M.; et al. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 428.
[149] Imagawa, T.; et al. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2005.

mélange d'alcènes **I-054** (correspondant aux différents produits d'élimination) sont obtenus (Schéma 40).

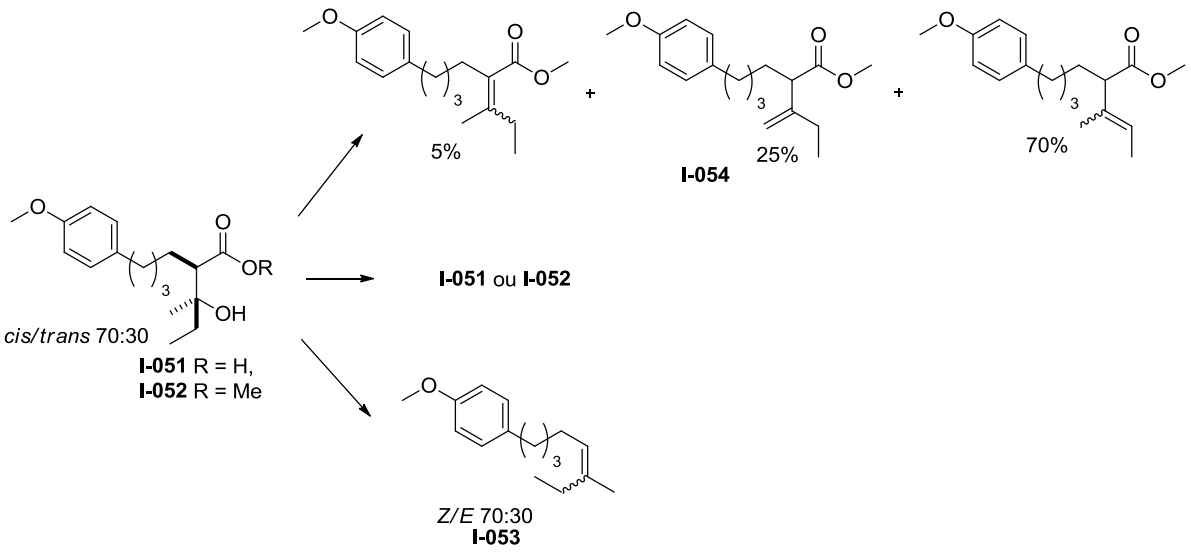


Schéma 40 : différents produits obtenus lors de l'activation de l'alcool de **I-051** et **I-052**.

La dernière stratégie envisagée consiste à synthétiser la β-thiolactone disubstituée en C4, **I-060**, puis à l'alkyler en C3 (Schéma 41).

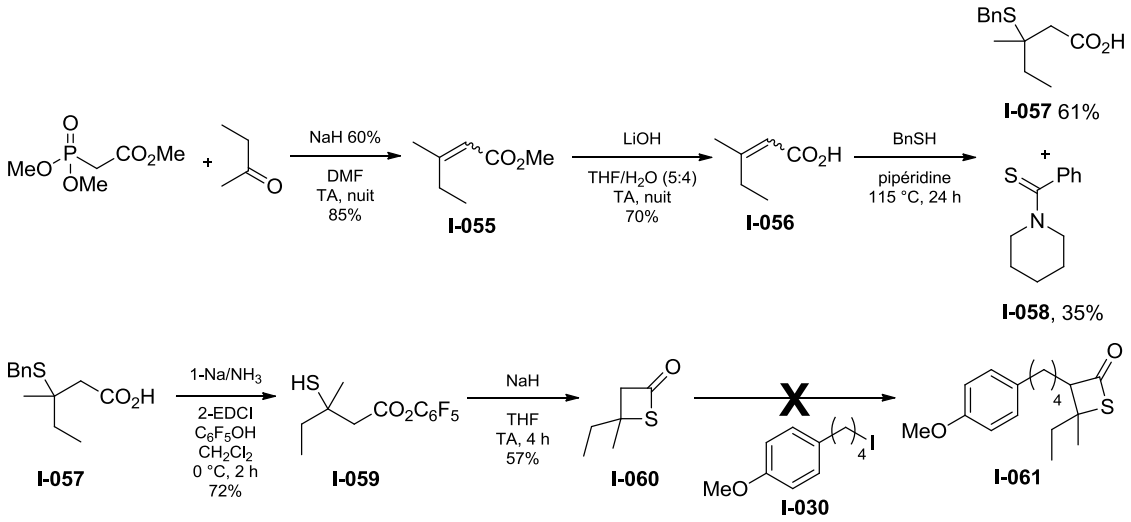


Schéma 41 : synthèse de la β-thiolactone **I-060** et stratégie d'alkylation pour conduire à **I-061**.

Pour ce faire, nous avons synthétisé l'ester **I-055** par une réaction de Wadsworth-Emmons[150] avec un rendement de 85% qui, en présence de lithine[151] a conduit à **I-056**. Le benzyl mercaptan est ensuite additionné (**I-057**, 61%), générant **I-058** comme sous-produit[152] puis la débenzylation est réalisée par Na/NH_3 de façon quasi quantitative. Afin de ne pas prendre le risque d'oxyder le thiol, la thiolactonisation a été réalisée sans purification du produit déprotégé.[33b] Différentes activations ont été testées : EDCI/C_6F_5OH,[99] le chloroformiate d'isobutyle[33b] et le cyanophosphonate de diéthyle[33b]

[150] Zimmerman, H. E.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4623.
[151] Mori, K.; et al. *Lieibigs Ann. Chem.* **1990**, 159.
[152] Koduri, N. D.; et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 440.

ont conduit à la β-thiolactone avec de faibles rendements. Dans le premier cas (Tableau 3, entrée 1), **I-059** a été isolé et identifié grâce à la présence du singulet à 2,10 ppm en RMN ^{1}H correspondant au SH ainsi que par le déplacement chimique en RMN ^{13}C du carbone de l'ester à 166,5 ppm (au lieu de 190,6 ppm pour **I-060**) (Figure 16). Dans le second cas (Tableau 3, entrée 2), la présence de l'isobutyle et du SH en RMN ^{1}H a permis de supposer la formation de **I-062**. L'activation avec l'anhydride acétique[33c] (Tableau 3, entrée 4) a entraîné un transfert d'acétyle vers le soufre **I-063** (identifié par la présence des protons de l'acide carboxylique et du CH_3 du thioacétate en RMN ^{1}H) et l'utilisation d'$AlCl_3$ (2 équiv.) à partir du thiol protégé pour générer la β-thiolactone,[101] a conduit à l'obtention d'un mélange complexe (Tableau 3, entrée 6).

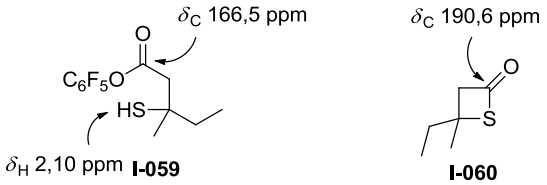


Figure 16 : déplacements chimiques caractéristiques de **I-059** et **I-060**.

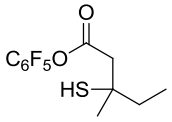
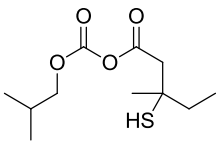
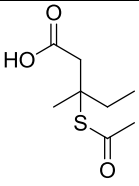
Entrée	Réactifs	T (°C)	Produits isolés	Remarques
1	EDCI C_6F_5OH CH_2Cl_2	0	 **I-059**	**I-059** mis en présence de NaH, THF, **I-060** est obtenu (30%)
2	*i*BuOCOCl Et_3N CH_2Cl_2	0	**I-060**  **I-062**	14% 16%
3	$NCPO(OEt)_2$ Et_3N DMF	-20 puis TA	**I-060** Mélange d'autres produits	13%
4	$(CH_3CO)_2O$ Pyridine CH_2Cl_2	0	 **I-063**	56%
5	$PhSO_2Cl$ Et_3N CH_2Cl_2	0	Pas de β-thiolactone sur le brut	/
6	$AlCl_3$ (2 équiv.) THF	TA	Mélange complexe	Réaction à partir de **I-057**

Tableau 3 : différentes conditions de thiolactonisation à partir du mercaptoacide.

La méthode avec EDCI/C_6F_5OH, donnant le meilleur rendement, a été choisie pour synthétiser la β-thiolactone **I-060** qui a ensuite été alkylée. NaH, LiHMDS et LDA déprotonent **I-060** mais en présence de l'agent alkylant iodé **I-030**, il n'y a pas de réaction en augmentant la température par paliers successifs de -78 °C à 0 °C et, à partir de 10 °C, on constate l'ouverture de la β-thiolactone suivie de l'alkylation au soufre conduisant à **I-064** (Schéma 42).

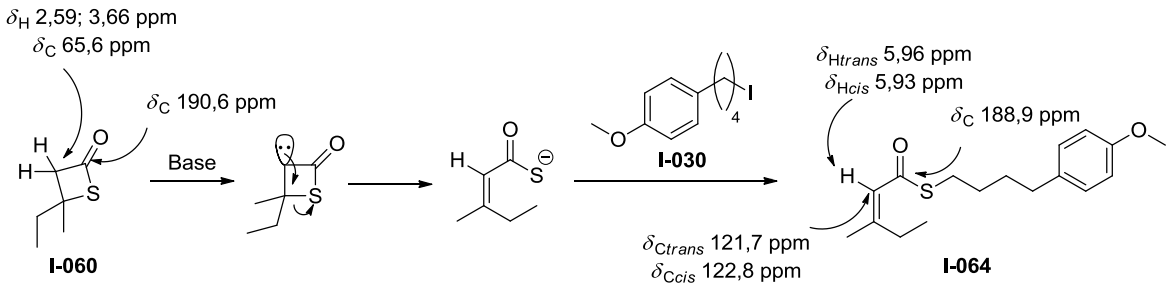


Schéma 42 : mécanisme probable pour l'obtention de **I-064** à partir de **I-060**.

Afin de déterminer s'il s'agit d'un manque de réactivité de **I-030**, nous avons alkylé avec MeI, en présence de LDA, conduisant à **I-065** avec un rendement de 37% bien que le produit soit clairement majoritaire sur la RMN ^{1}H du brut (produit volatil) (Schéma 43). Cette molécule, ne permet pas de faire l'étude mécanistique envisagée dans la suite, mais peut éventuellement servir à déterminer la rétention/inversion de configuration lors de la décarboxylation. **I-065** a été obtenue avec un rendement global de 6% en six étapes, sous forme d'un mélange *like*/*unlike* 60:40, déterminé par NOESY grâce aux corrélations reportées Schéma 43.

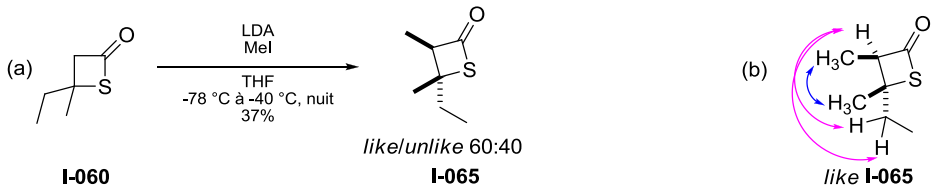


Schéma 43 : méthylation de **I-060** (a) et corrélations NOESY (b).

Devant les difficultés rencontrées pour la synthèse de la β-thiolactone correspondant à **I-050**, nous avons changé de cible. L'adamantane-2-thione étant relativement stable, nous avons décidé de synthétiser la β-thiolactone **I-069** via la condensation d'un énolate d'ester (Schéma 44). Dans la littérature, une synthèse similaire à celle envisagée a été décrite par Lin.[153] Pour la synthèse de l'adamantane-2-thione, en travaillant avec du P_2S_5, dans les conditions de Greidanus,[154] des rendements faibles sont obtenus car un dimère (décrit par Read)[155] se forme en présence d'oxygène à température ambiante et un excès de P_2S_5 conduit à la formation d'une huile jaune visqueuse.[154] En travaillant avec un excès de 2-adamantanone, l'adamantane-2-thione **I-066** a pu être obtenue avec un rendement de 71% (Schéma 44).

La thioaldolisation, à partir de l'ester **I-067**, étant réversible, le produit désiré **I-068** n'a pu être obtenu qu'avec un rendement de 25% après déprotection en acide carboxylique. L'utilisation d'un mélange de solvants (cyclohexane/THF 1:4) moins polaire, permettant de «précipiter» le thiolate formé et de limiter la réversibilité de la première étape de la réaction, a permis d'obtenir **I-068** avec un rendement de 44% sur les deux étapes. Enfin, une thiolactonisation avec EDCI/C_6F_5OH a conduit à **I-069** avec un rendement global de 32% en six étapes (Schéma 44).

La β-lactone **I-072** a été synthétisée suivant la même stratégie, la seule difficulté étant l'étape de lactonisation (Schéma 44).

[153] Lin, C.-E.; et al. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8410.
[154] Greidanus, J. W. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 3530.
[155] Read, C. E.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7655.

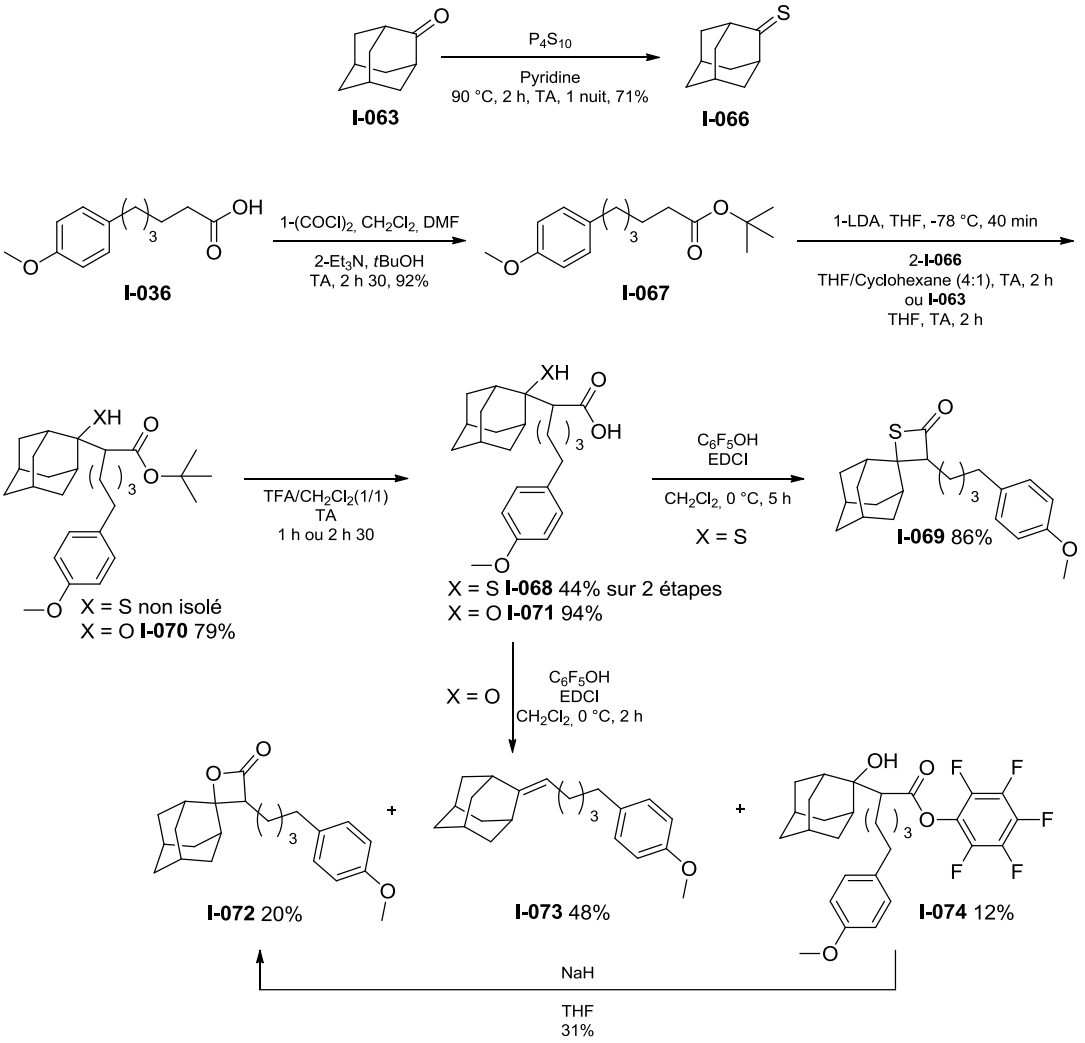


Schéma 44 : synthèse de la β-thiolactone **I-069** et de la β-lactone **I-072**.

Pendant cette étape, de nombreux sous-produits sont formés, rendant la purification difficile ; parmi eux, on observe l'alcène **I-073**, correspondant à la décarboxylation de la β-lactone, ainsi que l'ester de pentafluorophényle **I-074**, montrant que la cyclisation n'est pas totale. Ceci peut s'expliquer par une plus faible nucléophilie de l'alcool, qui dans ce cas est tertiaire et encombré. L'ester isolé **I-074** conduit à la formation de la β-lactone **I-072** en présence de NaH (**I-072**/**I-073** 8:2). En travaillant en milieu basique avec de la pyridine et du chlorure de benzènesulfonyle, un rendement optimum de 30% a été obtenu.

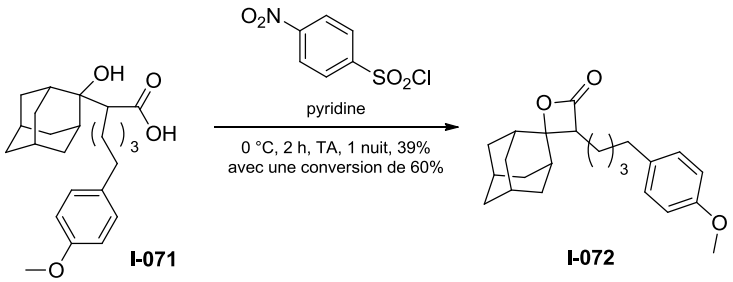


Schéma 45 : méthode d'obtention de la β-lactone **I-072** avec un meilleur rendement.

En utilisant le chlorure de *p*-nitrobenzènesulfonyle (permettant d'avoir un meilleur groupement partant) et la triéthylamine (plus basique que la pyridine), nous avons obtenu un rendement de 39% avec une conversion de 60% (rendement corrigé de 65%) (Schéma 45). Là encore, l'alcène été observé.

La β-lactone 3,4,4-trisubstituée **I-072** a pu être obtenue en six étapes à partir du bromure de phosphonium **I-034** et du *p*-anisaldéhyde avec un rendement global corrigé de 43%.

D. Synthèse des β-lactones et β-thiolactones tétrasubstituées

Lors d'essais de méthylation de la β-lactone **I-072**, la déprotonation n'a pas pu être réalisée avec des bases classiques (LDA, LiHMDS…). Nous nous sommes tournés vers la famille des phosphazènes, classe de bases neutres très efficaces pour effectuer l'arrachement cinétique d'un proton dans le but de générer un anion «nu».[156]

- Avec le BEMP supporté (Figure 17), utilisé entre autres pour les alkylations d'amines (pK_a = 21 dans le DMSO),[157] seul le produit de départ a été récupéré.
- Le phosphazène P_4-*t*Bu (Figure 17), de pK_a = 28 dans le THF,[158] est commercial en solution dans l'hexane et permet de réaliser des alkylations d'amides (peptides)[159] et d'esters[160] en présence d'agents alkylants à basse température (-100 °C à -78 °C). Pour réaliser des méthylations, l'équipe de Solladié-Cavallo[160] a utilisé Me_2SO_4 et non MeI, ce dernier pouvant méthyler la base P_4-*t*Bu.

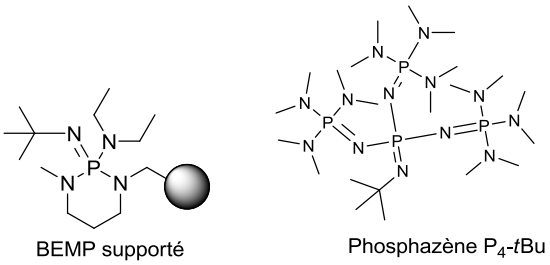


Figure 17 : bases de la famille des phosphazènes testées.

Dans les conditions du Schéma 46,[160] la β-lactone tétrasubstituée **I-075** est obtenue avec 22% de rendement.

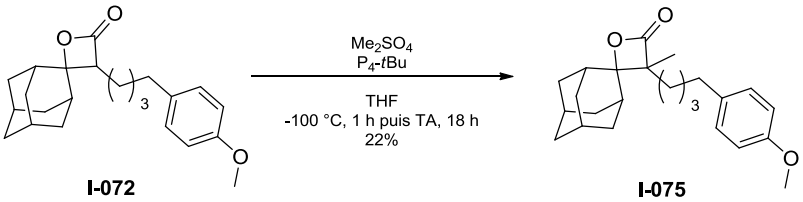


Schéma 46 : méthylation de **I-072** avec Me_2SO_4, en présence de P_4-*t*Bu.

[156] Schwesinger, R. In *In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2nd Ed.*; Paquette, L. A. C., D.; Fuchs, P. L.; Molander, G. A., Wiley, Chichester, Ed. 2009; Vol. 10, p 7981.
[157] (a) Habermann, J.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 1253 ; (b) Ley, S. V.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 3645.
[158] Schwesinger, R.; et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1167.
[159] Pietzonka, T.; et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1481.
[160] Solladié-Cavallo, A.; et al. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5343.

Afin d'améliorer le rendement, l'ester activé **I-074** a été cyclisé puis méthylé de façon monotope, conduisant à **I-075** (17%) ainsi qu'au produit d'hydrolyse avec perte d'une molécule d'eau (**I-076**) et à l'amide **I-077** résultant de l'attaque de l'ester **I-074** par le LDA avec respectivement des rendements de 25% et 17% (Schéma 47).

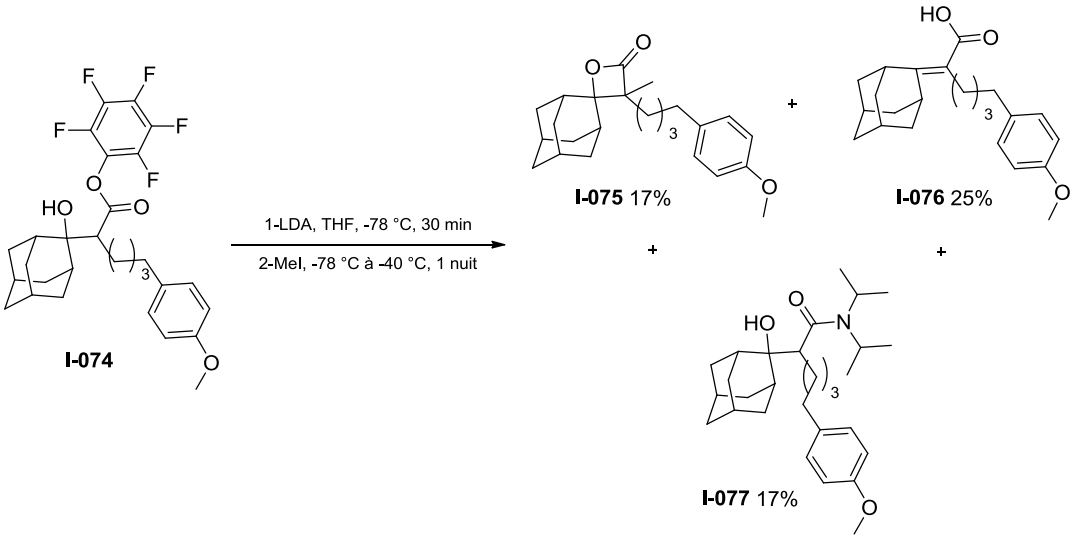


Schéma 47 : synthèse de la β-lactone tétrasubstituée **I-075** à partir de l'ester activé **I-074**.

La β-lactone tétrasubstituée **I-075** a été obtenue en sept étapes avec un rendement global corrigé de 9%.

La β-thiolactone **I-069** a été méthylée en utilisant le LDA dans le THF et MeI (Schéma 48) conduisant à **I-078** avec un rendement de 46% et un rendement global de 15% en sept étapes, ce qui permet de souligner à nouveau la différence de comportement entre les deux types d'hétérocycles, notamment en ce qui concerne l'alkylation.

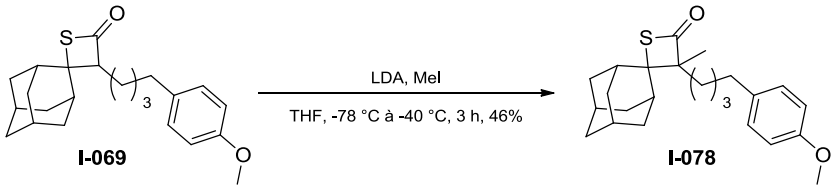


Schéma 48 : méthylation de la β-thiolactone **I-069**.

E. Résumé

Nous avons pu synthétiser les β-lactones di-, tri- et tétrasubstituées ainsi que les β-thiolactones correspondantes répertoriées dans le Tableau 4.

β-lactones		β-thiolactones	
Molécule	Rdt global (étapes)	Molécule	Rdt global (étapes)
I-038	25% (5)	*trans/cis* 80:20 **I-043**	14% (9)
cis/trans 80:20 **I-044**	18% (6)	*cis/trans* 70:30 **I-048**	13% (10)
cis/trans 70:30 **I-050**	55% (5)	*trans/cis* 60:40 **I-065**	6% (6)
I-072	43% (6)	**I-069**	32% (6)
I-075	9% (7)	**I-078**	15% (7)

Tableau 4 : récapitulatif des molécules synthétisées qui seront utilisées dans l'étude d'extrusion de CO_2 et COS.

IV. Étude de la décarboxylation ou de l'extrusion de COS

Dans cette partie, nous nous intéressons à la formation d'alcènes par pyrolyse des β-lactones et β-thiolactones correspondantes (Schéma 49) selon leur substitution, l'objectif étant de déterminer la vitesse de formation de l'alcène dans différents solvants afin de conclure sur le mécanisme pour chacune de ces familles de composés. Nous souhaitons aussi déterminer s'il y a rétention de la stéréochimie lors de l'extrusion de COS et comparer la stabilité thermique de ces deux familles de composés.

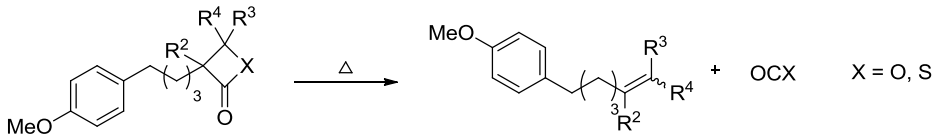


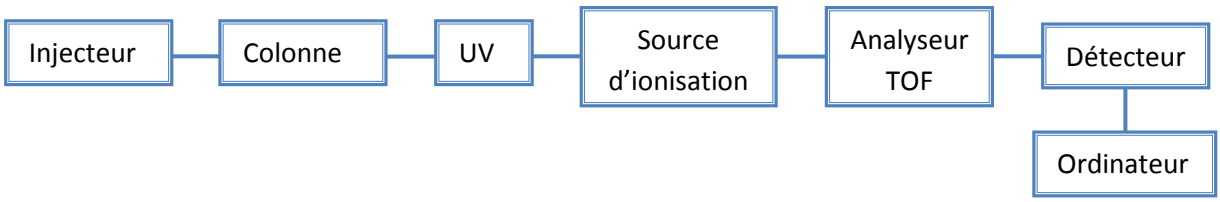
Schéma 49 : schéma général de l'extrusion de CO_2 ou COS.

A. *Mise au point de la méthode utilisée*

Brady[118] a effectué le suivi cinétique de décarboxylation de β-lactones chlorées par IR en comparant la bande caractéristique du carbonyle de la β-lactone à celle du solvant, l'heptan-2-one utilisée comme étalon interne. Nishida[112b,d] effectue son étude de décarboxylation d'aryloxétanones dans le décane avec une quantité équimolaire de TMEDA car les 2-oxétanones sont sensibles aux

impuretés acides ; la formation du styrène étant suivie en UV. Nous souhaitions être en mesure de suivre la disparition de la β-(thio)lactone et la formation de l'alcène, ces méthodes n'étaient donc pas applicables dans notre cas. Krabbenhoft[112c] a, quant à lui, effectué un suivi par RMN ^{1}H, en intégrant les signaux du proton en C4 de la β-lactone et du proton éthylénique correspondant. Cependant, un suivi RMN nécessite d'attendre que le mélange réactionnel soit revenu à température ambiante avant d'enregistrer un spectre, ce qui peut poser des problèmes de reproductibilité.

La spectrométrie de masse, couplée à l'UV, est une réponse à nos attentes. Dans un premier temps, l'utilisation de la GCMS a été envisagée mais quelles que soient les conditions testées (avec les températures de l'injecteur, de la source et de la colonne les plus basses possibles), la décarboxylation intervient dans l'appareil ; nous nous sommes donc tournés vers la LCMS. Nos molécules ne répondant pas assez bien en électrospray, nous avons utilisé l'Ionisation Chimique à Pression Atmosphérique (APCI). Cette méthode permet une fragmentation plus douce que l'impact électronique mais est tout aussi efficace, sans nécessiter l'augmentation de la température. En effet, une aiguille Corona va ioniser l'air (surtout N_2), entraînant l'ionisation du composé à analyser. Ce dernier passe à l'état gazeux grâce à un chauffage à 120 °C après séparation sur colonne et détection par UV (Figure 18).



. Figure 18 : trajet des molécules dans la LCMS.

Cette technique permet donc de voir, comme en ESI$^+$, les ions $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+NH_4]^+$ mais aussi les ions $[M^{+\cdot}]$ et ce dernier point est essentiel pour suivre la formation des alcènes. De plus, nos molécules possèdent toutes un groupe $CH_3OC_6H_4$ qui est UV-actif. Or, dans la littérature, les valeurs λ et ε pour les chromophores UV qui nous intéressent sont les suivantes :

- $CH_3OC_6H_5$: 220 nm (10^4), 265-271-278 nm (2.10^3).
- $(CH_3)_2CHC(H)=C(H)CH_3$: 182 nm (10^4), trop bas pour être visible.[161]
- Les β-lactones sont attendues à 300 nm mais avec un coefficient d'extinction trop petit pour être exploitable.[162]

La comparaison des aires des spectres UV devrait, en présence d'un étalon interne, mener à une étude quantitative puisque seuls les aromatiques absorbent aux longueurs d'ondes définies (de 194 nm à 410 nm). Ainsi, chaque pic UV avec un temps de rétention propre peut être attribué à un produit grâce au spectre de masse (Figure 19). Les molécules injectées passant en premier sur la colonne, suivie du détecteur UV, avant d'être ionisées, la température d'ionisation n'influence pas le taux d'extrusion observé.

[161] Perkampus, H. H.; et al. *UV Atlas DMS* **1971**, *5.*
[162] Lwowski, W. In *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., U. S.)*; Kalvinsh, I., Ed. 1964; Vol. 7, p 373.

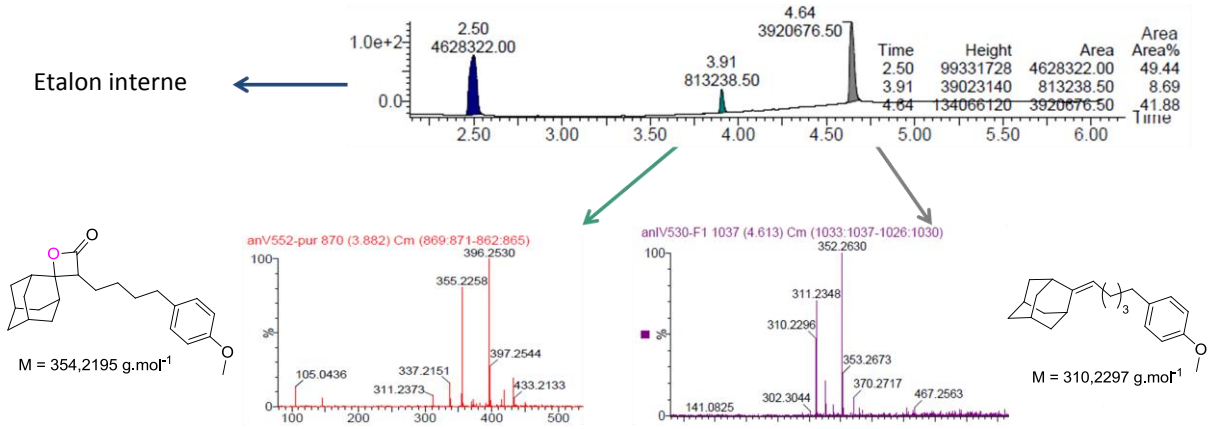


Figure 19 : méthode d'attribution d'un pic UV à un composé.

Il nous reste donc à choisir un étalon interne, afin de s'affranchir de la quantité de produit injecté en LCMS, qui doit être UV-actif, non volatil, stable à la température de travail et ayant un temps de rétention différent de celui des produits analysés et ne générant pas de recouvrement entre les pics UV. Le 1,3,5-triméthoxybenzène répond à ces conditions.

Ces réactions étant réalisées à haute température (120 °C, température où un maximum de β-(thio)lactones réagissent pendant un temps permettant le suivi), et afin d'avoir des informations sur le caractère ionique ou non de l'intermédiaire généré au cours de la formation de l'alcène, elles ont été conduites dans un solvant polaire (l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium, BMIM PF_6) et dans un solvant apolaire (Fluorinert, FC-70) (Figure 20). Ces deux solvants présentent l'avantage de ne pas être miscibles avec le toluène, ce qui permettra d'extraire nos produits.

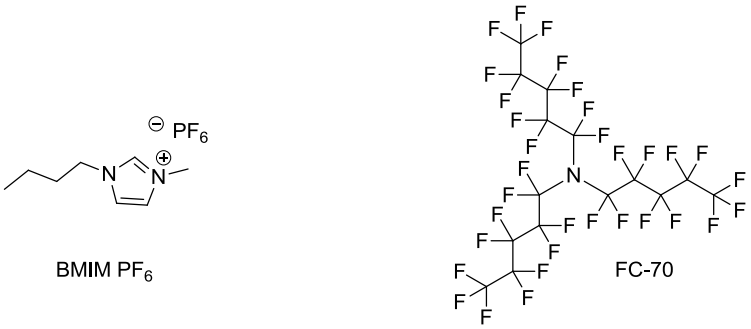


Figure 20 : solvants utilisés pour l'étude cinétique.

Le produit de départ est dissous dans le solvant étudié avec 0,5 équivalent de 1,3,5-triméthoxybenzène et est placé dans un bain préalablement chauffé à 120 °C. A différents instants t (15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h), une faible quantité du milieu réactionnel est prélevée et une extraction avec 0,1 mL de toluène est effectuée (deux fois). Ce dernier est évaporé sous vide puis l'échantillon est dissous dans 0,15 mL d'acétonitrile et analysé par LCMS (mode APCI). Afin de confirmer la reproductibilité, les manipulations ont été effectuées au moins deux fois. Grâce au suivi UV et à l'utilisation d'un étalon interne, l'aire corrigée des différents pics a pu être calculée ($\frac{\text{aire composé}}{\text{aire témoin}}$) et ramenée à un pourcentage.

Si, comme l'ont décrit James et Wellington[111] en 1969, la réaction est du premier ordre, en traçant $ln([R]) = f(t)$, une droite devrait être obtenue. Dans ce cas, il est possible de déterminer

la constante de vitesse de la réaction (coefficient directeur de la droite $ln([R]) = f(t)$) ainsi que le temps de demi-vie des différentes β-lactones/β-thiolactones.

$$-\frac{d[R]}{dt} = k\,[R]$$ R = Produit de départ

$$\frac{-\,d[R]}{[R]} = k\,dt$$

$$\boxed{ln([R]) = -kt + ln([R]_0) \qquad (\text{éq. } 1)}$$

A $t_{1/2}, [R] = \frac{[R]_0}{2}$

$$ln(\frac{[R]_0}{2}) = -kt_{1/2} + ln([R]_0)$$

$$t_{1/2} = -\left(\frac{ln\frac{[R]_0}{2}}{k}\right) + \frac{ln([R]_0)}{k}$$

$$\boxed{t_{1/2} = \frac{ln2}{k} \qquad (\text{éq. } 2)}$$

Afin de vérifier que toutes les molécules absorbent bien à la même longueur d'onde avec la même intensité, autrement dit, que seul l'aromatique est détecté de façon significative, il aurait fallu déterminer l'absorbance de chaque molécule à différentes concentrations et, en s'appuyant sur la loi de Beer-Lambert (éq. 3), tracer $A = f(C)$, le coefficient directeur correspondant au coefficient d'extinction molaire, modulo une constante.

$$\boxed{A = \varepsilon \times l \times C \qquad (\text{éq. } 3)}$$

A : absorbance
ε : coefficient d'extinction molaire ($L.mol^{-1}.cm^{-1}$)
l : longueur du trajet optique dans la solution (largeur de la cuve) (cm)
C : concentration ($mol.L^{-1}$)

Nous avons vérifié que les molécules étudiées absorbaient toutes aux mêmes longueurs d'onde avec des coefficients d'extinction molaire qui varient peu à une concentration donnée.

B. Conditions et résultats de l'étude dans les différents solvants

Quel que soit le solvant utilisé, et que le produit de départ soit la β-lactone ou la β-thiolactone, lorsque les deux décarboxylent, le même alcène est obtenu. Ce dernier ainsi que le numéro des molécules sont répertoriés dans le Tableau 5. Dans le cas de **I-065**, la molécule ne portant pas la chaîne UV-active, nous avons tenté de la chauffer dans les conditions établies précédemment afin de déterminer s'il y avait rétention de configuration lors de l'extrusion de COS.

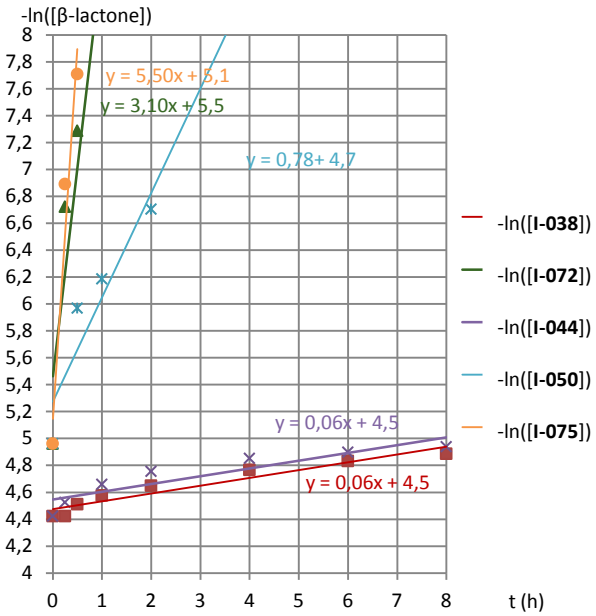
Les profils obtenus en traçant $\ln[R] = f(t)$ montrent bien qu'on a affaire à des réactions d'ordre 1.

β-lactones		β-thiolactones		alcènes	
	I-038	*trans/cis* 80:20	**I-043**		**I-079**
cis/trans 80:20	**I-044**	*cis/trans* 70:30	**I-048**	*Z/E* 80:20	**I-080**
cis/trans 70:30	**I-050**	*trans/cis* 60:40	**I-065**	*Z/E* 70:30 Z/E ?	**I-053** **/**
	I-072		**I-069**		**I-073**
	I-075		**I-078**		**I-081**

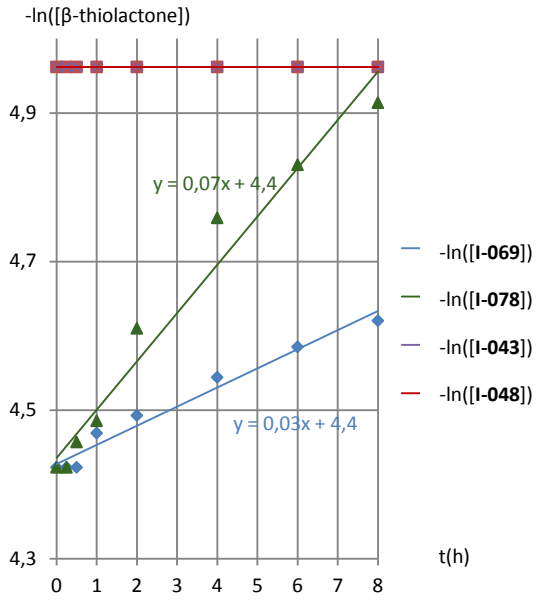
Tableau 5 : alcènes obtenus à partir des β-lactones et/ou β-thiolactones correspondantes.

1. *Dans le FC-70*

Dans le FC-70, la réaction a été réalisée à deux concentrations : 0,012 M et 0,007 M. Les résultats sont représentés par les Graphe 1 et Graphe 2 (les courbes représentant -ln([**I-048**]) et -ln([**I-078**]) sont superposées) et les constantes de vitesse d'extrusion (coefficient directeur de la droite) ainsi que les temps de demi-vie (déterminés à partir de l'éq 2) sont classés dans le Tableau 6.



Graphe 1 : décarboxylation des β-lactones dans le FC-70 à 120 °C.



Graphe 2 : décarboxylation des β-thiolactones dans le FC-70 à 120 °C.

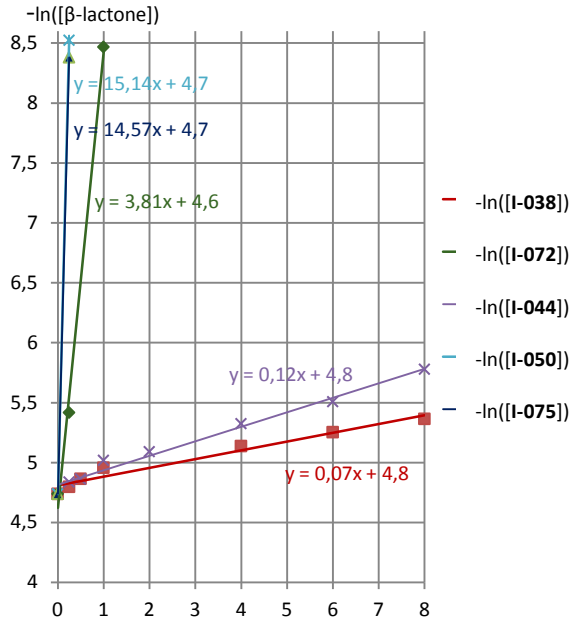
β-lactones	k (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	β-thiolactones	k (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)
I-038	0,06	10,93	**I-043**	/[a]	/[a]
I-044	0,06	11,97	**I-048**	/[a]	/[a]
I-050	0,78	0,89	**I-065**	/[a]	/[a]
I-072	3,10	0,22	**I-069**	0,03	26,97
I-075	5,50	0,13	**I-078**	0,07	10,66

[a] pas d'extrusion de COS à 120 °C.

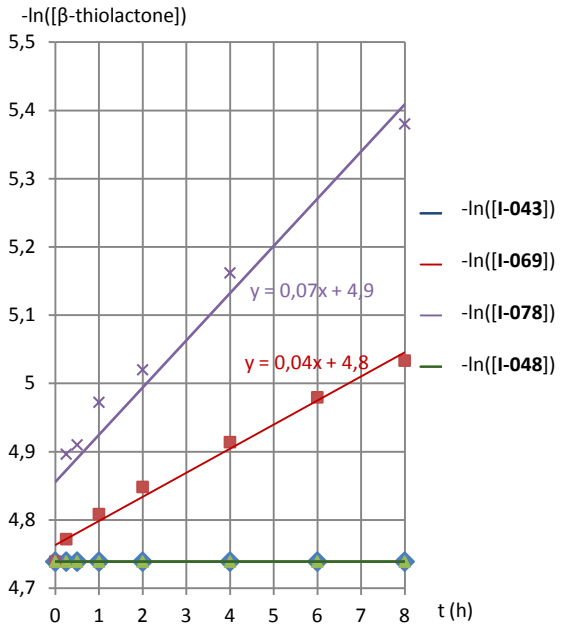
Tableau 6 : valeurs de la constante de vitesse et du temps de demi-vie pour les différents composés dans le FC-70.

2. *Dans le liquide ionique BMIM PF_6*

La réaction a été effectuée deux fois à une concentration de 0,00875 M. Ce solvant étant ionique, son caractère polaire devrait influencer la décarboxylation et on devrait donc obtenir des résultats différents de ceux obtenus dans le FC-70. Il est à noter que les décarboxylations des β-thiolactones sont moins propres dans le liquide ionique que dans le FC-70. Lors des manipulations dans ce solvant, des vapeurs roses ont été observées. Les résultats sont répertoriés dans les Graphe 3 et Graphe 4 (les courbes représentant -ln([**I-043**]) et -ln([**I-048**]) ainsi que celles correspondant à -ln([**I-050**]) et -ln([**I-075**]) sont superposées) et les constantes de vitesse d'extrusion (coefficient directeur de la droite) ainsi que les temps de demi-vie (déterminés à partir de l'éq 2) sont classés dans le Tableau 7.



Graphe 3 : décarboxylation des β-lactones dans le BMIM PF6 à 120 °C.



Graphe 4 : décarboxylation des β-thiolactones dans le BMIM PF6 à 120 °C.

β-lactones	k (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	β-thiolactones	k (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)
I-038	0,07	9,48	**I-043**	/[a]	/[a]
I-044	0,12	5,74	**I-048**	/[a]	/[a]
I-050	15,14	0,05	**I-065**	/[a]	/[a]
I-072	3,81	0,18	**I-069**	0,04	19,64
I-075	14,57	0,05	**I-078**	0,07	10,02

[a] pas d'extrusion de COS à 120 °C

Tableau 7 : valeurs de la constante de vitesse et du temps de demi-vie pour les différents composés dans BMIM PF_6.

La suite de cette partie concerne l'analyse et l'interprétation des résultats donnés ci-dessus.

C. Étude de la température de décarboxylation des β-thiolactones di- et 3,3,4-trisubstituées

Comme les β-thiolactones **I-043**, **I-048** et **I-065** (respectivement di-, 3,3,4-, 3,4,4-trisubstituées) ne réagissent pas à 120 °C, nous avons essayé de déterminer la température à partir de laquelle, il y a formation de l'alcène en effectuant la réaction dans chacun des solvants à 140 °C, 160 °C, 200 °C et 230 °C pour les deux premières et à 210 °C dans le FC-70 pour **I-065**. Aucune extrusion de COS n'a été observée pour **I-043** et **I-048** à ces températures. Pour **I-065**, il semble y avoir un début de formation d'alcène basé sur l'apparition de massifs à 5,27-5,37 ppm au bout de 36 h à 210 °C (5%) mais l'évolution est très lente (après 108 h, 10% de produit).

Afin de pousser les conditions, nous avons tenté cette réaction sans solvant. A 150 °C, en 4 h, la β-lactone disubstituée **I-038** décarboxyle complètement alors que dans le cas de la β-thiolactone **I-043**, en chauffant à 150 °C pendant 3 h, il y a disparition de l'isomère *cis* et il a fallu chauffer à

270 °C pour constater la perte de COS à 65% en 4 h 30, avec formation de l'alcène (*E*) (Schéma 50). Ceci semble indiquer que l'épimérisation de **I-043** *cis* en isomère *trans* intervient à 150 °C, l'énolisation des β-thiolactones étant assez facile.[144]

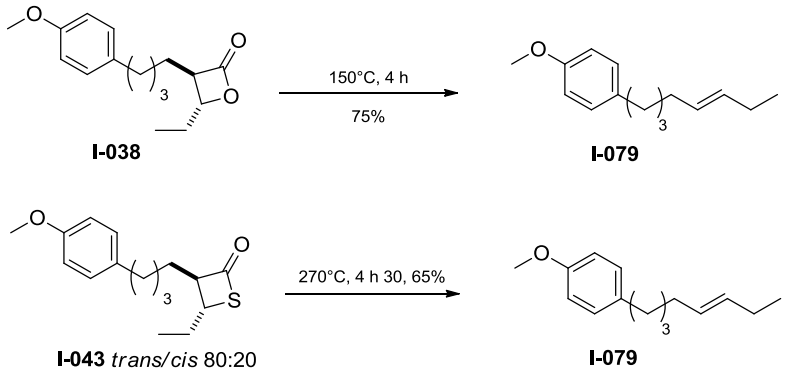


Schéma 50 : extrusion de CO_2 et COS sans solvant à partir de **I-038** et **I-043**.

D. Influence de la concentration sur la vitesse de décarboxylation

L'équation de la vitesse de décarboxylation étant $ln([R]) = -kt + ln([R]_0)$, la constante de vitesse doit être indépendante de la concentration initiale puisqu'elle correspond au coefficient directeur de cette équation et que, d'après la loi d'Arrhénius ($k = A\, e^{\frac{-E}{RT}}$, avec E = énergie d'activation ($J.mol^{-1}$), T = température (K), A = facteur pré-exponentiel et R = constante des gaz parfaits (8,314 $J.mol^{-1}.K^{-1}$), elle ne dépend que de la température. Afin de vérifier ceci, la réaction a été effectuée à trois concentrations différentes : C_1 = 0,012 M ou 0,0875 M selon les cas, C_2 = 0,015 M et C_3 = 0,02 M sur les composés 3,4,4-trisubstitués **I-072** et **I-069**. Ces deux composés ont été choisis car ils décarboxylent à des vitesses permettant des prélèvements sur un temps raisonnable. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le Tableau 8 et montrent bien que la pente varie peu (ou pas) avec la concentration initiale, et donc que cette dernière n'influence pas la vitesse de décarboxylation.

	FC-70		**BMIM PF_6**	
Molécules	**concentration (M)**	**k (h^{-1})**	**concentration (M)**	**k (h^{-1})**
I-069	0,012	0,03	0,00875	0,04
I-069	0,015	0,02	0,015	0,04
I-069	0,02	0,02	0,02	0,04
I-072	0,012	0,06	0,00875	0,12
I-072	0,015	0,06	0,015	0,14
I-072	0,02	0,06	0,02	0,13

Tableau 8 : étude de la constante de vitesse de la réaction de décarboxylation selon la concentration en β-(thio)lactone initiale.

E. Interprétation des résultats obtenus

Cette étude de décarboxylation à partir des β-lactones, confirme bien la conservation de configuration établie dans la littérature.[69] Cependant, les β-thiolactones di-, 3,3,4- et 3,4,4-trisubstituées (**I-043**, **I-048** et **I-065**) ne décarboxylant pas dans ces conditions, nous avons été dans l'impossibilité de conclure quant à ce point. Il semblerait qu'en chauffant **I-043** sans solvant,

une rétention de configuration soit observée mais cela reste à confirmer. Comme **I-069** (β-thiolactone 3,4,4-trisubstituée dérivée de l'adamantane) a un temps de demi-vie de 27 h dans le FC-70 à 120 °C et que **I-065** commence seulement à réagir au bout de 36 h à 210 °C, on peut supposer que la contrainte stérique joue un rôle essentiel dans cette réaction. Il n'est donc probablement pas nécessaire d'obtenir la β-thiolactone **I-061** car cette dernière ne décarboxylera sans doute pas, à la température d'étude (le méthyle en α du carbonyle est remplacé par une chaîne alkyle). Il faudrait synthétiser une β-thiolactone 3,4,4-trisubstituée portant un groupement assez encombré en position 4 tel qu'un dérivé du camphre pour obtenir un composé pouvant conduire à une oléfine dans les conditions étudiées et permettant de déterminer la stéréochimie de la réaction.

Dans le Tableau 9, les molécules sont classées selon leur vitesse de décarboxylation. Toutes les interprétations se rapportent à ce classement.

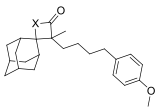
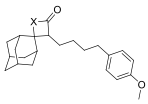
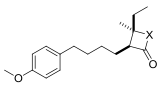
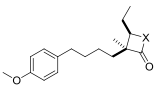
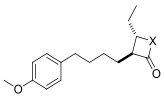
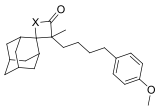
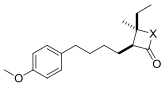
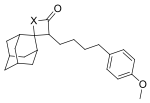
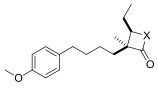
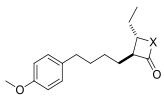
	Molécule					
FC-70	k (X = O)	**I-075** 5,50 h^{-1}	**I-072** 3,10 h^{-1}	**I-050** 0,78 h^{-1}	**I-044** 0,06 h^{-1}	**I-038** 0,06 h^{-1}
	k (X = S)	**I-078** 0,07 h^{-1}	**I-069** 0,03 h^{-1}		**I-048** /	**I-043** /
	Molécule					
BMIM PF_6	k (X = O)	**I-075** 14,57 h^{-1}	**I-050** 15,14 h^{-1}	**I-072** 3,81 h^{-1}	**I-044** 0,12 h^{-1}	**I-038** 0,07 h^{-1}
	k (X = S)	**I-078** 0,07 h^{-1}		**I-069** 0,04 h^{-1}	**I-048** /	**I-043** /

Tableau 9 : récapitulatif des résultats obtenus pour k, classés de façon décroissante.

Lorsqu'on trace $ln([R]) = f\ (t)$, on obtient une droite ; on a donc bien une réaction du premier ordre, comme décrit dans la littérature pour les β-lactones[111] et notre étude révèle que c'est aussi le cas pour les β-thiolactones. Quelle que soit la nature du solvant (polaire ou apolaire) et pour ces deux familles de composés, plus les molécules sont substituées plus la décarboxylation est rapide. Comme montré précédemment, les β-thiolactones di- et 3,3,4-trisubstituées ne décarboxylent pas jusqu'à 230 °C et la 3,4,4-trisubstituée ne dérivant pas de l'adamantane, **I-065** semble commencer à réagir à 210 °C avec une vitesse très faible. Enfin la concentration en produit initiale n'influence pas la constante de vitesse d'extrusion de CO_2 ou de COS.

Plus la β-(thio)lactone est substituée, plus la décarboxylation s'effectue facilement ce qui peut s'expliquer par une décompression stérique. En effet, les β-lactones étant planes, les liaisons $C3R^1R^2$ et $C4R^3R^4$ sont éclipsées. Plus l'encombrement est important plus l'ouverture de l'hétérocycle est facilité. Il en est de même dans le cas des β-thiolactones bien que ce phénomène soit moins important puisque ces dernières ne sont pas planes (Schéma 51).

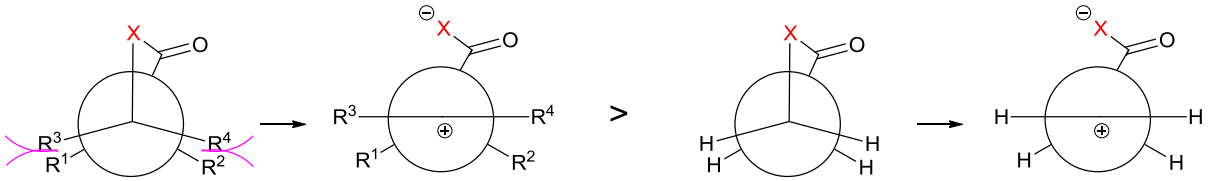


Schéma 51 : décompression stérique lors de l'extrusion de COX à partir d'une β-(thio)lactone.

Il faut donc prendre en compte le fait que plus la β-(thio)lactone est substituée plus elle est haute en énergie (donc instable) et plus l'alcène obtenu sera bas en énergie (donc stable) (Diagramme 1).

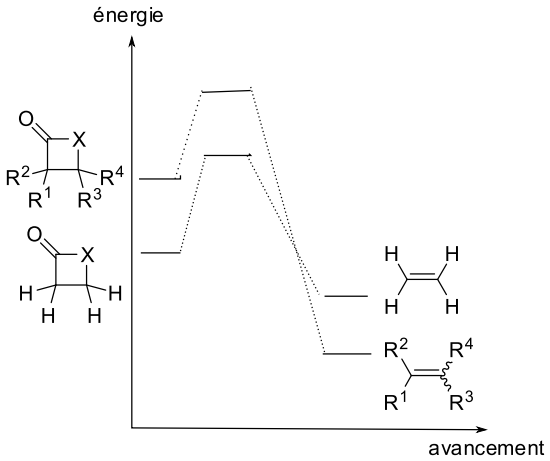


Diagramme 1 : diagramme énergétique relatif.

Les β-(thio)lactones 3,4,4-trisubstituées décarboxylent plus vite que les 3,3,4-trisubstituées et ceci est en accord avec la formation d'un intermédiaire de type carbocationique. Un carbocation tertiaire issu de **I-050**, **I-072** et **I-069** serait plus stable que le carbocation secondaire obtenu à partir de **I-044** et **I-048** (Schéma 52).

Ceci montre que l'étape lente est la formation de l'intermédiaire zwitterionique et non celle de l'alcène, et ce, quel que soit le solvant, ce qui est confirmé par la comparaison de la vitesse de décarboxylation dans les deux solvants étudiés. En effet, à substituants identiques, les β-lactones décarboxylent nettement plus vite dans un solvant polaire (BMIM PF_6) (ceci est d'autant plus visible que la molécule est substituée) que dans un solvant apolaire (FC-70). Cependant, ce constat est nettement moins clair pour les β-thiolactones, d'autant plus que nous possèdons moins de données pour pouvoir juger.

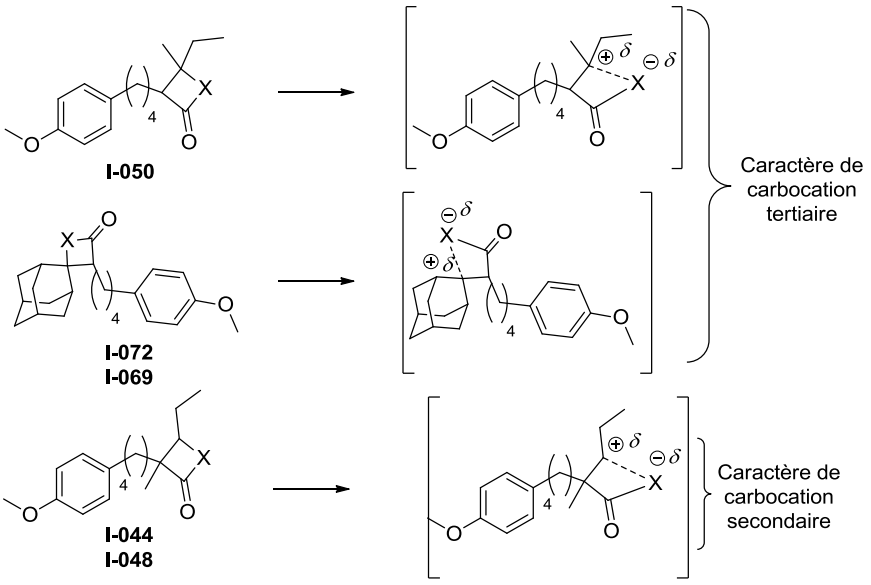


Schéma 52 : intermédiaires zwitterioniques obtenus à partir de **I-050**, **I-072**, **I-069**, **I-044** et **I-048**.

La comparaison des deux β-lactones trisubstituées 3,4,4 montre que, selon la nature du solvant, elles n'ont pas le même ordre de vitesse de décarboxylation. En effet, dans un solvant apolaire (FC-70), **I-072** décarboxyle plus vite que **I-050**, alors que dans un solvant polaire (BMIM PF_6), l'inverse est observé. Le cation adamantyle serait peu influencé par la nature du solvant (FC-70 : $k_{\mathbf{I\text{-}072}}$ = 3,1 h^{-1}, BMIM PF_6 : $k_{\mathbf{I\text{-}072}}$ = 3,8 h^{-1}) alors que les carbocations aliphatiques le sont d'avantage (FC-70 : $k_{\mathbf{I\text{-}050}}$ = 0,8 h^{-1}, BMIM PF_6 : $k_{\mathbf{I\text{-}050}}$ = 15,1 h^{-1}).[163]

Suite à cette étude, nous avons constaté que les β-thiolactones sont plus stables thermiquement que les β-lactones dans les deux solvants, ce qui revient à dire que la formation de l'intermédiaire zwitterionique est plus lente pour les β-thiolactones que pour les β-lactones. Comme la liaison C-S est plus longue que la liaison C-O et que la β-thiolactone n'est pas plane, contrairement à la β-lactone, on peut supposer que la tension de cycle est plus faible pour les β-thiolactones que pour les β-lactones, ce qui pourrait expliquer la différence de stabilité. De plus, les liaisons C3-R^1R^2 et C4-R^3R^4 (Schéma 51) sont éclipsées dans les β-lactones et les oléfines et le sont moins dans les β-thiolactones ; il faut donc plus d'énergie pour décarboxyler une β-thiolactone.

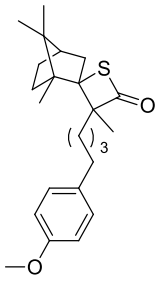
V. Conclusion et perspectives

Cette étude a confirmé le comportement des β-lactones vis-à-vis de la décarboxylation et a permis d'avoir des informations sur l'extrusion de COS à partir des β-thiolactones ainsi que de comparer la vitesse d'extrusion pour ces deux familles de composés. Nous avons constaté que, pour ces deux familles, la réaction étudiée est du premier ordre et que plus le composé est substitué, plus la formation de l'alcène est rapide, et ce, quel que soit le solvant. Comme les composés décarboxylent plus vite dans le liquide ionique (polaire) que dans le FC-70 (apolaire), ces résultats seraient en faveur d'un mécanisme zwitterionique mais ceci est moins net pour les β-thiolactones que pour les β-lactones puisque seules deux de nos β-thiolactones ont pu être étudiées cinétiquement. Nous avons aussi pu confirmer la rétention de configuration lors de cette réaction pour les β-lactones, le cas des β-thiolactones étant toujours en cours d'étude. Enfin, nous avons

[163] Bentley, T. W.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5466.

montré que, quelle que soit la nature du solvant, les β-thiolactones sont plus stables thermiquement que les β-lactones.

Il est décrit dans la littérature que les β-lactones *trans* décarboxylent plus vite que les *cis*.[115] Il serait intéressant de voir si les mêmes résultats sont observés avec la β-thiolactone. Comme nous n'avons pas pu déterminer la stéréochimie de la réaction avec les β-thiolactones, la synthèse de **I-082** permettrait, si les composés *cis* et *trans* ne sont pas présents dans les mêmes proportions, de déterminer s'il y a rétention de configuration (Figure 21).



I-082

Figure 21 : structure de **I-082**.

Suite à cette étude d'extrusion de CO_2 ou COS, nous nous sommes intéressés à l'étude cinétique de l'attaque des β-lactones et β-thiolactones par différents nucléophiles.

CHAPITRE 3 : Étude cinétique de l'ouverture de β-lactones et β-thiolactones par les nucléophiles

CHAPITRE 3 : ÉTUDE CINÉTIQUE DE L'OUVERTURE DE β-LACTONES ET β-THIOLACTONES PAR LES NUCLÉOPHILES

Comme l'a montré l'étude précédente, les β-lactones et les β-thiolactones présentent des comportements thermiques différents qui peuvent en partie être expliqués par les caractéristiques géométriques de ces hétérocycles. Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la réactivité de ces deux familles de composés vis-à-vis de différents nucléophiles.

I. Introduction

Nous nous sommes concentrés sur trois familles de nucléophiles : les amines (isobutylamine), les thiols (butanethiol) et les alcools (méthanol) pour établir un profil cinétique de la réactivité des β-lactones et des β-thiolactones afin de déterminer, selon la nature du nucléophile, la position d'attaque de ce dernier sur l'hétérocycle (Schéma 53) et de comparer la vitesse d'ouverture de ces deux familles de composés. Les nucléophiles peuvent attaquer sur le carbone C2, dans une réaction d'acylation ou sur le carbone C4 (S_N2), conduisant à un acide (thio)carboxylique β-substitué. De façon générale, les réactions de type S_N2 avec des nucléophiles mous sur les β-lactones ont été intensivement exploitées[52a] alors que dans le cas des β-thiolactones, l'acylation a été considérée comme le seul mode de réactivité[102] jusqu'en 1980.[131] Il ne semble pas y avoir eu d'étude sur la vitesse de l'attaque des β-lactones en fonction de leur degré de substitution alors que pour les β-thiolactones, il est admis que leur réactivité avec les nucléophiles décroît avec l'augmentation de l'encombrement et il a été suggéré que ces composés réagissaient moins bien que leurs équivalents oxygénés.[164]

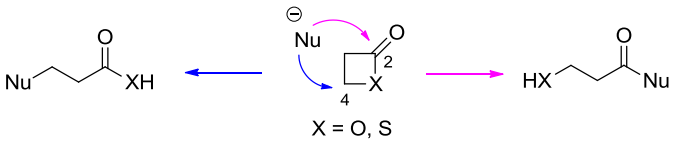


Schéma 53 : positions d'attaque possibles de β-(thio)lactones par les nucléophiles.

Pour comparaison, un thioester en réaction avec la *n*-butylamine, un éthanolate de métal alcalin[165] ou un thiolate[166] est cent fois plus réactif que l'ester correspondant. La plus grande réactivité des thioesters vis-à-vis des nucléophiles par comparaison aux esters est en accord avec la plus grande stabilité thermodynamique de ces derniers. Ceci est attribué à une meilleure délocalisation des électrons (meilleure résonance) des électrons libres sur l'oxygène vers le carbonyle en comparaison avec la même interaction sur un thioester. L'effet mésomère donneur d'un groupe SR est plus petit que celui du groupe OR puisque le soufre est moins apte que l'oxygène à former des doubles liaisons p_π-p_π stables. De même, la théorie «Hard-Soft Acid Base» a aussi été mise en avant pour expliquer la meilleure réactivité des thioesters avec les nucléophiles «mous».[167]

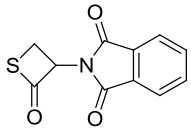
[164] Dittmer, D. C.; et al. In *Chemistry of Heterocyclic Compound, Small Ring Heterocycles*; Hassner, A., Ed.; Interscience: 1984, p 547.
[165] [(a)] Castro, E. A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3505 ; [(b)] Chu, S.-H.; et al. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 308.
[166] Hupe, D. J.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 451.
[167] Yang, W.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11004.

II. Réactivité de β-lactones et β-thiolactones vis-à-vis des nucléophiles

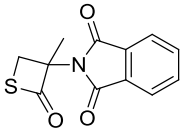
Dans la littérature, de nombreuses ouvertures de ces hétérocycles par les nucléophiles sont décrites et nous nous limiterons aux trois familles mentionnées en introduction. Concernant les β-lactones, certaines revues traitent en partie du sujet.[43,52a,168]

A. Les amines comme nucléophiles

L'ammoniac,[98,104b,169] les amines aromatiques[44,94,100,170] et aliphatiques[34a,44,169a,170a] ouvrent les β-thiolactones en C2, conduisant à la formation de β-mercaptoamides. Cependant, ce procédé est dépendant de la gêne stérique ; en effet, Fles[101] montre que **I-083** peut être ouvert par des amines conduisant à l'amide correspondant alors que Scott[103] rapporte que le dérivé α-méthylé **I-084** ne réagit pas.



I-083



I-084

Figure 22 : influence de la gêne stérique sur l'ouverture par des amines de **I-083** et **I-084**.

Ces ouvertures de β-thiolactones par des amines ont été utilisées pour la synthèse de peptides. Ceci a été initié par Knunyants[94] puis repris par Sheehan (Schéma 54) et Fles.[42b,97]

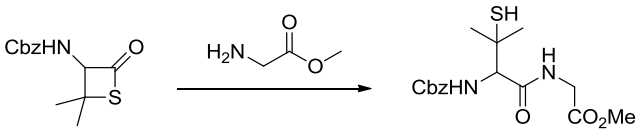


Schéma 54 : formation de liaison peptidique par ouverture de β-thiolactone.

Le cas des β-lactones est plus complexe, les réactions avec l'ammoniac, les amines primaires ou secondaires pouvant conduire à deux produits différents : le β-hydroxyamide ou l'amino-acide. Les β-lactones réagissent avec des amines aliphatiques et aromatiques mais le produit obtenu dépend des conditions utilisées. Par exemple, Kucharczyk montre que, selon le solvant utilisé, l'ouverture de **I-085** par l'ammoniac se fait exclusivement en C2 dans le THF, l'éther ou le dioxane et en C4 dans l'acétonitrile (Schéma 55).[171]

---

[168] Wang, Y.; et al. *Heterocycles* **2004**, *64*, 605.
[169] [(a)] Lin'kova, M. G.; et al. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1960**, 1825 ; [(b)] Lin'kova, M. G.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1968**, 1796.
[170] [(a)] Knunyants, I. L.; et al. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1964**, 644 ; [(b)] Orlov, A. M.; et al. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1967**, 1365.
[171] Kucharczyk, N.; et al. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1603.

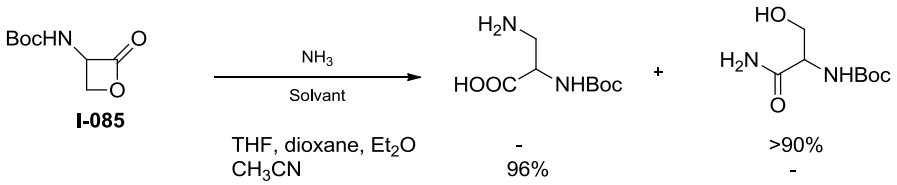


Schéma 55 : différents produits obtenus en fonction du solvant pour l'ouverture de **I-085** par l'ammoniac.

Dans le cas où l'isobutylamine est utilisée comme nucléophile, deux exemples sont reportés dans la littérature concernant l'attaque de β-thiolactones, les deux conduisant à une ouverture en C2 et à une oxydation du thiol sous forme de disulfure.[105c] Concernant les β-lactones, aucune réaction avec l'isopropylamine n'a été décrite.

B. Les thiols comme nucléophiles

Knunyants[172] montre que la réaction de β-thiolactones avec H_2S en présence de triéthylamine, conduit aux β-mercaptothioacides, avec souvent des polymères comme sous-produits. Ces derniers sont les seuls produits obtenus par réaction avec Na_2S ou NH_4SH. En présence de triéthylamine, les β-thiolactones **I-086** et **I-087** sont ouvertes par le butanethiol, conduisant avec un faible rendement, au β-mercaptothiocarboxylate de butyle et au disulfure correspondant.

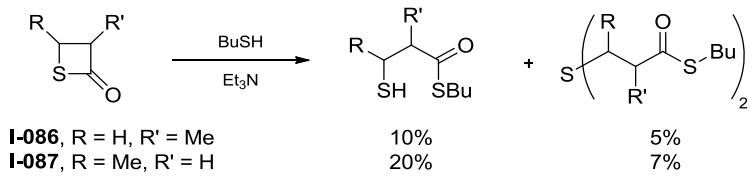


Schéma 56 : ouverture de β-thiolactones par le butyl mercaptan.

L'ouverture de β-thiolactone, en C4, par des thiolates aromatiques, a été utilisée par Crich dans une synthèse peptidique,[173] en piégeant le thioacide formé par le réactif de Mukaiyama ou de Sanger pour le faire réagir avec une amine présente dans le milieu, permettant de former l'amide (Schéma 57).[174]

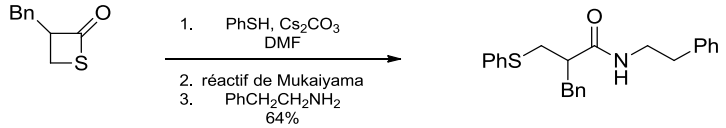


Schéma 57 : formation d'amide à partir de β-thiolactone.

Concernant les β-lactones, les thiols et thiophénols les attaquent généralement en C4 mais, là encore, tout dépend de la structure des composés de départ et des conditions de travail. Par exemple, à partir de β-lactones dérivées de la sérine *N*-protégée,[175] ou à partir de la (*S*)-4-méthyl-2-oxétanone (Schéma 58, (a)),[176] les thiolates aromatiques ou aliphatiques attaquent en C4. En

[172] Vasil'eva, T. P.; et al. *Sulfur Heterocycles* **1986**, *35*, 1176.
[173] Crich, D.; et al. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3389.
[174] Sasaki, K.; et al. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2011**, *186*, 1005.
[175] Arnold, L. D.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7105.
[176] Breitschuh, A.; et al. *Synthesis* **1992**, 83.

revanche, Goodman[140] n'obtient que le thioester lorsqu'il essaie d'ouvrir **I-088** avec **I-089** en présence de différentes bases. Seule l'utilisation du contre-ion césium pour le thiolate permet l'attaque en C4 (Schéma 58, (b)). Bien sûr, lorsque la position 4 est encombrée, l'attaque du thiol s'effectue sur le carbonyle.[177]

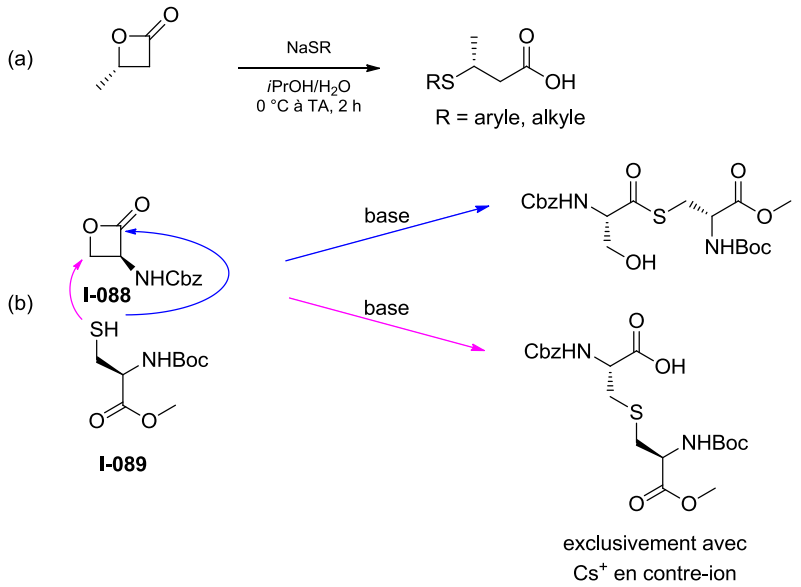


Schéma 58 : comportement des β-lactones en présence de thiolates dans différentes conditions.

La réactivité de la β-propiolactone avec le butanethiol (attaque en C4) a été reportée mais sans rendement.[178]

C. Les alcools ou alcoolates comme nucléophiles

La réaction des β-thiolactones avec des alcools ou des alcoolates permet la formation des esters β-mercaptopropioniques correspondants, avec des rendements quasi quantitatifs.[102,105c] Par exemple, la réaction du composé **I-090** avec l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de HCl, a conduit à l'ester éthylique de la *N*-phthalyl-L-cystéine (Schéma 59).[101]

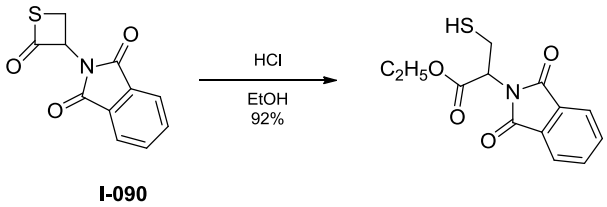


Schéma 59 : réaction de **I-090** avec l'éthanol en présence de HCl.

En 1947, une étude sur la réaction de la β-propiolactone avec des alcools a montré qu'en présence d'une base, l'alcoolate attaquait en C2 alors que sans catalyseur ou en présence d'un acide, des polymères se formaient après attaque en C4 (Schéma 60).[179]

[177] Han, Fu S.; et al. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3026.
[178] Nagakubo *Kogyo Kagaku Zasshi* **1959**, *62*, 817 (*Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 13981).

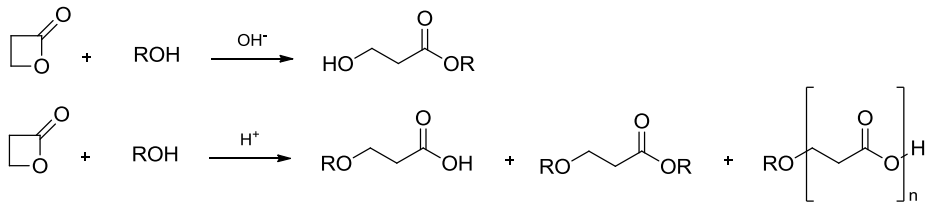


Schéma 60 : réaction entre un alcool et la β-propiolactone avec une catalyse basique ou acide.

Avec une quantité catalytique de MeONa, le méthanol attaque sélectivement au carbonyle sans entraîner de polymérisation (Schéma 61).[175] Ces conditions ont été utilisées récemment dans la synthèse de l'oxazolomicine A.[180]

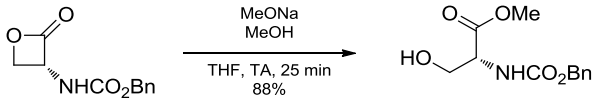


Schéma 61 : en présence d'une catalyse basique, le méthanol attaque la β-lactone en C2.

Les différents exemples montrés ici révèlent que dans le cas des β-lactones, contrairement aux β-thiolactones, la réactivité dépend beaucoup des conditions employées et de la nature des réactifs. Les amines ouvrent les β-thiolactones exclusivement en C2 alors que les β-lactones peuvent être attaquées en C2 et/ou C4 ; les thiols effectuent majoritairement une ouverture de cycle de type S_N2 dans tous les cas. Lorsque les alcools sont utilisés comme nucléophiles, des problèmes de polymérisation apparaissent dans le cas des β-lactones ; ceux-ci peuvent être contrés par la présence d'une base en quantité catalytique.

III. Ouverture de la 3-benzyloxétan-2-one et de la 3-benzylthiétan-2-one

Pour cette étude, nous avons, dans un premier temps, synthétisé une β-lactone monosubstituée et la β-thiolactone correspondante afin d'établir un profil cinétique de l'ouverture par différents nucléophiles. La 3-benzyloxétan-2-one et la 3-benzylthiétan-2-one étant UV-actives et leurs synthèses étant décrites dans la littérature, elles ont été choisies pour cette étude.

A. Synthèse des composés

1. Synthèse de la β-lactone

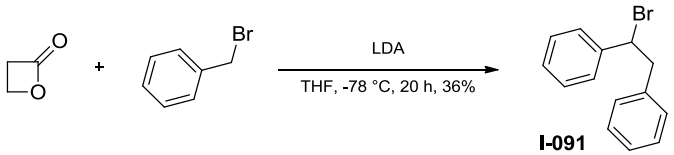


Schéma 62 : produit obtenu en essayant d'alkyler la β-propiolactone par le bromure de benzyle.

Un essai d'alkylation à basse température (pour éviter l'ouverture de l'énolate),[115] en présence de LDA et de bromure de benzyle (bon électrophile), a conduit à **I-091** (Schéma 62), mettant en évidence la difficulté à alkyler la β-propiolactone (voir Partie I, Chapitre 2, III. A.).

[179] [(a)] Gresham, T. L.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1004 ; [(b)] Bartlett, P. D.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4273.
[180] Eto, K.; et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5398.

Une autre stratégie, décrite dans la littérature, a été utilisée (Schéma 63).[181]

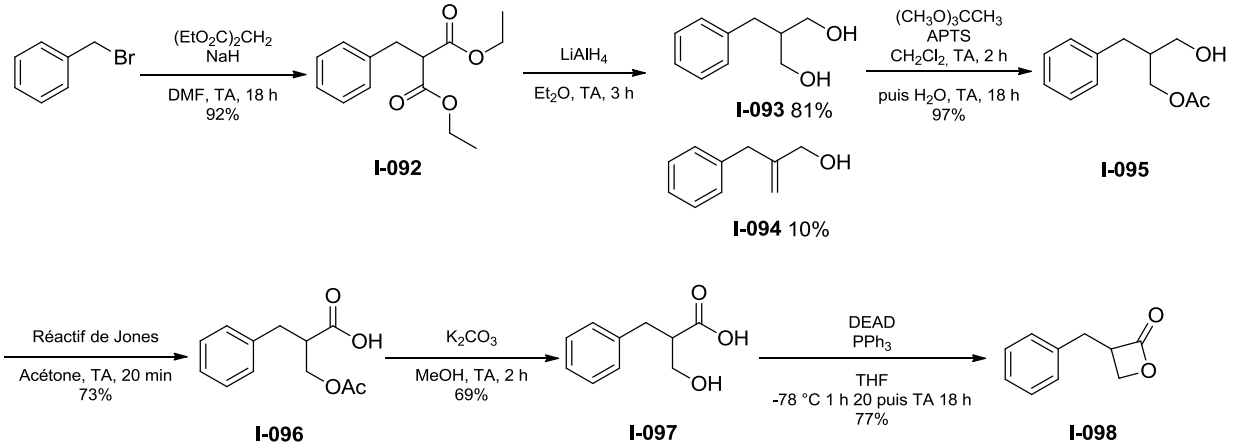


Schéma 63 : stratégie de synthèse utilisée pour obtenir la 3-benzyloxétan-2-one.

Le malonate de diéthyle effectue une substitution nucléophile sur le bromure de benzyle, conduisant au diester **I-092** qui est réduit en diol par $LiAlH_4$. Le sous-produit minoritaire **I-094** qui a été isolé, avec un rendement de 10%, correspond à l'élimination d'une molécule d'eau. Le diol **I-093** est ensuite protégé en orthoester en présence d'APTS en 2 h avant d'être hydrolysé pour donner **I-095**. Après oxydation par le réactif de Jones (**I-096**, 73%) puis hydrolyse de l'acétate, la lactonisation est effectuée selon les conditions de Mitsunobu avec un rendement de 77%. La 3-benzyloxétan-2-one **I-098** a pu être obtenue avec un rendement global de 27%.

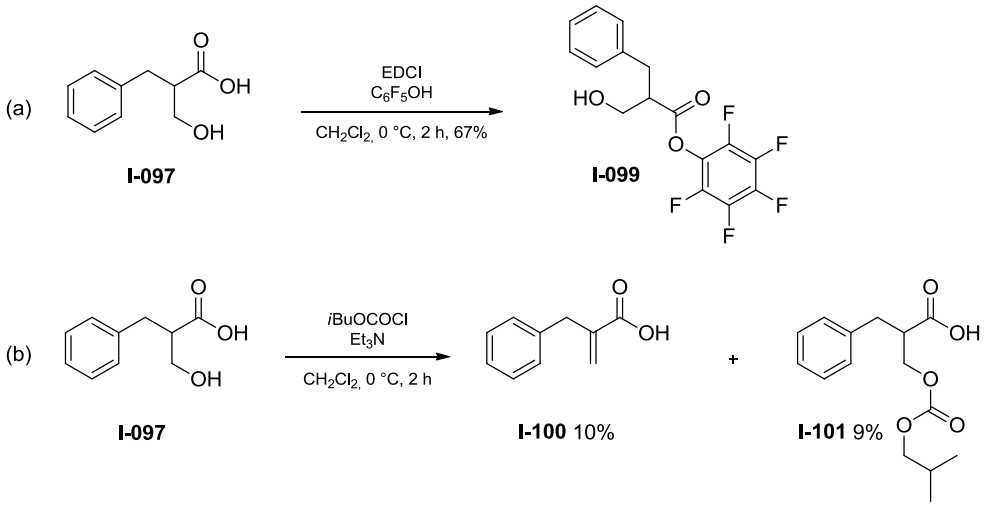


Schéma 64 : essai de lactonisation avec EDCI/C_6F_5OH (a) et avec le chloroformiate d'isobutyle (b).

Concernant l'étape de lactonisation, différents essais ont été réalisés : avec EDCI/C_6F_5OH dans CH_2Cl_2, seul l'ester activé **I-099** a été isolé (Schéma 64, (a)) et avec le chloroformiate d'isobutyle, l'acide carboxylique α,β-insaturé **I-100** (identifié par comparaison avec le produit commercial) et le produit d'activation de l'alcool **I-101**, ont été obtenus (Schéma 64, (b)).

I-099 et **I-101** ont été identifiés en s'appuyant sur la RMN ^{1}H et ^{13}C ainsi que sur l'IR (Figure 23). Pour **I-099**, la présence d'une bande d'absorption à 3392 cm^{-1} révèle la présence de la fonction

[181] [(a)] Lee, J.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 19 ; [(b)] Kim, D. H.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2553.

alcool alors qu'en RMN ^{13}C, le déplacement chimique du carbonyle à 170,4 ppm, donc plus blindé que pour l'acide carboxylique (179,7 ppm) de départ, est caractéristique de l'ester de pentafluorophényle comme le confirme l'IR (1780 cm^{-1} au lieu de 1694 cm^{-1}). Pour **I-101**, la présence du carbonate d'isobutyle est mise en évidence par le caractère déblindé des protons en α de l'oxygène (4,19-4,35 ppm au lieu de 3,62-3,84 ppm pour **I-097**), l'acide restant visible en RMN et en IR.

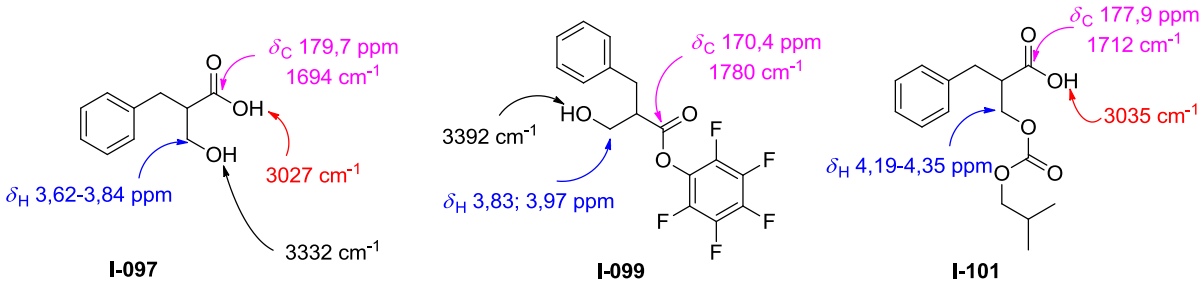


Figure 23 : identification de **I-099** et **I-101** par comparaison avec **I-097**.

2. *Synthèse de la β-thiolactone*

Concernant la synthèse de la 3-benzylthiétan-2-one, la stratégie est représentée Schéma 65.[173]

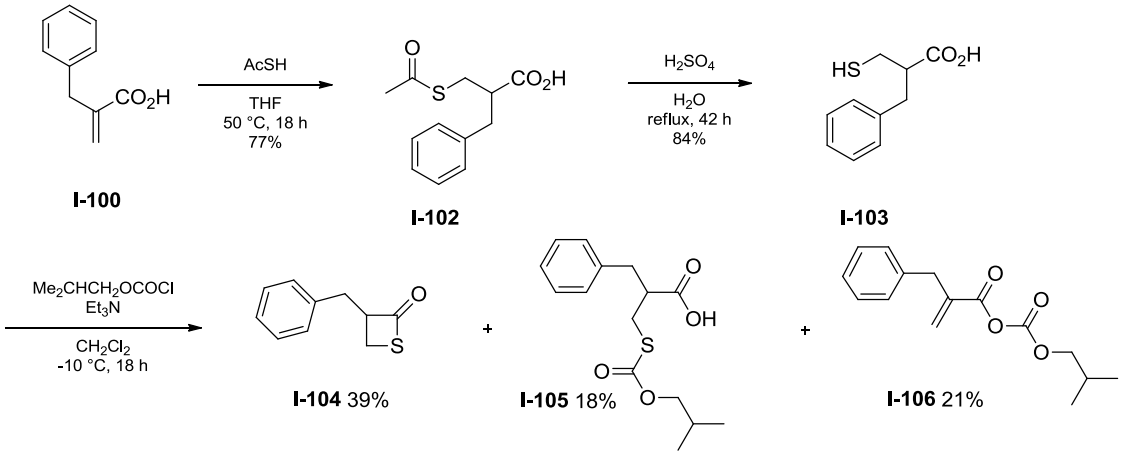


Schéma 65 : synthèse de la 3-benzylthietan-2-one.

Après une addition d'acide thioacétique sur l'acide carboxylique α,β-insaturé **I-100**, le thiol est déprotégé en milieu acide puis la thiolactonisation est effectuée à l'aide du chloroformiate d'isobutyle. La thiolactone **I-104** purifiée par HPLC est obtenue avec un rendement global de 24%. Selon les proportions de chloroformiate d'isobutyle et de triéthylamine utilisés, des rapports différents des sous-produits **I-105** et **I-106** ont été observés, ces derniers étant identifiés comme précédemment par comparaison des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C et IR avec ceux de **I-103** (Schéma 65).

B. *Ouverture par différents nucléophiles*

1. *Détermination des conditions de suivi cinétique*

Forts de notre expérience de suivi cinétique acquise lors de l'étude de la réaction d'extrusion thermique de CO_2 et COS, nous avons décidé d'utiliser la même technique pour cette étude. Nous

avons donc, dans un premier temps, mis en réaction les produits **I-098** et **I-104** en présence des différents nucléophiles afin de déterminer les conditions optimales.

a. Ouverture par le méthanol

Comme décrit dans la littérature,[179a] lorsque la réaction est faite sans catalyseur, que le produit de départ soit **I-098** ou **I-104**, le produit de polymérisation est observé, ainsi qu'avec une quantité stœchiométrique de base. Nous avons donc essayé avec une quantité catalytique de MeONa et l'ester méthylique **I-107** a été obtenu de façon quantitative dans le cas de la β-lactone alors que la β-thiolactone est retrouvée intacte très majoritairement avec seulement des traces du produit d'ouverture (Schéma 66).

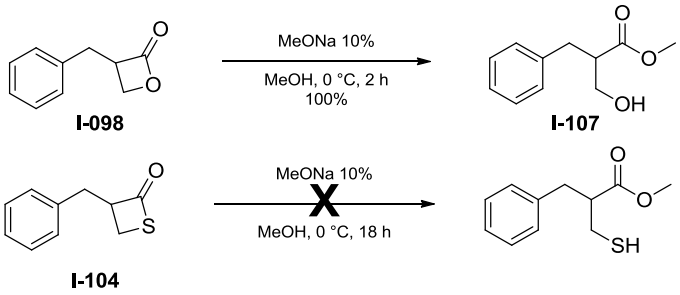


Schéma 66 : ouverture de β-(thio)lactone par MeOH en présence d'une quantité catalytique de MeONa.

L'ouverture de **I-098** par le méthanol en C2 est confirmée par les déplacements chimiques de l'ester méthylique et du CH_2 en α de l'oxygène qui sont conformes à ceux de la littérature[182] et bien différents de ceux attendus pour **I-108**,[183] produit d'ouverture en C4 (Figure 24). De plus, en IR, notre produit présente une bande à 1728 cm^{-1}, caractéristique d'un ester, et celle d'un alcool à 3434 cm^{-1}.

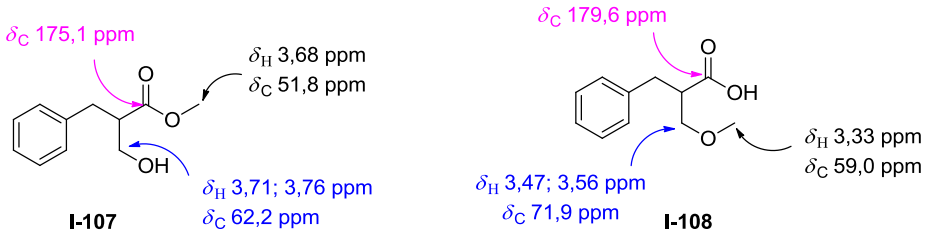


Figure 24 : déplacements chimiques pour **I-107** et **I-108**.

Si nous n'introduisons qu'une quantité catalytique de méthanolate de sodium lors de la réaction avec la β-thiolactone, le thiolate formé (pKa = 9-10) ne peut pas déprotoner le méthanol pour permettre à la réaction de se poursuivre. Cette dernière est donc arrêtée dès que les 10% de méthanolate sont consommés. Cette étude ne peut donc pas être réalisée dans des conditions compatibles pour **I-098** et **I-104**.

[182] Peet, N. P.; et al. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4015.
[183] Ma, D.-Y.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 322.

b. Ouverture par l'isobutylamine

L'ouverture des β-(thio)lactones par l'isobutylamine s'effectue dans CH_2Cl_2 à température ambiante. La β-lactone **I-098** a été attaquée en C2, conduisant à **I-109** avec un rendement de 72%. **I-110**, résultant de l'attaque en C4, est obtenu pur par précipitation dans l'acétate d'éthyle avec un rendement de 27%. Dans le cas de la β-thiolactone **I-104**, seul le produit **I-111**, correspondant à l'attaque au carbonyle, est observé avec un rendement de 35%, le disulfure **I-112** étant aussi obtenu avec un rendement de 42% (Schéma 67). L'amine étant un nucléophile dur, l'ouverture des hétérocycles en C2 (site dur) n'est pas surprenante.

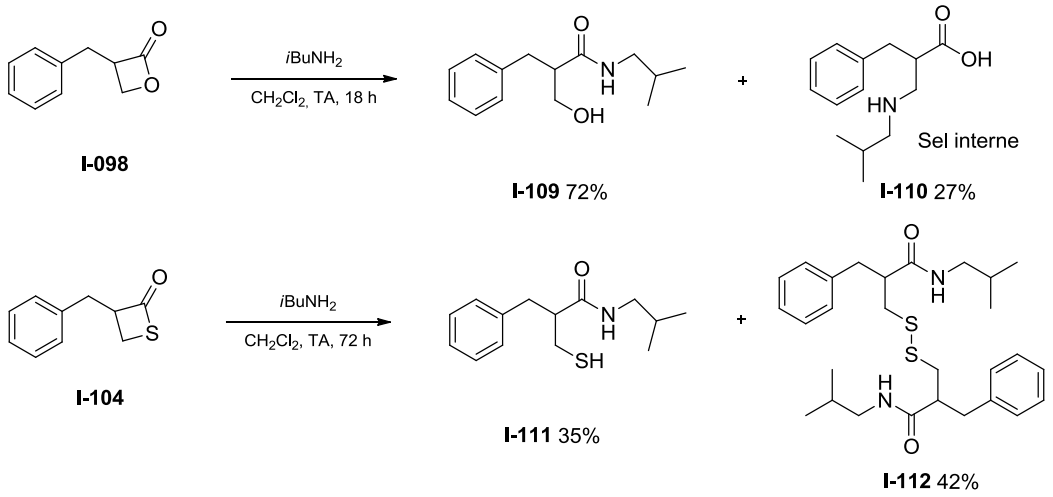


Schéma 67 : produits obtenus par ouverture des β-(thio)lactones avec l'isobutylamine.

Dans le cas de la β-lactone, comme nous avons les deux produits possibles, l'attribution a été réalisée en se basant sur les déplacements chimiques en RMN et sur l'IR comme reporté Figure 25. La présence d'un anion carboxylate est caractérisée par la bande à 1586 cm^{-1} sur le spectre IR du sel interne **I-110**.

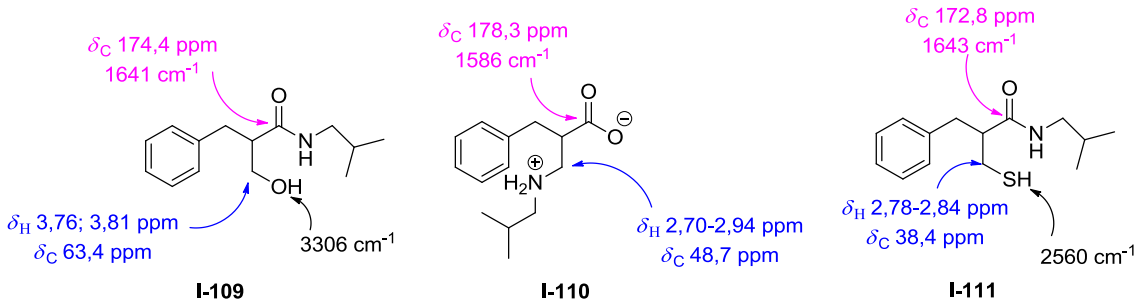


Figure 25 : attribution de structure basée sur la RMN et l'IR pour **I-109**, **I-110** et **I-111**.

Pour la β-thiolactone, en l'absence de comparaison, nous nous sommes intéressés, en IR, à la présence d'un pic caractéristique de l'amide à 1643 cm^{-1} (thioester vers 1690 cm^{-1}) et du thiol à 2560 cm^{-1} ainsi qu'au déplacement chimique du carbonyle à 172,8 ppm, qui par comparaison avec celui de **I-109**, correspond à un amide et non à un thioester (190-205 ppm) (Figure 25).

c. Ouverture par le *n*-butanethiol

Après plusieurs essais, afin de trouver les conditions optimales lorsque le *n*-butanethiol est utilisé comme nucléophile, la réaction est réalisée à 75 °C dans l'acétonitrile. La nécessité de chauffer, alors qu'avec l'isobutylamine, l'ouverture a lieu à TA, laisse supposer que la réaction est plus difficile avec le *n*-butanethiol qui pourtant devrait être plus nucléophile que l'isobutylamine. Dans les deux cas, l'ouverture du cycle est effectuée par une réaction de type S_N2 (le thiol étant un nucléophile mou), conduisant à **I-113** et **I-114** avec des rendements, respectivement, de 8% et 54% (Schéma 68).

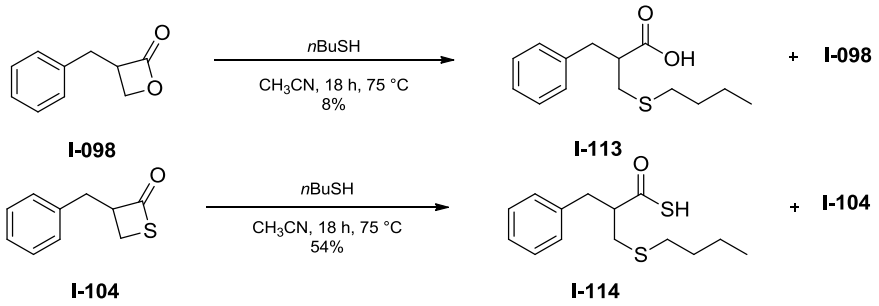


Schéma 68 : produits obtenus par ouverture de **I-098** et **I-104** par le *n*-butanethiol.

Dans le cas de la β-lactone, l'ouverture en C4 est confirmée en IR par la présence de la bande carbonyle à 1709 cm^{-1} (thioester vers 1690 cm^{-1}) et la bande large caractéristique d'un acide à 3300 cm^{-1}, ainsi qu'en RMN ^1H et ^{13}C par le déplacement chimique du carbonyle à 177,5 ppm (un thioester est attendu vers 190-205 ppm) et du proton de l'acide carboxylique à 10,52 ppm. Dans le cas de la β-thiolactone, le signal dû au SH en RMN ^1H est un singulet alors qu'il serait un triplet dans le cas d'une attaque en C2. La corrélation soulignée (double flèche rouge) est observée par HMBC et le déplacement du carbonyle du thioacide est cohérent avec celui de la littérature pour **I-115** (Figure 26).[184]

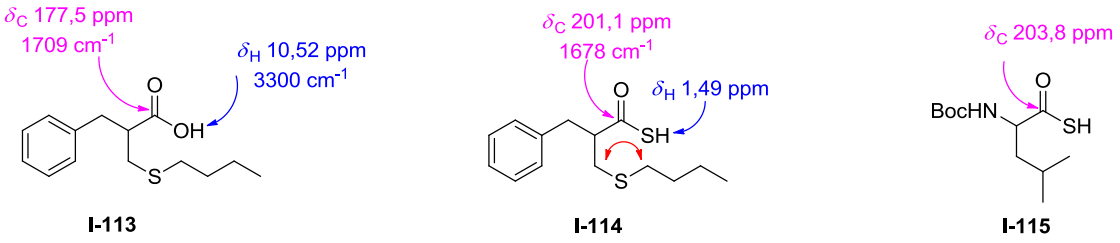


Figure 26 : caractéristiques spectrales de **I-113** et **I-114**.

d. Choix de l'étalon interne et des conditions de réaction pour le suivi cinétique

Les différents produits ayant été obtenus, nous avons pu déterminer leur temps de rétention (TR) en LCMS et tester différents étalons internes (EI) afin d'en choisir un ayant un TR suffisamment différent de ceux des réactifs et produits et sans recouvrement avec ces différents composés. Les

[184] Le, H.-T.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2201.

résultats sont répertoriés Tableau 10 ; seul le 1,3,5-triméthoxybenzène (TR = 2,51 min) présente les conditions requises pour être utilisé comme étalon interne.

Produit	I-098	I-104	I-109	I-110	I-111	I-113	I-114
TR (min)	2,36	2,81	2,17	1,66	2,68	3,05	3,70

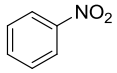
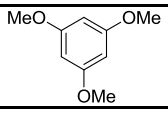
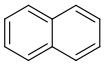
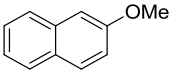
EI				
TR (min)	2,29	2,51	3,05	3,10

Tableau 10 : temps de rétention des produits et des étalons internes potentiels.

Comme lors de l'étude d'extrusion thermique, nos molécules ne répondant pas bien en ionisation par électrospray, nous avons utilisé le mode APCI. Nos différents produits ne présentant que le groupement phényle UV-actif aux longueurs d'onde étudiées par la LCMS, nous avons pu établir une corrélation entre les pics UV et les pics de masse. Afin que les conditions réactionnelles soient identiques pour la β-lactone et la β-thiolactone, ces deux composés ont été mis en réaction dans des proportions 1:1 avec 0,5 équivalent d'étalon interne (le 1,3,5-triméthoxybenzène). L'ouverture avec le butanethiol a été réalisée avec dix équivalents de thiol, dans l'acétonitrile, à 75 °C, à une concentration de 0,08 M. Celle par l'isobutylamine a été faite avec cinq équivalents d'amine, dans CH_2Cl_2 à température ambiante, à la même concentration. Chacune de ces réactions est réalisée deux fois pour vérifier la reproductibilité de la méthode.

2. *Résultats et discussion*

Les Figure 27 et Figure 28 montrent les résultats obtenus au cours de cette étude.

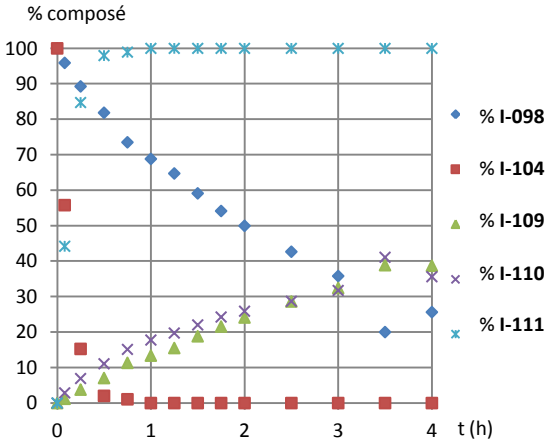


Figure 27 : cinétique d'ouverture de β-(thio)lactones par l'isobutylamine.

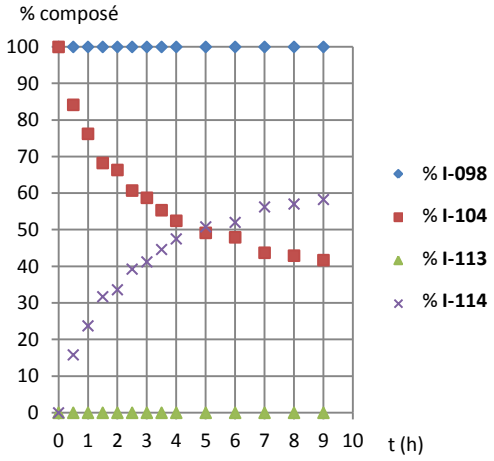


Figure 28 : cinétique d'ouverture de β-(thio)lactones par butanethiol.

La β-thiolactone **I-104** réagit plus rapidement avec ces deux nucléophiles que la β-lactone **I-098**. Plus particulièrement, la β-lactone ne réagit pas avec le butanethiol sur le temps étudié, alors que la β-thiolactone a un temps de demi-vie d'environ 5 h. En présence d'isobutylamine, **I-104** possède un temps de demi-vie d'un peu plus de 2 min alors que **I-098** réagit plus lentement ($t_{1/2} \approx$ 2 h),

conduisant, par contre, aux produits **I-109** (attaque en C2) et **I-110** (attaque en C4) dans les mêmes proportions sur le temps d'étude (Figure 27 et Figure 28). Un complément d'étude concernant ce chapitre est placé en annexe.

C. Conclusions et perspectives

Cette étude a montré que les β-thiolactones sont plus réactives que les β-lactones vis-à-vis des amines et des thiols. Sur les deux composés, l'amine (nucléophile dur) attaque en C2 (et en C4 sur la β-lactone) alors que le thiol (nucléophile mou) réagit en C4. Cette étude présente aussi un intérêt synthétique, devant la différence de réactivité de ces deux familles de composés, il pourrait être envisagé d'avoir une molécule possédant à la fois une β-lactone et une β-thiolactone, cette dernière servant d'intermédiaire réactionnel et permettant d'accéder à des amides (peptides) ou à des thioéthers/thioacides, tout en conservant la β-lactone. Vu la vitesse de réaction de **I-104** vis-à-vis de l'isobutylamine, il pourrait être intéressant de travailler à plus basse température afin de déterminer si le rapport de réactivité entre ces deux familles de composés change, autrement dit si on peut empêcher la β-lactone de réagir tout en conservant une vitesse d'ouverture correcte de la β-thiolactone.

Afin d'être en mesure de comparer la vitesse de réaction des thiols et des amines, nous avons souhaité synthétiser des composés disubstitués en C4 afin de forcer l'attaque en C2 pour le thiol et d'étudier l'influence de la substitution sur la vitesse de réaction.

IV. Attaque nucléophile sur des β-lactone et β-thiolactone disubstituées en C4

Suite à l'expérience acquise lors de l'étude de la réaction d'extrusion, nous avons souhaité utiliser la stratégie de synthèse mise au point pour former un composé dont le C4 est partie intégrante d'un adamantane, en conservant le même substituant en C3.

A. Synthèse de ces composés

1. Synthèse de la β-thiolactone

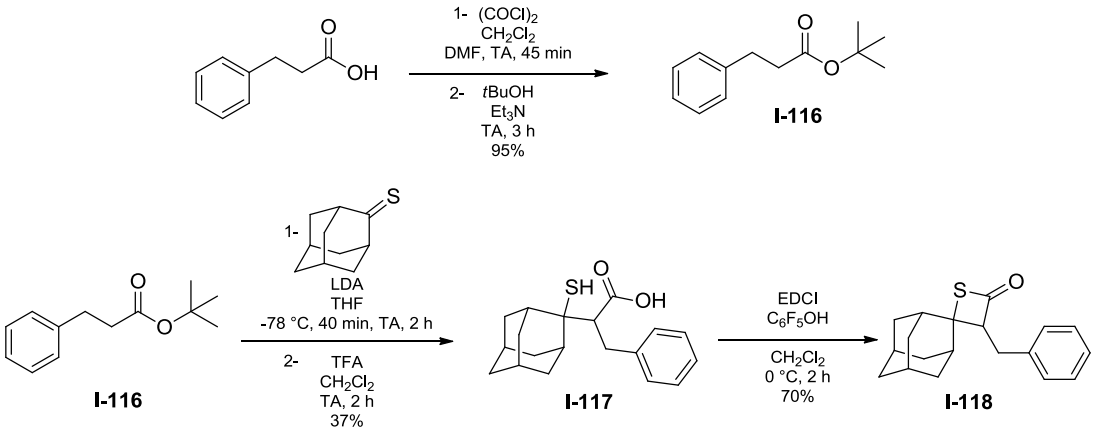


Schéma 69 : synthèse de la β-thiolactone I-118 disubstituée en C4.

Comme précédemment, l'ester *tert*-butylique **I-116**, obtenu à partir de l'acide carboxylique correspondant, subit une réaction d'aldolisation avec l'adamantane-2-thione et une déprotection

monotope («one-pot»), conduisant à **I-117**. Après cyclisation en présence EDCI/C_6F_5OH, la β-thiolactone **I-118** a été obtenue avec un rendement global de 25% (Schéma 69).

2. *Synthèse de la β-lactone*

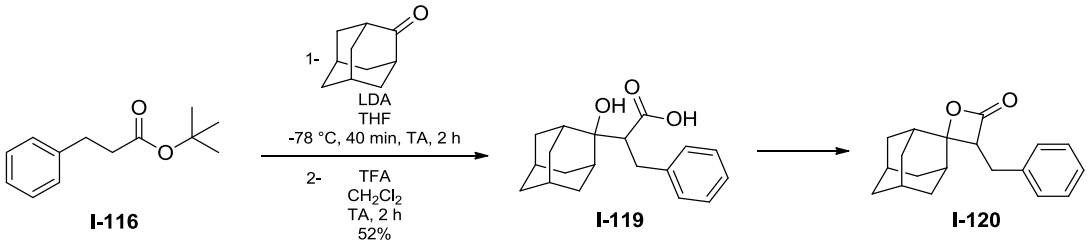


Schéma 70 : synthèse de la β-lactone **I-120** disubstituées en C4.

Lorsque cette stratégie a été utilisée pour la synthèse de la β-lactone **I-120** (Schéma 70), des problèmes de stabilité et de purification de ce composé ont été observés.

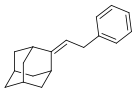
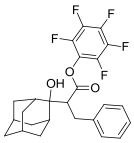
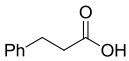
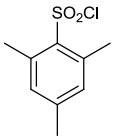
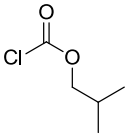
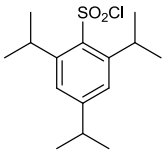
Réactifs	Conditions	Base	Produits obtenus	Rendement
EDCI/C_6F_5OH	0 °C, 2 h, CH_2Cl_2	/	 **I-121**	43%
			 **I-122**	14%
			 **I-123**	22%
$PhSO_2Cl$	0 °C, 2 h	Pyridine	**I-121**	79%
	0 °C, 2 h, CH_2Cl_2	Et_3N	**I-121**	58%
			I-120	4%
	0 °C, 2 h, CH_2Cl_2	Et_3N	**I-121**	24%
			I-120 + **I-121**	12%
$(COCl)_2$	0 °C à TA, 3 h, CH_2Cl_2	Pyridine puis Et_3N	dégradation	/
	0 °C, 2 h, CH_2Cl_2	Et_3N	**I-121**	**I-120** décarboxyle sur silice conduisant à **I-121**
			I-120	

Tableau 11 : conditions testées pour l'étape de lactonisation de **I-119**.

Par activation avec EDCI/C_6F_5OH ou $PhSO_2Cl$, le produit de lactonisation n'a pas été observé. Lorsqu'il est obtenu par activation avec des chlorures de sulfonyle plus encombrés ou avec le chloroformiate d'isobutyle, l'alcène **I-121** est observé majoritairement et ne peut pas être séparé du produit désiré (Tableau 11). Plusieurs purifications n'y ont rien changé et il est fort probable que **I-120** décarboxyle sur la colonne.

3. *Conclusion*

Devant la difficulté d'accès à la β-lactone **I-120**, nous avons choisi d'utiliser les composés **I-072** et **I-069** (Figure 29), synthétisés lors de l'étude de décarboxylation.

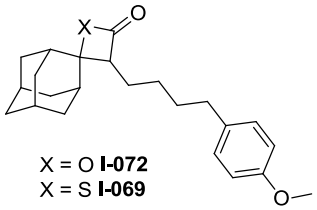


Figure 29 : **I-072** et **I-069**.

B. *Ouverture par différents nucléophiles*

1. *Ouverture par l'isobutylamine*

Contrairement au cas de **I-098**, l'ouverture de cycle pour **I-072** s'effectue uniquement par une attaque en C2 et est totale en 24 h avec cinq équivalents d'isobutylamine (Schéma 71). Pour **I-069**, comme pour **I-104**, seule la réaction de type acylation intervient. L'encombrement au niveau du sulfhydryle empêche la formation du disulfure.

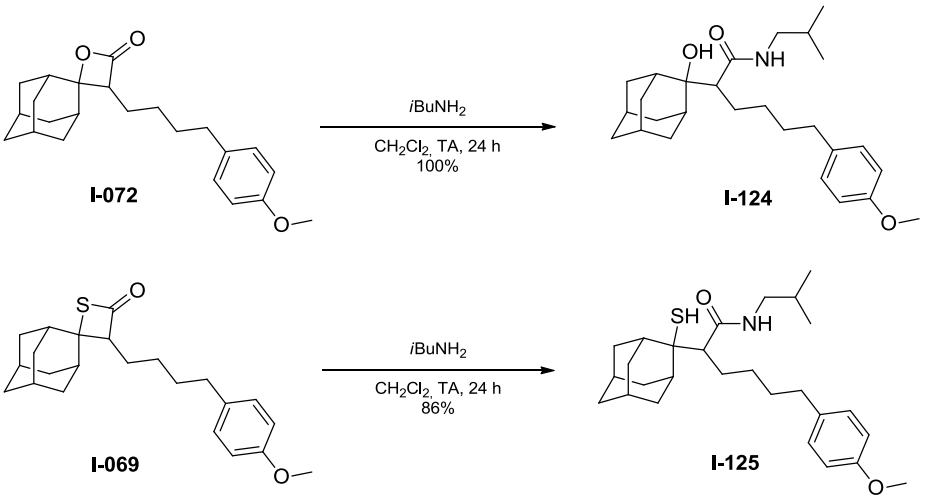


Schéma 71 : ouverture des β-lactone **I-072** et β-thiolactone **I-069** par l'isobutylamine.

Comme précédemment, on retrouve la valeur caractéristique en IR de la bande d'un carbonyle d'un amide (1625 cm^{-1} pour **I-124** et 1635 cm^{-1} pour **I-125**) et un déplacement chimique pour le carbone de l'amide (176,3 ppm pour **I-124** et 173,6 ppm pour **I-125**) similaire à celui de **I-109** (174,4 ppm) et **I-111** (172,8 ppm), les groupes OH et SH étant aussi observés par IR et RMN ^1H.

Dès les premiers tests, on constate que la réaction est plus lente que pour les composés monosubstitués, aussi bien avec **I-072** qu'avec **I-069**, probablement à cause de la gêne stérique, comme annoncé pour les β-thiolactones dans la littérature.[102] En effet, un essai de suivi cinétique a été réalisé avec 20 équivalents d'amine à 0,05 M, mais après 7 h les produits commençaient seulement à se former alors qu'avec les β-(thio)lactones monosubstituées **I-098** et **I-104**, avec 5 équivalents d'amine à une concentration de 0,08 M, le temps de demi-vie est respectivement de 1 h 47 min et 2 min.

2. *Essai d'ouverture par le n-butanethiol*

Nous avons vu qu'avec les β-(thio)lactones monosubstituées, il était nécessaire de chauffer pour que le butanethiol ouvre le cycle. Lorsque la réaction a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment (à 75 °C dans l'acétonitrile avec 10 équivalents de *n*-butanethiol), l'alcène correspondant **I-073** a été obtenu quantitativement en 6 h à partir de la β-lactone **I-072**, la β-thiolactone **I-069** restant intacte (Schéma 72). A cette température, la réaction de décarboxylation semble plus rapide que l'ouverture du cycle par le nucléophile dans le cas de la β-lactone, mais il est possible que la formation de l'oléfine implique l'intermédiaire issu de l'addition du thiol sur le carbonyle.

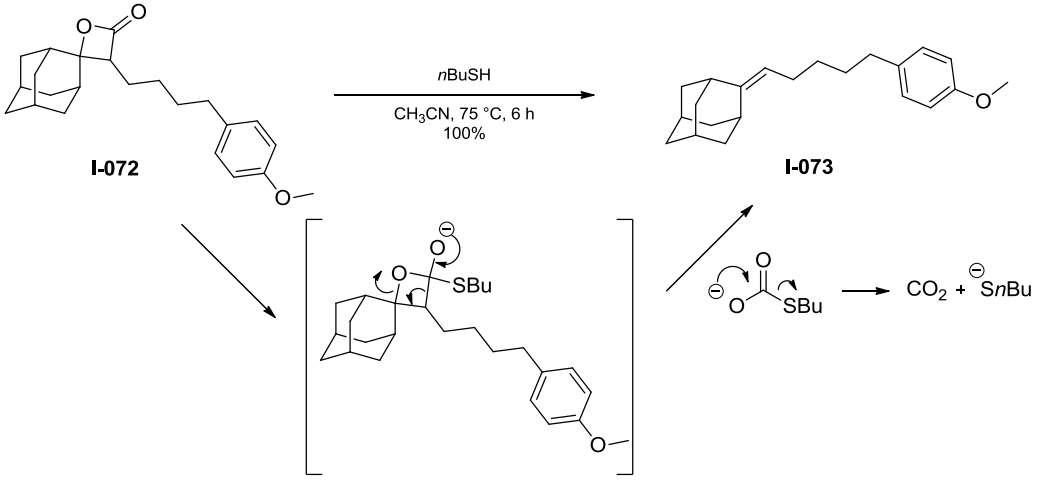


Schéma 72 : obtention de l'alcène **I-073** à partir de **I-072**.

Il faut donc travailler à température ambiante mais aussi augmenter la nucléophilie du thiol ; nous avons utilisé différentes bases telles que la DIPEA et la 1-méthyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine **I-126** (Figure 30) mais, même avec un rapport 1:1 de base et de thiol, seuls les produits de départ sont observés. La présence de deux substituants en C4 ne favorise pas l'attaque du thiol en C2 et empêche toute réaction.

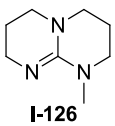


Figure 30 : 1-méthyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine **I-126**.

On peut supposer que l'intermédiaire **I-127** est formé puisque dans le cas de l'attaque par l'isobutylamine, les produits attendus sont isolés et que l'isobutylamine est plus encombrée et

moins nucléophile que le *n*-butanethiol (Schéma 73). De plus, au moins sur les β-lactones, lorsque C4 est disubstitué, le thiol peut attaquer en C2.[177] Lorsque le nucléophile est un thiol, la réaction est réversible puisque les thioesters sont de bons agents de transfert d'acyle, alors qu'elle ne l'est pas dans le cas où le nucléophile est l'amine. De plus, dans le produit d'ouverture, les interactions 1,3 entre la chaîne carbonée et les hydrogènes de l'adamantane favorisent la forme fermée en comparaison à **I-128**. Enfin, l'amide peut être obtenu car il est plus stabilisé par résonance que le thioester (Schéma 73).

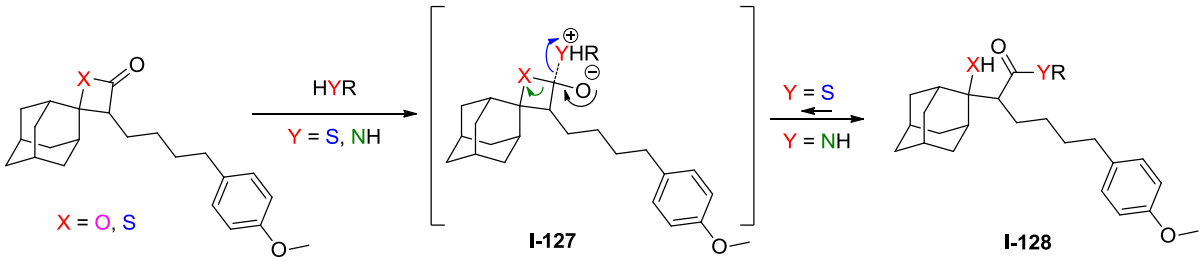


Schéma 73 : différents produits possibles lors de l'ouverture de **I-072** et **I-069** selon la nature du nucléophile.

C. Conclusion

Cette étude sur des β-(thio)lactones disubstituées en C4 a permis de montrer qu'avec un encombrement plus grand, l'attaque de l'amine se faisait plus lentement sur les deux familles de composés et que la décarboxylation était plus favorable que l'attaque du butanethiol en C2, dans les conditions étudiées. En travaillant à plus basse température et en augmentant la nucléophilie du thiol, l'ouverture des hétérocycles en C2 n'a pas été possible, mettant en évidence la forte préférence des thiols à réagir en C4 sur les β-(thio)lactones.

V. Conclusion

Cette étude de l'ouverture de β-lactones et β-thiolactones par différents nucléophiles a permis de montrer que les nucléophiles durs (tels que les amines) attaquaient majoritairement en C2 alors que les mous (tels que les thiols) réagissaient en C4 et que, plus les β-(thio)lactones sont substituées, plus la réaction est lente. L'étude cinétique sur des composés monosubstitués révèle une plus grande réactivité des β-thiolactones comparée à celle des β-lactones correspondantes, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature.[164] La différence de réactivité entre β-thiolactones et β-lactones, bien que moins importante que celle entre thioesters et esters, reste un atout important dans l'utilisation de β-thiolactones pour des applications biologiques. On peut supposer que ces dernières seraient, potentiellement, de meilleurs inhibiteurs de protéases à cystéines que les β-lactones correspondantes. Il reste donc à synthétiser des analogues soufrés de β-lactones naturelles ou ayant un potentiel pharmaceutique et à tester leur activité biologique, ce qui a été commencé au sein de notre équipe.[32,36]

CHAPITRE 4 : Étude cinétique et thermodynamique de la formation de β-lactones et β-thiolactones par réactions compétitives intramoléculaires

CHAPITRE 4 : ÉTUDE CINÉTIQUE ET THERMODYNAMIQUE DE LA FORMATION DE β-LACTONES ET β-THIOLACTONES PAR RÉACTIONS COMPÉTITIVES INTRAMOLÉCULAIRES

A notre connaissance, aucune étude n'est parue concernant la formation compétitive des β-lactones et β-thiolactones. Nous avons étudié ces deux familles d'un point de vue cinétique (Figure 31, (a)) et thermodynamique (Figure 31, (b)).

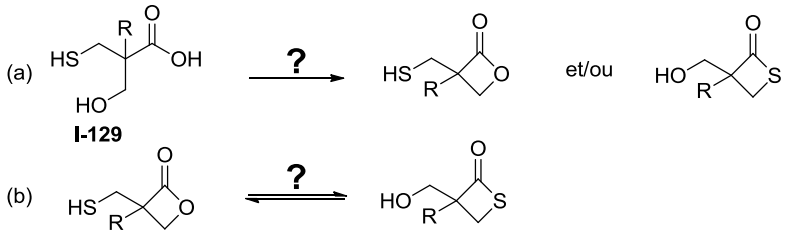


Figure 31 : comparaison cinétique et thermodynamique de la formation des β-lactones et β-thiolactones.

I. Etude cinétique de la formation des β-lactones et β-thiolactones

Cette étude consiste à déterminer laquelle, de la β-lactone ou de la β-thiolactone, sera formée plus rapidement par cyclodéshydratation (Figure 31, (a)). Nous avons donc synthétisé une molécule de type **I-129** possédant les fonctions thiol, alcool et acide carboxylique libres et activé sélectivement cette dernière.

A. Voies d'accès aux composés cibles

Afin de limiter le nombre d'étapes de synthèse, l'acide 2,2-bis(hydroxyméthyl)butanoïque **I-130** commercial a attiré notre attention puisqu'il possédait deux des trois fonctions souhaitées et qu'en deux ou trois étapes, le produit **I-133**, ainsi que la β-lactone possédant la fonction thiol libre **I-134**, pouvaient être obtenus (Schéma 74). Les molécules n'étant pas UV-actives (exceptée **I-132**), elles ont été révélées au $KMnO_4$.

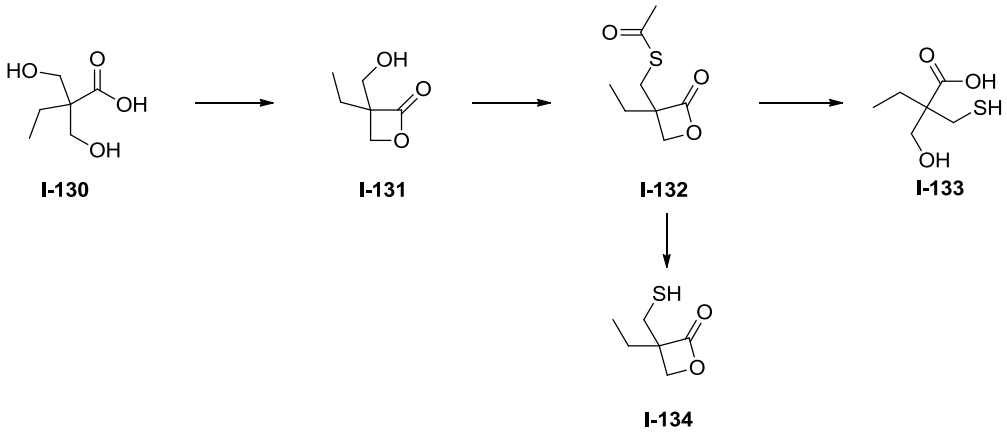


Schéma 74 : stratégie de synthèse envisagée pour **I-133** et **I-134**.

1. *Synthèse de **I-131***

La β-lactone **I-131** a été obtenue en activant sélectivement l'acide carboxylique. Lorsque $PhSO_2Cl$ est utilisé comme agent activant, la réaction est arrêtée dès la formation du sous-produit

I-135 (Figure 32), identifié grâce aux déplacements chimiques des protons en C4 et C5 sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel mais non caractérisé. Différentes conditions (base, température, solvant et concentration) ont été testées mais les rendements restent faibles. D'autres activations telles que l'utilisation de chloroformiate d'isobutyle ou de vinyle,[58b] de la réaction de Mitsunobu,[185] de EDCI/C_6F_5OH[99] ou encore de BOPCl,[186] ont été essayées. Finalement, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le chlorure de mésitylènesulfonyle, plus encombré, à -20 °C (Schéma 75).

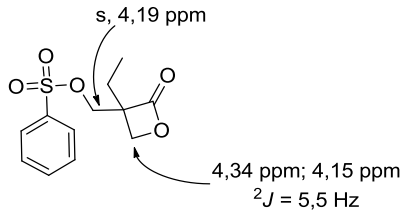


Figure 32 : structure de **I-135**.

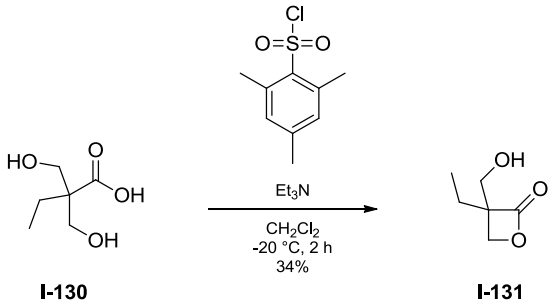


Schéma 75 : conditions utilisées pour la synthèse de **I-131**.

2. *Synthèse de **I-133***

L'ouverture de **I-131** en présence de thioacétate de césium en conditions basiques, suivie de la méthylation de l'acide, n'ayant pas conduit au produit désiré, mais très probablement au disulfure après transfert d'acétyle, nous avons envisagé de synthétiser **I-133**, à partir de **I-132** en conditions acides. La fonction alcool a été soumise à une réaction de Mitsunobu[185] afin d'obtenir la β-lactone *S*-acétylée **I-132** (Schéma 76).

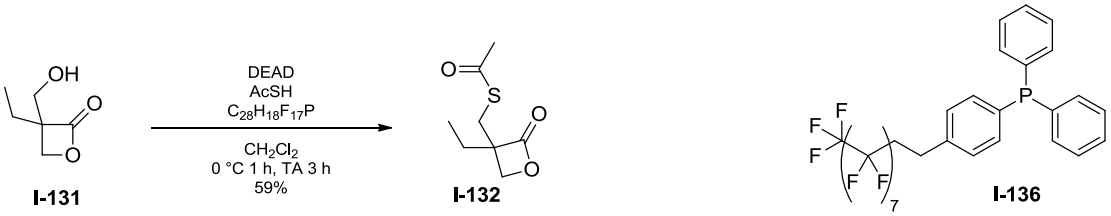


Schéma 76 : synthèse de **I-132** et structure de **I-136**.

Suite à des difficultés de purification avec la triphénylphosphine, la triphénylphosphine supportée et la 4-(diphénylphosphino)-*N*,*N*-diméthylaniline, la phosphine fluorée **I-136** (Schéma 76) a été utilisée, l'oxyde de cette dernière présentant des interactions avec la silice différentes de celles observées pour l'oxyde de triphénylphosphine et pouvant être éliminé, le cas échéant, en utilisant une colonne fluorée.

[185] Crich, D.; et al. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 773.
[186] Raghavan, S.; et al. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10083.

Afin d'éviter l'oxydation de thiol en disulfure dans des conditions basiques, l'hydrolyse des fonctions ester et thioester a été réalisée avec HCl 6 N à chaud, conduisant à **I-133** avec 31% de rendement. Un des sous-produits identifié (**I-137**), correspondant à l'attaque nucléophile de l'ion chlorure (Schéma 77). Ce produit (non caractérisé) a été identifié grâce au déplacement chimique plus bas du CH_2 en α du chlore comparé à celui en α de l'oxygène et au spectre de masse.

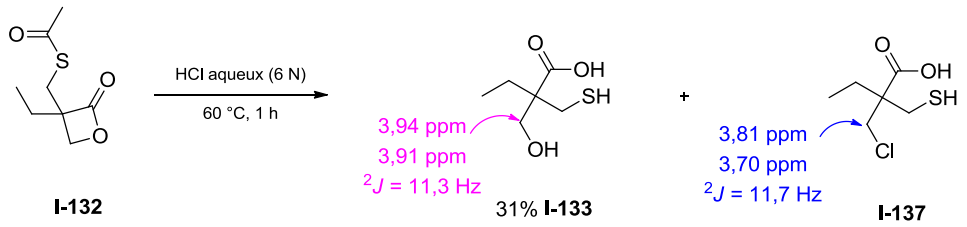


Schéma 77 : hydrolyse acide de **I-132** avec HCl 6 N.

HBF_4 possédant un contre-ion non nucléophile permet d'éviter la formation d'un composé similaire à **I-137** et le produit désiré **I-133** a été obtenu avec un rendement de 71% (Schéma 78).

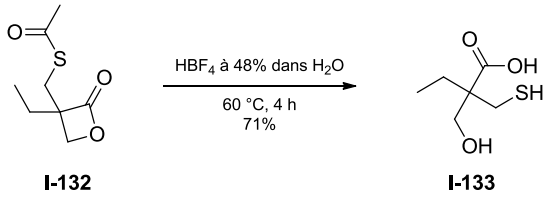


Schéma 78 : hydrolyse de **I-132** en présence de HBF_4.

3. *Synthèse de **I-134***

I-132 ayant été obtenu, le thiol est déprotégé par réaction avec l'acétate d'hydrazine dans l'acétonitrile, conduisant à **I-134** avec un rendement de 87% (Schéma 79).[12]

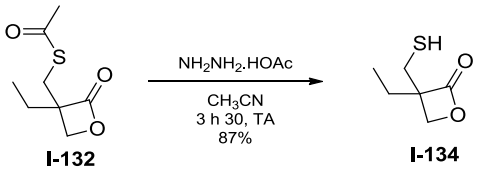


Schéma 79 : synthèse de **I-134**.

B. *Compétition pour la formation de la β-lactone versus la β-thiolactone*

1. *Cas de **I-133***

Cette étude consiste à activer sélectivement l'acide carboxylique et à déterminer laquelle, de la β-lactone **I-134** ou de la β-thiolactone **I-138**, est formée le plus rapidement (Schéma 80).

Différentes conditions d'activation ont été essayées (Tableau 12), toutes pendant une durée de 14 h. Les réactions ont été suivies par IR, cette dernière méthode étant caractéristique pour ces familles de molécules (comme décrit dans l'introduction, pour les β-lactones $\nu_{C=O}$ = 1810-1840 cm^{-1}, pour les β-thiolactones $\nu_{C=O}$ = 1740-1750 cm^{-1}, pour les esters $\nu_{C=O}$ = 1735-1750 cm^{-1} et pour les anhydrides $\nu_{C=O}$ = 1750 et 1820 cm^{-1}) et par RMN ^1H.

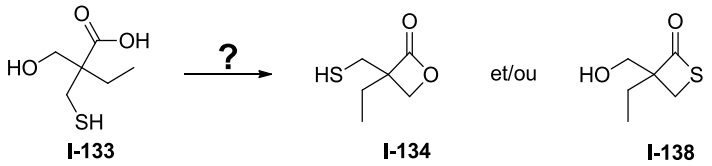


Schéma 80 : compétition pour la formation de **I-134** et **I-138**.

Le premier essai (entrée 1), avec le réactif de Mukaiyama, ayant conduit à l'anhydride **I-139** qui possède des bandes carbonyle en IR dans des zones voisines de celles attendues pour une β-lactone et une β-thiolactone, nous a dissuadés d'utiliser cette technique comme unique moyen de suivi réactionnel mais plutôt comme une confirmation de la RMN ^{1}H.

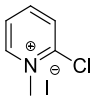
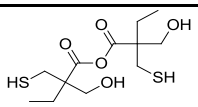
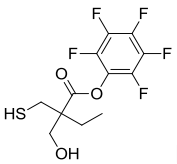
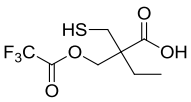
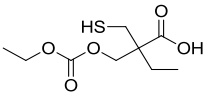
Entrée	Réactif	Solvant	T (°C)	Traitement	Produits obtenus
1	 Et_3N	CH_3CN	Reflux	HCl 1 M	 **I-139**
2	$PhSO_2Cl$ Et_3N	CH_2Cl_2	TA	HCl 1 M puis Na_2CO_3	**I-138** ou **I-139** selon l'ordre d'introduction des réactifs. Nombreux sous-produits non identifiés.
3	EDCI C_6F_5OH	CH_2Cl_2	0 °C puis TA	HCl 1 M	**I-138** 60%  **I-140** 40%
4	$(CF_3SO_2)_2O$ Et_3N	CH_2Cl_2	TA	HCl 1 M puis Na_2CO_3	**I-138**
5	TFAA Et_3N	CH_2Cl_2	TA	Evaporation du solvant	**I-138**  **I-141**
6	TFAA pyridine	CH_2Cl_2	TA	Evaporation du solvant	**I-141**
7	TFAA DIPEA	CH_2Cl_2	TA	Evaporation du solvant	**I-141**
8	TFAA Et_3N	CH_2Cl_2	TA	Na_2CO_3	**I-138** 10%
9	EtOC(O)Cl Et_3N	CH_2Cl_2	TA	Evaporation du solvant	**I-138**  **I-142**
10	*t*BuCOCl Et_3N	CH_2Cl_2	TA	Evaporation du solvant	**I-138** et nombreux sous-produits.

Tableau 12 : différentes conditions d'activation de l'acide carboxylique testées sur **I-133**.

L'ester de pentafluorophényle **I-140** n'a pas été isolé, mais sa structure a été déterminée uniquement sur la base de la RMN ^{1}H (CH_2 en α de l'oxygène à 4,07 ppm et 3,99 ppm avec ^2J = 11,5 Hz) du brut réactionnel et de l'IR. Nous avons ensuite examiné les systèmes d'activation classiques des acides carboxyliques pour la formation de β-(thio)lactones, $PhSO_2Cl$ et EDCI/C_6F_5OH

conduisant à des intermédiaires en plus de **I-138**. Les résultats les plus prometteurs ayant été obtenus avec TFAA, nous avons fait varier la base et les conditions de traitement (Tableau 12, entrées 5 à 8), les meilleurs résultats étant obtenus dans les conditions de l'entrée 8.

Une *p*-nitrobenzoylation effectuée sur le brut réactionnel (conditions de l'entrée 8) a permis de caractériser le dérivé acylé (**I-143**) de la β-thiolactone **I-138** (Schéma 81).

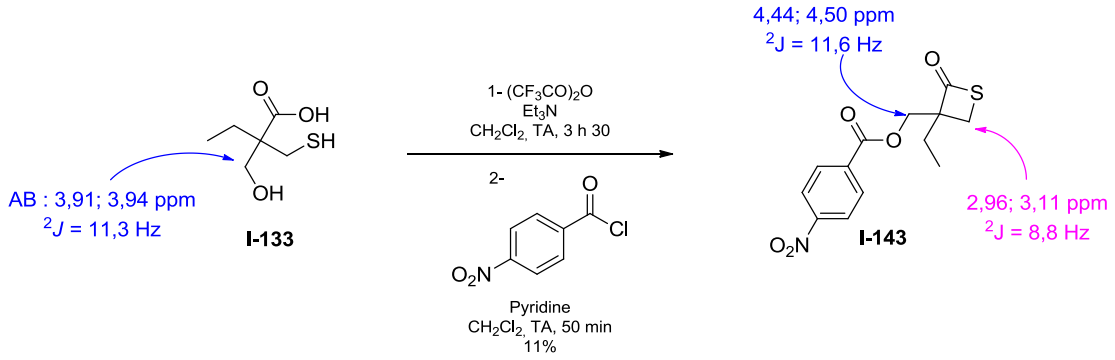


Schéma 81 : dérivatisation de la β-thiolactone issue de **I-133** effectuée sur le brut réactionnel.

Connaissant le spectre RMN ^{1}H de **I-134** et les constantes de couplage ^2J pour **I-133** et **I-143**, il a été possible de déterminer la nature des produits formés par analyse des bruts réactionnels.

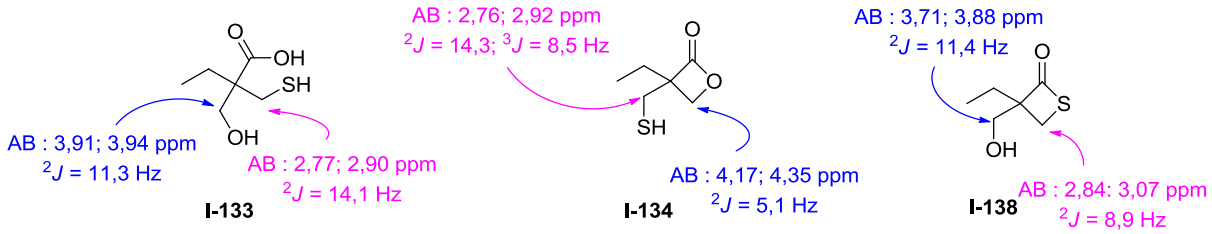


Figure 33 : déplacements chimiques et constantes de couplage pour **I-133** et ses produits de cyclisation.

La β-thiolactone **I-138** ayant été isolée avec 10% de rendement dans les conditions de l'entrée 8 du Tableau 12, il est maintenant possible de comparer le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel après réaction avec le TFAA afin de déterminer les produits (et sous-produits) obtenus. Le composé **I-133** a été mis en réaction dans CH_2Cl_2, avec Et_3N (2 équiv.) et TFAA (1,04 équiv.), à température ambiante pendant 3 h 30 (Schéma 82) puis le milieu a été neutralisé avec Et_3N et, après filtration sur silice avec CH_2Cl_2, un spectre de RMN ^{1}H du brut réactionnel révèle la présence de la β-thiolactone **I-138** ainsi que celle de deux dérivés *O*-trifluoroacétylés, supposés par les valeurs du ^2J = 11,3 Hz et 11,7 Hz caractéristiques d'un CH_2 en α de l'oxygène d'un composé non cyclisé et par les déplacements chimiques élevés (4,68 ; 4,58 ppm et 4,55 ; 4,37 mppm) (Figure 34 et Figure 35).

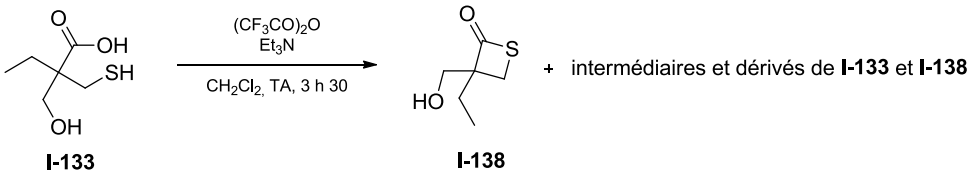


Schéma 82 : formation de **I-138** par traitement de **I-133** avec TFAA.

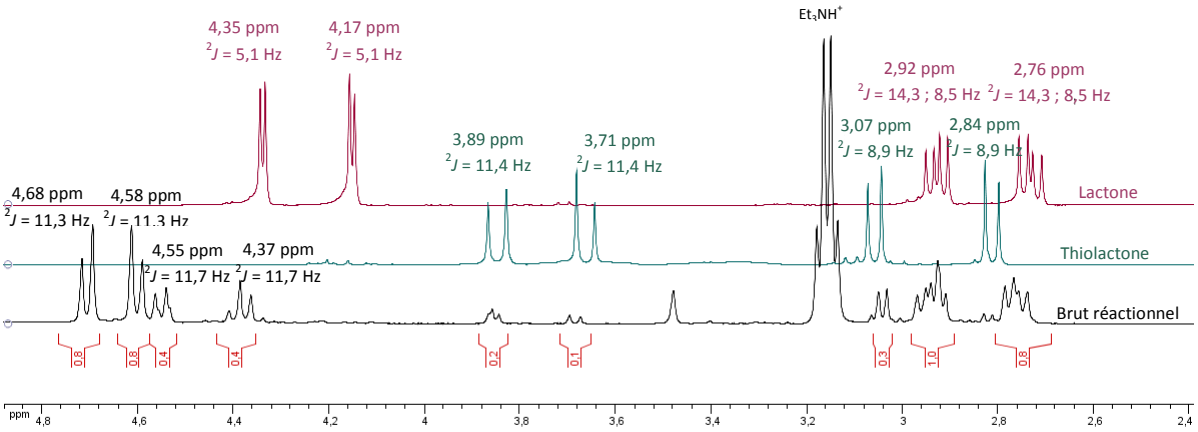


Figure 34 : spectre de RMN ^{1}H partiel du brut réactionnel de la réaction Schéma 82.

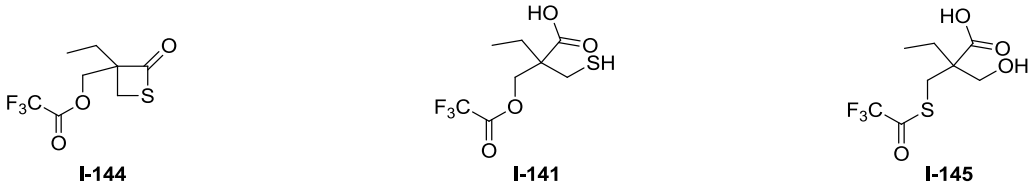


Figure 35 : proposition de structure pour les produits formés lors de la réaction de **I-133** avec TFAA.

La purification du brut réactionnel, sans traitement aqueux, conduit à un mélange de **I-141** et **I-138**. La méthylation de ce mélange par $TMSCHN_2$, suivie d'une purification sur silice, donne **I-146** avec désacétylation, comme le montre le changement de déplacement chimique du CH_2 en α de l'oxygène (Schéma 83).

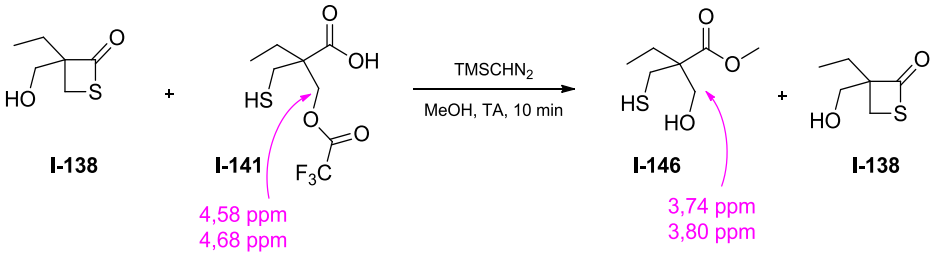


Schéma 83 : méthylation du mélange **I-138** + **I-141**.

Le deuxième composé n'a pas pu être isolé mais a été identifié comme étant **I-144** en traitant **I-141** (contenant **I-138**) par EDCI/C_6F_5OH, le spectre de RMN du brut réactionnel étant superposable à celui obtenu à partir de **I-133**. (Schéma 84). Lors de la purification, la β-thiolactone **I-138** et un sous-produit comportant un dérivé de l'EDCI ont été isolés, confirmant l'instabilité de **I-144** sur silice.

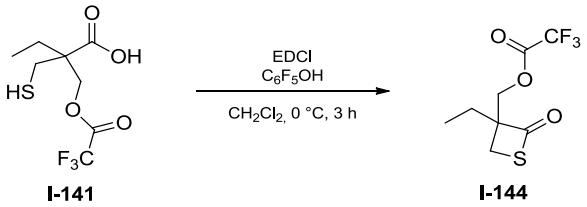


Schéma 84 : cyclisation de **I-141** en β-thiolactone **I-144**.

Les résultats obtenus sont résumés Schéma 85.

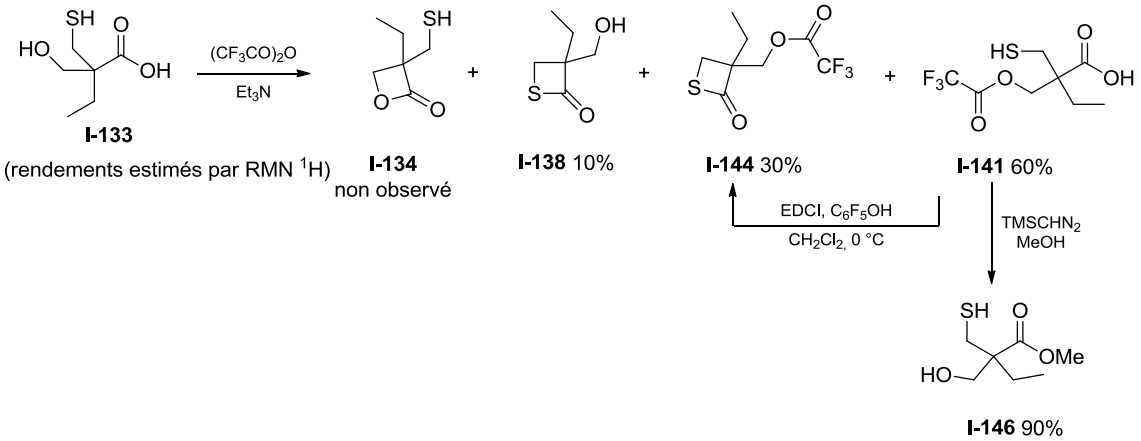


Schéma 85 : résumé des résultats obtenus par activation de **I-133** avec TFAA.

Suite à ces résultats, on peut supposer que la cyclisation 4-*exo*-trig, conduisant à **I-134** et à **I-138** (en bleu sur le Schéma 87) est lente en raison de l'encombrement stérique autour du carbonyle, des facteurs entropiques et électroniques favorisant la compétition avec la cyclisation 6-*exo*-trig (en rose sur le Schéma 87) conduisant, par un transfert du groupement acyle, à l'acide **I-141** via **I-147** (attaque initiale par le soufre) ou directement (attaque initiale par l'oxygène). Le transfert d'acétyle de S à O de ce type a été décrit dans la littérature une seule fois, en présence d'acide acétique (Schéma 86).[187] L'intermédiaire **I-147** n'ayant pas été observé, on peut supposer que la réaction 6-*exo*-trig est plus rapide par l'oxygène. De plus, cette cyclisation *via* un cycle à six chaînons est favorisée par rapport à celle impliquant un cycle à quatre chaînons car ces derniers sont moins stables (plus tendus) et le carbonyle du TFA est le plus électrophile des deux.

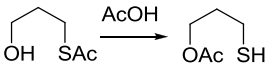


Schéma 86 : transfert du groupement acétyle du soufre à l'oxygène.

En travaillant avec un excès de TFAA, on augmenterait la proportion de **I-144** qui peut résulter de l'acylation de **I-138** et/ou de la thiolactonisation de **I-141**.

[187] Park, J. D.; et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 911.

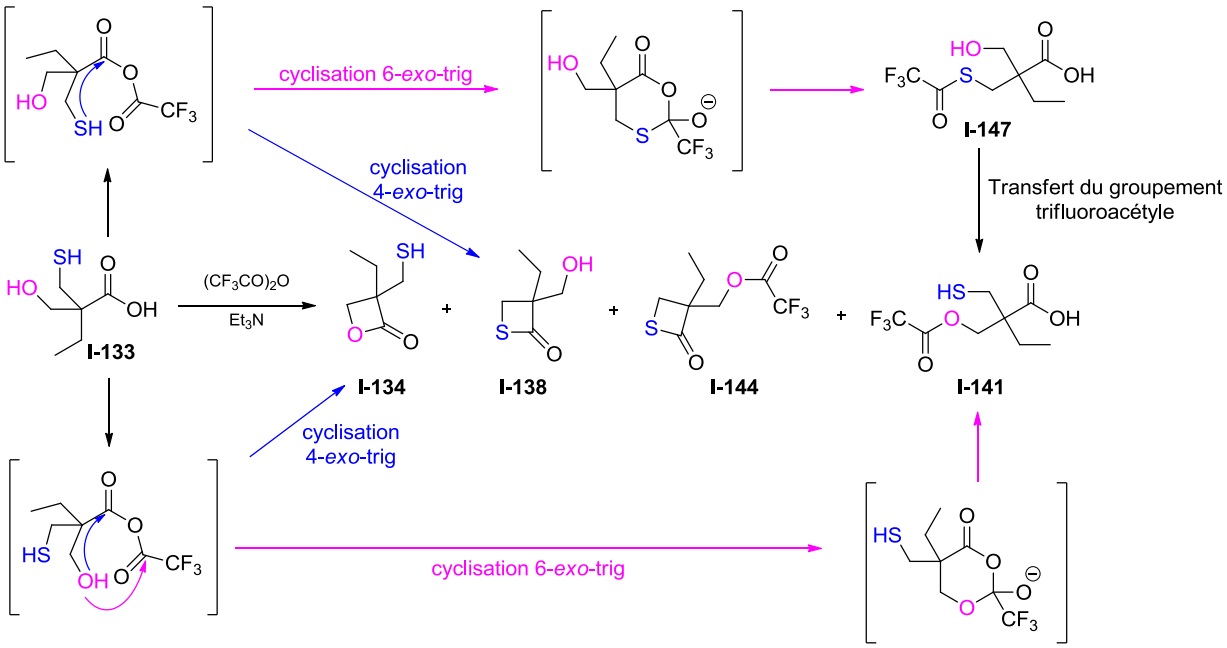


Schéma 87 : proposition d'un mécanisme pour la formation des différents produits obtenus.

Cette stratégie nous a permis de montrer qu'en activant **I-133** avec TFAA, la β-thiolactone **I-138** est obtenue plus rapidement que la β-lactone **I-134**.

Dans l'optique de limiter la formation de sous-produits tels que ceux obtenus par activation au TFAA, nous avons souhaité favoriser l'attaque du nucléophile sur le carbonyle conduisant à un cycle à quatre chaînons. Pour ce faire, nous avons envisagé d'utiliser le chloroformiate d'éthyle, avec la triéthylamine comme base (Tableau 12, entrée 9). L'addition de l'alcool sur le chloroformiate conduisant à **I-142**, identifié par le déplacement chimique du CH_2 en α de l'oxygène (4,20 ppm), est observée en plus de la formation de la β-thiolactone **I-138**. Nous avons aussi utilisé un composé possédant un carbone quaternaire en α la fonction carbonyle, le chlorure de pivaloyle mais cela a conduit à l'obtention de nombreux, sous-produits empêchant un suivi réactionnel, et à peu de β-thiolactone **I-138** (Tableau 12, entrée 10).

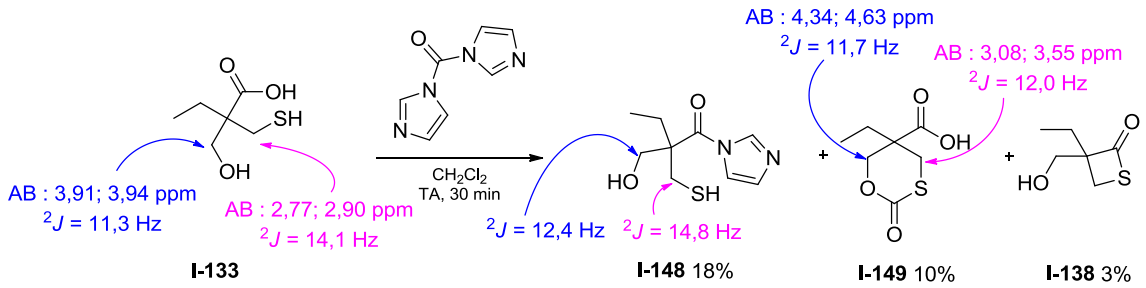


Schéma 88 : essai d'activation de **I-133** par le CDI.

Une autre idée consistait à isoler l'acide carboxylique activé, à le mettre en réaction en conditions suffisamment basiques pour déprotoner à la fois le thiol et l'alcool et à effectuer un suivi réactionnel dans ces conditions. Nous avons utilisé le CDI comme agent activant mais trois produits ont été identifiés, montrant qu'il n'est pas possible d'isoler cet intermédiaire **I-148** (obtenu en mélange avec, entre autres, **I-149**) avec de bons rendements (Schéma 88). L'identification a pu être réalisée en partie grâce aux déplacements chimiques et aux constantes de couplage ^2J des CH_2 en α

du soufre et de l'oxygène qui doivent être du même ordre de grandeur pour **I-133** et **I-148**, **I-149** ayant été complètement caractérisé (RMN 1D et 2D, LCMS et IR).

2. *Essais avec les acides 2-benzyl-3-hydroxypropanoïque et 2-benzyl-3-mercaptopropanoïque*

Afin de comparer la vitesse de formation de la β-lactone et de la β-thiolactone après activation de l'acide carboxylique, nous avons souhaité effectuer un suivi cinétique par LCMS de cette réaction, en mettant en présence les molécules **I-097**, **I-103** et un agent activant (Schéma 89).

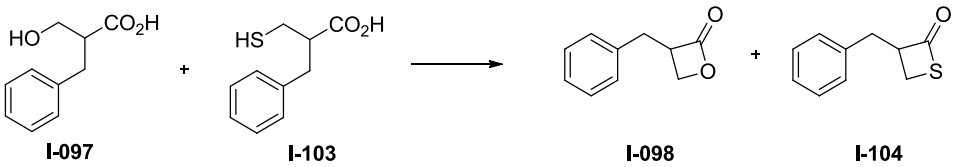


Schéma 89 : compétition de (thio)lactonisation envisagée.

Comme montré dans le chapitre 3 de ce manuscrit, pour **I-097**, seule la réaction de Mitsunobu conduit au produit attendu, la β-lactone **I-098** n'étant formée ni par activation avec EDCI/C_6F_5OH ni avec un chloroformiate. Inversement, la β-thiolactone **I-104** n'a pu être obtenue que par réaction avec un chloroformiate, la réaction de Mitsunobu ne donnant pas le produit escompté.

Les conditions mises au point dans cette partie, à savoir, TFAA, Et_3N dans CH_2Cl_2 ont été testées sur le composé **I-103**, conduisant à l'obtention de nombreux produits identifiés mais non isolés totalement propres (Schéma 90). **I-150** résultant de la réaction entre Et_3N et TFAA a été identifié par comparaison avec la littérature.[188] La formation de **I-100**, comme celle de **I-151**, est expliquée par une activation de l'acide carboxylique suivie d'un transfert d'acétyle sur le soufre par un mécanisme à six centres. $SCOCF_3$, qui est un bon groupement partant, entraîne une élimination (ce problème avait été rencontré lors de l'activation par le chloroformiate dans la partie précédente). Enfin, **I-152** résulte d'une double activation par le TFAA (au thiol et à l'acide carboxylique) suivie d'une élimination.

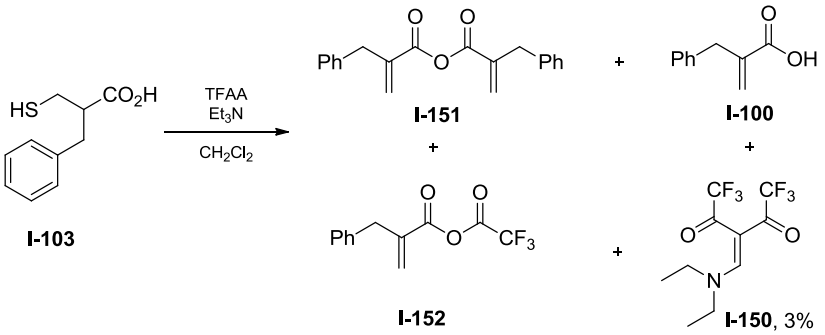


Schéma 90 : produits obtenus par réaction de **I-103** avec TFAA, Et_3N.

Un dernier test a été effectué, utilisant une activation avec $PhSO_2Cl$ en présence de Et_3N. L'acide α,β-insaturé **I-100** a été obtenu majoritairement ainsi qu'une faible quantité de produit cyclique **I-153** (identifié, entre autre, en IR par ν_{CO} caractéristique des thioesters) (Schéma 91).

[188] Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1027.

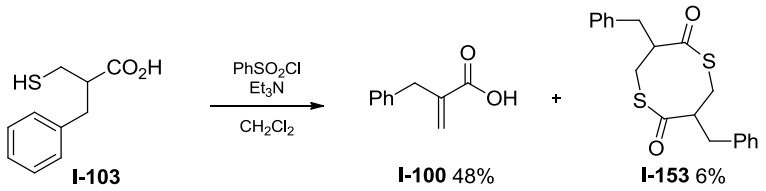


Schéma 91 : essai d'activation de **I-103** par $PhSO_2Cl$.

Ces essais mettent en évidence la différence de comportement des β-lactones et β-thiolactones qui ne peuvent pas être obtenues dans des conditions similiaires, soulignant, dans le cas présent, que l'élimination est plus favorable que la thiolactonisation.

C. Conclusions et perspectives

Suite à cette étude, même si nous n'avons pas pu mettre en évidence un équilibre potentiel entre β-lactone et β-thiolactone, l'étude des bruts réactionnels, par IR et RMN ^{1}H, montre que la β-thiolactone **I-138** se forme plus rapidement que la β-lactone **I-134** puisque cette dernière n'a jamais été observée malgré les différents agents activants utilisés, contrairement à **I-138** (Schéma 92).

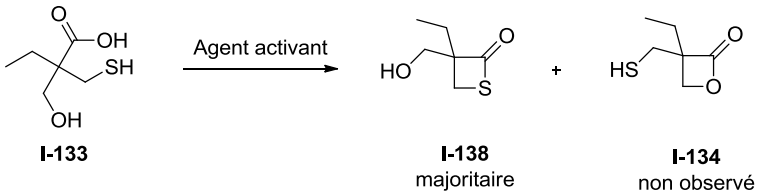


Schéma 92 : bilan de l'étude de l'activation de **I-133**.

Lors de l'activation de **I-133** au TFAA, nous avons pu identifier les sous-produits formés et montrer que la cyclisation 4-*exo*-trig, conduisant aux produits **I-134** et **I-138** souhaités, est en compétition avec la 6-*exo*-trig.

II. Etude thermodynamique de la formation des β-lactones et β-thiolactones

Cette étude consiste à déterminer s'il existe un équilibre entre les 3-mercaptométhyl-β-lactones et les 3-hydroxyméthyl-β-thiolactones (Schéma 93). Ayant synthétisé la β-lactone avec le sulfydryle libre **I-134** et la β-thiolactone avec l'hydroxyle libre **I-138**, nous avons mis en réaction ces composés en conditions basique et acide.

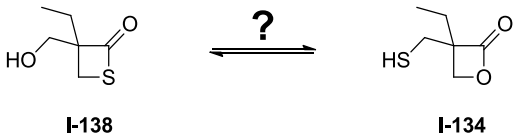


Schéma 93 : équilibre potentiel entre **I-138** et **I-134**.

A. Etude de la possibilité d'obtenir la 3-mercaptométhyl-β-lactone à partir de la 3-hydroxyméthyl-β-thiolactone

Dans ce paragraphe, le comportement de la 3-mercaptométhyl-β-thiolactone **I-138**, en présence d'une catalyse acide ou basique, a été étudié (Schéma 94).

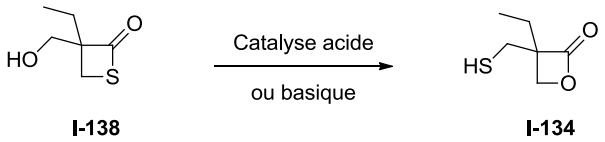


Schéma 94 : étude de la possibilité de former la mercaptométhyl-β-lactone **I-134** à partir de **I-138**.

En 1984, Vedejs[189] montre qu'il est possible de former une lactone macrocyclique à partir d'une thiolactone possédant une fonction alcool libre séparée du carbonyle par trois ou quatre atomes. Ce transfert d'acyle du soufre à l'oxygène s'effectue en milieu acide (acide camphosulfonique) (Schéma 95).

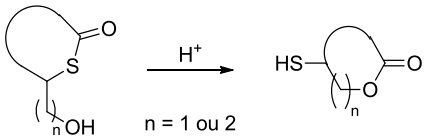


Schéma 95 : obtention d'une mercaptolactone à partir d'une hydroxythiolactone par transfert d'acyle.

A partir de la β-thiolactone **I-138**, qu'un acide de Brønsted (acide camphosulfonique en quantité catalytique) ou de Lewis (le trifluoroacétate d'argent[190] ou le triflate de cuivre (II)[191] en quantité stœchiométrique) soit utilisé, la réaction a conduit à la formation de polymères, supposée par un élargissement des pics en RMN ^{1}H.

Nous avons alors décidé de travailler en milieu basique. Dans un premier temps, **I-138** a été mis en présence de NaH, dans le THF à TA. La RMN ^{1}H du brut réactionnel a mis en évidence une polymérisation.

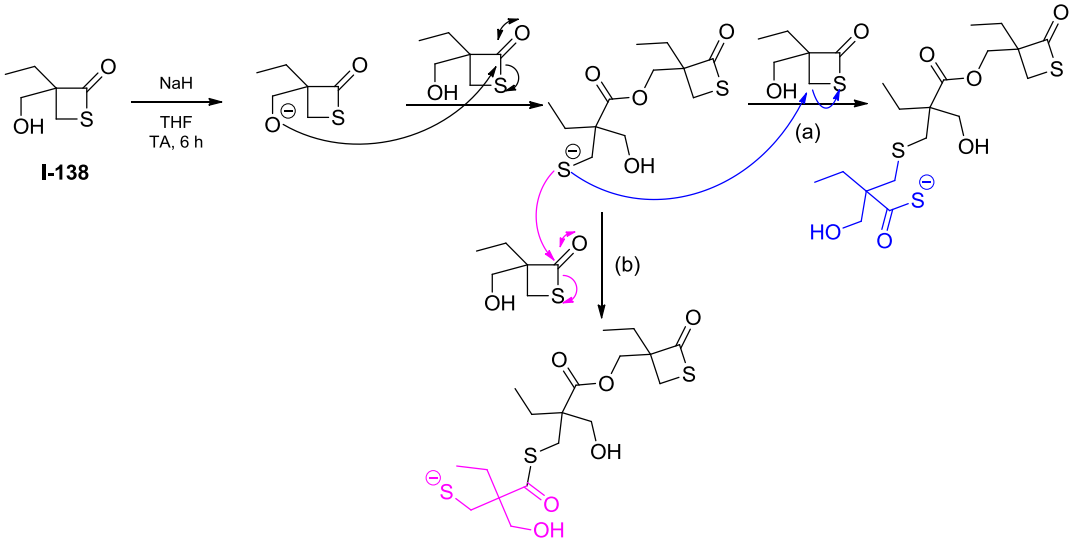


Schéma 96 : proposition de mécanisme pour la polymérisation de **I-138** en milieu basique.

L'alcoolate a probablement réagi sur la fonction carbonyle d'une autre β-thiolactone, formant le thiolate. Ce dernier peut réagir en C4 (comme sur une β-lactone), conduisant au thioacide

189 (a) Vedejs, E.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2046 ; (b) Vedejs, E.; et al. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1840.
190 Mukai, C.; et al. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2946.
191 Yamashita, Y.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793.

(Schéma 96, (a)) après acidification, ou en C2, conduisant à la formation d'un thiolate (Schéma 96, (b)). La dimérisation d'une β-propiolactone a été observée par Mulzer, à -78 °C, en présence de LDA,[115] ce qui appuie notre hypothèse. Les mêmes résultats sont obtenus en travaillant avec une quantité catalytique de DMAP.

B. Etude de la possibilité d'obtenir la 3-hydroxyméthyl-β-thiolactone à partir de la 3-mercaptométhyl-β-lactone

Nous nous sommes intéressés à l'activation en milieu acide et basique de l'hydroxyméthyl-β-thiolactone **I-134**, comme indiqué Schéma 97.

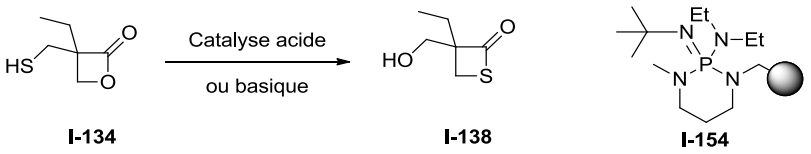


Schéma 97 : possibilité de former **I-138** à partir de **I-134** et structure de **I-154**.

Dans un premier temps, une étude RMN a été réalisée. Le réactif a été mis en présence de différents catalyseurs (acide camphosulfonique, BEMP supporté **I-154** et DMAP) choisis pour leurs propriétés acide, basique ou nucléophile respectivement, en différentes quantités (sans catalyseur, avec 0,05 équiv. ; 0,5 équiv. ; 1 équiv.), dans $CDCl_3$ et les réactions ont été suivies par RMN ^{1}H. En l'absence de catalyseur, en une semaine, **I-134** n'est pas dégradé, ce qui montre la stabilité de cette β-lactone dans $CDCl_3$. En présence d'acide camphosulfonique, quelles que soient les proportions, le produit de départ est inchangé. En condition basique, seule l'intégration du pic correspondant au proton porté par le soufre diminue, laissant supposer la formation du disulfure. Enfin, en présence de DMAP, il y aurait formation de polymères car les pics se sont élargis et, en IR, il n'y a plus les pics caractéristiques de la β-lactone (1816 cm^{-1}) mais ceux correspondant à des esters et thioesters (1725 cm^{-1} et 1644 cm^{-1}).

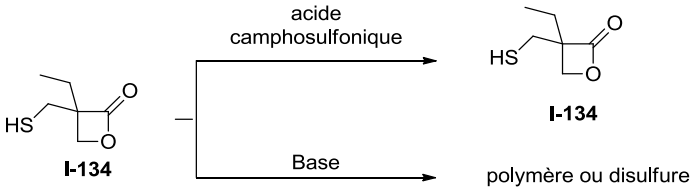


Schéma 98 : bilan des résultats lors du traitement de **I-134** en conditions acide ou basique.

Il a aussi été envisagé de traiter **I-134** avec une solution aqueuse de NaOH 1 M dans le THF. Ceci a conduit à la formation du produit **I-155** (Schéma 99) obtenu par recristallisation dans l'éther avec un rendement de 5% mais observable sur le brut par RMN ^{1}H à 40%, le reste ne correspondant ni à la β-lactone **I-134**, ni à la β-thiolactone **I-138**. **I-155** a pu être identifié par la présence en IR d'une bande large entre 3034-2850 cm^{-1}, d'un déplacement chimique en RMN ^{13}C de 178,6 ppm caractéristique d'un acide carboxylique et par la présence de quatre protons équivalents deux à deux formant un système AB. D'un point de vue mécanistique, l'obtention de ce produit peut être expliquée par une attaque en C4 du thiolate, par un procédé du type S_N2, *via* un état de transition du type bicyclo[2.2.0]hexane rendu possible grâce à la longueur de la liaison C-S (Schéma 99, (a)). Comme décrit dans le chapitre 2, pour la décarboxylation des β-lactones, nous pouvons éventuellement postuler le passage par un intermédiaire zwitterionique (Schéma 99, (b)). Dans tous

les cas, **I-155** montre que l'attaque en C4 par un thiolate est favorisée, même si ce dernier est idéalement placé pour effectuer une attaque en C2.

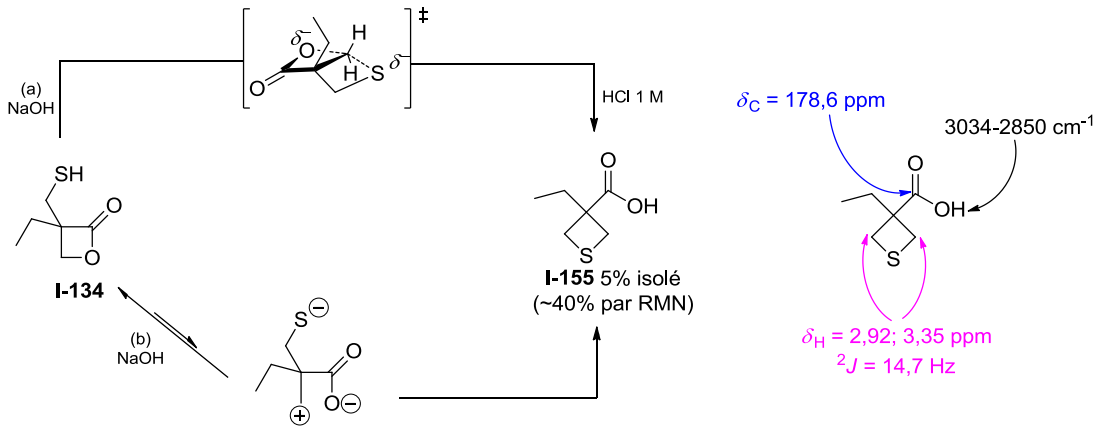


Schéma 99 : propositions de mécanismes pour la formation de **I-155**.

C. Conclusions

Dans cette partie, nous avons étudié un équilibre potentiel entre l'hydroxyméthyl-β-thiolactone **I-138** et la mercaptométhyl-β-lactone **I-134**. Qu'on travaille en conditions basique ou acide, à partir de **I-138** ou **I-134**, seuls le produit de départ ou une polymérisation ont été observés.

III. Conclusion

L'étude cinétique de la formation compétitive des β-lactones et β-thiolactones, à partir de **I-133**, a révélé que, quel que soit l'agent activant, **I-138** est formé plus rapidement que **I-134**. Lorsque l'activation est réalisée avec du TFAA, les différents produits formés ont pu être caractérisés, montrant une compétition entre la cyclisation 4-*exo*-trig (conduisant aux produits attendus) et la 6-*exo*-trig (entraînant la formation de **I-141** ou éventuellement de **I-144**).

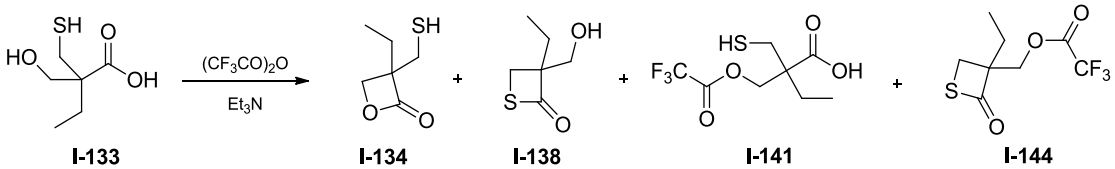


Schéma 100 : produits obtenus par activation de **I-133** avec TFAA.

Une perspective envisageable serait de protéger l'acide carboxylique sous forme d'ester méthylique en présence des fonctions thiol[192] et alcool puis de protéger simultanément ces fonctions par du Boc_2O.[193] Après saponification de l'ester et formation du thioester, les fonctions alcool et thiol pourront être déprotégées en présence de TFA sans perte du thioester.[194] Ce dernier pourra ensuite être attaqué par l'un ou l'autre des nucléophiles (éventuellement en présence d'une base non nucléophile) (Schéma 101).

[192] Deslongchamps, P.; et al. US Patent 2005/49234 A1, 2005.
[193] Basel, Y.; et al. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6368.
[194] Bhattarai, K. M.; et al. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8463.

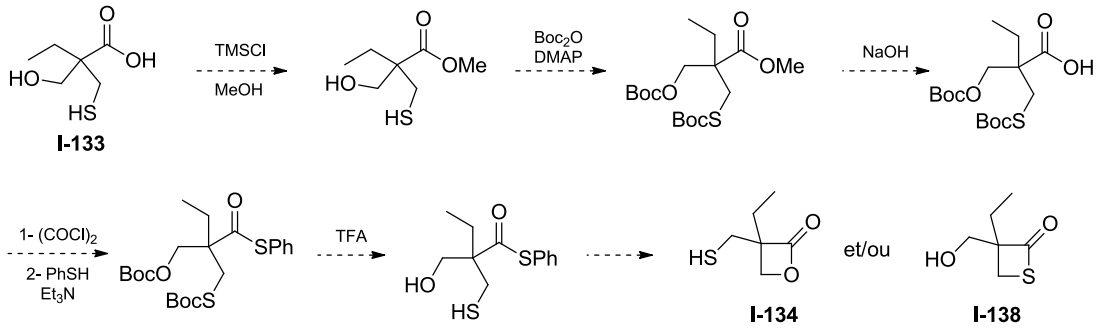


Schéma 101 : stratégie de synthèse pour mettre en compétition la formation de la β-lactone **I-134** et de la β-thiolactone **I-138**.

L'étude thermodynamique n'a pas permis de conclure quant à l'existance d'un équilibre entre **I-134** et **I-138**, mais a révélé la forte tendance de ces molécules à polymériser, aussi bien en milieu acide que basique. De plus, il a été montré que le thiolate dérivé de **I-134** attaque sélectivement en C4, même s'il est idéalement placé pour attaquer en C2 (Schéma 102).

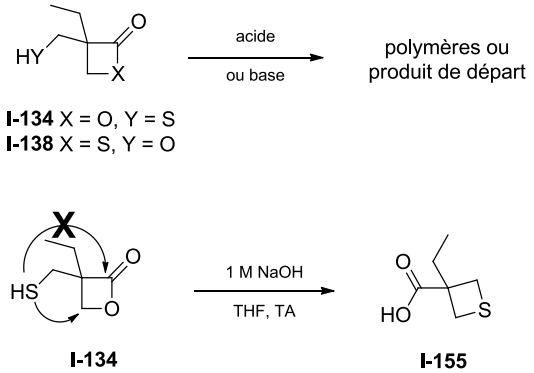


Schéma 102 : traitement de **I-134** et **I-138** en conditions acide et basique.

A travers ces différentes études, nous avons voulu déterminer les différences existant entre les β-lactones et les β-thiolactones. Les 2-oxétanones ont été très étudiées, aussi bien d'un point de vue structural qu'en ce qui concerne leur réactivité. La chimie des β-thiolactones a été moins explorée et aucune comparaison entre ces deux familles de composés n'a été réalisée.

Leurs différences géométriques reposent surtout sur le caractère non plan des β-thiolactones, en raison d'une résonance moins importante que pour les β-lactones et sur une longueur de liaison C-S plus importante. On s'attend donc à observer une différence de réactivité qui pourra être exploitée à des fins biologiques. En effet, le motif β-lactone se retrouvant dans de nombreux composés naturels ou de synthèse présentant une activité biologique et les β-thiolactones ayant un temps de demi-vie plus long en milieu aqueux que leurs homologues oxygénées, elles pourraient être un substitut d'intérêt pour la synthèse de composés biologiquement actifs.

L'étude de l'extrusion thermique de CO_2 et COS à partir de ces deux familles de composés, a mis en évidence, comme décrit dans la littérature dans le cas des β-lactones, que la réaction est du premier ordre et qu'il en est de même dans le cas des β-thiolactones. Plus les composés sont substitués, plus l'extrusion est facilitée. Enfin, dans les deux cas, même si c'est moins net au niveau des β-thiolactones car seuls deux de nos produits ont pu être étudiés cinétiquement, l'extrusion est plus rapide dans un solvant polaire (liquide ionique) que dans un apolaire (FC-70). Ceci, ainsi que la comparaison de la vitesse de décarboxylation des β-lactones 3,3,4- et 3,4,4-trisubstituées, laisse présager que le mécanisme serait plutôt zwitterionique que concerté. Comme décrit dans la littérature, la décarboxylation des β-lactones s'effectue avec rétention de configuration. Des travaux sont actuellement en cours afin de déterminer s'il en est de même dans le cas des β-thiolactones. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que, quel que soit le solvant utilisé, les β-thiolactones sont plus stables thermiquement que les β-lactones (Schéma 103).

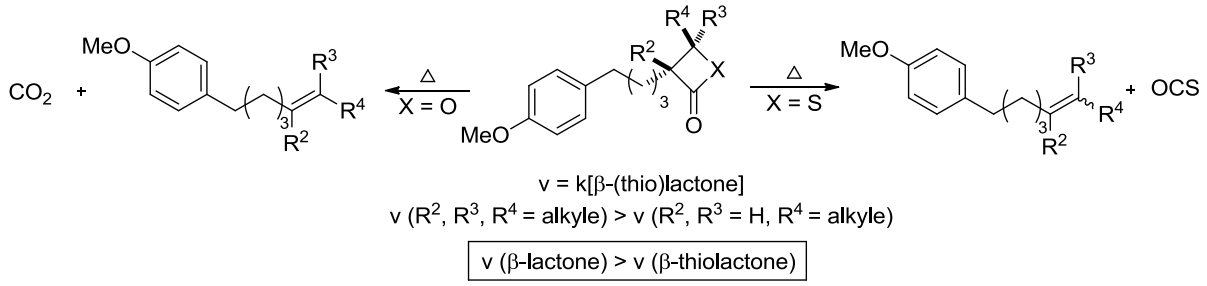


Schéma 103 : résultats obtenus lors de l'étude d'extrusion thermique de CO_2 et COS.

L'étude de formation compétitive des 2-oxétanones et des 2-thiétanones révèle qu'en présence d'un agent activant de l'acide carboxylique, la β-thiolactone (ainsi que d'autres produits selon les conditions utilisées) est obtenue plus rapidement que la β-lactone.[195] Afin d'établir un potentiel équilibre entre ces deux familles de composés, nous avons essayé de mettre chacun de ces composés en présence d'acide ou de base. A défaut de mettre en évidence cet équilibre, nous avons montré la forte tendance de ces composés à polymériser dans ces conditions (Schéma 104).

[195] Noel, A.; Delpech, B.; Crich, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6480.

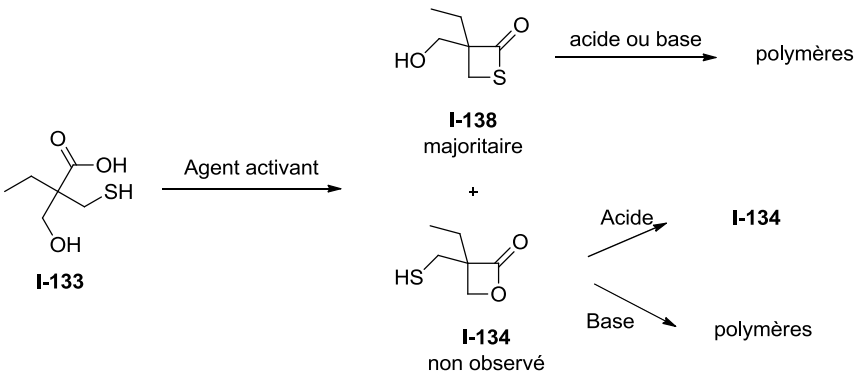


Schéma 104 : résultats obtenus lors de l'étude de la formation compétitive de **I-134** et **I-138**.

Enfin, pour ces deux familles de composés, un nucléophile dur aura tendance à ouvrir le cycle en C2 alors qu'un nucléophile mou réagira plutôt en C4, cependant, la réaction est régiospécifique dans le cas des β-thiolactones, mais pas toujours pour les β-lactones. Dans ce type de réaction, plus les composés sont substitués, plus la réaction est lente. Nous avons pu mettre en évidence la plus grande réactivité des β-thiolactones, comparée à celle des β-lactones, vis-à-vis des nucléophiles étudiés (Schéma 105).[195]

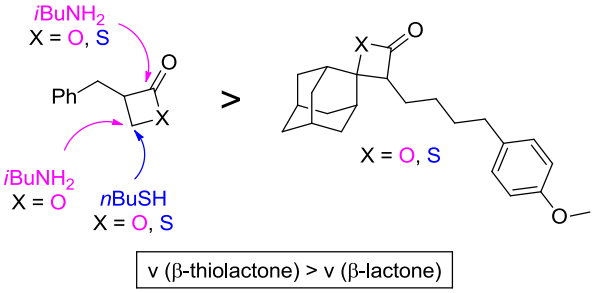


Schéma 105 : résultats obtenus lors de l'étude cinétique de l'ouverture de β-(thio)lactones par *i*BuNH$_2$ et *n*BuSH.

De par leur meilleure réactivité vis-à-vis des nucléophiles et leur meilleure stabilité thermique, les β-thiolactones ont d'ores et déjà été testées comme substituts de β-lactones au sein de notre équipe (analogue de la tétrahydrolipstatine).[32] Même si dans ce cas, les résultats ne sont pas très concluants, on peut supposer que ces composés seront de bons inhibiteurs de protéase à cystéine et nous souhaiterions tester leur activité vis-à-vis des caspases (protéases à cystéine jouant un rôle essentiel dans les phénomènes d'apoptose, de nécrose et d'inflammation).

PARTIE 2 : SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE *N*-ACÉTYLNEURAMINIQUE, *C*- ET *S*-GLYCOSYLATIONS

Les acides sialiques appartiennent à la famille des sucres à neuf carbones dits «nonulosoniques» ; ils sont placés en position terminale d'une chaîne de glycoconjugués et sont présents, par exemple, dans les tissus des mammifères et des oiseaux, principalement sous forme de lipooligosaccharides, de lipopolysaccharides et sous forme de glycanes dans les glycoprotéines ainsi que chez les bactéries.[196]

Il existe une quarantaine de dérivés naturels de l'acide sialique dont les plus courants sont l'acide *N*-acétylneuraminique (Neu5Ac), son homologue désaminé (KDN) et l'acide *N*-glycolylneuraminique (Neu5Gc) (Figure 36). La diversité structurale provient de modifications des groupements fonctionnels (OH et NH_2) portés par les carbones C4, C5, C7, C8 et C9, telles que l'acétylation, la lactylation, la phosphorylation, la sulfatation ou la méthylation, auxquelles viennent s'ajouter la lactonisation (pour le KDN) et la lactamisation entre C1 et N porté en C5.[197]

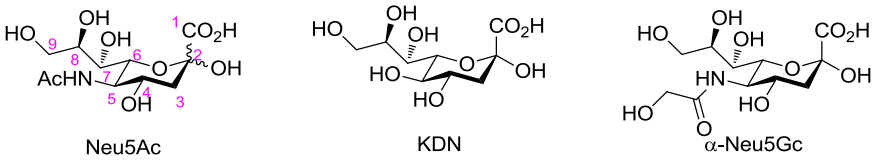


Figure 36 : acides sialiques les plus courants.

Le Neu5Ac, acide 5-acétamido-3,5-didésoxy-D-*glycéro*-D-*galacto*-non-2-ulopyranosique (Figure 37), possède donc un acide carboxylique en C2, un méthylène (position déoxygénée) en 3, un groupe acétamido en 5 et une chaîne glycérol en 6. Il s'agit de l'acide sialique le plus abondant, présent dans une grande variété de liens glycosidiques, galactosidiques ou encore avec des acides polysialiques.[198] Neu5Ac a été isolé en 1936 par Blix,[199] dans des glycoprotéines extraites de la salive bovine, puis en 1941 par Klenk,[200] à partir de glycolipides complexes du cerveau humain. Depuis lors, une quarantaine d'acides sialiques ont été isolés, dont beaucoup sont des dérivés *O*-acétylés du Neu5Ac.[201]

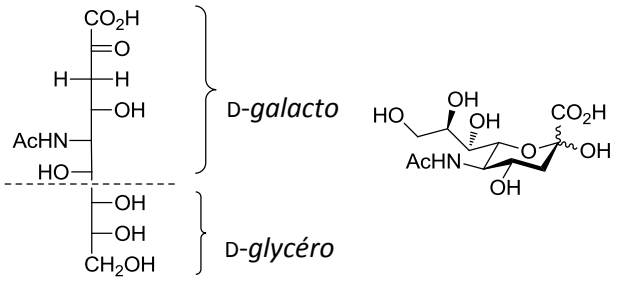


Figure 37 : acide *N*-acétylneuraminique en projection de Fischer et en forme cyclisée.

L'anomère α est celui qui, en projection de Fischer, positionne le groupe hydroxyle anomérique du même côté que le groupe hydroxyle du dernier centre stéréogène (Figure 38). On notera que la fonction acide carboxylique, numérotée 1, est en position axiale pour l'anomère α et en position équatoriale pour l'anomère β.

[196] Ress, D. K.; et al. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 31.
[197] Angata, T.; et al. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 439.
[198] Crich, D.; et al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2387.
[199] Blix, G. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1936**, *240*, 43.
[200] Klenk, E. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1941**, *268*, 50.
[201] von Itzstein, M.; Thomson, R. J. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *186*, 119.

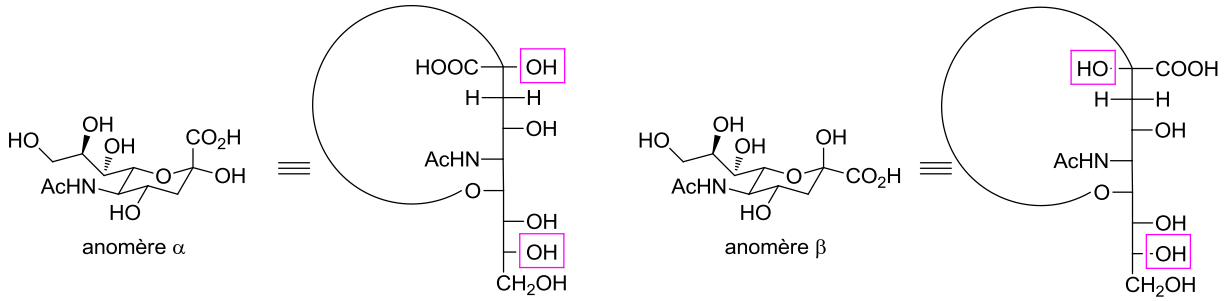


Figure 38 : présentation des anomères α et β de Neu5Ac en perspective et en projection de Fischer.

Les acides sialiques sont souvent obtenus en allongeant la chaîne carbonée d'un sucre sous sa forme ouverte, avec une unité à trois carbones.[202] Les synthèses enzymatiques utilisent souvent un dérivé de la *N*-acétylmannosamine (ManNAc) comme électrophile à six carbones et l'unité pyruvate, comme unité nucléophile à trois carbones. Par exemple, la lipase *N*-acétylneuramidate permet la synthèse du Neu5Ac à partir du ManNAc et d'un excès de pyruvate avec un rendement de 67% (Schéma 106).[203]

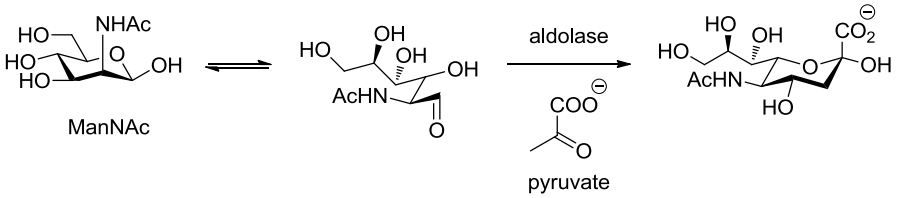


Schéma 106 : synthèse enzymatique du Neu5Ac.

La première synthèse chimique, proposée par Cornforth et Gottschalk, date de 1957 et repose sur la condensation de la *N*-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) avec l'acide oxaloacétique à pH 9-11 qui conduit, après décarboxylation, au Neu5Ac avec 2% de rendement (Schéma 107).[204] Jusqu'en 1990, la plupart des synthèses utilisaient cette voie biosynthétique (Schéma 106), puis d'autres stratégies ont été développées.[202,205]

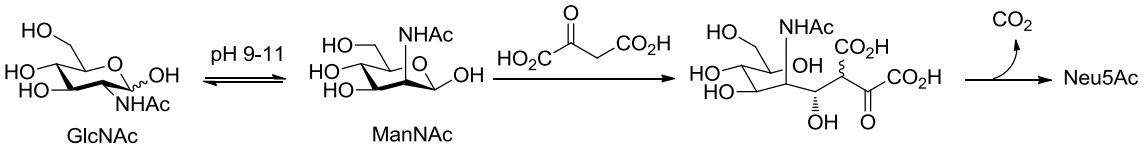


Schéma 107 : première synthèse du Neu5Ac.

Les fonctions biologiques du Neu5Ac proviennent de leur taille, de leur charge négative (les acides sialiques, en condition physiologique, sont déprotonés du fait de leur faible pKa : entre 1,8 et 2,6), leur nature hautement fonctionnalisée et de leur position naturelle comme résidu terminal à la surface des cellules glycoconjugués. D'une manière générale, l'acide sialique possède un double rôle : il peut masquer les sites de reconnaissance[206] ou servir de cible biologique,[207] jouant le rôle de ligand pour une protéine récepteur qui le reconnaît spécifiquement. Les acides sialiques participent

[202] DeNinno, M. P. *Synthesis* **1991**, 583.
[203] Kim, M. J.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6481.
[204] Cornforth, J. W.; et al. *J. Biol. Chem.* **1958**, *68*, 57.
[205] [(a)] Hemeon, I.; et al. *Synthesis* **2007**, 1899 ; [(b)] von Itzstein, M.; et al. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *186*, 119.
[206] Schauer, R. *Trends Biochem. Sci.* **1985**, *10*, 357.
[207] Kelm, S.; et al. *Int. Rev. Cytology* **1997**, *175*, 137.

donc à une grande variété de phénomènes biologiques allant de la reconnaissance et de l'adhésion cellule-cellule aux liaisons cellule-microorganisme, -toxine, -anticorps en passant par les attaques pathogènes et l'oncogenèse. Les organismes pathogènes possèdent souvent à la surface de leurs cellules des protéines capables de reconnaître les acides sialiques et de les utiliser pour s'attacher à la cible, ceci étant une partie essentielle du processus d'infection. Par exemple, certains virus tels que celui de la grippe A utilisent l'hémagglutinine (protéine appartenant à la famille des lectines) ou les neuraminidases (enzymes qui libèrent l'acide sialique) pour entrer dans la cellule. Les acides sialiques sont aussi reconnus comme ligands par de nombreuses protéines telles que les lectines.[196] De plus, certaines tumeurs présentent des gangliosides (GM_3 : Figure 39) ainsi que des glycopeptides (sTn) à la surface de leur cellule ; l'utilisation des acides sialiques comme agents thérapeutiques est donc prometteuse.

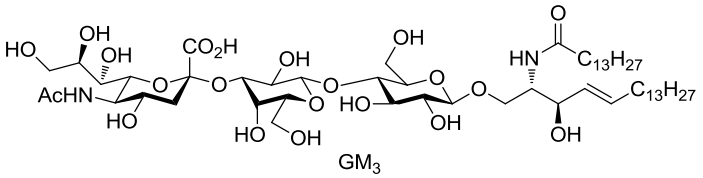


Figure 39 : structure de GM_3.

L'acide *N*-acétylneuraminique peut être naturellement lié au galactose et à la *N*-acétylgalactosamine (Figure 40).[208]

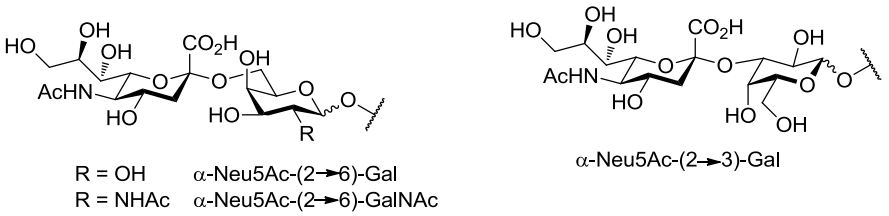


Figure 40 : liens naturels de l'acide *N*-acétylneuraminique.

Les glycosides naturels, avec la liaison C2-O équatoriale, sont appelés anomères α tandis que les non naturels, avec cette liaison axiale, sont appelés anomères β. La glycosylation peut conduire à l'anomère α ou au β et le contrôle stéréochimique de cette réaction est l'un des défis de la chimie des oligosaccharides car l'anomère α n'est pas l'épimère thermodynamiquement favorable.[209] Il a été montré qu'en chauffant un ester d'acide sialique en présence d'un alcool primaire avec une catalyse acide, seul le produit β était observé.[210] En effet, la présence en C2 d'un groupe carboxyle électroattacteur déstabilise l'ion oxocarbénium formé lors des réactions de glycosylation, facilitant une réaction d'élimination. De plus, l'absence d'un groupement hydroxyle en C3 limite le contrôle de la stéréochimie.[211] Après le départ du groupement partant, le carbocation résultant n'est pas assisté par un groupement en C3, entraînant la formation d'un mélange anomérique (ceci est expliqué plus en détail dans cette partie). De plus, l'addition d'eau est un autre facteur limitant le rendement (Schéma 108).

[208] De Meo, C.; et al. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1540.
[209] Haberman, J. M.; et al. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1665.
[210] Julina, R.; et al. *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 415.
[211] Boons, G.-J.; et al. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4539.

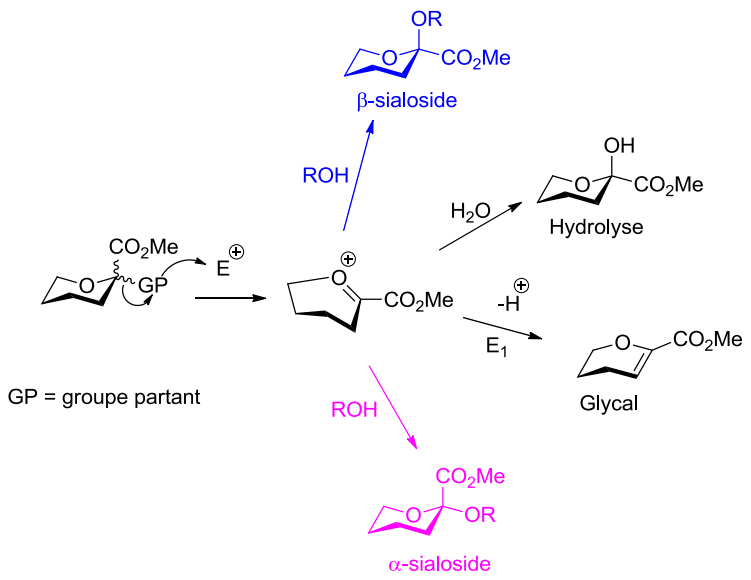


Schéma 108 : mécanisme général des réactions de sialylation.

La présence d'un groupement hydroxyle en C8 sur l'accepteur sialyle peut diminuer la réactivité de ces composés puisqu'il est susceptible de former des liaisons hydrogène stabilisant le réactif (Figure 41). Ceci peut expliquer les difficultés rencontrées pour la synthèse de dimères.

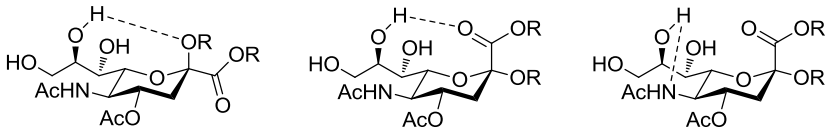


Figure 41 : liaisons hydrogène possibles impliquant le groupe hydroxyle en C8.

De nombreuses revues ont été écrites concernant les propriétés biologiques de cette famille de composés,[197] ainsi que la synthèse d'analogues,[205] l'influence du groupement en C5,[208] ainsi que sur l'étude des *O*-glycosylations.[196,202,211,212]

Devant ces difficultés, la synthèse de glycosides en contrôlant la stéréochimie, et plus particulièrement la synthèse d'α-glycosides, reste un challenge pour les chimistes et d'un grand intérêt pour des applications biologiques. Nous verrons, dans ce chapitre, les modifications apportées pour contrôler la stéréochimie des *O*-glycosylations puis nous nous intéresserons aux travaux réalisés aux cours de ma thèse dans l'optique de développer une méthode de synthèse permettant d'obtenir des *C*- et *S*-sialosides de configuration α à partir de dérivés de l'acide *N*-acétylneuraminique.

212 (a) Ando, H. *Trends Glycosci. and Glycotechnol.* **2008**, *20*, 141 ; (b) Halcomb, R. L.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 723 ; (c) Schmidt, R. R.; et al. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 729 ; (d) Furuhata, K. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* **2004**, *16*, 143 ; (e) Guinchard, X.; Picard, S.; Crich, D. In *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*; John Wiley & Sons ed.; Arseniyadis, S., Cossy, J., Eds. 2012, Vol. 12, p. 395.

CHAPITRE 1 : Synthèse de dérivés α-*O*-sialyles

CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS α-*O*-SIALYLES

Différentes stratégies et méthodes ont été mises au point pour effectuer une synthèse efficace d'α-sialosides, malgré les inconvénients structuraux qui sont l'effet électroattracteur du carbonyle en C2 et la présence des deux hydrogènes en C3, facilitant l'élimination. Les différentes avancées se divisent en plusieurs catégories : l'utilisation de groupements temporaires en C3 ou participants en C1, la modification de la protection de l'azote en C5 ou encore la variation des promoteurs de la réaction ou des autres groupements protecteurs. Concernant ceux-ci, on donnera juste l'exemple suivant : lorsque les hydroxyles sont protégés par des benzoyles, une sélectivité β est obtenue lors de la glycosylation[213] alors qu'en présence d'un groupement encombrant et non coordinant tel que le TBS en C4, avec le même groupe partant, une sélectivité totale α est observée.[214] Afin de donner un aperçu des différentes pistes étudiées, nous nous sommes appuyés sur les revues citées en introduction. Cette partie a donc pour objectif de justifier les choix stratégiques concernant les groupements protecteurs et plus particulièrement ceux en C4 et sur l'azote en C5, le groupement partant, les solvants utilisés et l'approche élaborée pour les études d'α-sialylation.

I. α-Sialylation avec participation du groupement temporaire en C3 au départ d'un glycal

Afin de combler l'absence d'un groupement stabilisant en C3, une assistance anchimérique a été envisagée. L'introduction d'une fonction en cette position permet une sélectivité de la glycosylation en passant par un 2,3-*trans*-glycoside (Schéma 109). Le glycoside α est obtenu avec un groupement partant en position équatoriale alors que l'axial conduit à un glycoside β. Ceci permet aussi de limiter l'élimination. Ce groupement temporaire est généralement retiré par réduction en conditions radicalaires (AIBN, Bu_3SnH).

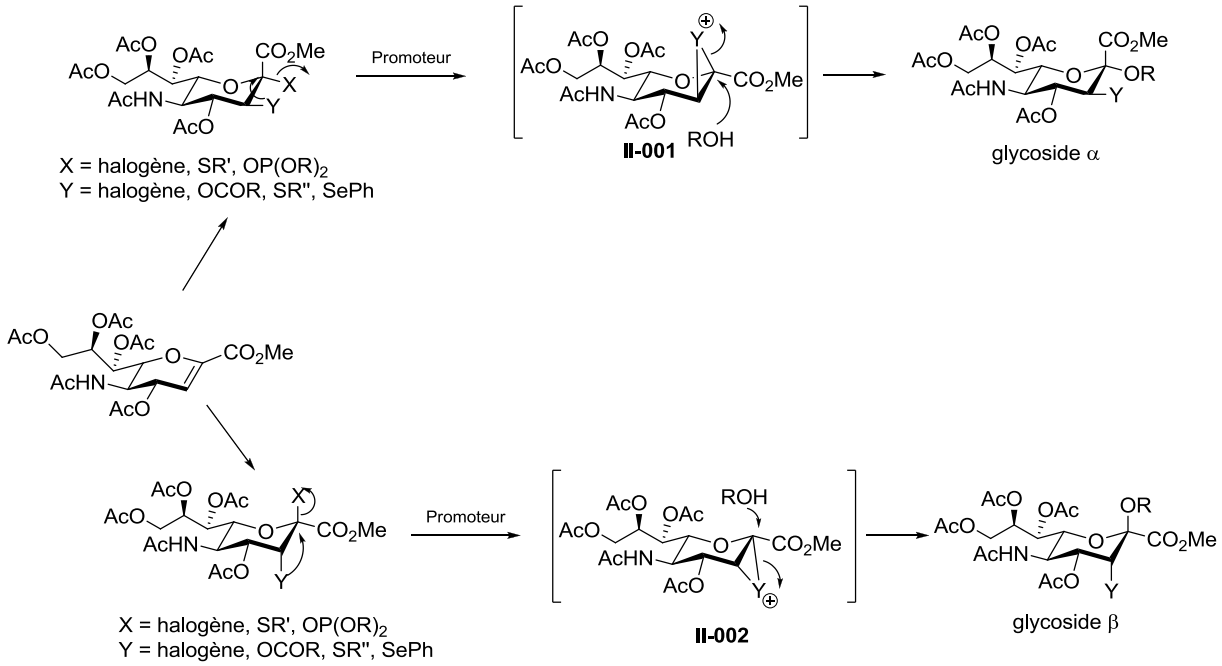


Schéma 109 : contrôle de la stéréochimie de la glycosylation par participation du groupement en C3.

[213] Wang, Y.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3823.
[214] Premathilake, H. D.; et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1126.

Le pionnier de cette méthode est Goto[215] qui introduit un groupe hydroxyle (Y = OH) avec un halogénure en C2 (X = Cl, Br, F), à partir du glycal, en passant par un époxyde (ouvert par $TiBr_4$, $TiCl_4$ ou $BF_3{\cdot}Et_2O$). Cette méthode reste relativement efficace pour la formation de dérivés du Neu5Ac liés en (2→6) avec un autre sucre mais dès qu'elle est appliquée à la synthèse du Neu5Ac(2→3)Gal, un mélange d'anomères α, β est obtenu. Il a aussi introduit un brome en C3, en utilisant le dibrome ou NBS, le produit final, après glycosylation, étant obtenu par réduction avec le couple Bu_3SnH/AIBN (Schéma 110).[216]

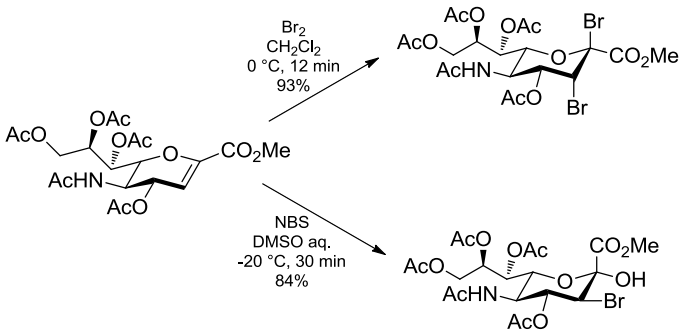


Schéma 110 : introduction de brome en C3 par Br_2 ou NBS.

Dans l'idée de stabiliser la charge sur les intermédiaires cationiques pontés **II-001** ou **II-002**, en augmentant la taille et la polarité des substituants, Ogawa a étendu cette méthodologie aux thio- et sélénophényles, ces derniers présentant l'avantage d'être plus facilement enlevés.[217] Il a été montré que les sialyles donneurs possédant un groupement participant *S*-phényle en C3 et un groupement partant *S*-alkyle au lieu d'un halogène en C2, sont plus réactifs pour la formation des liens glycosidiques.[218] Cette méthode de glycosylation est particulièrement efficace pour la réaction avec des alcools encombrés et a été appliquée par Nicolaou et Wong dans la synthèse d'un tétrasaccharide.[219] Les principaux inconvénients de cette méthode concernent la faible conversion du glycal et l'obtention d'un mélange d'anomères, problèmes résolus par l'utilisation du chlorure de 2,4-diméthylbenzènesulfényle, conduisant à un seul épimère, probablement à cause de la gêne stérique causée par les groupements méthyle sur l'aromatique.[220]

Enfin, concernant cette méthode, des 3-*O*-thionoesters et 3-*O*-thionocarbonates ont été utilisés permettant d'obtenir une excellente stéréosélectivité α avec de bons rendements, en passant par un intermédiaire cyclique à cinq chaînons (Schéma 111).[221]

[215] (a) Okamoto, K.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5233 ; (b) Okamoto, K.; et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 637.
[216] Okamoto, K.; et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 601.
[217] (a) Ito, Y.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6221 ; (b) Ito, Y.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3987.
[218] Ercegovic, T.; et al. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3378.
[219] Nicolaou, K. C.; et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 870.
[220] Martichonok, V.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8187.
[221] Castro-Palomino, J. C.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5434.

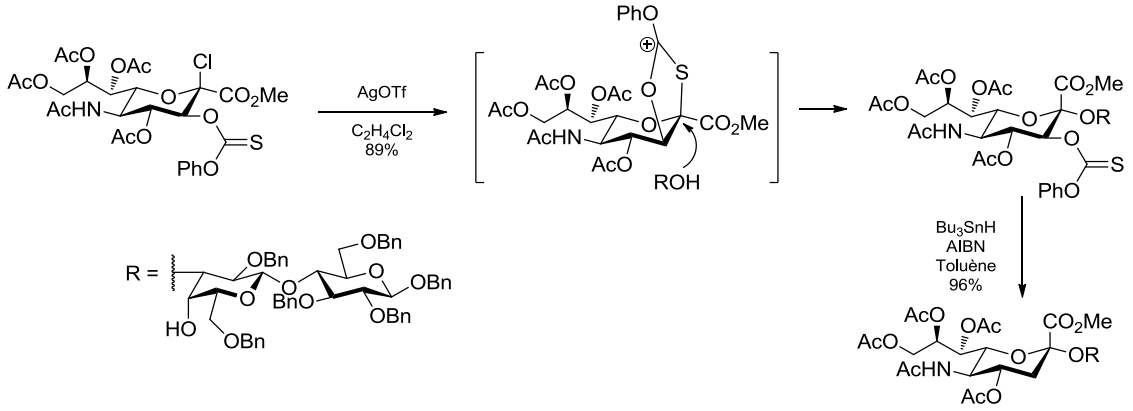


Schéma 111 : 3-*O*-thionocarbonate comme groupe participant temporaire.

Ces méthodes, bien que permettant une bonne sélectivité, nécessitent plusieurs étapes pour l'introduction et l'élimination (souvent par réduction) du groupement participant en C3.

II. α-Sialylation avec participation du groupement en C1

La présence en C1 du carboxyle favorisant l'élimination, cet acide a tout naturellement été remplacé par un ester puis différentes équipes ont changé ce groupement dans l'optique de stabiliser l'oxocarbénium du donneur de glycosyle. Deux groupements se sont révélés efficaces : amide et thioester.

Dans cette optique, l'équipe de Kajihara[222] a réduit l'effet électroattracteur, en remplaçant l'ester par un amide, générant un intermédiaire cyclique à trois chaînons, pouvant être du côté α, majoritaire, ou du côté β (Schéma 112). Cette réaction présente l'avantage de pouvoir être réalisée dans CH_2Cl_2 au lieu de CH_3CN. Dans le cas d'un diméthylamide, l'attaque du côté α est probablement gênée par un des méthyles puisque le composé β est majoritaire. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse du glycopeptide sialyl-T_N-MUC4.[223]

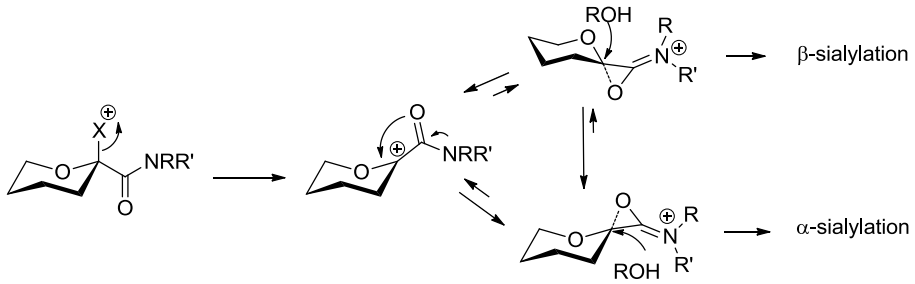


Schéma 112 : mécanisme proposé pour la sialylation avec un dialkylaminocarbonyle en C1.

Takahashi a stabilisé l'intermédiaire oxocarbénium par un thioester en C1, le plus efficace étant l'ester de méthylthioéthyle, avec une meilleure sélectivité en α dans le DME qui s'explique par le passage par un intermédiaire cyclique à six chaînons, via un ion sulfonium intermédiaire. Le sulfonium axial est a priori favorisé et conduit au produit d'α-glycosylation (Schéma 113). Cependant

[222] Okamoto, R.; et al. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3460.
[223] [(a)] Dziadek, S.; et al. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4150 ; [(b)] Brocke, C.; et al. *Synlett* **2003**, 2052.

les produits sont obtenus avec de faibles rendements (21% à 65% selon l'accepteur), probablement par un manque de sélectivité lors de la réaction du SMe avec NIS/TfOH.[224]

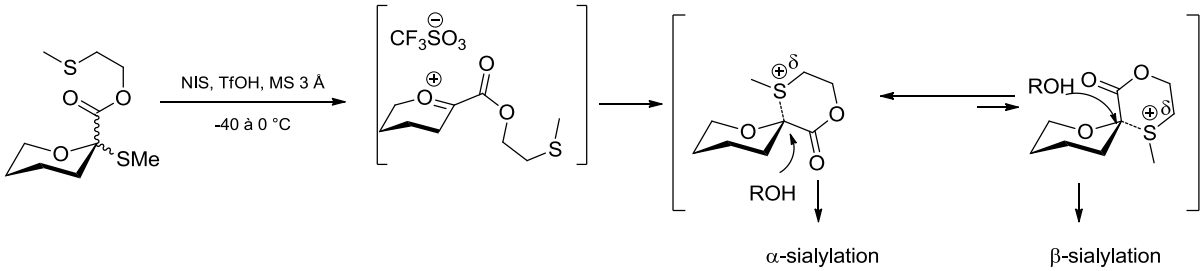


Schéma 113 : proposition de mécanisme pour la glycosylation avec un ester de méthylthioéthyle en C1.

Cette méthode a été utilisée pour la synthèse d'un dérivé du Taxol soluble dans l'eau.[225] Haberman et Gin utilisent l'ester de *N,N*-diméthylglycolamide en C1, conduisant majoritairement à l'anomère α et pouvant être éliminé par saponification.[209]

Cette méthode nécessite toujours quelques étapes pour l'introduction et l'élimination du groupement participant. Des améliorations de l'α-sialylation directe ont donc été développées.

III. α-Sialylation directe

Ces dernières années, des méthodes pour synthétiser des α-sialosides sans l'utilisation d'auxiliaires stéréodirecteurs ont été développées.

A. Les dérivés 2-halogéno

Les dérivés 2-chloro du Neu5Ac ont été les premiers à être utilisés pour la glycosylation des acides sialiques de par leur facilité de synthèse et leur stabilité, mais cette méthode est maintenant limitée aux glycosylations avec des alcools simples.[226] Les dérivés 2-bromo sont peu stables et ont tendance à favoriser l'élimination et à conduire à une épimérisation en position anomérique lors de la glycosylation. Enfin, les 2-fluoro, synthétisés pour résoudre les problèmes de stabilité, ont été limités dans leurs applications par leur tendance à former majoritairement le produit β.[227]

B. Les dérivés 2-thio

Les composés les plus utilisés sont les glycosides de *S*-alkyle, *S*-aryle et ceux possédant un xanthate ; ils présentent l'avantage de supporter des conditions variées, permettant des modifications après leur installation.

Pour les dérivés *S*-alkylsialides, la meilleure sélectivité en α a été obtenue dans CH_3CN, à basse température, avec des promoteurs très réactifs tels que NIS/TfOH (catalytique), particulièrement efficaces quand ils sont utilisés pour la glycosylation d'alcools encombrés. Par exemple, avec NIS/TfOH utilisé comme promoteur de la glycosylation de galactoside 3',4'-diol, un rendement plus élevé (69%) et une meilleure sélectivité α/β (6:1) qu'avec le DMTST (triflate de méthylthiodiméthylsulfonium) sont observés (Schéma 114).[228] Ogawa a utilisé PhSeOTf comme

[224] Takahashi, T.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8223.
[225] Takahashi, T.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 113.
[226] Schwarz, J. B.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2662.
[227] Boons, G.-J.; et al. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4539.
[228] Hasegawa, A.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 493.

promoteur, permettant d'obtenir de bons rendements et une bonne sélectivité (α nettement majoritaire) indépendamment de la stéréochimie α ou β du donneur.[229] Lahman et Oscarson ont montré que les alkylthioglycosides secondaires sont plus réactifs que les primaires,[230] ce qui a poussé Crich à développer un 1-adamantylthioglycoside (tertiaire) qui réagit à -78 °C dans un mélange CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1), en présence de NIS/TfOH, conduisant majoritairement au produit α.[231]

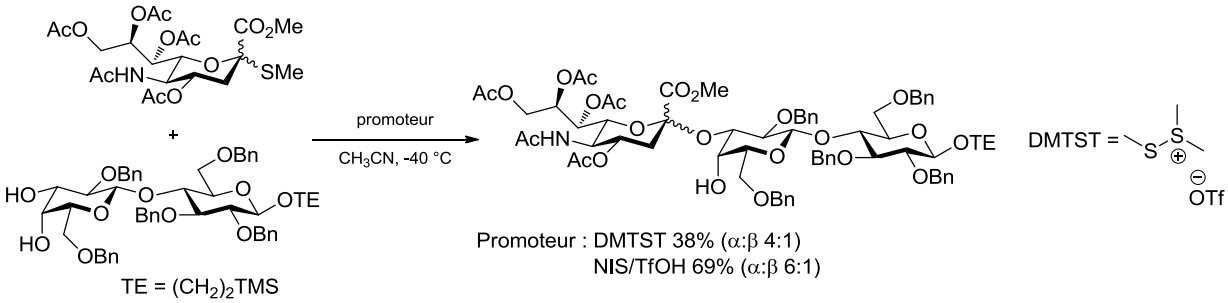


Schéma 114 : comparaison de promoteurs pour une glycosylation avec SMe comme groupe partant.

Dans certains cas, les dérivés thioaryles donnent de meilleurs résultats que les dérivés thiométhyles correspondants. Une sélectivité totale α a pu être obtenue par Sun[232] avec AgOTf/chlorure de *p*-toluènesulfényle comme promoteur. Récemment, le *S*-benzoxazolyle[233] (SBox) et le *S*-thiazolyle (STaz) ont été utilisés, conduisant à des résultats similaires (rendement et sélectivité) à ceux obtenus avec des donneurs conventionnels tels que les thioglycosides et les phosphites, en particulier avec une activation par MeOTf ou NIS/TfOH pour la glycosylation α-(2→6) ou α-(2→3) (Schéma 115). Ils ont été employés pour la synthèse de trisaccharides.[234]

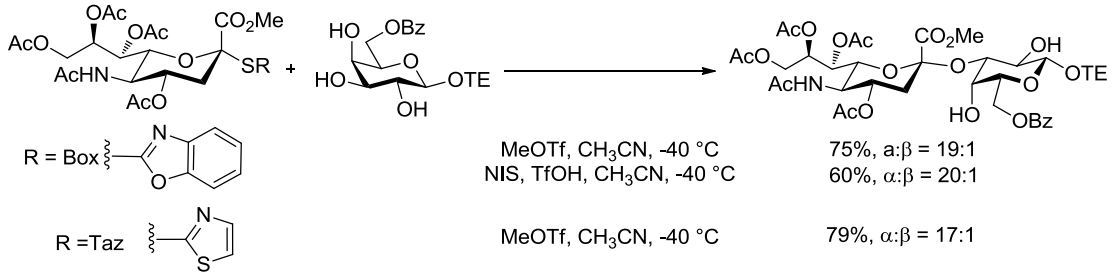


Schéma 115 : glycosylation avec SBox et STaz comme groupements partants.

Enfin, les sialylxanthates présentent l'avantage de pouvoir être activés sélectivement en présence de thioglycosides. Les meilleures conditions de réaction sont reportées en utilisant le trifluorométhanesulfonate de méthylsulfényle (MeSOTf) ou de phénylsulfényle (PhSOTf) ou encore un mélange de trifluorométhanesulfonate d'argent et de 3,3´-dithiobispropionimidate de diméthyle AgOTf/DTBP (donnant une meilleure sélectivité α:β) à -70 °C (Schéma 116), dans un mélange

[229] Ito, Y.; et al. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 165.
[230] Lahman, M.; et al. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 889.
[231] Crich, D.; et al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7794.
[232] Sun, B.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6035.
[233] Harris, B. N.; et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4023.
[234] De Meo, C.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 30.

CH_3CN/CH_2Cl_2 (3:2).[235] Un trisaccharide a été synthétisé selon cette voie avec un rendement de 74% majoritairement sous la forme α (α:β 19:1) (Schéma 116).[236]

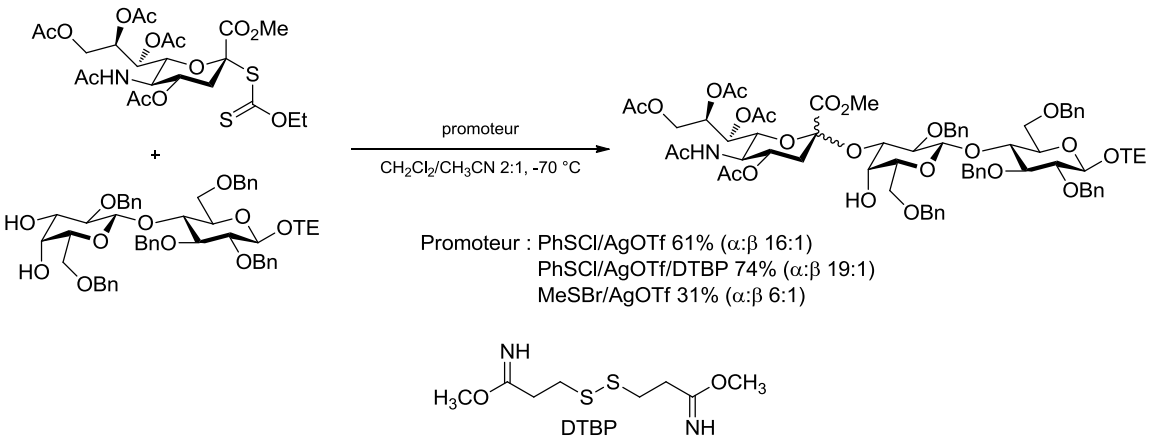


Schéma 116 : utilisation de xanthate comme groupement partant.

C. Les dérivés 2-dialkylphosphites

Les phosphites de sialyle ont été introduits par Schmidt[237] et Wong[238] et ont trouvé des applications dans la chimie des *O*-sialylations. Ce sont des donneurs glycosidiques très réactifs nécessitant seulement une quantité catalytique de TMSOTf pour être activés, les rendements et la sélectivité étant comparables à ceux obtenus à partir des donneurs 2-alkyl(aryl)thio. Ils ont, entre autres, été utilisés pour la synthèse du tétrasaccharide de sialyle de Lewis^x (sLe^X), favorisant la formation du composé α par l'orientation β du phosphite (Schéma 117). La méthode de Schmidt avec TMSOTf comme promoteur a conduit au disaccharide avec un rendement de 51%,[239] puis Seeberger a obtenu un rendement de 86% en utilisant un glycal comme accepteur et un phosphite.[240]

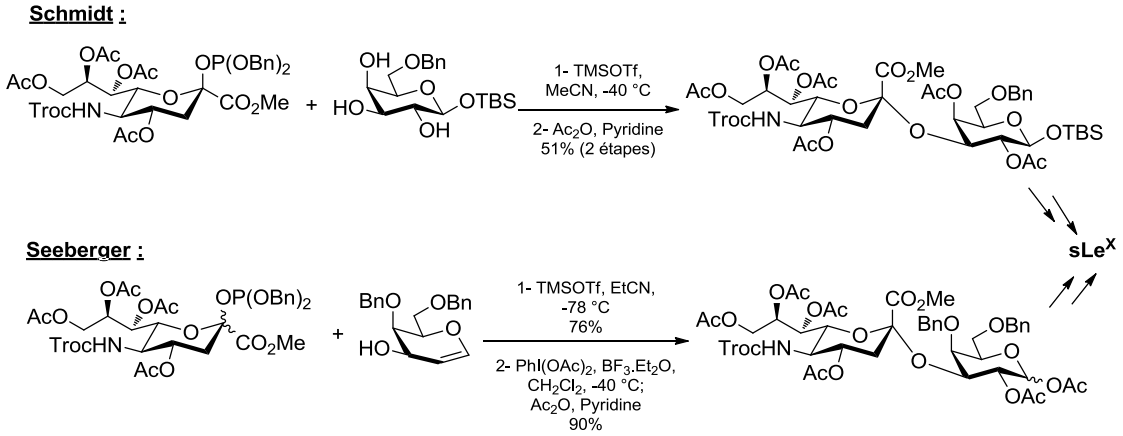


Schéma 117 : utilisation de groupe 2-phosphite dans la synthèse du tétrasaccharide de sialyle de Lewis^x.

[235] Birberg, W.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7453.
[236] Martichonok, V.; et al. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1702.
[237] Martin, T. J.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123.
[238] Kondo, H.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748.
[239] [(a)] Gege, C.; et al. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 111 ; [(b)] Gege, C.; et al. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2454.
[240] Hanashima, S.; et al. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1777.

D. Les dérivés 2-dialkylphosphates

Récemment, Wong[241] a décrit la synthèse des phosphates de sialyle à partir de **II-003** et du phosphate de dibutyle en présence de NIS, de TfOH et de tamis moléculaire (4 Å). Le produit est obtenu en mélange d'anomères séparables α:β (3:1) avec un rendement de 96% (Schéma 118).

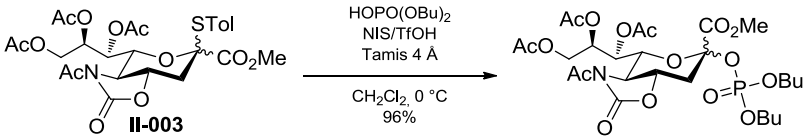


Schéma 118 : synthèse d'un donneur phosphate.

Ce donneur, avec un excellent groupe partant, a été utilisé pour la synthèse de disaccharides conduisant, avec de bons rendements, au produit α (Schéma 119), mais aussi dans la synthèse de dodécamères α-(2→9).[242]

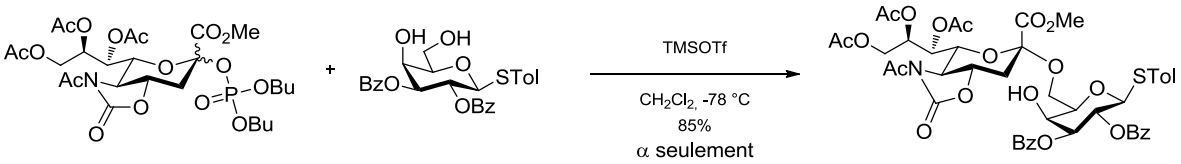
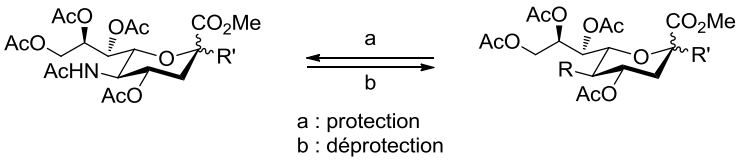


Schéma 119 : exemple de glycosylation α-(2→6) avec un phosphate comme donneur.

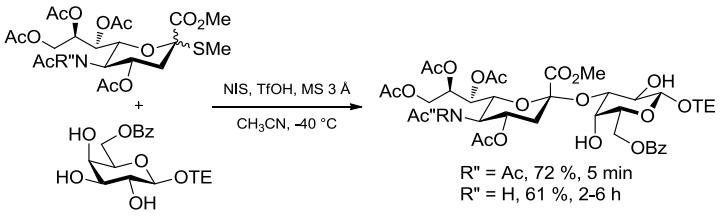
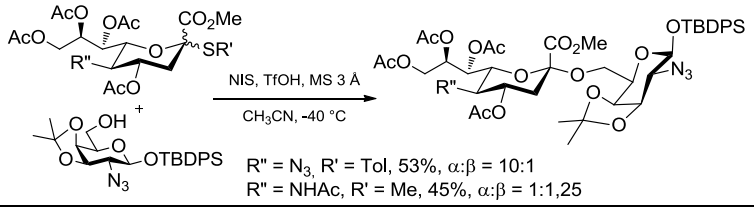
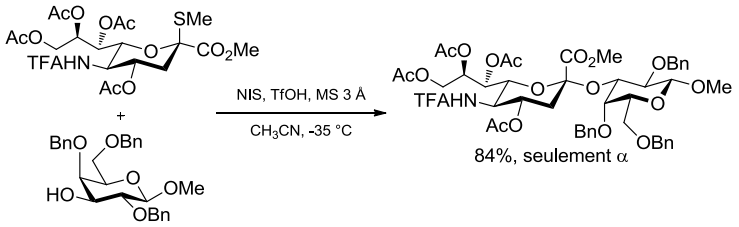
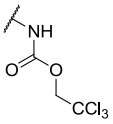
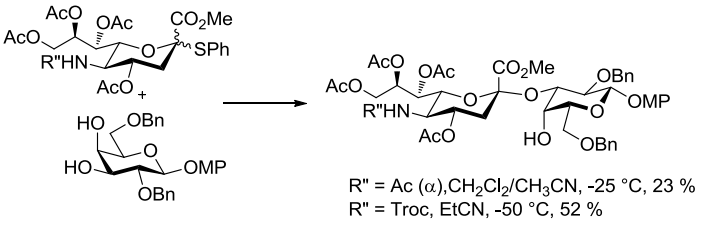
Différents groupements partants ont été étudiés, rendant les glycosylations plus stéréosélectives et permettant d'améliorer les rendements. Parallèlement à ces études, des recherches ont été menées concernant l'influence des groupements en C5. On se limitera principalement aux dérivés possédant un alkylthio en C2.

IV. Influence des groupements en C5 lors de la sialylation directe avec un dérivé 2-mercapto

Dans cette partie, nous allons présenter les différents groupements protecteurs introduits en C5, le moyen de les enlever, et donner un exemple d'application où une comparaison avec R = NHAc peut être établie, l'objectif étant toujours d'augmenter le rendement et la sélectivité envers l'α-glycoside (Tableau 13).



[241] Hsu, C.-H.; et al. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1754.
[242] Chu, K.-C.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9391.

R	R'	a	b	Exemple
Ac_2N	SMe	A	B	 Disaccharides α-(2→3) et α-(2→8)[243]
N_3	*S*-alkyle ou *S*-aryle	C	D	
NHTFA	SMe	E	F	 Quand ce même donneur est couplé avec un accepteur secondaire plus réactif ou moins encombré, ou avec un accepteur primaire, une diminution de la régio- et de la stéréosélectivité est observée.[244]
NHTroc 	*O*-aryle ou *O*-alkyle	G	H	 Découvert par Kiso,[245] amélioration de la sélectivité ensuite.[246]

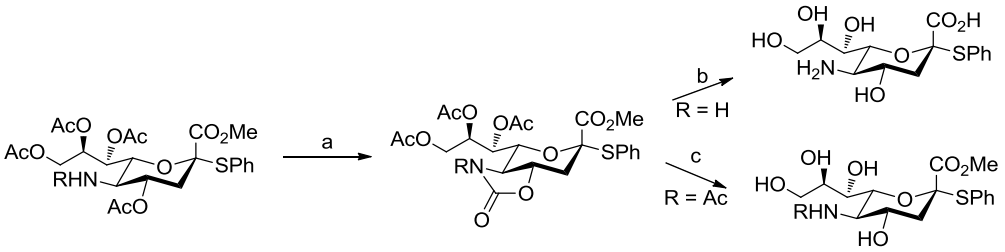
A. $CH_2=C(CH_3)OAc$, TsOH, 65 °C, 99%; B. (i) MeONa, MeOH, (ii) Ac_2O, pyridine; C. (i) KOH, EtOH, (ii) TfN_3, DMAP, (iii) Ac_2O, pyridine, (iv) CH_2N_2, 63%[247] ou (i) MsOH, MeOH, 60 °C, (ii) TfN_3, $CuSO_4{\cdot}5H_2O$, MeOH, (iii) Ac_2O, pyridine, 36% ;[248] D. H_2, Pd/$CaCO_3$, Ac_2O, 94% ;[249] E. (i) MsOH, MeOH, 65 °C, (ii) CF_3COOMe, Et_3N, MeOH, (iii) Ac_2O, pyridine, 73%[250] (36% à partir de Neu5Ac[251]) ; F. (i) NaOH 1 M, MeOH, (ii) Ac_2O, MeOH, 77-81% ;[250] G. (i) MsOH, MeOH, (ii) TrocSu, $NaHCO_3$, (iii) Ac_2O, Pyridine, 72%[252] ou (i) MsOH, MeOH, (ii) TrocCl, Et_3N, MeOH, (iii) Ac_2O, Pyridine, 37% ;[245] H. Zn/AcOH 10%, 78%[245] ou $Zn(OAc)_2$, 84%.[252]

Tableau 13 : exemple de groupements protecteurs introduits en C5.

Le dernier groupement protège à la fois l'azote en C5 et l'hydroxyle en C4 : il s'agit de la 5-*N*,4-*O*-oxazolidinone, *N*-acétylée ou non. Ce groupement peut être introduit par déprotection en

[243] (a) Demchenko, A. V.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3065 ; (b) Demchenko, A. V.; et al. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1278.
[244] De Meo, C.; et al. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 131.
[245] Ando, H.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6883.
[246] Fuse, T.; et al. *Glycoconjugate J.* **2006**, *23*, 329.
[247] Schneider, R.; et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1655.
[248] Yu, C.-S.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2900.
[249] Danishefsky, S. J.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929.
[250] De Meo, C.; et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5490.
[251] Byramova, N. E.; et al. *Carbohydr. Res.* **1992**, *237*, 161.
[252] Ren, C.-T.; et al. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1376.

milieu acide de l'azote, suivie par un traitement avec le chloroformiate de *p*-nitrophényle (NPCC).[253] Le produit *N*-acétylé est obtenu par réaction avec AcCl en présence de DIPEA.[198] Dans le premier cas, le groupement est retiré en présence d'une base forte telle que l'hydroxyde de baryum[253] ou de lithium[254] pour conduire à l'amine libre alors que pour le composé *N*-acétylé, cette déprotection peut être faite de façon plus douce en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol (Schéma 120).[198]



(a) (i) MsOH, MeOH, 65 °C, nuit, 80%; (ii) NPCC, $NaHCO_3$, CH_3CN, H_2O, 0 °C, 3 h, 80%; (iii) R = H, Ac_2O, Pyridine, TA, 16 h, 90%; (iv) R = Ac, DIPEA, AcCl, CH_2Cl_2, 0 °C, 1 h, 94%
(b) $Ba(OH)_2$, EtOH, 65 °C, 95% ou LiOH.H_2O, EtOH, 80 °C, 17 h, 88%
(c) NaOMe, MeOH, TA, 30 min, quant.

Schéma 120 : protection/déprotection simultanée de l'azote en C5 et de l'oxygène en C4.

Les couplages α-(2→3) et α-(2→6) de ces sialosides avec des accepteurs de glycosyle ont été étudiés, montrant que le couplage avec des accepteurs primaires conduit à des rendements et des stéréosélectivités élevés. Par exemple, le disaccharide du Schéma 121 a été obtenu avec un rendement de 90% dans des proportions α:β 10:1, des résultats similaires ayant été observés avec le composé *N*-acétylé. En utilisant le donneur sialosyle de 1-thioadamantyle, le disaccharide a été obtenu seulement sous la forme α.[231]

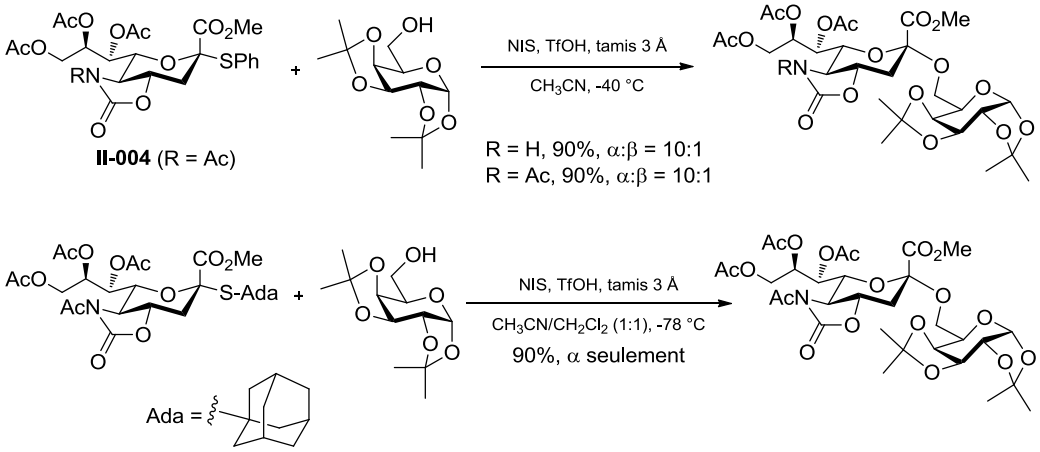


Schéma 121 : glycosylation d'un thioéther de sialyle avec l'oxazolidinone en C4-C5.

Ce groupement non seulement favorise la formation de l'α-sialoside mais semble aussi limiter la formation du glycal. En effet, l'analyse de la structure par diffraction des rayons X de **II-004** révèle que le cycle pyranose adopte une conformation chaise qui semble maintenue en solution (déduit de la mesure de la constante de couplage RMN ^{1}H *trans* diaxiale entre H4 et H5) ;[198] les contraintes

[253] Farris, M. D.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1225.
[254] Tanaka, H.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7124.

importantes, dues à la présence de ce cycle, pourraient expliquer l'absence de formation du glycal.[255]

La plupart des modifications en C5 nécessitent le clivage préalable de l'acétamido, ce qui peut être fait en conditions basique (hydrazine,[256] hydroxyde de sodium[257] ou de baryum[258]) ou acide (acide méthanesulfonique[259]), l'avantage de cette dernière étant le maintien de l'ester méthylique souvent présent. Il a été montré que les groupements électroattracteurs en C5 favorisaient la formation du produit α, pour les réactions réalisées dans CH_3CN. Il n'existe cependant pas de méthode universelle et il est nécessaire d'avoir une bonne adéquation entre l'accepteur et le donneur pour favoriser la sélectivité, comme le montre une étude récente de sialylation du galactose avec différents donneurs sialylés modifiés en C5.[255b]

V. Influence de l'acétonitrile comme co-solvant

Lors du traitement d'un imidate de glucopyranosyle β par un acide carboxylique, la formation d'un imide β **II-005β**, favorisée en présence de CH_3CN, avait d'abord été postulée par Sinaÿ[260] et Schmidt.[261] Puis, en 1990, Ratcliffe et Fraser-Reid[262] reprennent cette étude, mettant en évidence la formation d'un nitrilium en α **II-006** par mesure des valeurs des constantes de couplage des produits obtenus ($J_{1,2(H1)}$ = 5,1 Hz, caractéristique d'un couplage Hax-Héq pour **II-005α**) et par des études NOE. **II-006** avait été suggéré par Lemieux[263] en 1979 ainsi que par Pavia[264] en 1981 (Schéma 122).

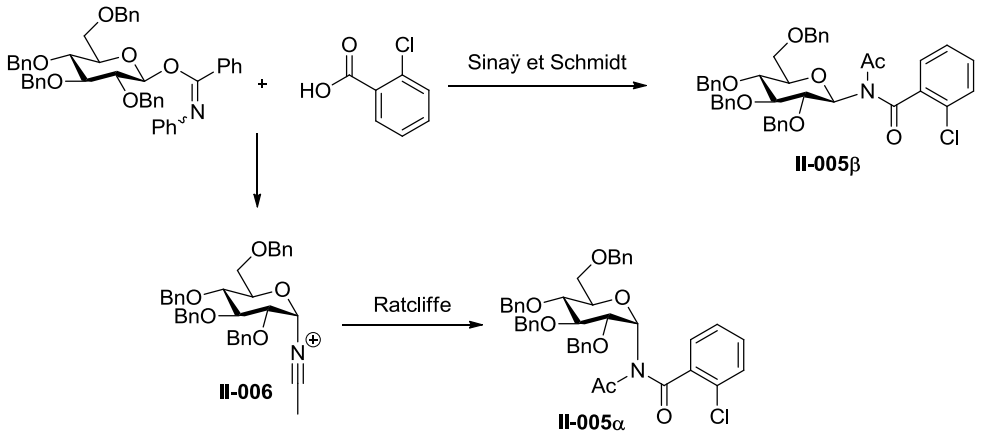


Schéma 122 : formation d'un imide α en présence d'acétonitrile et d'acide carboxylique.

Schmidt[265] étudie, en 1990, l'influence du solvant sur la sélectivité des *O*-glycosylations, mettant en évidence qu'en présence d'un nitrile (et principalement avec l'acétonitrile), le composé β est principalement formé. Une proposition de mécanisme est faite, basée sur une étude réalisée

[255] (a) Crich, D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9193 ; (b) Gong, J.; et al. *Carbohydr. Res.* **2012**, *361*, 91.
[256] Schreiner, E.; et al. *Carbohydr. Res.* **1992**, *216*, 61.
[257] Gervay, J.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1493.
[258] Fujita, S.; et al. *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 347.
[259] Sugata, T.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 917.
[260] Pougny, J.-R.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073.
[261] Schmidt, R. R.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 141.
[262] Ratcliffe, A. J.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 747.
[263] Lemieux, R. U.; et al. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244.
[264] Pavia, A. A.; et al. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3158.
[265] Schmidt, R. R.; et al. *Synlett* **1990**, 694.

par la même équipe (dans laquelle, aussi bien le produit α que l'anomère β, sont observés), montrant que le conjugué nitrile-nitrilium α, conduisant au produit β, est formé plus rapidement que le conjugué nitrile-nitrilium thermodynamique β qui conduit au composé α (Schéma 123). L'introduction de l'acétonitrile en position axiale est justifiée par l'effet anomérique.

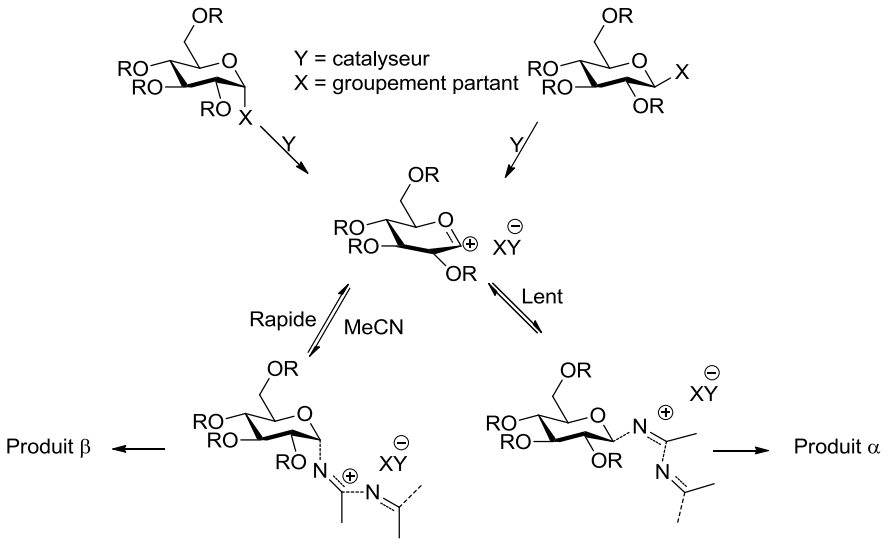


Schéma 123 : proposition de mécanisme pour l'obtention des produits α ou β en présence d'acétonitrile.

Avec de bons groupements partants, en travaillant à basse température et en mettant le nucléophile au départ dans le milieu réactionnel, le passage par un intermédiaire α conduisant au produit β a pu être montré avec de nombreux composés. Par exemple, les trichloroacétimidates de *O*-glycosyle α et β ont été mis en réaction avec différents accepteurs dans l'acétonitrile et le propionitrile comme solvant avec une quantité équimolaire de TMSOTf, de -40 °C à -80 °C, et ont conduit au disaccharide β. Les rendements et ratio α:β sont quasiment indépendants de la configuration du produit de départ, montrant que l'intermédiaire est attaqué sur la face α très majoritairement (Schéma 124).

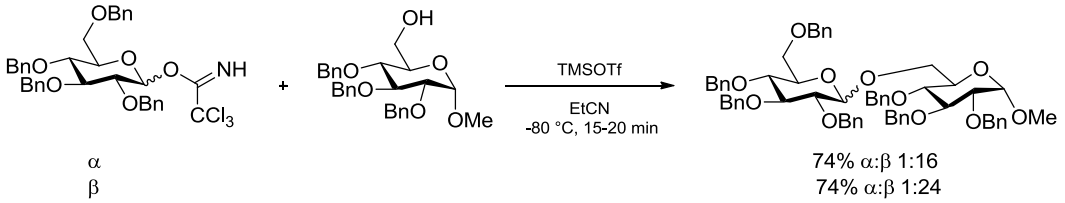


Schéma 124 : exemple de glycosylation d'un trichloroacétimidate dans un solvant nitrile.

En 1993, l'équipe de Sinaÿ[266] réalise une étude sur le nitrilium intermédiaire par RMN ^{1}H, ^{13}C et ^{15}N en le générant à -30 °C dans l'acétonitrile deutérié et par modélisation moléculaire, confirmant sa configuration α. Il conduit donc au produit de glycosylation β à la suite d'une attaque du nucléophile avec inversion de configuration, ce qui est appuyé par différentes études.[264,267]

[266] Braccini, I.; et al. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 23.
[267] Gordon, D. M.; et al. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3713.

Dans le cas des dérivés sialides, Whitesides[268] propose l'intervention de l'acétonitrile pour expliquer la formation majoritaire du produit α et, en se basant sur des calculs d'enthalpie, explique que l'intermédiaire **II-007**, plus stable que **II-008**, est formé en premier et que **II-008**, plus réactif, est attaqué par l'alcool dans le milieu (Schéma 125).

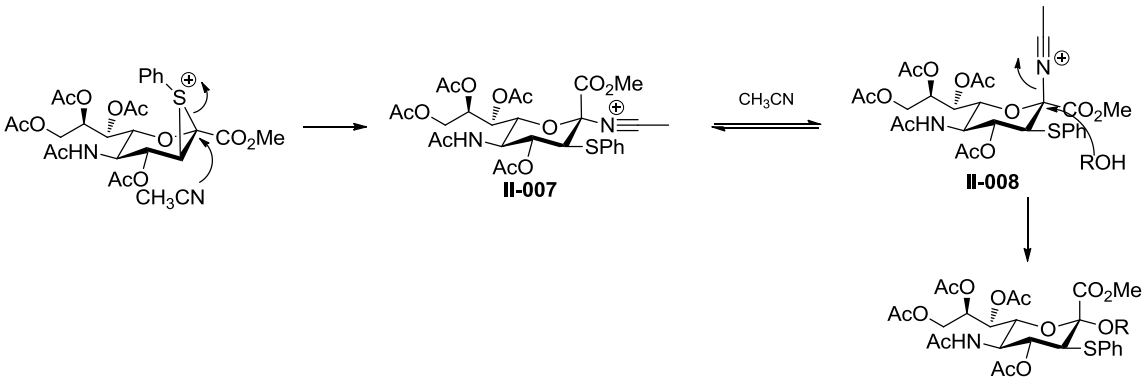


Schéma 125 : influence de l'acétonitrile sur la sélectivité de la glycosylation en partant d'un chlorure de sialyle avec PhS en C3.

Crich[269] montre que sur le KDN, protégé sous forme de 4,5-*O*-carbonate, la présence d'acétonitrile dans le milieu favorise la sélectivité α. Il propose le passage par l'intermédiaire **II-009** (Figure 42) qui serait stabilisé par la présence du groupement 4,5-*O*-carbonate. Ce dernier, augmentant le moment dipolaire de façon plus importante que deux groupes esters indépendants, rendrait C2 plus déficient en électron, stabilisant ainsi l'adduit nitrilium et limitant la formation du produit d'élimination.

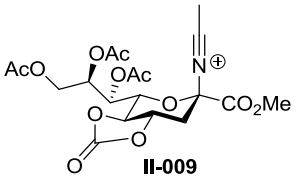


Figure 42 : intermédiaire nitrilium **II-009**.

VI. Conclusion

Les acides sialiques ayant un rôle biologique important, les *O*-sialosides ont été envisagés comme cibles thérapeutiques et ont donc fait l'objet de nombreuses études. En effet, les composés naturels étant les anomères α, les principaux problèmes de synthèse sont liés au fait que l'épimère β est plus stable que le α, à la présence d'un groupement électroattracteur en C2 et à celle du méthylène en C3. Ces derniers augmentent le risque de formation du glycal et limitent le contrôle de la stéréochimie. Pour résoudre ce problème, le groupement partant a été changé, un groupement temporaire en C3 ou participant en C1 ont été introduits, et différents groupements protecteurs sur l'azote en C5 ainsi que différents promoteurs ont été étudiés. Afin de limiter les étapes de synthèse, l'introduction de groupements en C1 et C3 est de moins en moins utilisée. Le thioglycoside d'adamantyle et son équivalent portant un dibutylphosphate comme groupe partant sont les plus réactifs ; la présence d'un groupement électroattracteur sur l'azote favorise la formation du produit α, ce qui est accentué lorsque la réaction est réalisée dans l'acétonitrile. Enfin, l'utilisation de la

[268] Martichonok, V.; et al. *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 123.
[269] Crich, D.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3049.

5-*N*,4-*O*-oxazolidinone limite probablement, de par la contrainte due à la jonction de cycles *trans*, la formation du glycal et favorise l'obtention d'α-*O*-sialosides. Ces études ont donc permis de déterminer les donneurs les plus aptes à favoriser une sélectivité α (Figure 43).

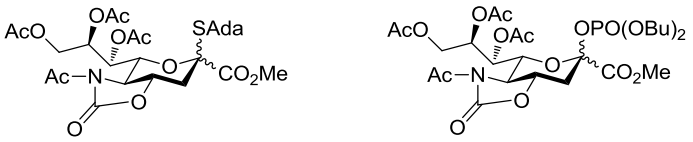


Figure 43 : donneurs les plus aptes à favoriser une sélectivité α.

Les *O*-sialosides sont sensibles à l'hydrolyse enzymatique alors que leurs homologues carbonés et soufrés le sont moins. Ces deux familles constituent donc des mimes des *O*-sialosides permettant des études cristallographiques des interactions enzyme-substrat, en remplaçant le substrat par un inhibiteur compétitif.

CHAPITRE 2 : *C*-Glycosylations de dérivés de l'acide *N*-acétylneuraminique

CHAPITRE 2 : *C*-GLYCOSYLATIONS DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE *N*-ACÉTYLNEURAMINIQUE

Des *C*-glycosylations de l'acide *N*-acétylneuramique ont été effectuées à partir de composés possédant différents groupements partants en C2. Les composés formés, en plus d'être des mimes de *O*-glycosides, présentent l'avantage d'être très stables en condition d'hydrolyse acide et moins vulnérables à la digestion des enzymes neuraminidases qui rompent la liaison glycosidique du Neu5Ac en libérant le sucre.

I. Méthodes décrites précédemment

Quatre méthodes ont été développées dans la littérature concernant la synthèse de *C*-sialosides.

A. Activation acide

En travaillant avec le dérivé peracétylé du Neu5Ac, Satoh[270] développe une technique de *C*-glycosylation utilisant AgOTFA/$SnCl_4$ (1,5:3) comme promoteur et conduisant à un rendement et une sélectivité faibles avec le *p*-méthoxytoluène alors qu'avec un aromatique plus encombré et plus nucléophile, une sélectivité α est obtenue avec un bon rendement (Schéma 126). AgOTFA permet d'augmenter la sélectivité par rapport à l'utilisation de $SnCl_4$ seul et d'autres systèmes de promoteurs, tels que AgOTf/$SnCl_4$, ont été testés mais cela s'est traduit par une réaction plus complexe. Cette méthode a ensuite été appliquée à la synthèse de *C*-glycosides glycomimétiques.[271]

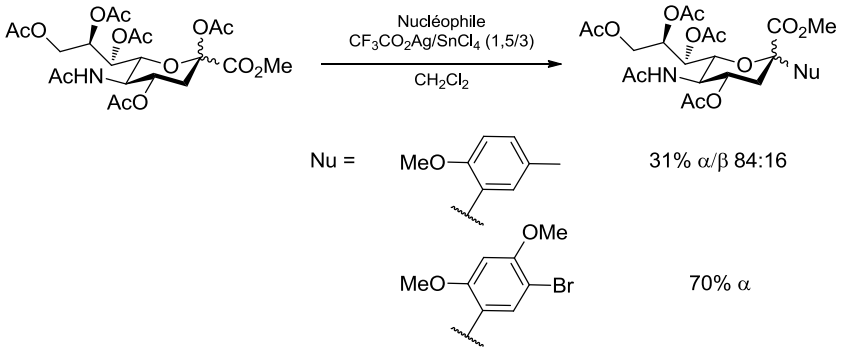


Schéma 126 : synthèse de *C*-glycosides d'aryle avec AgOTFA/$SnCl_4$ (1,5:3) comme promoteur.

Paulsen[272] a testé les *C*-glycosylations à partir du composé chloré (Schéma 127) en présence de TMSOTf et montre que seul le glycal est obtenu.

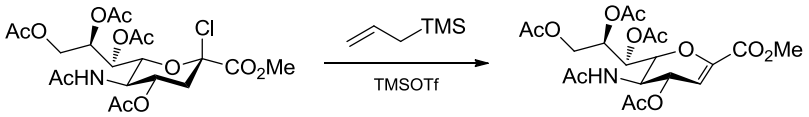


Schéma 127 : glycal obtenu par Paulsen lors d'une activation par TMSOTf du dérivé halogéné en position anomérique du Neu5Ac.

Ces conditions acides n'ont donc été appliquées qu'à des composés aromatiques et semblent substrat-dépendantes.

[270] Kuribayashi, T.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4537.
[271] Kuribayashi, T.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 371.
[272] Paulsen, H.; et al. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 487.

B. Activation radicalaire

Cette méthode permet de contourner la difficulté de formation du carbocation en α du carbonyle d'un ester : le radical formé est stabilisé par le groupement alkoxycarbonyle et par l'oxygène présent en α (radical capto-datif).[273] L'activation radicalaire empêche la formation du glycal mais se traduit par une perte de la stéréochimie.

Bednarski[273] et Paulsen[272] proposent, la même année, la synthèse de *C*-glycosides de façon radicalaire à partir de $Bu_3SnSnBu_3$ et d'allylétain (Schéma 128), conduisant à un mélange d'épimères α:β séparables par chromatographie sur silice.

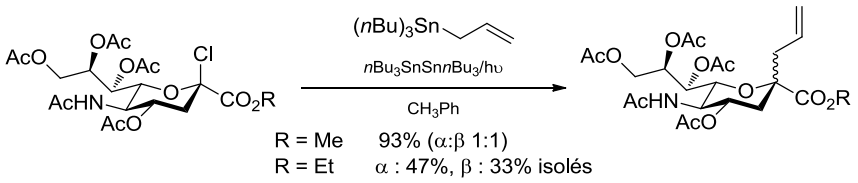


Schéma 128 : synthèse de *C*-glycosides à partir d'un dérivé chloré du Neu5Ac peracétylé avec l'allyltributylétain en conditions radicalaires.

C. Activation anionique

Vasella[274] rapporte la synthèse de *C*-glycosides à partir d'un dérivé 2-désoxy du Neu5Ac par déprotonation par une base en présence de formaldéhyde et de TMEDA, conduisant majoritairement au composé α mais avec un rendement faible (Schéma 129). La déprotonation du composé avec CO_2tBu équatorial, suivie par une protonation par NH_4Cl conduit à un mélange α:β 4:1.[275]

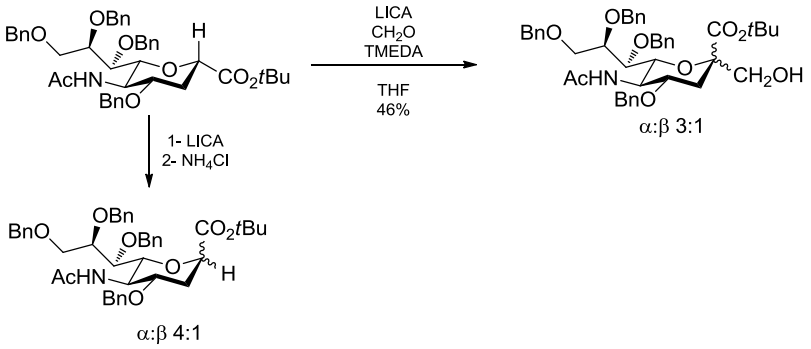


Schéma 129 : synthèse d'un *C*-sialoside par déprotonation en position anomérique et réaction avec le formaldéhyde.

L'activation anionique avec SmI_2 a été mise au point sur les Neu5Ac par Linhardt,[276] avec un phénylsulfonyle puis un 2-pyridylsulfonyle (abaissant le niveau d'énergie de la LUMO de SO_2Ar, facilitant le transfert monoélectronique et la fragmentation homolytique) comme groupement partant. Le radical libre capto-datif anomérique généré était supposé cycliser pour conduire aux composés **II-010** et **II-011**. Or, seul le composé **II-012** a été obtenu avec une excellente

[273] Nagy, J. O.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3953.
[274] Wallimann, K.; et al. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1520.
[275] Wallimann, K.; et al. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1359.
[276] Vlahov, I. R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1480.

stéréosélectivité, laissant envisager un deuxième transfert d'électron provenant du samarium, conduisant à un dérivé du Sm^{III} dans lequel la liaison C-Sm adopte la position thermodynamiquement favorable, selon les auteurs à cause de la gêne stérique, à savoir l'équatoriale (Schéma 130). Ces conditions de formation d'un dérivé organométallique du samarium sont utilisées par la même équipe pour la synthèse de disaccharides[277] et de polymères *C*-glycosides présentant une activité inhibitrice des neuraminidases.[278]

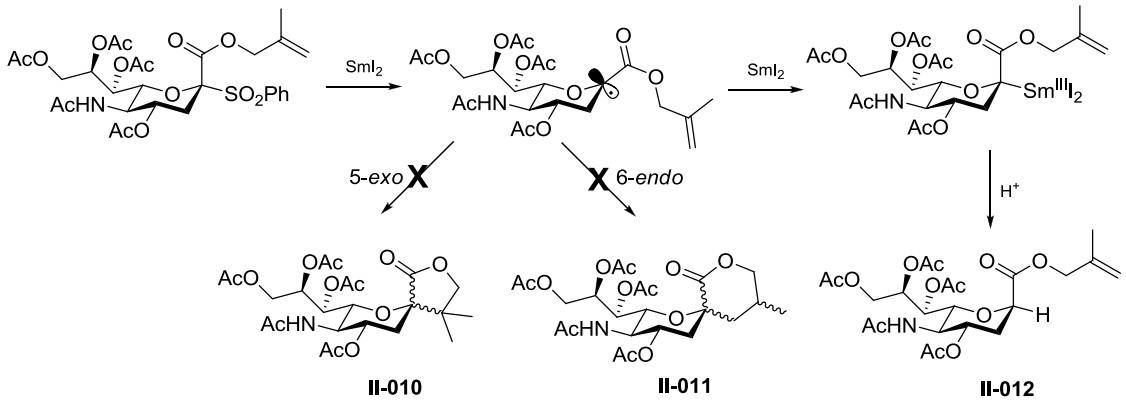


Schéma 130 : tentative de *C*-glycosylation en présence de SmI_2 et avec la phénylsulfone comme groupement partant.

Après avoir synthétisé un analogue *C*-glycoside du sialylTn **II-013** (Figure 44) en utilisant un composé où l'éther de 2-thiopyridyle du Neu5Ac est un précurseur anionique pour la réaction de type Reformatsky,[279] Beau étudie les limites de cette réaction en travaillant avec différents aldéhydes et cétones cycliques ou conjugués.

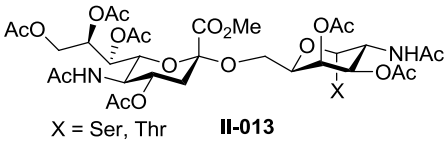


Figure 44 : structure du sialylTn **II-013**.

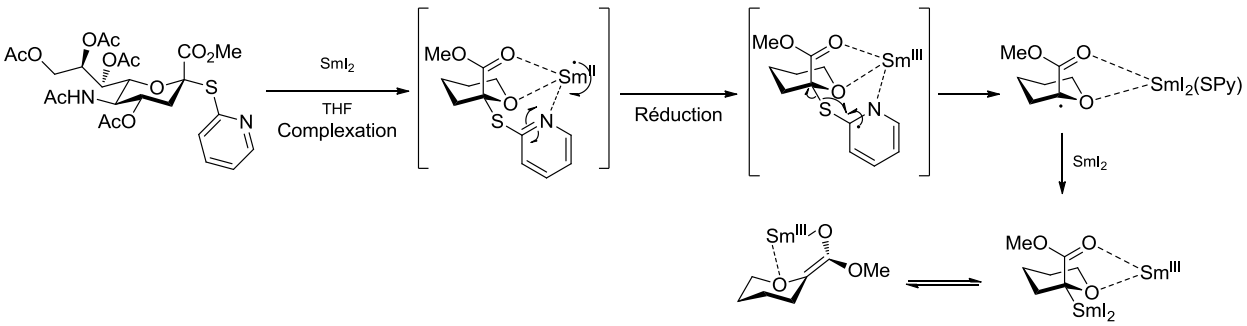


Schéma 131 : mécanisme postulé de la formation d'un énolate de samarium à partir du dérivé peracétylé du Neu5Ac portant le 2-pyridyle.

[277] (a) Bazin, H. L. N. G.; et al. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7254 ; (b) Kuberan, B.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2073 ; (c) Ress, D. K.; et al. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8197 ; (d) Du, Y.; et al. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 161.
[278] Wang, Q.; et al. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1187.
[279] Abdallah, Z.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5209.

La réaction s'effectue avec de bons rendements et une sélectivité totale en faveur du produit α, le 2-pyridyle jouant le rôle de ligand pour le samarium, permettant un transfert interne d'électron plus rapide et favorisant ainsi la formation du radical anomérique (Schéma 131).[280]

Linhardt[281] a effectué, à partir de l'halogénure de glycosyle et d'un aldéhyde ou d'une cétone en présence de SmI_2, des *C*-glycosylations conduisant à des disaccharides dans les conditions de Barbier avec d'excellents rendements et une sélectivité α, mais sans contrôle du centre stéréogène formé (Schéma 132).

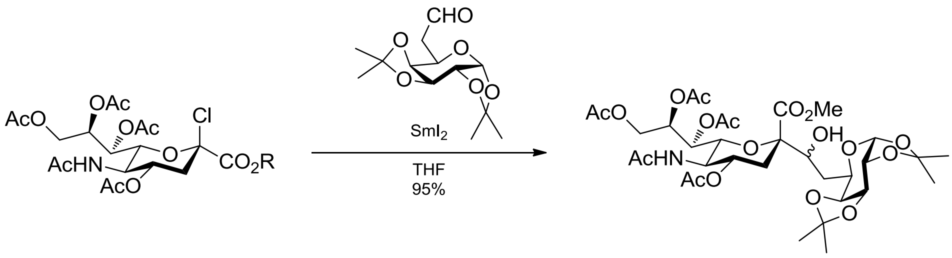


Schéma 132 : conditions de Barbier avec SmI_2 sur un chlorure de glycosyle conduisant au mélange (1:1) des deux diastéréoisomères.

Tous ces dérivés du Neu5Ac utilisés comme produits de départ pour les réactions mentionnées plus haut étant obtenus à partir du dérivé possédant un acétate en position anomérique, il a été envisagé d'utiliser ces conditions avec des acétates de glycosyle sur support solide.[282] Elles ont ensuite été étendues à une large palette de composés carbonylés (plus efficace avec des cétones cycliques),[283] ces motifs pouvant, par la suite, être introduits dans des structures plus complexes.

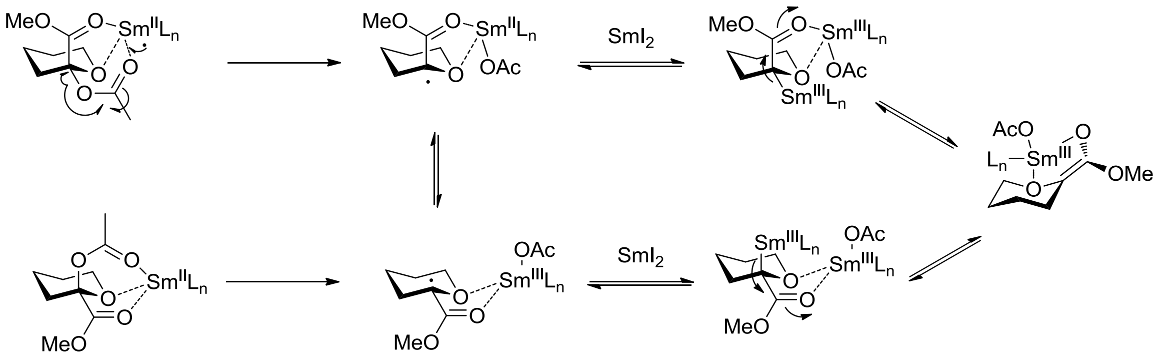


Schéma 133 : proposition de mécanisme de formation d'un énolate de samarium à partir du dérivé peracétylé du Neu5Ac.

Le mécanisme (Schéma 133) montre que la configuration anomérique du produit de départ n'a pas d'influence sur celle du produit final. Cette réaction s'effectue par deux transferts d'électron successifs : les oxygènes des carbonyles de l'acétate et de l'ester méthylique ainsi que le O6 du sucre servent de ligand tridentate pour le samarium, permettant le transfert du premier électron du samarium à un des carbonyles en augmentant la capacité réductrice du SmI_2 et créant un radical anomérique qui est à son tour réduit par l'espèce organosamarium anomérique puis transformé en

[280] Malapelle, A.; et al. *Heterocycles* **2009**, *77*, 1417.
[281] Polat, T. l.; et al. *Synlett* **1998**, 1195.
[282] Baytas, S. N.; et al. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6900.
[283] [(a)] Malapelle, A.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6016 ; [(b)] Malapelle, A.; et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3145.

énolate de samarium. Cette technique, couplée à la chimie-click, a permis la synthèse de multimères *C*-sialosides.[284]

En présence de SmI_2, l'hydroxyalkylation permet d'obtenir des *C*-sialosides avec de bons rendements et une sélectivité α mais cette méthode ne fonctionne qu'avec des énolates ou leurs équivalents.

D. Réarrangement d'Ireland-Claisen

Enfin, de façon plus anecdotique, Sodeoka[285] a pu synthétiser un analogue du α-(2,3)-sialylgalactose en créant une liaison *C*-glycosidique majoritairement α grâce au réarrangement d'Ireland-Claisen (Schéma 134).

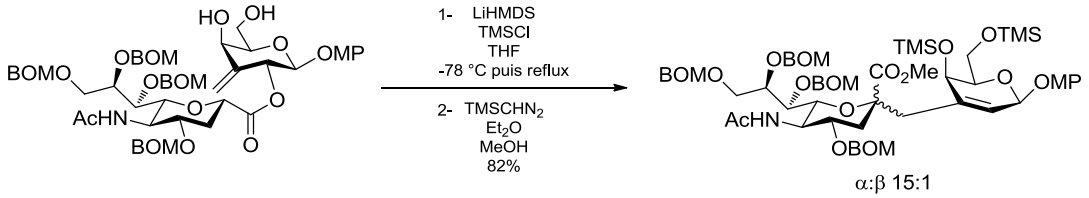


Schéma 134 : réarrangement d'Ireland-Claisen.

La stéréoselectivité est expliquée par un état de transition de type chaise. Il y aurait formation du cétal de cétène silylé (*Z*) qui conduirait au produit α à condition que la liaison C2-O soit pseudo axiale dans l'état de transition, ce qui impose que le galactose passe de la conformation chaise à bateau. L'obtention du produit β passerait par un état de transition du type bateau dans lequel le changement de conformation du galactose ne serait pas nécessaire (Schéma 135).

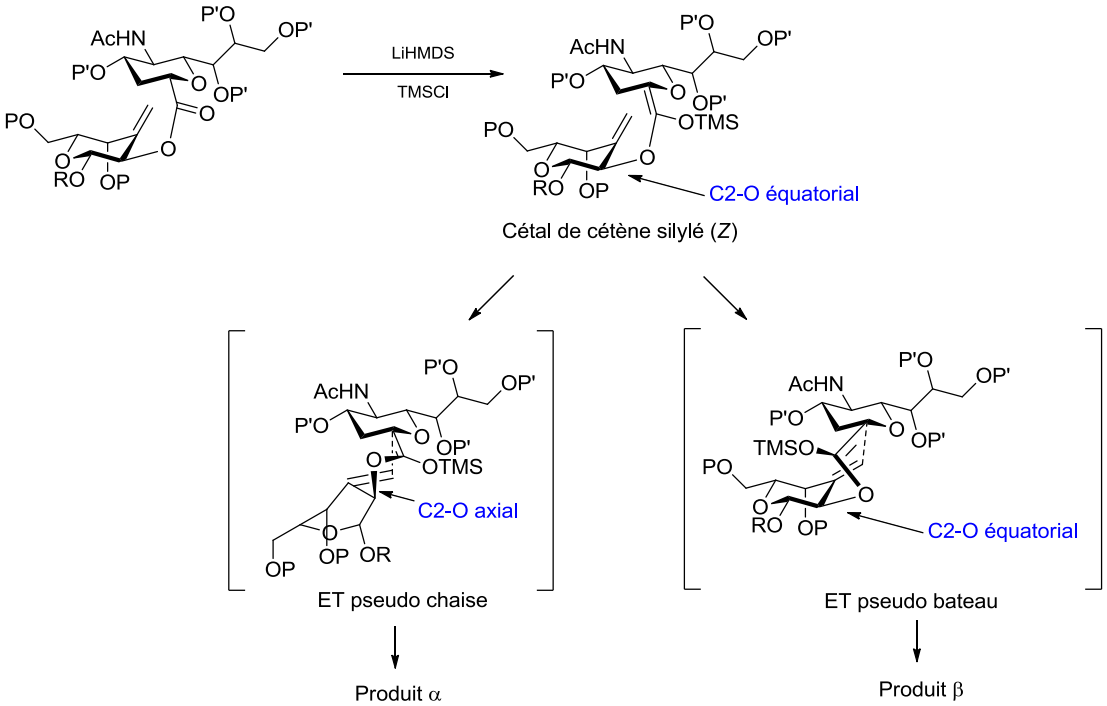


Schéma 135 : états de transition pour l'obtention des disaccharides α et β par réarrangement d'Ireland-Claisen.

[284] Papin, C.; et al. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 53.
[285] Watanabe, T.; et al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4167.

II. Étude de la sélectivité des *C*-glycosylations électrophiles

Différentes conditions de *C*-glycosylation ont été développées mais aucune n'est générale et permet d'obtenir de bons rendements et une bonne sélectivité α. En effet, les conditions acides n'ont été appliquées qu'à des composés aromatiques, les conditions radicalaires entraînent la formation d'un mélange d'anomères et enfin, les conditions anioniques ne sont applicables que sur des énolates ou équivalents. Les variations étudiées sur les *O*-glycosylations électrophiles explicitées chapitre 1 ont révélé que les meilleurs rendements et sélectivité étaient obtenus avec la 5-*N*,4-*O*-oxazolidinone comme groupe protecteur quel que soit le groupement partant,[233] les plus efficaces étant le thioadamantyle[231] et le dibutylphosphate.[241]

A. Synthèse des donneurs et mise au point des conditions de C-glycosylation

Afin de déterminer la configuration α ou β du produit obtenu tout au long de cette étude, nous nous sommes appuyés sur la RMN ^{13}C en mode non découplé proton. Cette méthode[286] consiste à relever les constantes de couplage entre le carbone C1 de l'ester et les hydrogènes H3 du sucre. La valeur des constantes de couplage hétéronucléaires $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ et $^3J_{C1\text{-}H3éq}$ dépend des angles dièdres formés par les liaisons considérées (Figure 45).

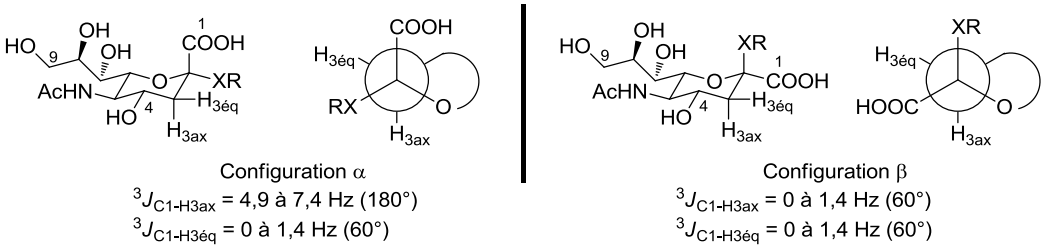
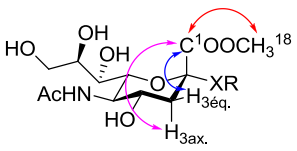


Figure 45 : Valeurs de $^3J_{C1\text{-}H3}$ selon l'angle dièdre C1-C2-C3-H3.

Pour les glycosides de configuration α, l'angle dièdre C1-C2-C3-H3ax est de 180°, alors que C1-C2-C3-H3éq est de 60°; la constante de couplage $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ est alors supérieure à la constante $^3J_{C1\text{-}H3éq}$. Dans le cas d'une configuration β, les angles dièdres entre C1-C2-C3-H3ax et C1-C2-C3-H3éq sont de 60° et les constantes sont donc petites et proches. Cette méthode a aussi été étudiée pour déterminer la conformation de systèmes acycliques,[287] donnant les valeurs suivantes : $^3J_{CH}$ (petite) = 1 à 3 Hz et $^3J_{CH}$ (grande) = 6 à 8 Hz.



II-014

Figure 46 : $^3J_{CH}$ observés pour C1 par RMN ^{13}C en mode non découplé proton de **II-014**.

Comme on travaille non pas sur un carboxyle en C1 mais sur un méthoxycarbonyle **II-014** (Figure 46), en enregistrant le spectre RMN ^{13}C non découplé, on peut mesurer $^3J_{C1\text{-}H3ax.}$ (composé α : 6-8 Hz ; composé β : 2-4 Hz), $^3J_{C1\text{-}H3eq.}$ (3,5 Hz pour les deux composés) et $^3J_{C1\text{-}H18}$ (6-8 Hz pour les deux composés), on obtient donc un qdd ayant deux constantes de couplage voisines.

[286] Haverkamp, J.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4851.
[287] Matsumori, N.; et al. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.

1. *Donneur β possédant le groupement thioadamantyle*

Comme expliqué précédemment, nous avons, dans un premier temps, envisagé de synthétiser les donneurs α et β ayant le thioadamantyle comme groupe partant. La synthèse du composé β a été réalisée selon la méthode décrite dans la littérature (Schéma 136).[231,288] Après protection des hydroxyles et de l'acide carboxylique sous forme respectivement d'acétate et d'ester méthylique, le groupement thioadamantyle est introduit par élimination-addition, avec rétention de configuration grâce à l'effet anomère, conduisant à **II-016** (produit β confirmé par RMN ^{13}C : $^{3}J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2,5 Hz). L'azote est ensuite protégé par un Boc, puis, après une déprotection totale, l'oxazolidinone est introduite, donnant accès à **II-018**. Finalement, les hydroxyles ainsi que l'azote sont de nouveau protégés par acétylation, conduisant à **II-019**.

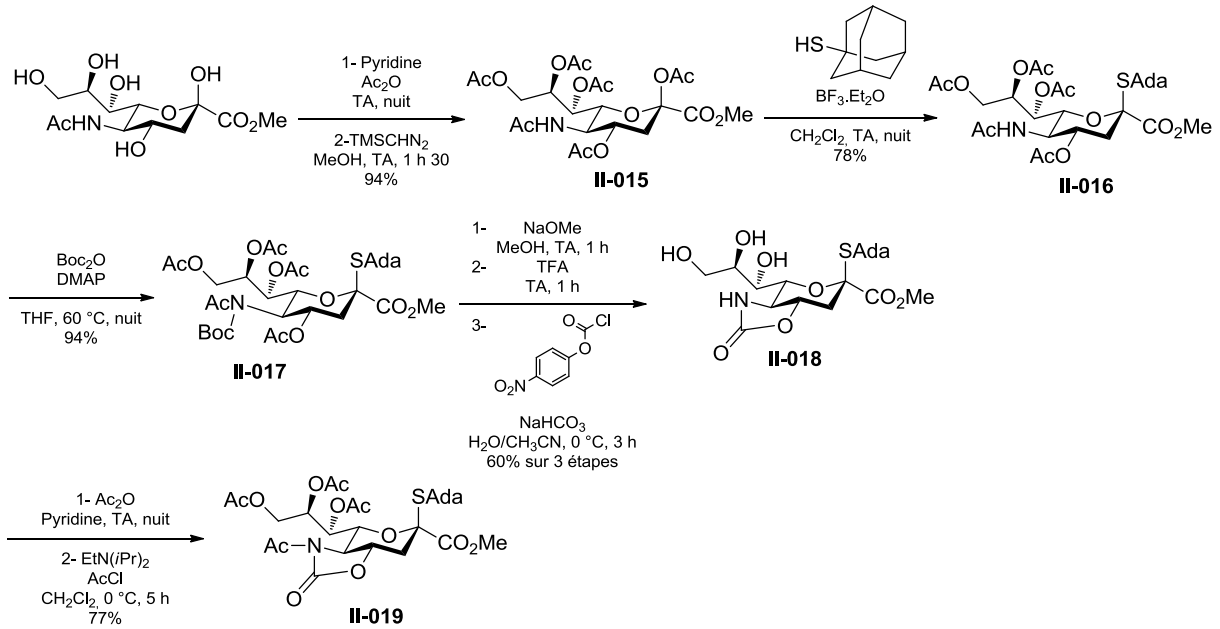


Schéma 136 : synthèse du donneur β ayant un thioadamantyle comme groupement partant.

Nous avons donc étudié la sélectivité obtenue par l'attaque de différents nucléophiles carbonés sur le sialoside de thioadamantyle, dans un premier temps, mais les conditions d'activation classiques (telles que 1-benzènesulfinylpipéridine,[289] diphényl sulfoxyde[290] avec Tf_2O ou encore NIS/TfOH[291]) conduisant majoritairement au glycal **II-020** et/ou au produit de départ, montrent que l'élimination est plus rapide que l'addition nucléophile. Nous nous sommes alors intéressés au phosphate comme groupement partant (Schéma 137).

[288] Marra, A.; et al. *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 35.
[289] Crich, D.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015.
[290] Codée, J. D. C.; et al. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1057.
[291] [(a)] Veeneman, G. H.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331 ; [(b)] Konradsson, P.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313.

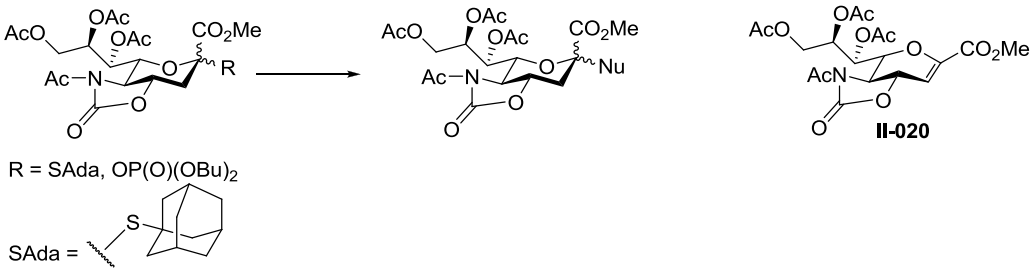


Schéma 137 : substitution par différents nucléophiles sur un donneur ayant le thioadamantyle ou un phosphate comme groupement partant.

2. Donneurs possédant un groupement dialkylphosphate

a. Synthèse du donneur β

Après protection des hydroxyles et de l'acide carboxylique du Neu5Ac sous forme respectivement d'acétate et d'ester méthylique,[292] le groupement *p-S*-tolyle est introduit avec rétention de configuration grâce à l'effet anomère (confirmée par la valeur de $^{3}J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2,9 Hz, correspondant à un produit β) conduisant à **II-021β**. L'étape de protection de l'azote par un Boc ne semblant pas nécessaire, la désacétylation a été réalisée et l'oxazolidinone introduite. Finalement, **II-023β** est obtenu après acétylation des hydroxyles et de l'azote.[293] Une fois ce composé obtenu, les conditions de Wong[241] ont été appliquées pour conduire au phosphate mais seul le composé β, **II-020**, a été obtenu (Schéma 138).

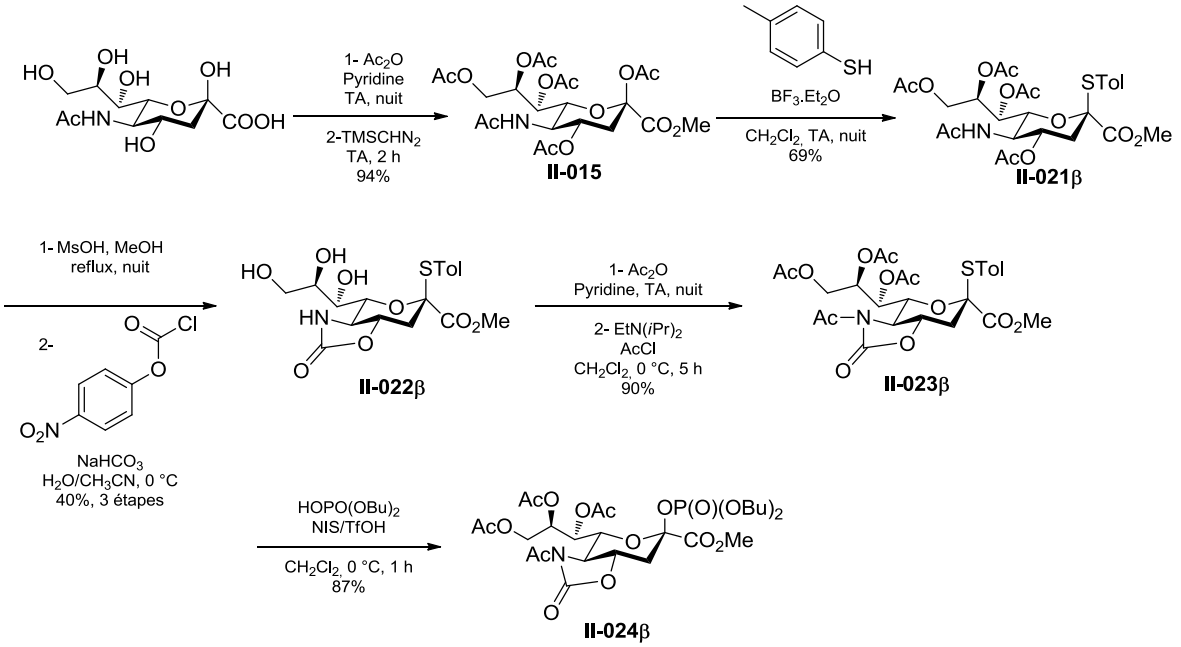


Schéma 138 : synthèse du donneur phosphate β **II-024β**.

Afin d'obtenir les mêmes proportions que celles décrites par Wong (α:β 6:4), il a fallu utiliser 0,03 équiv. de TfOH (1 M dans éther), au lieu de 0,3 équiv., comme décrit dans la publication. Malgré les différents essais, entre nos mains, ces deux épimères n'ont pas pu être séparés. Nous

[292] Marra, A.; et al. *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 35.
[293] Liang, F.; et al. *Synlett* **2009**, 425.

avons donc choisi d'utiliser 0,3 équiv. de TfOH conduisant seulement à **II-024β** et de développer une autre stratégie pour la synthèse de **II-024α**.

L'étape d'introduction du phosphate peut être expliquée par le mécanisme représenté Schéma 139 : NIS réagit avec l'acide donnant un ion I^+ plus électrophile que NIS et un contre-ion non nucléophile. [294] Ce couple peut ensuite activer le thioglycoside, régénérant continuellement TfOH, ce qui justifie son emploi en quantité catalytique (Schéma 139).[291a]

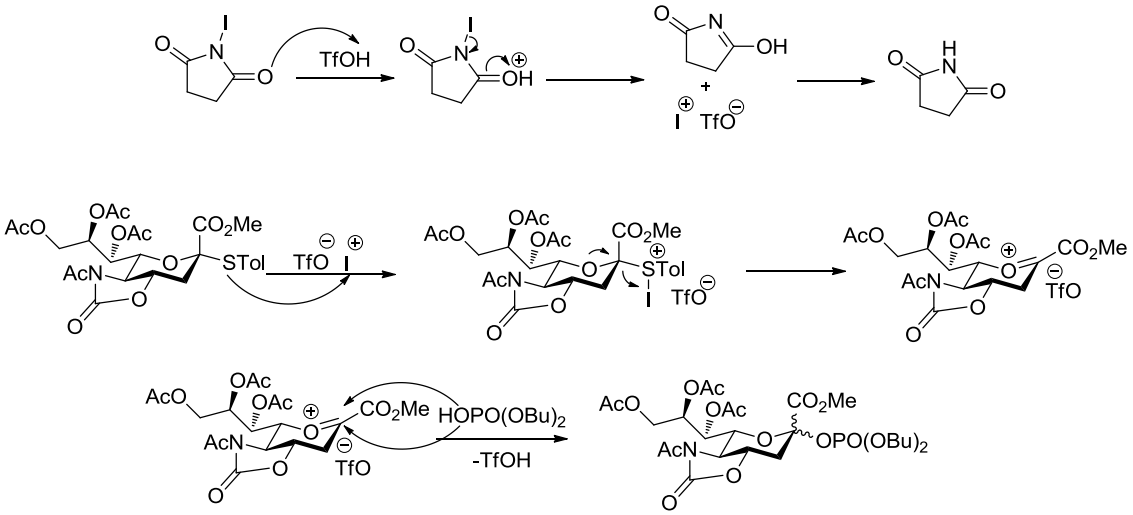


Schéma 139 : proposition de mécanisme expliquant le rôle de TfOH.

b. <u>Synthèse du donneur α</u>

Afin d'obtenir le phosphate α, le composé chloré β **II-025** (stéréochimie confirmée par la valeur de $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2,5 Hz) a été préparé à partir de **II-015**, en générant HCl à partir d'AcCl et de MeOH,[295] par élimination-addition permettant une rétention de configuration due à l'effet anomère puis le groupement *p-S*-tolyle est introduit avec inversion de configuration (confirmé par la valeur de $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 6,5 Hz) par un mécanisme associatif, en présence de TBAHS jouant le rôle d'agent de transfert de phase.[296] L'étape suivante consiste en la désacétylation avec MsOH dans le MeOH suivie de la formation de l'oxazolidinone,[198,297] conduisant à **II-022α**. Après acétylation des hydroxyles puis de l'azote, **II-023α** est obtenu. L'introduction du phosphate dans les conditions de Wong, après une étude de l'influence de la quantité de TfOH, a conduit au produit désiré mais le meilleur rapport obtenu a été 9:1 α:β.[242] Nous avons donc introduit le phosphate, conduisant à **II-027** avant d'acétyler l'azote. Dans des conditions classiques (AcCl, *i*Pr_2Net ou DMAP, Ac_2O[298]), l'épimérisation en position anomérique est observée. **II-024α** a pu être obtenu en présence de NaH, Ac_2O (Schéma 140).

[294] Konradsson, P.; et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 270.
[295] Orlova, A. V.; et al. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 721.
[296] Cao, S.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2303.
[297] Farris, M. D.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1225.
[298] Yang, L.; et al. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1713.

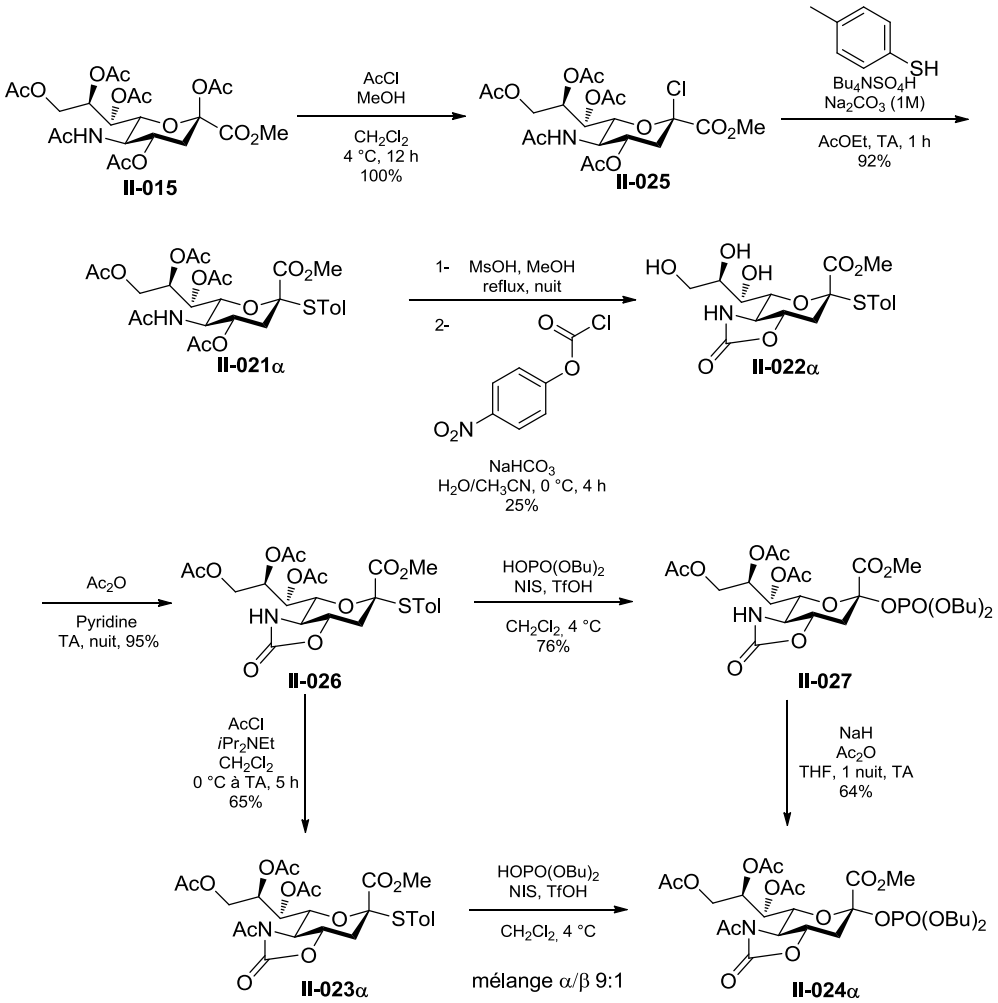


Schéma 140 : synthèse du phosphate **II-024α** à partir de **II-015**.

3. *Mise au point des conditions*

Les différents essais réalisés sur le donneur portant le *S*-adamantyle comme groupement partant, ont révélé la nécessité de travailler avec un système de promoteur compatible avec le nucléophile, ce dernier devant être introduit dès le départ et la réaction devant être réalisable à basse température afin de limiter la formation du glycal **II-020** (qui reste majoritaire en présence de NIS/TfOH, même à -78 °C).

A partir d'un mélange 1:1 des deux épimères **II-024α** et **II-024β**, en présence d'allylsilane comme nucléophile, les *C*-glycosylations ont été testées avec TMSOTf et $BF_3{\cdot}Et_2O$, ces acides de Lewis étant compatibles avec les allylmétaux et les éthers d'énol silylés utilisés dans cette étude (Schéma 141).[299] Le brut réactionnel est analysé par RMN ^{1}H et les proportions de composés α, β et de glycal **II-020** sont déterminées en intégrant les protons H7 des produits α et β et H3 pour **II-020** (Schéma 141), les résultats obtenus sont reportés Tableau 14.

[299] Dilman, A. D.; et al. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733.

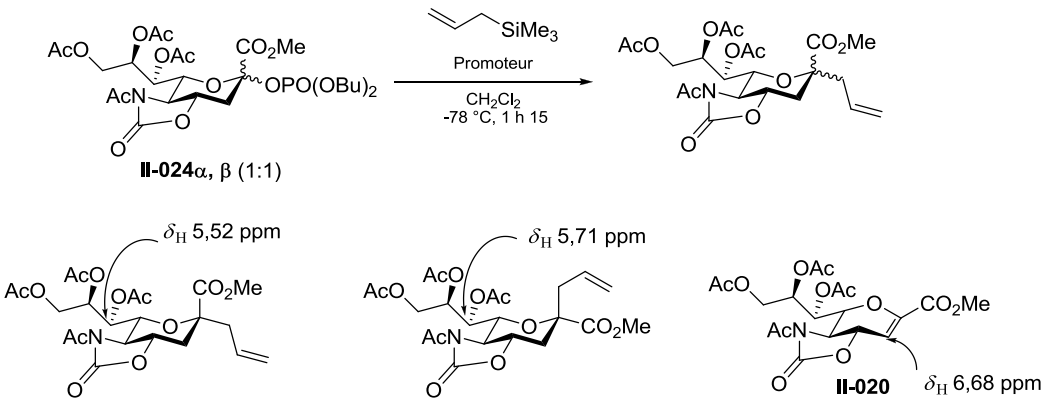


Schéma 141 : réaction modèle pour la mise au point des conditions de *C*-glycosylation.

Entrée	Promoteur	Accepteur (équiv.)	Ratio α:β:glycal (%)[a]
1	TMSOTf (1,2 équiv.)	1,2	25:25:50
2	TMSOTf (1,2 équiv.)	5	45:50:5
3	$BF_3.OEt_2$ (1,2 équiv.)	5	-:-:9[b]

a. Par RMN ^{1}H du brut réactionnel

b. Produits majoritaires **II-024α**, **β** (1:2)

Tableau 14 : ratios des produits α, β et du glycal obtenus selon les conditions utilisées.

Le Tableau 14 montre qu'il est nécessaire de travailler avec un excès d'accepteur afin de limiter la formation de glycal en présence de TMSOTf. Lorsque $BF_3{\cdot}OEt_2$ est utilisé comme acide de Lewis, on observe 9% de produit d'élimination et une épimérisation du produit de départ conduisant à une proportion α:β 1:2. Dans ce cas, l'anion libéré pourrait former une paire d'ions avec le carbocation, favorisant la réaction de ces deux espèces (Schéma 142, (a)) alors que dans le cas de l'utilisation du TMSOTf comme acide de Lewis, il y aurait formation d'une liaison covalente et d'une entité neutre (Schéma 142, (b)). Nous avons donc travaillé avec 1,2 équivalent de TMSOTf, 5 équivalents d'accepteur à -78 °C et, par prélèvements à intervalles réguliers, nous avons pu déterminer que le temps de réaction était de 1 h 15 pour avoir une conversion totale.

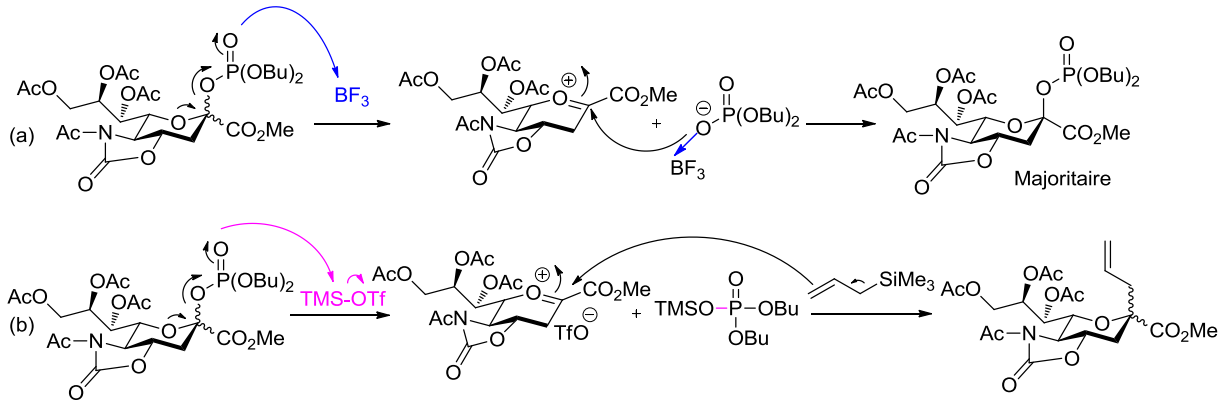


Schéma 142 : proposition d'explications pour la différence de réactivité entre $BF_3{\cdot}Et_2O$ et TMSOTf.

B. C-Glycosylations et déprotections

1. Résultats obtenus

Wong[241] montre qu'à partir de ce donneur phosphate α, les α-*O*-sialosides sont obtenus sélectivement alors qu'avec le donneur phosphate β, un mélange α:β est observé. Nous avons donc décidé d'étudier l'influence de la configuration du carbone anomérique du donneur sur la sélectivité

des *C*-glycosylations, ainsi que celle du solvant en travaillant dans CH_2Cl_2 seul ainsi que dans un mélange CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1).

En raison de la présence d'hydrogènes sur le carbone provenant du nucléophile lié à C2, la méthode de mesure de $^3J_{CH}$ ne peut pas être appliquée. Les configurations α et β ont été déterminées par NOESY : lorsque le composé α est obtenu, on observe une corrélation entre le CH_2 du nucléophile et H3ax (Figure 47, (a)) alors qu'avec le β, on observe une corrélation avec H3éq, H4 et H6 (Figure 47, (b)).

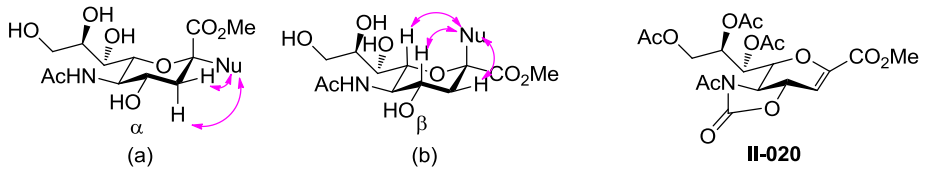


Figure 47 : corrélations observées par NOESY dans le cas d'une configuration α (a) et β (b) et glycal **II-020**.

Les accepteurs ont été choisis de façon à avoir des composés de nucléophilie variée (allylsilane **II-028**, allylstannane **II-029** et éthers d'énol silylés **II-030** à **II-033**), plus ou moins encombrés (**II-031** étant le plus encombré), cycliques **II-033** ou acycliques afin de déterminer l'influence de chacun de ces paramètres. La nucléophilie est définie par un paramètre *N* dont les valeurs pour les composés étudiés sont reportées Tableau 15.[300]

Molécule	SiMe3	SnBu3	OSiMe3	OSiMe3	OSiMe3 Ph	OSiMe3
	II-028	**II-029**	**II-030**	**II-031**	**II-032**	**II-033**
N	1,79	5,46	/	3,8	6,22	5,21

Tableau 15 : valeurs de *N* pour les *C*-nucléophiles utilisés dans l'étude de *C*-glycosylation.

Les résultats de *C*-glycosylation en partant des donneurs phosphates α et β avec les différents accepteurs et dans les deux solvants utilisés sont reportés Tableau 16. Les produits ont ensuite été déprotégés (ouverture de l'oxazolidinone comprise) dans les conditions douces de Zemplén (MeOH/MeONa).[301]

Dans le cas des mélanges, les produits α et β ont été séparés par HPLC (**II-034α** et **II-034β**) ou par SFC préparative (**II-036α** et **II-036β**). Seuls les produits **II-039α** et **II-039β** sont décrits par RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) dans la littérature,[272] ce qui a permis de confirmer leur stéréochimie et de comparer les pouvoirs rotatoires.

[300] Mayr, H.; et al. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *36*, 66.
[301] Zemplén, G.; et al. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1613.

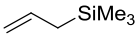
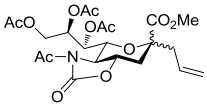
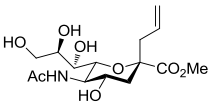
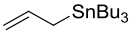
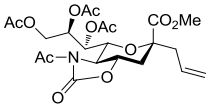
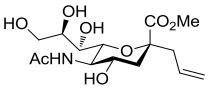
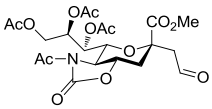
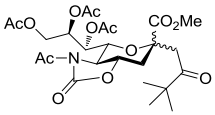
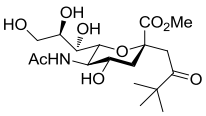
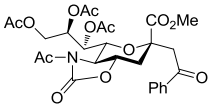
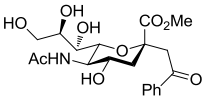
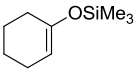
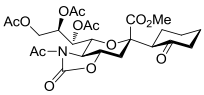
	Donneur II-024	Accepteur	Produit	CH_2Cl_2 Rdt isolé	CH_2Cl_2 α:β	CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1) Rdt isolé	CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1) α:β	Hydrolyse (Rdt)
1	**α**	 **II-028**	 **II-034**	75%	50:50	60%	30:70	
2	**β**			54%	60:40	48%	30:70	**II-039β** (95%)
3	**α**	 **II-029**	 **II-034α**	81%	α	80%	α	
4	**β**			36%	α	33%	α	**II-039α** (91%)
5	**α**	**II-030**	 **II-035**	82%	α	74%	α	–
6	**β**			46%	α	74%	α	
7	**α**	**II-031**	 **II-036**	72% + 9% **II-020**	82:18	57% + 8% **II-020**	60:40	
8	**β**			80%	85:15	74%	60:40	**II-040** (96%)
9	**α**	**II-032**	 **II-037**	62% + 28% **II-020**	α	85%	α	
10	**β**			91%	α	64% + 24% **II-020**	α	**II-041** (85%)
11	**α**	 **II-033**	 **II-038**	81%	α	87%	α	–
12	**β**			70%	α	88%	α	

Tableau 16 : résultats des *C*-glycosylations à partir de **II-024α** et **II-024β** et déprotections.

2. *Interprétation*

Seuls **II-028** et **II-031** conduisent à des mélanges de produits. Ceci pourrait être attribué à la faible réactivité pour **II-028**, en raison du faible pouvoir électrofuge de Me_3Si^+, et à cause de la gêne stérique causée par le *tert*-butyle pour **II-031**. Les meilleurs rendements avec l'allylétain **II-029** pourraient être dus à sa plus grande réactivité. En effet, l'allylétain **II-029** est plus nucléophile que l'allylsilane **II-028** (K_{rel} = 2,70.10^9 et K_{rel} = 1,99.10^5 respectivement pour la réaction avec $(CH_3OC_6H_4)PhCH^+$),[302] mais ceci va à l'encontre d'une meilleure sélectivité qui a aussi été observée lors de la synthèse de *C*-glycosides en série mannose.[303] Il semble donc difficile d'établir un lien entre la sélectivité et la réactivité pour les allylmétaux.[304]

[302] [(a)] Yamamoto, Y.; et al. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207 ; [(b)] Hagen, G.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4954.
[303] Crich, D.; et al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4731.
[304] Mayr, H.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1844.

Dans le cas où la réaction conduit à un mélange d'épimères, on constate que la présence d'acétonitrile dans le milieu ne favorise pas la formation du produit α, comme attendu en raison des précédents de la littérature. Les nucléophiles qui réagissent en S_N2 avec un intermédiaire intrilium sont du type alcool ou thiol, mais pas des allylmétaux peu nucléophiles ou des éthers d'énol silylés. Ces derniers réagissent par élimination-addition sur un intermédiaire de type cationique. La différence de sélectivité obtenue dans CH_2Cl_2 et CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1) pourrait être due à la différence de polarité du solvant. En effet, un solvant plus polaire pourrait favoriser la formation d'une paire d'ions séparés par le solvant permettant la formation majoritaire du composé thermodynamique. De plus, De Meo a montré que, dans certains cas de *O*-glycosylation, une meilleure sélectivité α était obtenue dans un mélange CH_2Cl_2/THF que dans CH_3CN, à plus haute température.[305]

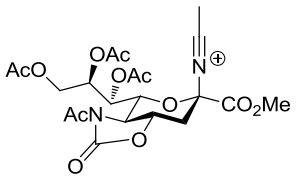


Figure 48 : intermédiaire attendu lorsque la glycosylation est réalisée dans l'acétonitrile, favorisant la formation du produit α par réaction de type S_N2.

L'excellente sélectivité α obtenue semble indépendante du donneur phosphate **II-024α** ou **II-024β** utilisé ; elle serait donc déterminée par la paire d'ions formée avec le triflate lors du passage par l'ion oxocarbénium et aussi par la nature du nucléophile. Une paire d'ions en contact (CIP) β favoriserait le produit α, alors que le produit β serait majoritaire avec une paire d'ions séparés par le solvant (SSIP).

Pour les *C*-glycosylations sur les dérivés du Neu5Ac, l'introduction du nucléophile majoritairement en position équatoriale, tout comme pour les *O*- et *C*-glycosylations en série mannose,[303,306] laisse supposer un parallèle entre ces deux familles de composés. La formation d'un triflate de glycosyle covalent axial en série mannose, en présence de 4,6-*O*-benzylidène, a été montrée par des études RMN ^{1}H.[307] Sur les dérivés de l'acide sialique, en supposant la formation d'un même intermédiaire covalent β (probablement triflate) **II-042** conduisant majoritairement au produit α, deux possibilités mécanistiques sont envisageables. Comme en série mannose, un mécanisme associatif (récemment reporté dans la littérature pour les *O*-glycosylations catalysées par un acide boronique[308] ou lors de l'étude de l'effet isotopique cinétique[309] ou encore par étude du mécanisme d'ouverture induite par le méthanol d'un époxyde formé à partir d'un glycal[310]) (Schéma 143,(a)) ou un mécanisme dissociatif (Schéma 143, (b)) peuvent être postulés.

[305] De Meo, C.; et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3673.
[306] Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.
[307] [(a)] Crich, D.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217 ; [(b)] Crich, D.; et al. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4926.
[308] Gouliaras, C.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13926.
[309] Huang, M.; et al. *Nat Chem* **2012**, *4*, 663.
[310] Wurst, J. M.; Liu, G.; Tan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7916.

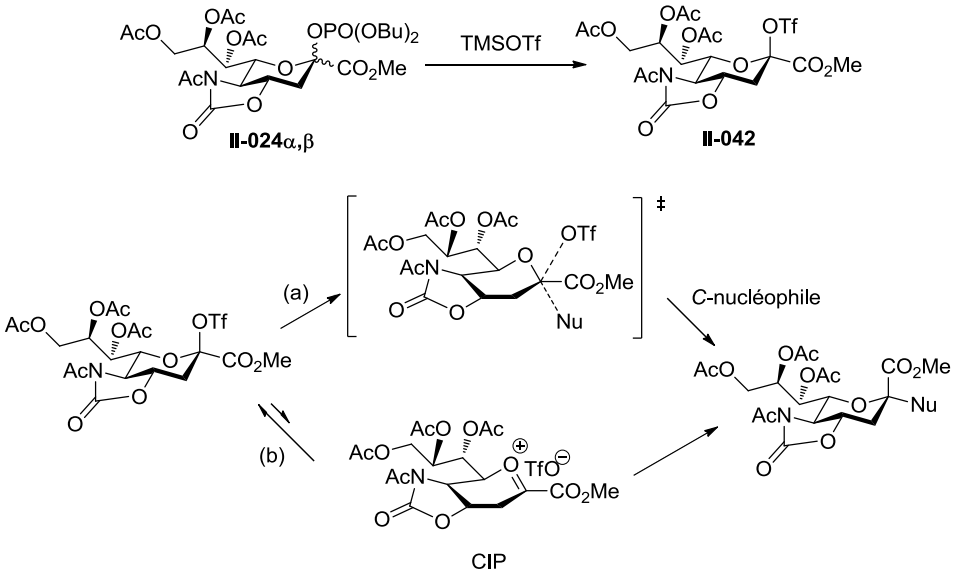


Schéma 143 : propositions de mécanisme associatif (a) et/ou dissociatif (b) pour les *C*-glycosylations.

Bien que la substitution nucléophile (S_N2) soit fortement défavorisée sur un centre tertiaire, des exemples existent lorsque le carbone porte un ester.[311] Les allylmétaux et les éthers d'énol silylés étant moins nucléophiles que les alcools, on pourrait préférer un mécanisme dissociatif (Schéma 143,(b)), impliquant une CIP puisque le produit α est nettement majoritaire. L'obtention minoritaire du produit β pourrait être expliquée par l'équilibre existant entre la CIP et la SSIP, équilibre déplacé vers la CIP grâce au caractère désarmant de la 5-*N*,4-*O*-oxazolidinone. Ceci est en accord avec les résultats de Woerpel[312] concernant les *C*-glycosylations d'éthers d'énol silylés (et de l'allylsilane) avec des composés 2-désoxyglycosyles, où il montre qu'avec TMSOTf comme promoteur, la réaction s'effectue selon un mécanisme de type S_N1, tant que le paramètre de nucléophilie *N* reste faible (<8,2), et de type S_N2 lorsque ce dernier augmente. *N,* représentant la nucléophilie, est directement relié au logarithme de la constante de vitesse d'une réaction modèle entre un cation, un complexe métal-π ou un ion diazonium avec un nucléophile (Tableau 15).[313] Ceci est corroboré par l'étude, réalisée en série mannose, de la compétition entre la *C*-glycosylation et la cyclisation révélant que cette réaction est de type S_N1 puisque indépendante de la concentration en *C*-nucléophile.[314]

Comme la sélectivité α obtenue sur les dérivés du Neu5Ac correspond à celle observée en série mannose, on peut donc supposer que l'oxazolidinone joue un rôle similaire à celui du 4,6-*O*-benzylidène et possède des effets électronique et de torsion désarmants. En effet, la jonction *trans,* entre les cycles oxazolidinone et pyrane, limite la mobilité conformationnelle pour la formation de tout ion oxocarbénium intermédiaire qui serait déstabilisé par la présence d'un dipôle dans le même plan que le cycle tétrahydropyrylium (Figure 49, (a)), conduisant donc à la formation d'une paire d'ions plus intime (Figure 49, (b)).[255]

[311] Green, J. E.; et al. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807.
[312] [(a)] Krumper, J. R.; et al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4907 ; [(b)] Krumper, J. R.; et al. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8039.
[313] Mayr, H.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500.
[314] [(a)] Huang, M.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14746; [(b)] Moumé-Pymbock, M.; et al. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8905.

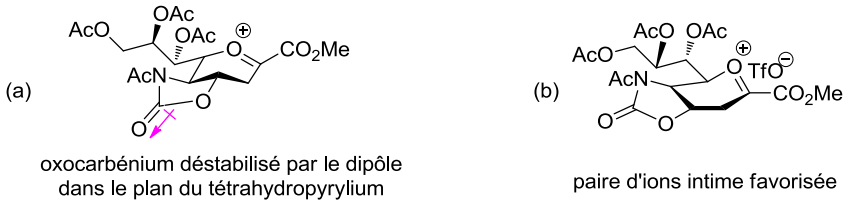


Figure 49 : ion oxocarbénium déstabilisé (a) et favorisé (b).

En plus de favoriser la sélectivité α, l'oxazolidinone présente aussi l'avantage, par des contraintes conformationnelles, de limiter la formation du glycal **II-020**.

Concernant **II-038**, les essais de cristallisation après formation de la 2,4-dinitrophénylhydrazone n'ayant pas été concluants, nous nous sommes appuyés sur un modèle de l'état de transition ouvert, antipériplanaire, pour supposer que le centre stéréogène formé est de configuration (*R*) (Figure 50).[315]

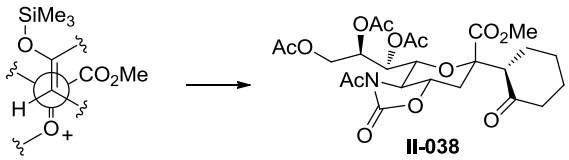


Figure 50 : modèle proposé de l'état de transition pour justifier la configuration (*R*) supposée du carbone asymétrique en α du carbone cétonique sur **II-038**.

Enfin, le donneur **II-024α** conduit, la plupart du temps, à de meilleurs rendements que le donneur **II-024β** ; on peut donc supposer que **II-024α** est plus réactif que **II-024β**, comme observé par Wong.[241] De plus, sur des sucres plus classiques, le phosphate équatorial est aussi plus réactif que le phosphate axial.[316] Cette hypothèse a été vérifiée en mettant en réaction un excès d'un mélange 1:1 de **II-024α** et **β** avec un éther d'énol silylé **II-033** dans les conditions précédemment décrites. La RMN ^{1}H du brut réactionnel révèle l'absence de **II-024α** alors que **II-024β** a partiellement réagi (Schéma 144).

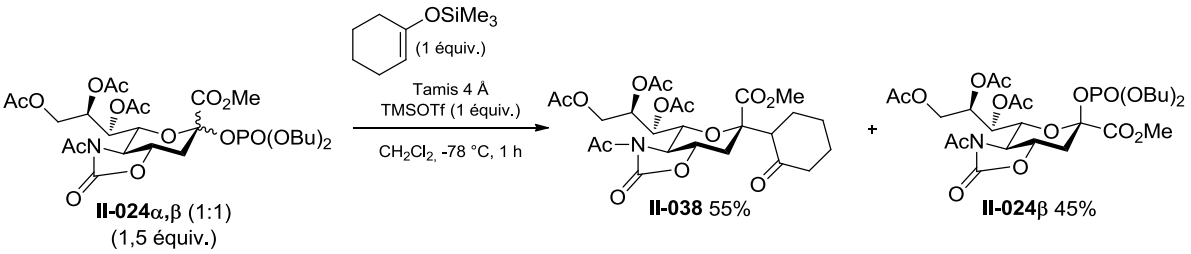


Schéma 144 : expérience mettant en évidence la plus grande réactivité du donneur α.

3. *Conclusion sur les C-glycosylations*

Nous avons mis au point une méthode permettant d'effectuer une *C*-glycosylation de dérivés du Neu5Ac avec des nucléophiles autres qu'aromatiques (contrairement à l'activation acide) ou que des énolates ou équivalents (comme dans le cas de l'activation anionique), ainsi qu'avec une polarité

[315] Gennari, C. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, p 629.
[316] Plante, O. J.; et al. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 211.

inversée de l'accepteur (comparée à l'activation radicalaire), conduisant à des α-*C*-sialosides avec de bons rendements et une excellente sélectivité. Cette dernière peut être attribuée, en partie, à la présence de l'oxazolidinone qui, comme dans le cas des *O*- et *C*-glycosylations en série mannose, en présence du 4,6-*O*-benzylidène, impose des effets de torsion et électronique, et limite la formation du glycal **II-020**. La déprotection des groupes hydroxyle, ainsi que l'ouverture du cycle oxazolidinone, peuvent être réalisés dans des conditions douces à température ambiante. Cette méthode de synthèse des α-*C*-sialosides, de par leur résistance vis-à-vis de l'hydrolyse enzymatique et leur capacité à mimer les *O*-sialosides, peut trouver des applications dans la synthèse de glycomimétiques.

CHAPITRE 3 : *S*-Glycosylations de dérivés de l'acide *N*-acétylneuraminique

CHAPITRE 3 : *S*-GLYCOSYLATIONS DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE *N*-ACÉTYLNEURAMINIQUE

Les glycolipides et les glycoprotéines étant très présents à la surface des cellules cancéreuses, ils représentent une cible de choix comme principe actif d'un vaccin contre les tumeurs. Les gangliosides appartiennent à ces classes de produits et sont exprimés à haute concentration dans les cancers d'origine neuroectodermale et dans les mélanomes. Cependant, la faible réponse immunitaire provoquée par les vaccins contenant des antigènes de gangliosides naturels, empêche leur utilisation à des fins thérapeutiques.[317] De plus, la plupart des glycosidases étant des *exo*-hydrolases (*i.e.* elles éliminent un sucre en une seule étape à partir du résidu terminal), il convient de «protéger» le dernier lien glycosidique de l'hydrolyse enzymatique.[318]

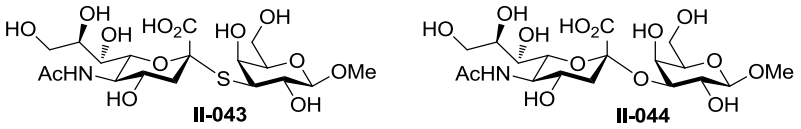


Figure 51 : *O*- et *S*-sialosides testés pour l'hydrolyse par la sialidase *Vibrio cholerae.*

Les dérivés thiogangliosides ont été envisagés car ils subissent une hydrolyse enzymatique et chimique plus lente, ce qui rendrait l'antigène plus résistant.[319] En effet, une étude par RMN ^{1}H de la stabilité des thiosialosides vis-à-vis des sialidases, réalisée par von Itzstein,[320] montre que le thiosialoside **II-043** n'est pas hydrolysé par la sialidase *Vibrio cholerae* contrairement à son équivalent *O*-sialoside **II-044** (Figure 51). Des études conformationnelles de thiooligosaccharides montrent que la flexibilité au niveau du carbone anomérique est augmentée dans ces composés par rapport à leurs équivalents oxygénés.[321]

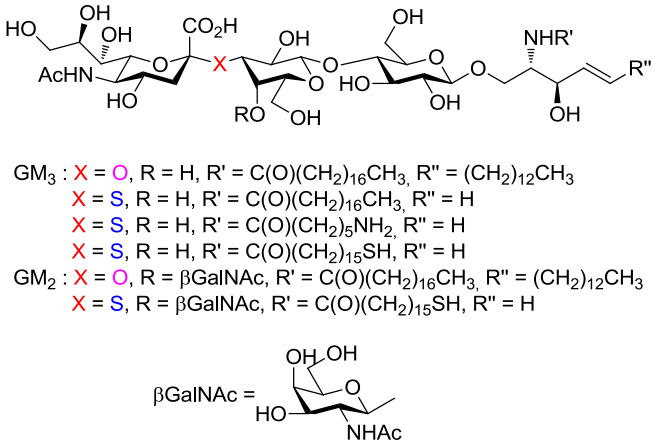


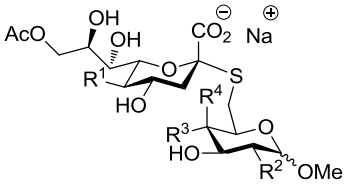
Figure 52 : GM_3 et ses analogues.

L'équipe de Rich[322] propose l'introduction de thiooligosaccharides dans les vaccins, ayant pour résultat la production d'anticorps qui entreraient en compétition avec les gangliosides à la surface

[317] Danishefsky, S. J.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 836.
[318] [(a)] Driguez, H. In *Top. Curr. Chem.*; Driguez, H., Thiem, J., Eds.; Springer Berlin/Heidelberg: 1997; Vol. 187, p 85; [(b)] Driguez, H. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 311.
[319] [(a)] Privalova, I. M.; et al. *Russ. Chem. Bull.* **1969**, *18*, 2614 ; [(b)] Suzuki, Y.; et al. *Glycoconjugate J.* **1990**, *7*, 349.
[320] Wilson, J. C.; et al. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 443.
[321] [(a)] Geyer, A.; et al. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 981 ; [(b)] Aguilera, B.; et al. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 19.
[322] Rich, J. R.; et al. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 897.

de la cellule cancéreuse. Dans ce but, elle a synthétisé des analogues du GM_3 et du GM_2, contenant un résidu acide neuraminique lié par un soufre et un résidu terminal aminé (Figure 52). L'idée étant ensuite de coupler ces thioglycosides à des protéines, avec pour objectif d'obtenir des antigènes stimulant la production d'anticorps qui reconnaissent les *O*-glycosides.[323]

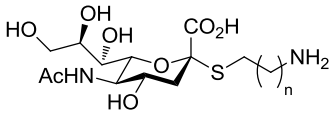
Les thioglycosides **II-045**, **II-046**, **II-047** présentent une activité inhibitrice contre le rotavirus, limitant, grâce à des contraintes, l'adhésion du virus et, par conséquent, sa réplication *in vitro* (Figure 53).[324] Le rotavirus peut causer des maladies gastrointestinales sévères, plus particulièrement chez le jeune enfant.



II-045 R^1 = NHAc, R^2 = R^3 = OH, R^4 = H
II-046 R^1 = R^2 = NHAc, R^3 = OH, R^4 = H
II-047 R^1 = NHAc, R^2 = OH, R^3 = H, R^4 = OAc

Figure 53 : thioglycosides présentant une activité inhibitrice contre le rotavirus.

Des thiosialosides tels que **II-048** (Figure 54), portant une amine en position terminale sur la partie aglycone, ont été couplés à des résines afin de faciliter la purification de protéines liées à des acides sialiques et permettant ainsi d'étudier ces interactions.[325]



n = 1, 4 **II-048**

Figure 54 : thiosialosides ayant été couplés à des résines afin d'étudier les interactions protéines-acide sialique.

Après un état de l'art sur les différentes méthodes de *S*-glycosylations existantes, nous aborderons l'étude de la méthode développée au cours de ma thèse.

I. État de l'art

De nombreuses méthodes ont été mises au point pour effectuer des glycosylations qui sont basées sur la formation d'un bon groupement partant pour obtenir des composés *O*-, *C*- ou *S*-glycosylés. Ces méthodes ont été utilisées pour la synthèse des donneurs, comme expliqué précédemment et ne seront pas développées ici. Différents thiols ont été couplés tels que le mercaptoadamantane,[231] le thiophénol,[288] ou encore le 4-méthylbenzènethiol.[296]

Dans cette partie, nous nous intéressons aux produits conduisant à des thiosialosides. Dans la littérature, deux stratégies sont envisagées : les sialylations et les *S*-alkylations de thiols en position anomérique (Schéma 145).

[323] Rich, J. R.; et al. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 845.
[324] Kiefel, M. J.; et al. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1314.
[325] Abo, S.; et al. *Carbohydr. Res.* **1999**, *322*, 201.

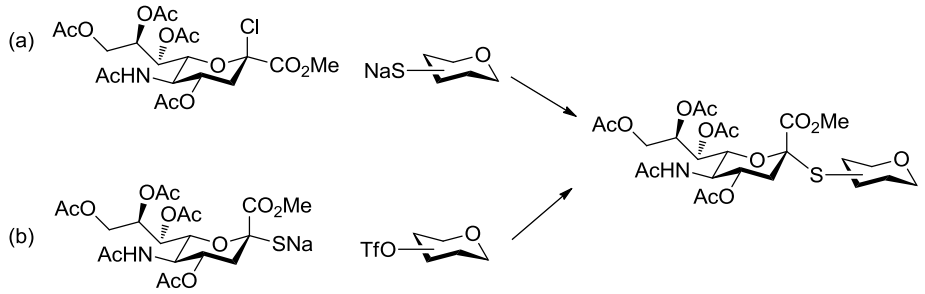


Schéma 145 : (a) sialylation et (b) *S*-alkylations anomériques.

A. Formation de S*-sialosides par sialylation*

Cette méthode, initiée par Lubineau[326] sur des dérivés du Neu5Ac, consiste en une réaction de type Williamson avec un thiolate d'alkyle, conduisant exclusivement au composé α avec des rendements quasi quantitatifs, sans observer de produit d'élimination, et a été étendue à la synthèse de disaccharides par condensation du dérivé 6-mercapto du galactose sur un dérivé chloré en C2 du Neu5Ac (Schéma 146).[327] Schmidt propose cette stratégie pour la synthèse de Neu5Ac-α(2→3)*S*Gal et elle a également été utilisée pour obtenir des analogues de Le^{X} [328] ou de GM_3.[322,329] Enfin, des α-thiosialodendrimères ont été synthétisés pour obtenir des sondes permettant de déterminer les propriétés de liaisons carbohydrate-lectine.[330]

Schéma 146 : synthèse d'un thiosialoside par sialylation.

Ces conditions conduisent à d'excellentes sélectivités mais nécessitent la séparation des diastéréomères du chlorure de sialyle et limitent la variété des groupes fonctionnels.

B. Formation de S*-sialosides par alkylation d'un thiolate en position anomérique*

Le premier rapport de synthèse de la formation d'un sialoside correspond au traitement d'une pseudo-thiourée de l'ester méthylique peracétylé du Neu5Ac (obtenu en traitant **II-049** avec une thiourée) en condition d'hydrolyse basique, donnant le sel correspondant qui est ensuite mis en réaction avec un halogénure aromatique activé par des groupements attracteurs.[319a] Ces conditions n'ayant pas pu être reproduites par d'autres équipes, Warner et Lee ont introduit le groupement sulfhydryle en C2 de **II-049** obtenu grâce à une substitution nucléophile par le thioacétate de potassium suivie d'une hydrolyse basique sélective du thioester puis de la condensation avec un halogénure d'alkyle ou d'aryle. Par cette méthode, ils ont obtenu **II-050** (Schéma 147).[331] L'introduction du thioacétate entraîne la formation partielle du glycal.[332]

[326] Lubineau, A.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 263.
[327] Sabesan, S.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1616.
[328] Eisele, T.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1389.
[329] Eisele, T.; et al. *Liebigs Ann./Recueil* **1996**, 865.
[330] Zanini, D.; et al. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3486.
[331] Warner, T. G.; et al. *Carbohydr. Res.* **1988**, *176*, 211.
[332] Sakamoto, J.-I.; et al. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2735.

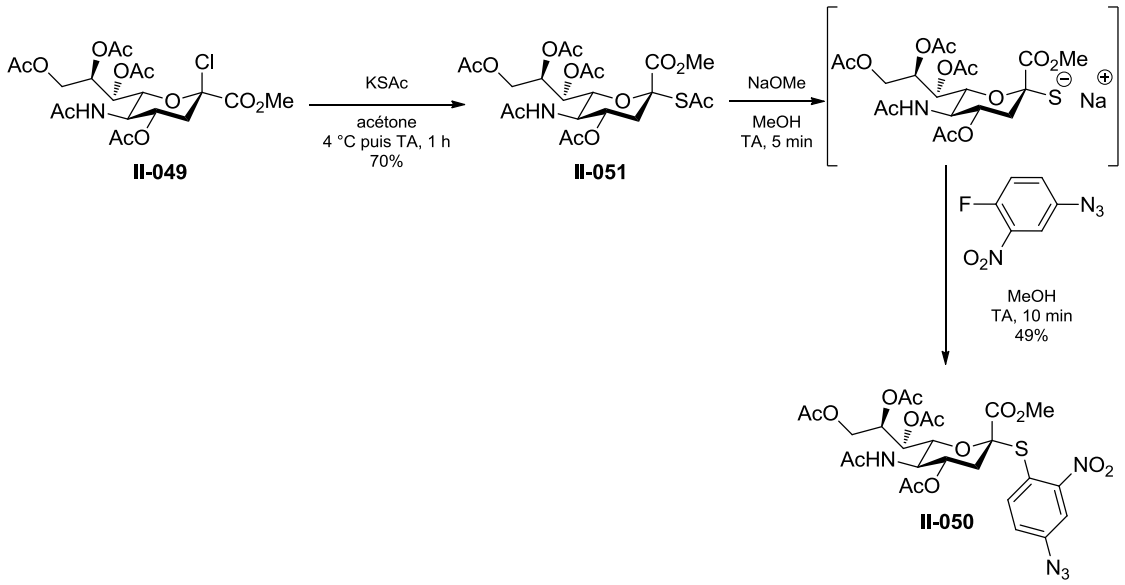


Schéma 147 : synthèse d'un arylthiosialoside par S_N aromatique.

Hasegawa utilise cette méthode pour la synthèse d'un dérivé de l'acide sialique couplé avec un sucre, aussi bien par son C6[333] que par son C3[334] et de configuration α sur le dérivé de l'acide neuraminique.

Parallèlement, von Itzstein[335] a mis au point des conditions plus douces, permettant d'obtenir des thiosialosides via une *S*-désacétylation *in situ* de **II-051** suivie d'une réaction avec un composé portant un brome ou un triflate comme groupe partant. Ceci est réalisé en présence d'une amine secondaire telle que la diéthylamine au lieu du méthanolate de sodium qui, malgré de bons rendements, entraînait une désacétylation partielle des alcools protégés. Il applique ensuite cette méthode à la synthèse d'inhibiteurs,[324] puis Rich[322] l'utilise pour la synthèse de gangliosides (Schéma 148).

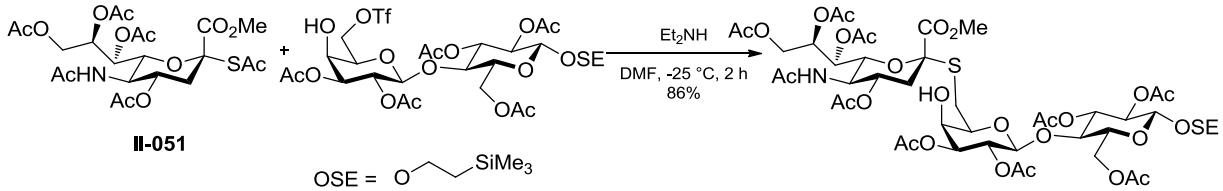


Schéma 148 : synthèse d'un ganglioside par Rich selon la méthode de von Itzstein.

C. Le problème de l'élimination

Lors des réactions de *S*-glycosylation par sialylation ou par alkylation, peu d'auteurs rapportent l'obtention du glycal. Field[336] a essayé de synthétiser le Neu5Acα(2→3)SGal par ces stratégies mais la présence d'une base dans le milieu favorise la formation des produits d'élimination. Dans le cas d'une sialylation, le produit d'élimination est issu du dérivé de l'acide *N*-acétylneuraminique alors que pour une alkylation, l'élimination s'effectue sur le gulose. Dans les deux cas, Field a seulement

[333] [(a)] Hasegawa, A.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 369 ; [(b)] Hasegawa, A.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 319 ; [(c)] Hasegawa, A.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 21.
[334] Ito, Y.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, *8*, 285.
[335] Bennett, S.; et al. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 293.
[336] Turnbull, W. B.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1859.

observé le produit d'élimination, occasionnellement le disulfure, et parfois le produit de départ est récupéré. Il attribue ce résultat à la conformation $^4C_1$ adoptée par l'unité gulopyranosyle qui place le H2 et le groupement partant (triflate) en *trans*-diaxial et facilite l'élimination (Schéma 149, (a)). De plus, l'acide 2-chlorosialique est lui aussi sujet à l'élimination pour les mêmes raisons (Schéma 149, (b)). Il propose donc la synthèse de Neu5Acα(2→3)SGal par une stratégie utilisant le gulofuranose afin de s'affranchir des problèmes d'élimination (sur Neu5Ac) et de formation du disulfure par oxydation des thiolates (Schéma 149, (c)).

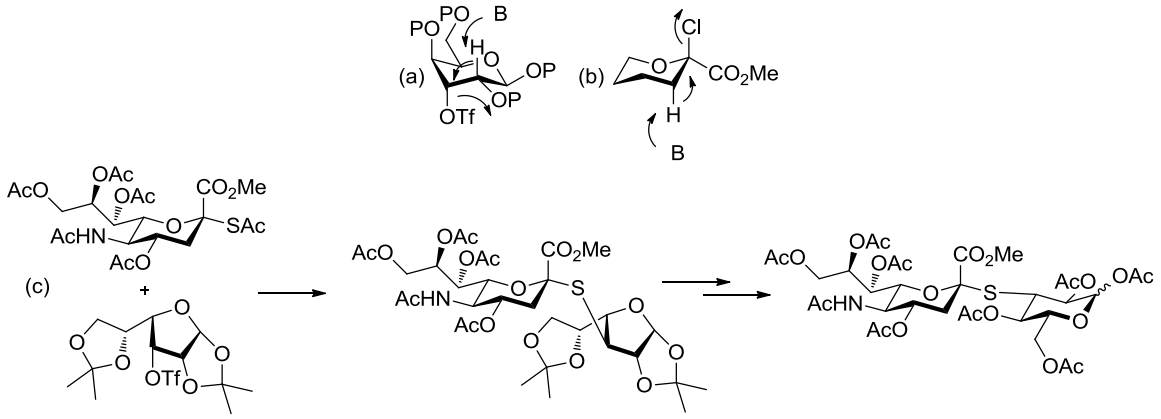


Schéma 149 : réaction d'élimination facilitée par la présence d'une base pour le 3-*O*-(trifluorométhanesulfonyl)gulofuranose) (a), pour le dérivé chloré du Neu5Ac (b) et stratégie mise au point par Field pour la synthèse de Neu5Acα(2→3)SGal pour éviter l'élimination (c).

II. Étude de la sélectivité des *S*-glycosylations électrophiles

Les deux méthodes de synthèse des α-*S*-glycosides présentées ci-dessus, bien qu'efficaces, sont limitées au niveau des groupements protecteurs et nécessitent d'utiliser un dérivé du Neu5Ac diastéréopur dans le cas de la sialylation ; elles peuvent aussi entraîner la formation du glycal comme sous-produit. Nous avons donc envisagé de mettre au point une nouvelle méthode permettant d'obtenir des *S*-sialosides avec une bonne sélectivité α, sans formation de glycal. Forts de notre expérience sur les *C*-glycosylations, nous souhaitions étudier la sélectivité obtenue selon ces conditions, avec les mêmes donneurs **II-024α** et **β** (Figure 55), en présence de thiols primaires, aromatiques, tertiaires et dérivés de sucres.

Figure 55 : donneurs utilisés dans l'étude des *S*-glycosylations.

A. Synthèse des accepteurs et mise au point des conditions de S*-glycosylation*

1. Synthèse des accepteurs

Nous avons synthétisé des dérivés de mercaptogalactose primaire, en C6 ; secondaires, en C3 et en C4 afin de déterminer l'effet de l'encombrement stérique sur la *S*-glycosylation.

a. Portant le sulfhydryle en C3

Nous souhaitions introduire un sulfhydryle en C3 sur un dérivé du galactose, la principale difficulté étant de trouver des groupements protecteurs des hydroxyles compatibles avec l'introduction du groupement thioacétate en C3. Itzstein,[337] pour la synthèse d'un disaccharide portant un thiol en C3', montre que la présence d'un benzoate en C2' est essentielle pour l'introduction du thioacétate. En remplaçant le benzoate par un éther de benzyle, le rendement chute fortement, la réaction conduisant à la formation du produit d'élimination. Des différents essais de synthèse réalisés, nous avons déduit que la présence du 4,6-*O*-benzylidène imposait une conformation permettant l'attaque par le thioacétate de potassium en C3, contrairement à d'autres groupements tels que les benzyles. La synthèse de **II-062** a été réalisée comme représentée Schéma 150.[338]

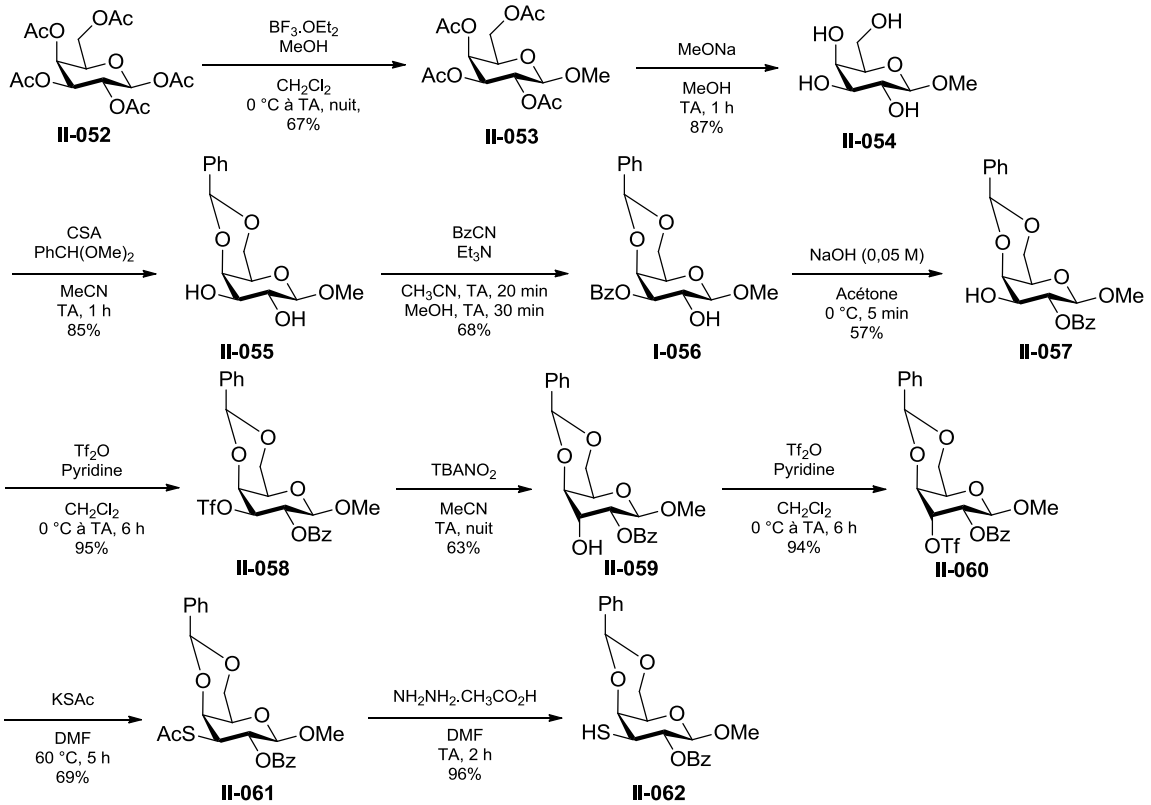


Schéma 150 : synthèse du dérivé du galactose portant le sulfhydryle en C3 **II-062** à partir de **II-052**.

Le galactose peracétylé **II-052** est, dans un premier temps, traité par le méthanol en milieu acide afin d'introduire un groupe méthoxy en position anomérique, puis saponifié par le méthanolate de sodium, conduisant à **II-054**.[339] Le produit est ensuite protégé en 4,6-*O*-benzylidène par l'acétal diméthylique du benzaldéhyde,[323] le groupement benzoate étant introduit en C3 par du cyanure de benzoyle (qui donne de meilleurs rendements que le chlorure de benzoyle, ce dernier conduisant à un mélange de **II-056** et **II-057**), puis transféré en C2.[340] Les conditions NaOH/acétone, bien que surprenantes, donnent un meilleur rendement qu'un traitement par NaH/THF, la

[337] Liakatos, A.; et al. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4365.
[338] Eisele, T.; et al. *Liebigs Ann.* **1997**, 865.
[339] Lin, Y. A.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16805.
[340] Dang, N.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 257.

précipitation de **II-057** préservant ce composé de l'hydrolyse. La configuration de l'alcool en C3 de **II-057** est inversée via le triflate **II-058** qui, traité par le nitrite de tétrabutylammonium, conduit à **II-059**. Les conditions décrites dans la littérature[341] ont pu être améliorées en utilisant Tf_2O (2 équiv.), pyridine (7,7 équiv.) à 0 °C et en laissant revenir le milieu à température ambiante en 6 h. Dans ces conditions, un rendement sur les deux étapes (formation du triflate et inversion de l'alcool) de 60% a pu être obtenu au lieu des 30% de la littérature. Enfin, après formation de **II-060** et traitement avec KSAc, le sulfhydryle en C3 a pu être déprotégé sous l'action de l'hydrazine,[342] conduisant à **II-062** avec un rendement global de 7% en dix étapes.

b. Portant le sulfhydryle en C4

Afin de déterminer l'influence de la gêne stérique sur la glycosylation, nous avons synthétisé **II-067**. A partir de **II-063**, la benzylation a été réalisée, suivie d'une ouverture régiosélective[343] du benzylidène en présence de triéthylsilane et de diiode, conduisant à **II-065**. Les conditions de Mitsunobu[344] n'ayant pas permis d'introduire le thioacétate en C4, probablement pour des raisons stériques, le triflate a été formé puis déplacé par le thioacétate de potassium conduisant à **II-066**. Après déprotection à l'hydrazine,[344] **II-067** a été obtenu avec un rendement global de 34% en quatre étapes (Schéma 151).

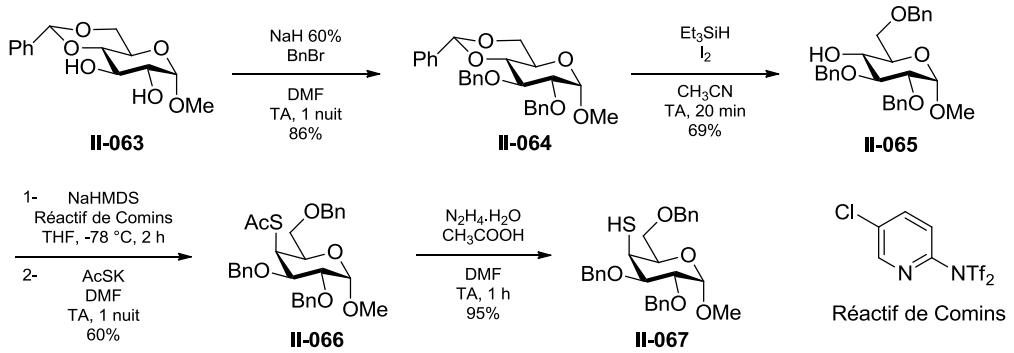


Schéma 151 : synthèse du dérivé du galactose portant le sulfhydryle en C4 **II-067**.

Le groupement 4,6-*O*-benzylidène présente l'avantage que, selon la nature du réducteur, la température, le solvant et l'acide, il peut conduire aux composés 4-*O*-benzylé ou 6-*O*-benzylé.[343] Afin d'obtenir ce dernier en limitant la formation de sous-produits et l'utilisation de réactifs coûteux, nous nous sommes tournés vers Et_3SiH/I_2 dans CH_3CN à 0 °C.[343] Récemment, la sélectivité obtenue selon le réducteur utilisé a été expliquée par une étude sur des composés deutérés par Hung,[345] nous amenant à envisager le mécanisme représenté Schéma 152.

[341] Busse, H.; et al. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 159.
[342] Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3119.
[343] Panchadhayee, R.; et al. *Synlett* **2010**, *8*, 1193.
[344] Crich, D.; et al. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 801.
[345] Lee, I. C.; et al. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7655.

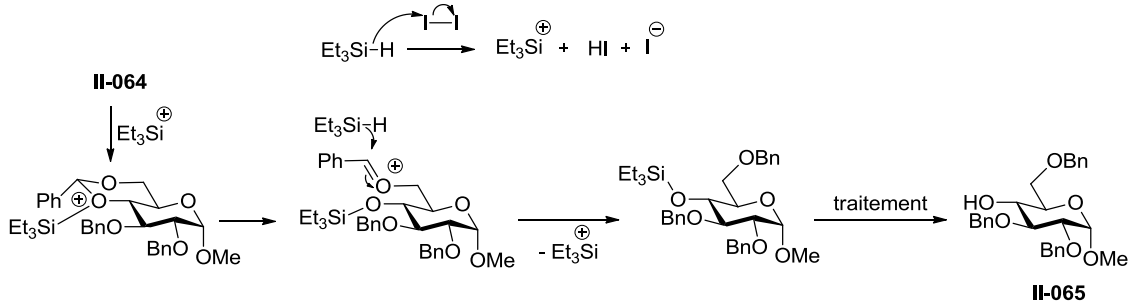


Schéma 152 : proposition de mécanisme pour la formation de **II-065** à partir de **II-064** basée sur l'étude RMN de Hung.

c. Portant le sulfhydryle en C6

La protection de l'alcool primaire de **II-068** avec le trityle[346] permet de benzyler les hydroxyles restants et de déprotéger sélectivement cet alcool primaire en condition acide,[347] conduisant à **II-070**. Le thioacétate est ensuite introduit par une réaction de Mitsunobu, puis, après déprotection à l'hydrazine, **II-072** est obtenu (Schéma 153).

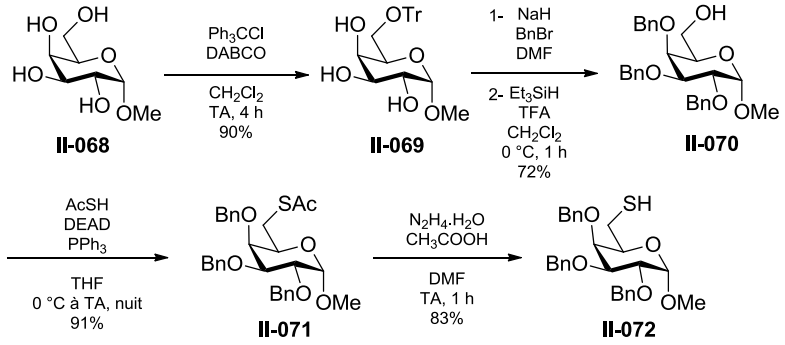


Schéma 153 : synthèse du dérivé galactose possédant le sulfhydryle en C6 **II-072** à partir de **II-068**.

2. Mise au point des conditions

Afin de déterminer les conditions optimales pour les *S*-glycosylations, nous avons utilisé le benzyl mercaptan comme accepteur modèle (bon nucléophile commercial), et le donneur phosphate α **II-024α**, ce dernier étant plus réactif que **II-024β**, comme montré chapitre 2 (Schéma 154).

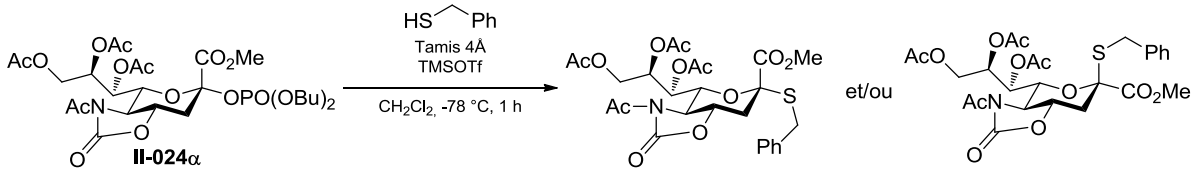


Schéma 154 : conditions de *S*-glycosylation électrophile de **II-024α**.

La stéréochimie du carbone anomérique a été déterminée, comme expliqué dans le chapitre précédent, à l'aide de la RMN ^{13}C en mode non découplé, par la valeur des constantes de couplage $^{3}J_{C1\text{-}H3ax.}$ (pour un composé α $^{3}J_{C1\text{-}H3ax}$ = 6-8 Hz, pour un composé β $^{3}J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2-4 Hz).

[346] Gadakh, B. K.; et al. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2430.
[347] Li, Z.-J.; et al. *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 1.

Les conditions ainsi que les résultats obtenus sont répertoriés dans le Tableau 17 :

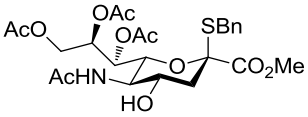
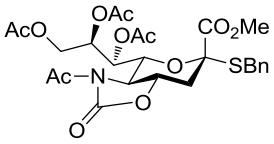
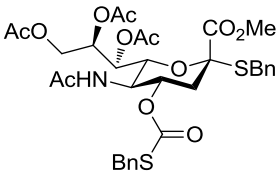
Entrée	BnSH (équiv.)	TMSOTf (équiv.)	Temps de réaction	Produits obtenus	Rdt	Stéréochimie
1	5 Introduit avec **II-024α**	1	1 h 15	 **II-073**	78%	β
2	5 Introduit avec TMSOTf	1	30 min	 **II-074**	23%	α
				 **II-075**	35%	α
				II-024α	37%	α
3	1	1	1 h 15	**II-074**	45%	α
				II-024α	40%	α
4	1	2	1 h 15	**II-074**	18%	α
				II-024α	43%	α
5	2	2	1 h 15	**II-074**	28%	α
				II-024α	46%	α
6	2	1	1 h 15	**II-074**	80%	α
				II-024α	4%	α

Tableau 17 : conditions testées et résultats obtenus lors de la mise au point.

Dans un premier temps, les conditions mises au point pour les *C*-glycosylations ont été essayées : le *S*-nucléophile (5 équiv.) est introduit en même temps que le donneur, conduisant à **II-073** de configuration β ($^3J_{C1\text{-}H3ax} \approx 0$ Hz), sans formation du glycal **II-020**. Avec cet excès de BnSH (5 équiv.), l'oxazolidinone a été ouverte (double attaque du nucléophile sur le carbonyle libérant dans un premier temps l'amide puis l'alcool) et on observe la formation du thioéther β. Afin de déterminer si cette réaction parasite nécessite la présence de TMSOTf, le donneur phosphate **II-024α** a été mis en réaction avec 5 équiv. de BnSH et seuls les produits de départ ont été observés. Nous avons alors décidé d'introduire BnSH (5 équiv.) juste avant d'ajouter TMSOTf et suivi la réaction par LCMS. Au bout de 15 min, deux produits sont observés et la réaction a été traitée au bout de 30 min, conduisant aux rendements reportés Tableau 17, entrée 2. En plus du produit de *S*-glycosylation **II-074** de configuration α ($^3J_{C1\text{-}H3ax} = 7{,}0$ Hz), on observe l'attaque du nucléophile sur le carbonyle de l'oxazolidinone, conduisant à **II-075** (α puisque $^3J_{C1\text{-}H3ax} = 7{,}0$ Hz), ainsi qu'au produit de départ **II-024α** mais pas au produit correspondant à l'attaque successive de deux équivalents du nucléophile sur le carbonyle de **II-073** (ou son anomère). L'ouverture de l'oxazolidinone nécessite donc la présence de TMSOTf et d'un excès de thiol ; par conséquent, il faut travailler avec une quantité plus faible d'accepteur.

Les produits **II-073** et **II-075** ont été identifiés par RMN ^{1}H et ^{13}C par comparaison avec **II-074**. Ces deux produits ayant perdu le carbonyle de l'oxazolidinone, les signaux des protons de NH (**II-073** et **II-075**) et de OH (**II-073**) sont observés, le proton en C4 est plus blindé pour **II-073** par rapport à

II-074, puisqu'il n'y a plus le groupement électroattracteur, et plus déblindé pour **II-075** ; ce dernier étant un thiolcarbonate, il a un carbonyle avec un déplacement chimique de 171,2 ppm (Figure 56).

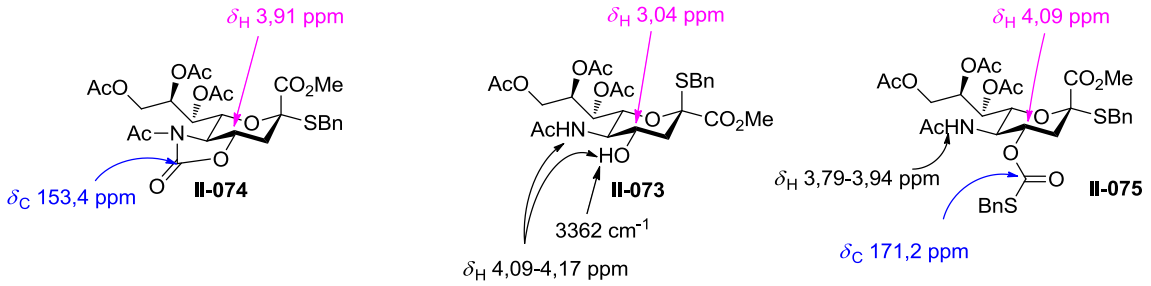


Figure 56 : caractéristiques RMN ^{1}H et ^{13}C pour **II-074**, **II-073** et **II-075**.

Nous avons ensuite fait varier les quantités d'accepteur et de promoteur, les meilleurs rendements étant obtenus avec deux équivalents d'accepteur et un de TMSOTf. Ces conditions conduisent à un très bon rendement, sans formation de **II-020** qui est obtenu lorsque l'attaque du nucléophile est plus lente que l'élimination ou lorsque le milieu réactionnel est neutralisé. Nous n'avons donc pas essayé un temps de réaction plus grand. Les donneurs étant des produits nécessitant plusieurs étapes de synthèse, la réaction n'a pas été réalisée en présence d'un excès de donneur (2 équiv. de donneur et 1 équiv. d'accepteur, par exemple).

II-073 serait obtenu après formation de **II-074** qui, en présence d'un excès de BnSH et d'une activation acide, subirait l'ouverture de l'oxazolidinone suivie d'une équilibration conduisant au produit β qui est le produit thermodynamique pour les dérivés d'acides sialiques.[348] En effet, lors de la synthèse du dérivé *S*-benzylé en C2, à partir de **II-049**, Sinaÿ[292] montre que le produit β est obtenu, accompagné de seulement 4% de produit α (Schéma 155), ce qui conforte l'idée que **II-073** est le produit thermodynamique.

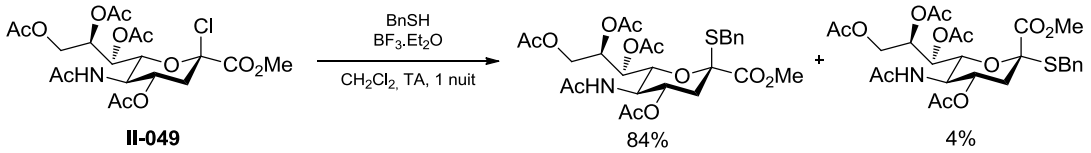


Schéma 155 : obtention du thioéther β **II-073** à partir de **II-049** dans des conditions favorisant une équilibration.

Cette équilibration a plus de chance de se produire une fois l'oxazolidinone ouverte puisqu'en l'absence de cette dernière, les groupements sont moins désarmants. L'ion oxocarbénium **II-076**, dans sa conformation demi-chaise $^{4}H_{5}$, peut être attaqué sur chacune des deux faces de façon équiprobable. L'attaque du nucléophile sur la face α conduit au produit α en conformation bateau twisté $^{4}S_{2}$ **II-077** tandis que l'attaque sur la face β, conduit à une chaise $^{2}C_{5}$ **II-078** (Schéma 156).

348 (a) Yu, R. K.; et al. *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 1306 ; (b) Kuhn, R.; et al. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 611.

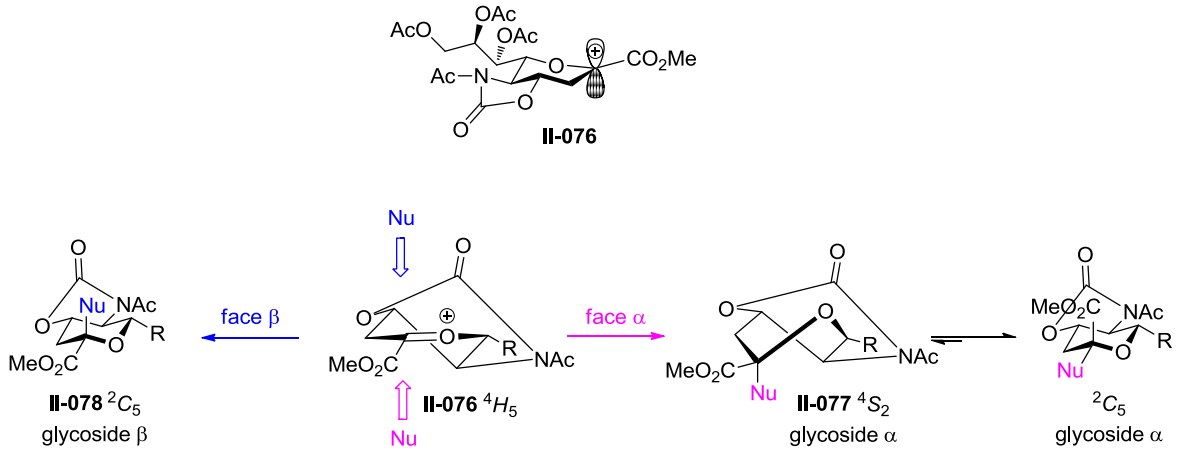


Schéma 156 : produits obtenus lors de l'attaque nucléophile sur l'oxocarbénium **II-076**.

Pour montrer l'influence des groupements protecteurs sur la formation de l'oxocarbénium, Crich[349] a mis en évidence, à travers une étude par spectrométrie de masse sur des phosphates β, que la formation de l'ion oxocarbénium nécessitait une tension de cône plus importante en présence de l'oxazolidinone *N*-acétylée qu'en son absence, montrant que, sur le produit avec OAc en C4, le groupement partant est plus nucléofuge et par conséquent, que ce produit sera plus enclin à une épimérisation conduisant au produit thermodynamique (Schéma 157).

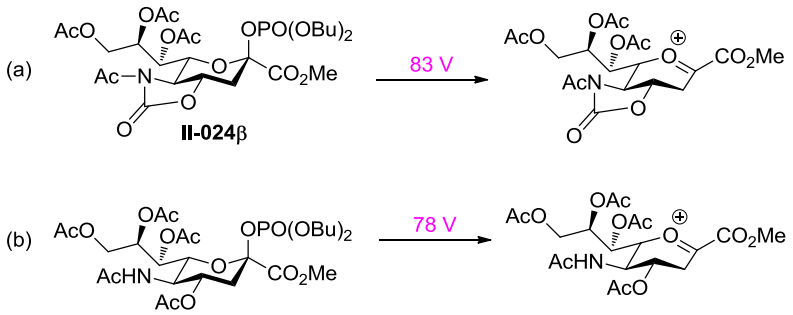


Schéma 157 : tensions de cône en spectrométrie de masse nécessaires à la formation de l'ion oxocarbénium en présence de l'oxazolidione (a) et en son absence (b).

L'oxazolidinone *N*-acétylée présente un effet électroattracteur important qui retarde la formation de l'oxocarbénium, effet dû à la présence d'un moment dipolaire (du carbonyle de l'oxazolidinone) orienté dans le plan du tétrahydropyrylium, légèrement affaibli par celui de l'acétyle qui est antipériplanaire (Figure 57, (a)). En contrepartie, les axes du moment dipolaire d'un ester en C4 et de celui d'un amide en C5 sont orthogonaux à ceux des liaisons C4-O4 et C5-N5 et, par conséquent, ne favorisent pas l'effet électroattracteur (Figure 57, (b)).

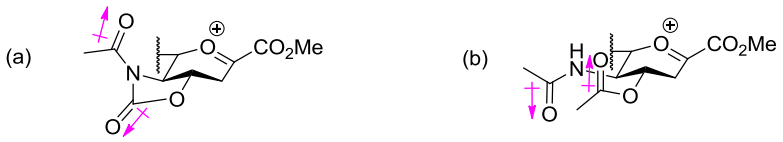


Figure 57 : moments dipolaires des groupements protecteurs sur l'oxocarbénium portant l'oxazolidinone *N*-acétylée (a) et l'oxocarbénium peracétylé (b).

[349] Kancharla, P. K.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11105.

B. S-Glycosylations et déprotections

1. Résultats obtenus

Après avoir montré que les *C*-glycosylations, à partir des donneurs **II-024α** et **β**, conduisaient aux α-*C*-sialosides, nous avons appliqué les conditions établies précédemment (1,2 équiv. de TMSOTf à -78 °C) aux mêmes donneurs en présence de différents thiols commerciaux et de ceux synthétisés comme décrit au début de ce chapitre.

Donneur II-024		Accepteur (équiv.)	Produit	CH_2Cl_2 Rdt isolé	CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1) Rdt isolé	Hydrolyse (Rdt isolé)
1	α	(2)	**II-074**	80% (83% corr.)[a] + 4% **II-024α**	/	/
2	α	(2)	**II-079**	73%	/	/
3	α	(2)	**II-080**	89%	/	/
4	α	**II-072** (5)	**II-081**	54% (68% corr.)[a] + 21% **II-024α**	/	/
5	α	**II-072** (1,2)	**II-081**	56% (70% corr.)[a] + 20% **II-024α**	75% (94% corr.)[a] 20% **II-024α**	**II-084** (98%)
6	β			54% (70% corr.)[a] + 23% **II-024β**	55% (98% corr.)[a] 44% **II-024β**	
7	α	**II-067** (1,2)	**II-082**	67% (92% corr.)[a] 27% **II-024α**	62% (66% corr.)[a] 6% **II-024α**	**II-085** (79%)
8	β			60% (95% corr.)[a] 37% **II-024β**	53% (67% corr.)[a] 21% **II-024β**	
9	α	**II-062** (1,2)	**II-083**	50% (74% corr.)[a] + 32% **II-024α**	86%	**II-086** (77%)[b]
10	β			39% (85% corr.)[a] 54% **II-024β**	50% (91% corr.)[a] 45% **II-024β**	

a. Calculé sur la base du produit de départ n'ayant pas réagi.
b. Après traitement par une résine acide.

Tableau 18 : résultats obtenus dans le cas des *S*-glycosylations de **II-024α** et **II-024β** en présence de 1,2 équiv. de TMSOTf à -78 °C.

Les thiols commerciaux ont été choisis afin d'avoir des réactivités variées (primaire, aromatique, tertiaire). D'excellents rendements ayant été obtenus, cette méthode a été appliquée aux thiols dérivés de carcobydrates. Dans le cas où **II-072** est utilisé comme accepteur, que l'on travaille avec 1,2 ou avec 5 équivalents de thiol (ces thiosaccharides étant plus encombrés que BnSH, il y a moins de risque d'ouverture de l'oxazolidinone), les rendements sont similaires (Tableau 18, entrées 4 et 5). Comme les composés **II-062**, **II-067** et **II-072** nécessitent plusieurs étapes de synthèse, nous avons décidé d'utiliser 1,2 équivalent.

Avec **II-024α** et **II-024β**, les α-*S*-sialosides sont les seuls produits obtenus (d'après la constante de couplage $^3J_{C1\text{-}H3ax}$), la formation de la liaison C-S entraînant un déplacement chimique de C2 vers 81,7 ppm à 87, 2 ppm au lieu de 98,2 ppm et 98,8 ppm dans le cas des donneurs (C-OPO(OBu)$_2$)), ces produits sont facilement identifiables (Tableau 18).

La déprotection des groupements hydroxyle et l'ouverture de l'oxazolidinone pour les produits **II-082** et **II-081** ont pu être réalisées dans les conditions de Zemplén,[301] comme pour les *C*-glycosylations. Pour **II-083**, la déprotection a été réalisée en présence de NaOH (1,9 M) en une nuit, entraînant la saponification de tous les esters, les conditions de Zemplén conduisant à un produit partiellement débenzoylé. Le traitement de la réaction à l'aide d'une résine acide a entraîné l'hydrolyse du benzylidène, permettant d'obtenir **II-086**.

2. *Interprétation des résultats*

Une sélectivité α totale a pu être obtenue avec d'excellents rendements corrigés, aussi bien avec des thiols primaires, aromatiques, tertiaires ou dérivés de carcobydrates, quel que soit le solvant utilisé (CH_2Cl_2 ou CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1)) ou la configuration du donneur. L'oxazolidinone favorise aussi, comme dans le cas des *C*-glycosylations, cette stéréochimie. Ces résultats peuvent être comparés à la série mannose portant un 4,6-*O*-benzylidène, où les β-*S*-glycosides ont été obtenus sélectivement.[344] Les rendements obtenus dans le cas du galactose portant le sulfhydryle en C4 **II-067** montrent que l'encombrement de ce sucre ne perturbe pas la *S*-glycosylation.

Dans le cas des *S*-glycosylations, la formation du glycal **II-020** n'a jamais été observée. Le thiol étant plus nucléophile que les allylmétaux et les éthers d'énol silylés, on peut supposer que l'attaque nucléophile s'effectue plus rapidement que l'élimination. De plus, la présence de l'oxazolidinone limite la formation de ce sous-produit, comme vu dans le cas des *C*-glycosylations.

Concernant le mécanisme possible de cette transformation, on peut faire des analogies avec ce qui a été observé dans la littérature. Comme dans le cas des *C*-glycosylations, on peut supposer que le triflate axial est formé transitoirement. Lors de l'étude de sélectivité obtenue par réaction d'un donneur 2-désoxyglycosyle, en l'absence de contre-ion participant, avec des alcools dont la nucléophile varie, Woerpel[350] montre que moins l'alcool est nucléophile, plus la sélectivité est importante pour les *O*-glycosylations, en envisageant un mécanisme dissociatif. Lorsqu'il augmente la nucléophilie de l'alcool, la limite de diffusion est atteinte rapidement, entraînant une baisse de sélectivité. Les thiols étant de bons nucléophiles et une sélectivité totale α étant observée, un mécanisme associatif de type S_N2 semble être le plus probable (Schéma 158, (a)).

[350] Beaver, M. G.; et al. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1107.

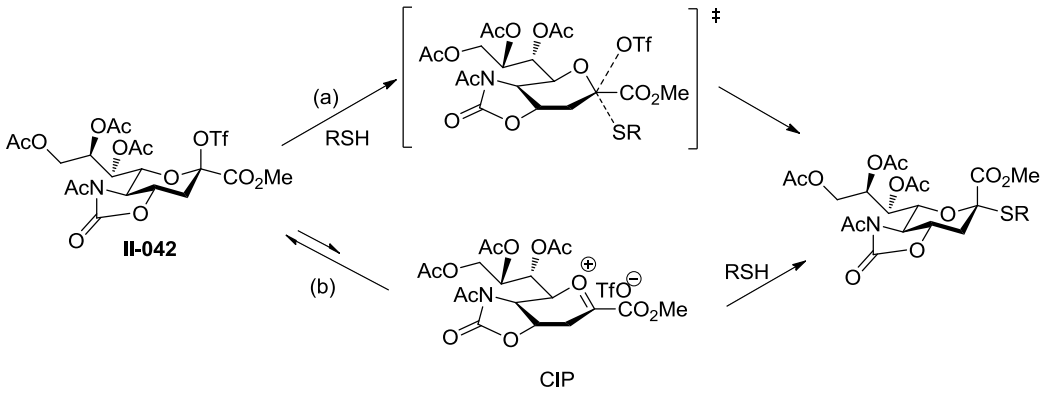


Schéma 158 : propositions de mécanisme associatif (a) ou dissociatif (b) pour les *S*-glycosylations.

3. *Conclusion sur les S-glycosylations*

Une nouvelle méthode de synthèse des *S*-sialosides a été développée, permettant d'obtenir sélectivement le produit α avec de très bons rendements, indépendamment de la stéréochimie du donneur, à partir de thiols primaires, secondaires, tertiaires ou dérivés de carcobydrates, sans formation du glycal **II-020**. De plus, l'encombrement stérique au niveau du thiol ne semble pas modifier beaucoup la vitesse de réaction.

De par leur plus grande stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse enzymatique, par comparaison avec les *O*-sialosides, et leur rôle d'inhibiteurs de sialidases, les α-*S*-sialosides sont des composés intéressants pour de potentielles applications biologiques et cette technique pourra être utilisée pour la synthèse de glycomimétiques.

Les acides sialiques jouant un rôle biologique important, de nombreux travaux ont été réalisés sur les *O*-sialosides, mais leur hydrolyse aisée limite leur utilisation comme principe actif. Il a été montré dans la littérature que les *C*- et *S*-sialosides, en plus d'être d'excellents mimes des *O*-sialosides, présentent une bonne résistance à l'hydrolyse enzymatique. Dans les composés naturels, les liaisons glycosidiques sont α, or le produit thermodynamique est le β ; il a donc fallu développer des stratégies de synthèses permettant d'obtenir des composés possédant cette stéréochimie. Les études réalisées par le passé sur la synthèse d'α-*O*-sialosides nous ont permis de cibler les donneurs les plus à même d'obtenir cette sélectivité. En effet, la présence de la 5-*N*,4-*O*-oxazolidinone et d'un bon groupement partant tel que le phosphate sont des atouts majeurs.

Concernant les *C*-glycosylations, les méthodes connues ne permettent pas d'obtenir d'excellentes sélectivités ou sont spécifiques aux énolates ou équivalents. Dans le cas des *S*-glycosylations, une sélectivité totale est décrite mais des limites concernant les groupements protecteurs et la pureté diastéréomérique du donneur, ainsi que le risque de formation du glycal **II-020**, nécessite le développement de nouvelles techniques de synthèse. Nous avons déterminé des conditions communes (excepté concernant les quantités d'accepteur) entre les *C*- et les *S*-glycosylations, permettant d'étendre les *C*-glycosylations aux allylmétaux et aux éthers d'énol silylés, et d'obtenir d'excellentes sélectivités avec de très bons rendements et peu de formation du glycal **II-020**, en partie grâce à la présence de l'oxazolidinone.[351] Pour les *S*-glycosylations l'utilisation de thiols primaires, aromatiques, tertiaires et dérivés de sucres, s'est révélée très efficace. Une sélectivité totale α est obtenue dans ce dernier cas, sans formation de **II-020**, et cette réaction est indépendante de l'encombrement stérique du thiol.[352] Dans les deux cas, les déprotections (des hydroxyles et ouverture de l'oxazolidinone) ont pu être réalisées dans des conditions douces (MeOH/MeONa), à température ambiante (Schéma 159).

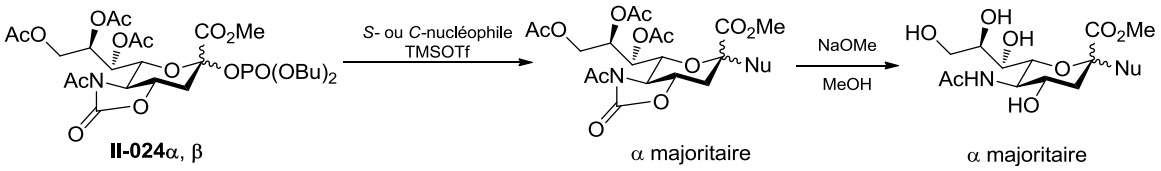


Schéma 159 : stratégie de synthèse des *C*- et *S*-sialosides.

Un parallèle a été établi entre le comportement en série mannose portant un 4,6-*O*-benzylidène et les dérivés d'acides sialiques portant l'oxazolidinone, montrant que cette dernière favorise la formation du produit α. En effet, ce cycle fusionné en *trans* avec le pyranose limite les changements conformationnels et l'existence d'un dipôle dans le plan du pyranose déstabilise la formation de tout ion oxocarbénium, favorisant un intermédiaire triflate covalent. Pour les *C*-glycosylations, un mécanisme dissociatif est envisagé, justifiant, par l'équilibre existant entre le triflate covalent, la CIP et la SSIP, l'obtention, dans certains cas, d'une faible quantité de produit β (Schéma 160). Les *S*-glycosylations suivraient plutôt un mécanisme associatif de par la forte nucléophilie des thiols (Schéma 160).

[351] Noel, A.; et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1342.
[352] Noel, A.; et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4138.

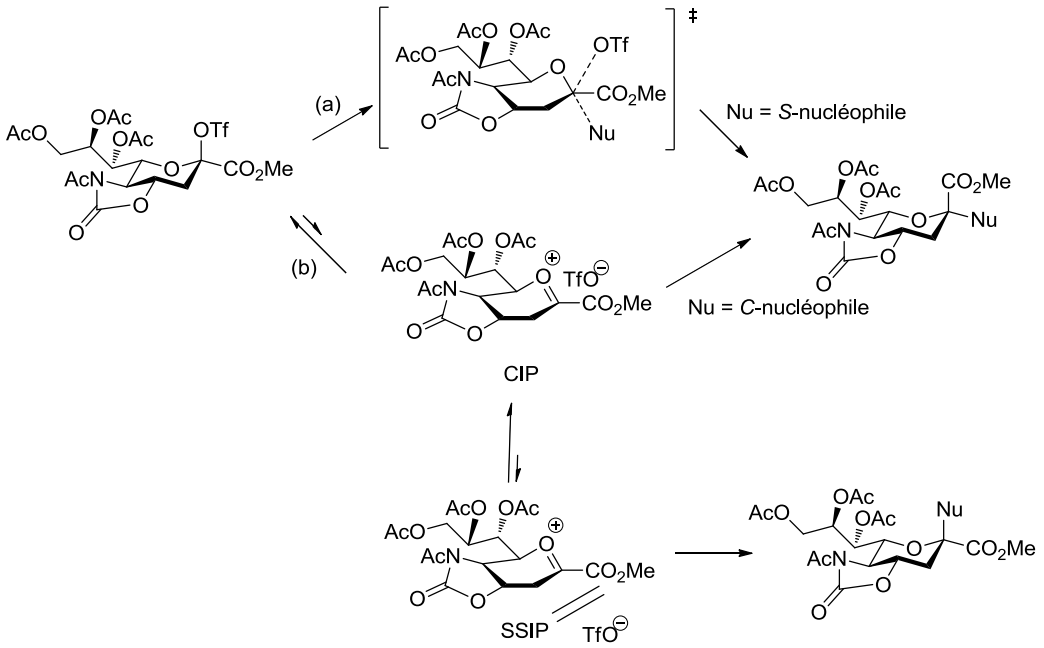


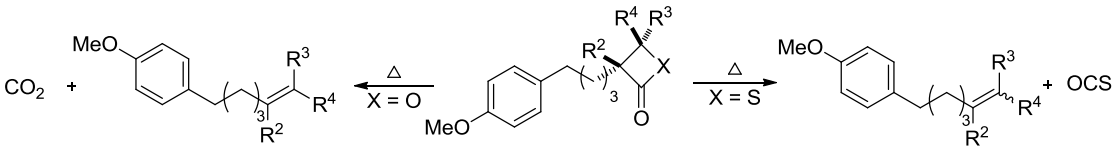
Schéma 160 : proposition de mécanismes pour les *C*- et *S*-glycosylations.

Ces méthodes sélectives de synthèse de *C*- et *S*-sialosides, de par la capacité de ces molécules à jouer le rôle d'inhibiteurs d'enzymes sialidases, à se lier à de nombreuses protéines et en raison de leur résistance à l'hydrolyse enzymatique, en font une stratégie intéressante pour la synthèse de glycomimétique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les β-lactones étant présentes dans de nombreux composés naturels et ayant été intensivement étudiées, nous nous sommes intéressés à déterminer dans quelle mesure, une analogie avec les β-thiolactones pouvait être établie.

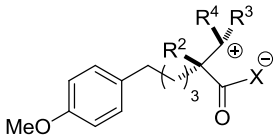
Ces deux familles de composés conduisent à la formation d'alcènes par extrusion thermique de CO_2 ou COS avec une cinétique du premier ordre. La vitesse de cette réaction dépend de la substitution des β-(thio)lactones et/ou de la polarité du solvant, en accord avec un mécanisme de type zwitterionique. Dans le cas des β-lactones, nous avons pu vérifier la rétention de configuration lors de cette réaction. Cette stéréochimie est aussi envisagée dans le cas des β-thiolactones mais n'a pas pu être montrée avec les composés conduisant aux oléfines dans les conditions étudiées.



v = k[β-(thio)lactone]

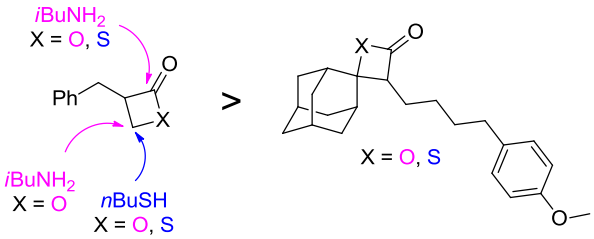
v (R^2, R^3, R^4 = alkyle) > v (R^2, R^3 = H, R^4 = alkyle)

v (β-lactone) > v (β-thiolactone)



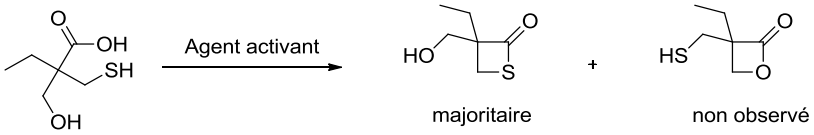
Intermédiaire proposé

Un nucléophile mou réagit en C4 (même s'il est idéalement placé pour attaquer en C2) alors qu'un nucléophile dur réagit sélectivement en C2 pour une β-thiolactone et en C2 et C4, dans les mêmes proportions, pour une β-lactone. La réaction est d'autant plus lente que l'hétérocycle est plus encombré.



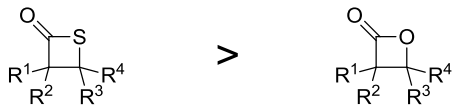
v (β-thiolactone) > v (β-lactone)

L'étude cinétique, de réactions compétitives intramoléculaires de la formation de ces composés *via* l'activation sélective de l'acide α-hydroxyméthyl, α-mercaptométhyl-butanoïque, montre que la β-thiolactone est formée plus rapidement que la β-lactone. Nous avons aussi mis en évidence la forte tendance de ces composés à polymériser en conditions acide et/ou basique.

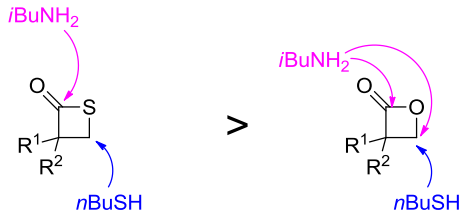


Ce manuscrit, à travers des études comparatives des deux familles de composés, présente les β-thiolactones comme des analogues prometteurs des β-lactones par leur plus grande stabilité

thermique et leur plus grande réactivité vis-à-vis des nucléophiles avec, en plus, une meilleure régiosélectivité d'ouverture. Il reste donc à synthétiser des analogues de produits naturels possédant une oxétan-2-one en la remplaçant par une thiétan-2-one. Il conviendrait de tester biologiquement ces nouvelles molécules supposées être de bons inhibiteurs de protéase de cystéines, vis-à-vis des caspases.

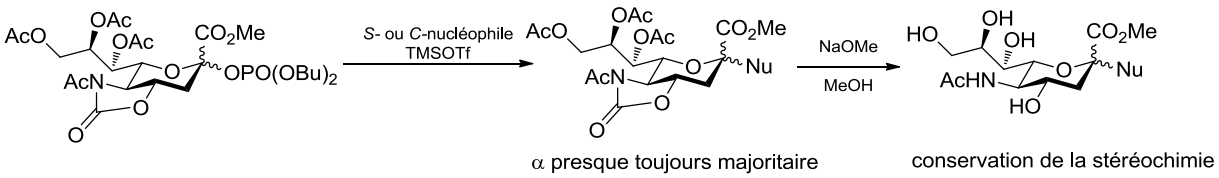


Stablilité thermique



Réactivité vis-à-vis des nucléophiles

La deuxième partie de ce manuscrit décrit la mise au point de conditions de *C*- et *S*-glycosylations électrophiles α-sélectives avec de très bons rendements, en se basant sur les études réalisées sur les *O*-glycosylations pour déterminer le choix des groupements protecteurs et du groupe partant afin de limiter les contraintes imposées par la présence d'un groupement électroattracteur en C2 et de deux hydrogènes en C3. Les *C*- et *S*-sialosides, ainsi formés, peuvent être déprotégés en conditions douces.



Dans le cas des *C*-glycosylations, cette méthode de synthèse a permis d'étendre les *C*-nucléophiles aux allylmétaux et aux éthers d'énol silylés, les *S*-nucléophiles correspondant à des thiols primaires, aromatiques et tertiaires ou encore dérivés de carbohydrates.

Ces études ont révélé l'importance de l'oxazolidinone pour limiter la formation du glycal et obtenir une excellente sélectivité. Par ailleurs, l'acétonitrile n'exerce pas l'effet attendu, par comparaison avec les glycosylations classiques, sur la sélectivité de la réaction. Des hypothèses quant au mécanisme laissent envisager une réactivité différente selon la nucléophilie des espèces présentes ; les *S*-sialosides seraient obtenus par un mécanisme associatif alors que pour les *C*-sialosides, il serait dissociatif, mettant en jeu une paire d'ions de contact.

Plus résistants à l'hydrolyse enzymatique, les *C*- et *S*-sialosides sont de bons mimes des *O*-sialosides. Ces méthodologies peuvent donc trouver des applications dans la synthèse de glycomimétiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Partie expérimentale

Les *réactions* sensibles à l'air et/ou à l'eau ont été réalisées sous argon et suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant les plaques de silice 60 F254 (SDS) de 0,25 mm d'épaisseur. Les produits ont été visualisés sous lumière UV (254 et 366 nm) ou révélés à l'aide de différents réactifs tels que l'acide phosphomolybdique, le permanganate de potassium, la vaniline ou encore la ninhydrine.

Les *solvants* de réactions utilisés étaient soit anhydres à plus de 99% sous septum et azote, soit purifiés par distillation. Le THF a été distillé sur sodium en présence de benzophénone sous argon, CH_2Cl_2 a été distillé sur P_2O_5. La triéthylamine et la diisopropylamine ont été distillées sur hydrure de calcium. Les autres solvents commerciaux, de qualité «purex» ou «HPLC», ont été utilisés tels quels.

Les *réactifs*, achetés chez Sigma-Aldrich, VWR, Fisher, TCI et Carbosynth, ont été utilisés sans purification préalable.

Les *purifications* ont été réalisées dans des conditions de «flash-chromatographie», sur un gel de silice (colonnes prépaquée Redi Sep, 35-70 µm) sous pression moyenne de 20 psi à l'aide d'un CombiFlash Companion.

Les *spectres RMN* ont été réalisés à l'aide de spectromètres Avance Bruker 300 MHz et 500 MHz et à l'aide du programme d'acquisition Topspin 2.1. Pour chaque composé, le solvant et le champ sont précisés. Les données ont été traitées avec le logiciel *nmr*Notebook. Des expériences à une dimension (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P) comme à deux dimensions ont pu être réalisées (corrélation homonucléaire ^{1}H-^{1}H COSY et hétéronucléaire ^{1}H-^{13}C HMQC et HMBC).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm (partie par million) relativement au solvant utilisé comme référence interne :

- chloroforme-*d* : 7,26 ppm pour la RMN ^{1}H ; 77,16 ppm pour la RMN ^{13}C.
- méthanol-d_4 : 3,31 ppm pour la RMN ^{1}H ; 49,00 ppm pour la RMN ^{13}C.
- benzène-d_6 : 7,16 ppm pour la RMN ^{1}H ; 128,06 ppm pour la RMN ^{13}C.

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz). La multiplicité des signaux est désignée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), br s (singulet élargi).

Les *spectres de masse* ont été realisés avec une UPLC Acquity Waters, équipée d'un détecteur PDA Acquity Waters sur une plage de longueur d'onde allant de 210 à 410 nm. La séparation est réalisée sur colonne C_{18} BEH avec un débit de 0,6 mL/min et un gradient en eau/acétonitrile allant de 95:5 à 0:100 en 5 min. L'UPLC est couplée à un spectromètre de masse Waters LCT Premier XE, équipé d'une ionisation ESI ou APCI en mode positif ou négatif sur une gamme de masse de 80 à 1500 *m/z*.

Les *spectres d'absorption infrarouge* ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier Perkin-Elmer Spectrum 100 équipé de l'accessoire ATR Diamant qui permet d'utiliser tout type de produit solide ou liquide sans dilution. Les nombres d'onde des bandes d'absorption sont exprimés en cm^{-1}.

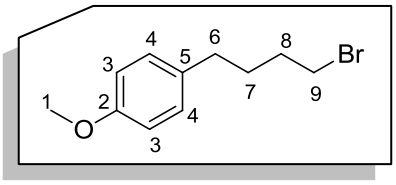
Les *pouvoirs rotatoires* ont été mesurés, à température ambiante, à l'aide du polarimètre Jasco P-1010, dans des cellules de 1 mL. La concentration (*c*) et le solvant sont précisés pour chaque mesure.

Les *points de fusion* ont été pris sur un appareil à point de fusion digital Büch B-540 au moyen de tubes capillaires.

La *nomenclature* est cohérente avec les règles IUPAC pour la majorité des composés décrits. La *numérotation* est, quant à elle, arbitraire et n'a pas de rapport avec la nomenclature officielle.

I-029

1-(4-Bromobutyl)-4-methoxybenzene[132a]



$C_{11}H_{15}BrO$

242.14 g.mol^{-1}

To a solution of 4-(4-methoxyphenyl)butan-1-ol (0.29 mL, 1.66 mmol) in CH_2Cl_2 (10.4 mL), at 0 °C, was added CBr_4 (717.6 mg, 2.16 mmol) and PPh_3 (742.1 mg, 2.83 mmol) in portions. After 15 min at this temperature, the reaction mixture was diluted with hexane and filtered through a Celite® pad, concentrated and purified on a silica gel cartridge (98:2 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a colorless oil (400 mg, 100%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2934, 1611, 1512.

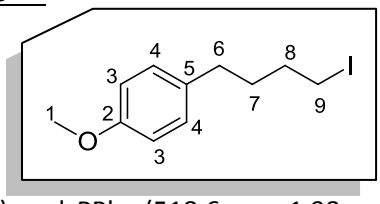
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_4), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_3), 3.80 (s, 3 H, H_1), 3.42 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, H_9), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H_6), 1.87 (quint., J = 7.0 Hz, 2 H, H_8), 1.76 (quint., J = 7.0 Hz, 2 H, H_7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.8 (C_2), 133.9 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.8 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 34.1 (C_6), 33.7 (C_9), 32.2 (C_7), 30.1 (C_8).

MS ES$^{+/-}$: No answer

I-030

1-(4-Iodobutyl)-4-methoxybenzene[132b]



$C_{11}H_{15}IO$

290.14 g.mol^{-1}

Imidazole (280.4 mg, 4.12 mmol) and PPh_3 (518.6 mg, 1.98 mmol) were added to a solution of 4-(4-methoxyphenyl)butan-1-ol (0.19 mL, 1.09 mmol) in dry CH_2Cl_2 (27 mL). A solution of iodine (487.9 mg, 1.92 mmol) in dry CH_2Cl_2 (4.8 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. The mixture was extracted with HCl/AcOEt and washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. Purification on a silica gel cartridge (98:2 Heptane/AcOEt) gave the desired product as a colorless oil (316.1 mg, 100%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2931, 1611, 1510.

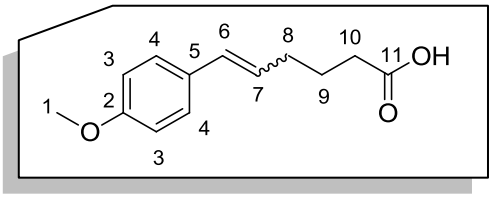
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 3.80 (s, 3 H, H_1), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, H_9), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H_6), 1.86 (quint., J = 7 Hz, 2 H, H_8), 1.72 (quint., J = 7 Hz, 2 H, H_7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.8 (C_2), 133.8 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 55.2 (C_1), 33.8 (C_6), 32.9 (C_7), 32.4 (C_8), 6.8 (C_9).

MS ES$^{+/-}$: No answer

I-035

6-(4-Methoxyphenyl)hex-5-enoic acid[135]



$C_{13}H_{16}O_3$

220.26 g.mol^{-1}

To a solution of 97% (3-carboxy)triphenylphosphonium bromide (10.6 g, 23.9 mmol) in 1:1 DMSO/THF (96 mL) was added 4-methoxybenzaldehyde (2.9 mL, 23.8 mmol). Then NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.91 g, 47.8 mmol) was added in one portion at 0 °C. The resulting suspension was stirred at this temperature for 30 min, allowed to slowly warm up to room temperature and stirred at this temperature for 7 h. At 0 °C, ice and water were added followed by 1 M HCl. The product was extracted with ether and dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under vacuum. The desired product was obtained after chromatography on a silica gel cartridge (60:40 Heptane/AcOEt) as a yellow solid and as a 60:40 mixture of isomers *E/Z* (5.05 g, 96%, mp: 40.5-41.8 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3100, 1605.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.2 H, H_{4E}), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.8 H, H_{4Z}), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.8 H, H_{3Z}), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.2 H, H_{3E}), 6.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.4 H, H_{6Z}), 6.38 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.6 H, H_{6E}), 6.06 (dt, *J* = 15.6, 7.3 Hz, 0.6 H, H_{7E}), 5.56 (dt, *J* = 11.7, 7.3 Hz, 0.4 H, H_{7E}), 3.83 (s, 1.2 H, H_{1Z}), 3.82 (s, 1.8 H, H_{1E}), 2.36-2.46 (m, 2.8 H, H_{10}, H_{8Z}), 2.28 (q, *J* = 7.3 Hz, 1.2 H, H_{8E}), 1.78-1.88 (m, 2 H, H_9).

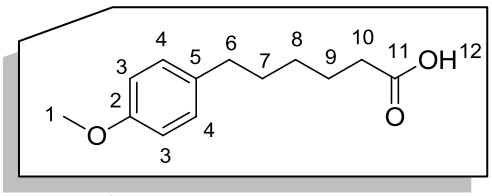
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179.9 (0.6 C, C_{11E}), 179.7 (0.4 C, C_{11Z}), 158.7 (0.6 C, C_{2E}), 158.3 (0.4 C, C_{2Z}), 130.34 (0.8 C, C_{4Z}), 130.28 (1.2 C, C_{4E}), 130.1 (0.6 C, C_{5E}), 129.9 (0.4 C, C_{5Z}), 129.8 (0.6 C, C_{6E}), 129.3 (0.4 C, C_{6Z}), 127.13 (0.6 C, C_{7E}), 127.10 (0.4 C, C_{7Z}), 113.9 (1.2 C, C_{3E}), 113.6 (0.8 C, C_{3Z}), 55.24 (0.6 C_{1E}), 55.21 (0.4 C_{1z}), 33.5 (0.4 C, C_{10Z}), 33.3 (0.6 C, C_{10E}), 32.2 (0.6 C, C_{8E}), 27.8 (0.4 C, C_{8Z}), 24.8 (0.4 C, C_{9Z}), 24.3 (0.6 C, C_{9E}).

MS ES$^-$: *m/z* 219.1 (100, [M-H]$^-$).

HRMS: calculated for $C_{13}H_{15}O_3$ (M-H) 219.1021, found 219.1014.

I-036

6-(4-Methoxyphenyl)hexanoic acid[135]



$C_{13}H_{18}O_3$

222.28 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-035** (*E/Z* 65:35) (3.74 g, 17.0 mmol) in THF (85 mL) was added 10% palladium on carbon (1.8 g). The mixture was stirred under hydrogen atmosphere until the reactant was completely consumed. The mixture was then filtered through a pad of Celite® and the solvent was removed under vacuum. The desired compound was obtained as a white solid (mp: 41.5-42.1 °C, 3.66 g, 97%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3100.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.74 (brs, 1 H, H_{12}), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H_4), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H_3), 3.81 (s, 3 H, H_1), 2.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H_6), 2.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H_{10}), 1.69 (quint., *J* = 8.0 Hz, 2 H, H_7), 1.63 (quint., *J* = 8.0 Hz, 2 H, H_9), 1.40 (quint., *J* = 7.1 Hz, 2 H, H_8).

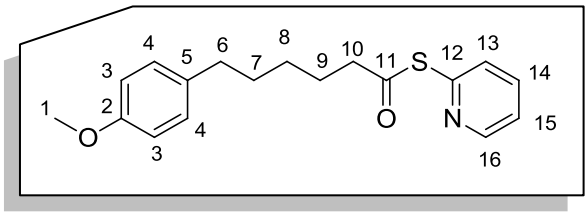
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179.1 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 34.8 (C_6), 33.8 (C_{10}), 31.3 (C_7), 28.6 (C_8), 24.5 (C_9).

MS ES$^-$: *m/z* 221.1 (100, $[M-H]^-$), 443.2 (40, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{13}H_{17}O_3$ (M-H) 221.1178, found 221.1175.

I-037

S-Pyridin-2-yl 6-(4-methoxyphenyl)hexanethioate



$C_{18}H_{21}NO_2S$

315.43 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **I-036** (3.6 g, 16.2 mmol) in CH_2Cl_2 (81 mL) were added oxalyl chloride (2.12 mL, 24.3 mmol) and a catalytic amount of anhydrous DMF at room temperature and the reaction mixture was stirred for 30 min. The solvent was evaporated under reduced pressure. To the oil residue was added a solution of 2-mercaptopyridine (2.16 g, 19.4 mmol) in CH_2Cl_2 (81 mL) followed by Et_3N (4.52 mL, 32.4 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then quenched with 1 M HCl and neutralized by washing with saturated $NaHCO_3$. The organic layer were combined and evaporated. After purification by flash chromatography on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a yellow oil (3.7 g, 73%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1704.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H, H_{16}), 7.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H_{14}), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H_{13}), 7.26-7.34 (m, 1 H, H_{15}), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H_4), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H_3), 3.81 (s, 3 H, H_1), 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H_6), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H_{10}), 1.78 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2 H, H_7), 1.64 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2 H, H_9), 1.42 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2 H, H_8).

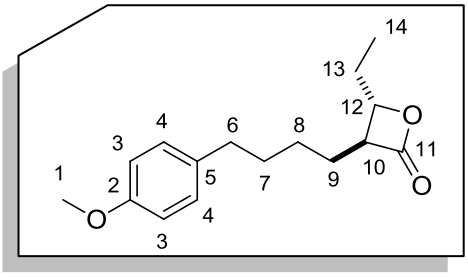
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.5 (C_{11}), 157.7 (C_2), 151.7 (C_{12}), 150.4 (C_{16}), 137.1 (C_{14}), 134.5 (C_5), 130.1 (C_{15}), 129.2 (2 C, C_4), 123.4 (C_{13}), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 44.2 (C_{10}), 34.7 (C_6), 31.3 (C_7), 28.5 (C_8), 25.3 (C_9).

MS ES$^+$: *m/z* 316.1 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{22}NO_5S$ (M+H) 316.1371, found 316.1375.

I-038

trans-*4-Ethyl-3-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)oxetan-2-one*



$C_{16}H_{22}O_3$

262.34 g.mol^{-1}

To a stirred solution of 1 M LiHMDS in hexane (3.7 mL, 3.7 mmol) at -78 °C was added dropwise compound **I-037** (500 mg, 1.6 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C and TESCl (0.54 mL, 3.2 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then quenched with a pH 7 buffer. The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 and evaporated.

Propanal (0.1 mL, 1.39 mmol) and a solution of crude *S*-pyridin-2-yl 6-(4-methoxyphenyl)hexanethioate triethylsilyl enol ether (680 mg, 1.58 mmol) in CH_2Cl_2 (7.2 mL) were added dropwise to a suspension of $ZnCl_2$ (393 mg, 2.88 mmol, freshly fused under vacuum) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. A PBS buffer (pH 7) was added to the reaction mixture which was stirred for 25 min. The product was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated. After purification on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (155.3 mg, 37%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1814.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H_3), 4.10-4.18 (m, 1 H, H_{12}), 3.78 (s, 3 H, H_1), 3.11-3.20 (m, 1 H, H_{10}), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2 H, H_6), 1.78-1.95 (m, 2 H, H_9), 1.69-1.78 (m, 2 H, H_7), 1.53-1.69 (m, 2 H, H_{13}), 1.32-1.53 (m, 2 H, H_8), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, H_{14}).

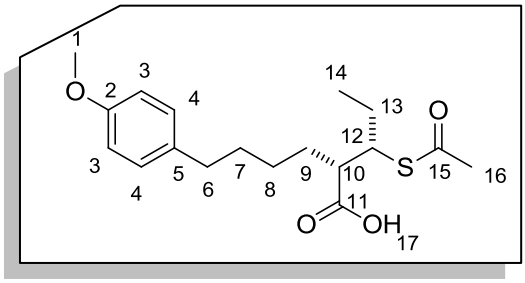
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.5 (C_{11}), 157.8 (C_2), 134.1 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.8 (2 C, C_3), 79.1 (C_{12}), 55.6 (C_{10}), 55.3 (C_1), 34.6 (C_6), 31.3 (C_7), 27.8 (C_9), 27.5 (C_{13}), 26.5 (C_8), 9.1 (C_{14}).

MS ES$^+$: *m/z* 547.3 (10, $[2M+Na]^+$), 285.1 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{16}H_{22}NaO_3$ (M+Na) 285.1467, found 285.1473.

I-039

(S)-2-((S*)-(1-(Acetylthio)propyl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoic acid*



$C_{18}H_{26}O_4S$

338.46 g.mol^{-1}

In a solution of compound **I-038** (531 mg, 2.02 mmol) in DMF (4.04 mL) was added cesium ethanethioate (1.05 g, 5.07 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 22 h. The mixture was acidified with 1 M HCl. and was extracted with ether and dried over Na_2SO_4. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (70:30 Heptane/AcOEt) as a yellow oil (418.8 mg, 61%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3100, 1705, 1690.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (br s, 1 H, H_{17}), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H_3), 3.78 (s, 3 H, H_1), 3.70-3.77 (m, 1 H, H_{12}), 2.50-2.65 (m, 3 H, H_6, H_{10}), 2.34 (s, 3 H, H_{16}), 1.71-1.82 (m, 2 H, H_{13}), 1.54-1.67 (m, 4 H, H_9 and H_7), 1.30-1.49 (m, 2 H, H_8), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, H_{14}).

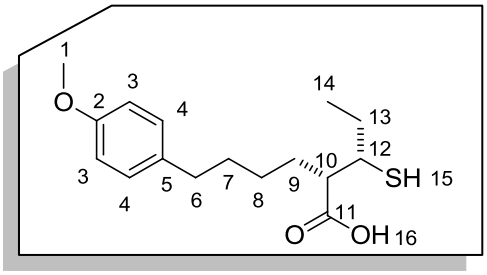
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.2 (C_{15}), 179.4 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 49.5 (C_{12}), 47.4 (C_{10}), 34.7 (C_6), 31.5 (C_7), 30.7 (C_{16}), 29.5 (C_9), 27.1 (C_8), 25.5 (C_{13}), 11.5 (C_{14}).

MS ES$^-$: *m/z* 337.1 (100, $[M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{25}O_4S$ (M-H) 337.1474, found 337.1459.

I-040

(S)-2-((S*)-1-Mercaptopropyl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoic acid*



$C_{16}H_{24}O_3S$

296.42 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-039** (410 mg, 1.2 mmol) in CH_3CN (24 mL) was added hydrazine monohydrate (0.12 mL, 2.4 mmol) and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. The mixture was acidified with 1 M HCl. The product was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated. The desired product was obtained as a yellow oil (342.4 mg, 96%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3100, 2856, 1703.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.67 (br s, 1 H, H_{16}), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H_4), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H_3), 3.81 (s, 3 H, H_1), 2.95-3.06 (m, 1 H, H_{10}), 2.52-2.63 (m, 1 H, H_{12}), 2.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H_6), 2.00 (s, 1 H, H_{15}), 1.72-1.86 (m, 2 H, H_7), 1.24-1.71 (m, 6 H, H_8, H_9, H_{13}), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, H_{14}).

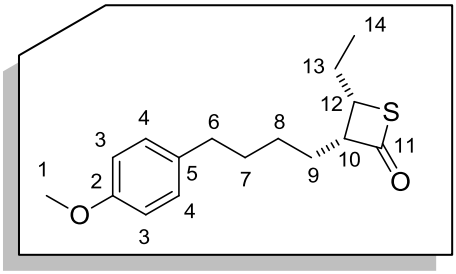
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 180.4 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 52.4 (C_{10}), 44.4 (C_{12}), 34.7 (C_6), 31.5 (C_7), 29.8 (C_{13}), 29.0 (C_9), 27.1 (C_8), 11.8 (C_{14}).

MS ES$^-$: *m/z* 589.3 (100, $[2M-3H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{32}H_{45}O_6S_2$ (2M-3H) 589.2658, found 589.2648.

I-041

Cis-*4-ethyl-3-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)thietan-2-one*



$C_{16}H_{22}O_2S$

278.41 g.mol^{-1}

Compound **I-040** (330 mg, 1.11 mmol) in CH_2Cl_2 (5.6 mL) was added to EDCI.HCl (427.3 mg, 2.23 mmol) and pentafluorophenol (246.1 mg, 1.34 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. The mixture was quenched with 1 M HCl and extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (90:10 Heptane/AcOEt) as a colorless oil (302.8 mg, 98%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1749.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 4.12 (q, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{10}), 3.79 (s, 3 H, H_1), 3.53 (ddd, J = 11.4, 7.4, 4.1 Hz, 1 H, H_{12}), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H_6), 1.27-2.08 (m, 8 H, H_7, H_8, H_9, H_{13}), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, H_{14}).

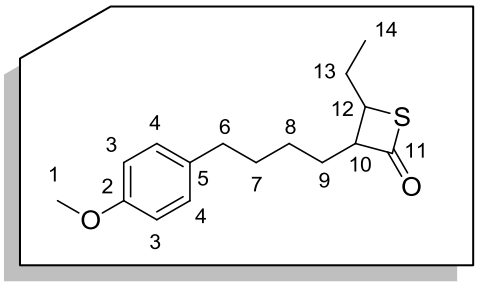
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.3 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.3 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 70.4 (C_{10}), 55.3 (C_1), 40.9 (C_{12}), 34.6 (C_6), 31.5 (C_9), 27.4 (C_7), 26.2 (C_8), 25.8 (C_{13}), 13.1 (C_{14}).

MS ES$^+$: *m/z* 579.3 (15, $[2M+Na]^+$), 301.1 (100, $[M+Na]^+$), 296.2 (60, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{16}H_{22}NaO_2S$ (M+Na) 301.1238, found 301.1236.

I-043

4-Ethyl-3-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)thietan-2-one



$C_{16}H_{22}O_2S$

278.41 g.mol^{-1}

To a -78 °C solution of compound **I-041** (270 mg, 0.97 mmol) in THF (26.9 mL) was added 1 M LiHMDS in hexane (1.46 mL, 1.46 mmol) and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h. Tetramethylethylenediamine (0.22 mL, 1.46 mmol) was then added at -78 °C and the mixture was stirred for an additional 30 min, after which the solution was quenched with acetic acid (0.17 mL, 2.97 mmol). The reaction mixture was neutralized with a saturated Na_2CO_3 and the product was extracted with ether. The solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained as a colorless oil (263.8 mg, 98%, *cis/trans* 20:80).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1747.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 4.12 (q, J = 7.9 Hz, 0.2 H, H_{10cis}), 3.81 (s, 3 H, H_1), 3.62 (ddd, J = 8.4, 6.4, 3.6 Hz, 0.8 H, $H_{10trans}$), 3.53 (ddd, J = 11.2, 7.4, 3.6 Hz, 0.2 H, H_{12cis}), 3.15 (ddd, J = 8.9, 5.6, 3.5 Hz, 0.8 H, $H_{12trans}$), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H_6), 1.53-2.05 (m, 6 H, H_7, H_8, H_9), 1.50-1.36 (m, 2 H, H_{13}), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 0.6 H, H_{14cis}), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 2.4 H, $H_{14trans}$).

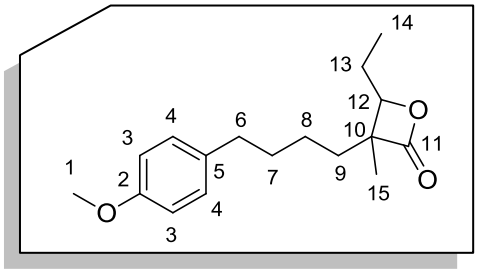
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.3 (0.2 C, C_{11cis}), 194.5 (0.8 C, $C_{11trans}$), 157.8 (C_2), 134.3 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.8 (2 C, C_3), 73.9 (0.8 C, $C_{10trans}$), 70.4 (0.2 C, C_{10cis}), 55.3 (C_1), 42.5 (0.8 C, $C_{12trans}$), 40.9 (0.2 C, C_{12cis}), 34.7 (C_6), 31.5 (C_9), 30.7 (C_7), 27.4 (0.2 C, C_{8cis}), 26.2 (0.8 C, C_{8trans}), 25.9 (0.8 C, $C_{13trans}$), 25.8 (0.2 C, C_{13cis}), 13.2 (0.2 C, C_{14cis}), 13.0 (0.8 C, $C_{14trans}$).

MS ES$^+$: *m/z* 579.3 (15, $[2M+Na]^+$), 301.1 (100, $[M+Na]^+$), 296.2 (60, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{16}H_{22}NaO_2S$ (M+Na) 301.1238, found 301.1236.

I-044

4-Ethyl-3-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)-3-methyloxetan-2-one



$C_{17}H_{24}O_3$

276.37 g.mol^{-1}

A solution of 0.6 M LDA (7.5 mL, 4.5 mmol) in THF was added dropwise to a solution of compound **I-038** (534 mg, 2.04 mmol) in THF (6.7 mL) at -78 °C. The reaction was stirred at this temperature for 30 min and freshly distilled MeI (0.44 mL, 6.9 mmol) was added. The reaction was slowly warmed up to room temperature for 2.5 h. The mixture was then cooled down to -78 °C and acetic acid was added. The mixture was extracted with AcOEt, washed with saturated Na_2CO_3 and then brine and dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (85:15 Heptane/AcOEt) as a colorless oil (394.6 mg, 70%, *unlike/like* 80:20).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1815.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H_3), 4.17 (dd, J = 9.1 Hz, 5.5 Hz, 0.2 H, H_{12like}), 4.11 (dd, J = 9.6 Hz, 4.6 Hz, 0.8 H, $H_{12unlike}$), 3.79 (s, 3 H, H_1), 2.50-2.63 (m, 2 H, H_6), 1.67-1.85 (m, 4 H, H_{13}, H_9), 1.57-1.67 (m, 2 H, H_7), 1.57-1.47 (m, 2 H, H_8), 1.38 (s, 2.4 H, $H_{15unlike}$), 1.24 (s, 0.6 H, H_{15like}), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 2.4 H, $H_{14unlike}$), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 0.6 H, H_{14like}).

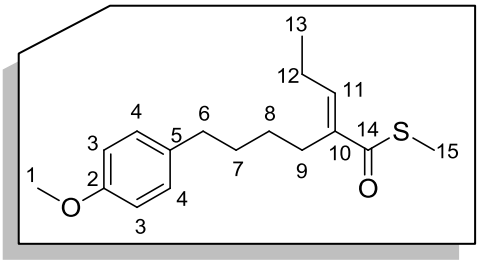
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.0 (C_{11}), 157.8 (C_2), 134.3 (0.8 C, $C_{5unlike}$), 134.2 (0.2 C, C_{5like}), 129.2 (2 C, C_4), 113.8 (2 C, C_3), 85.4 (0.8 C, $C_{12unlike}$), 82.9 (0.2 C, C_{12like}), 57.0 (0.2 C, C_{10like}), 56.4 (0.8 C, $C_{10unlike}$), 55.3 (C_1), 35.7 (0.2 C, C_{6like}), 34.7 (0.8 C, $C_{6unlike}$), 32.1 (0.8 C, $C_{7unlike}$), 31.8 (0.2 C, C_{7like}), 30.0 (C_9), 23.8 (C_{15}), 23.4 (0.8 C, $C_{13unlike}$), 19.8 (C_8), 14.1 (0.2 C, C_{13like}), 10.0 (0.8 C, $C_{14unlike}$), 9.8 (0.2 C, C_{14like}).

MS APCI: *m/z* 277.2 (85, $[M+H]^+$), 318.2 (100, $[M+H+CH_3CN]^+$).

HRMS: calculated for $C_{17}H_{25}O_3$ (M+H) 277.1804, found 277.1794.

I-045

(E)-S-Methyl 6-(4-methoxyphenyl)-2-propylidenehexanethioate



$C_{17}H_{24}O_2S$

292.44 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-041** (50 mg, 0.18 mmol) in THF (1.8 mL), at -78 °C, was added 1 M LiHMDS in hexane (0.36 mL, 0.36 mmol) and the solution was stirred at this temperature for 1.5 h. Distilled MeI (22.2 µL, 0.35 mmol) was added at -78 °C and the reaction mixture was allowed to warm up to -40 °C and was stirred at this temperature for 12 h. Acetic acid was added at this temperature. The organic layer was washed with saturated Na_2CO_3, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed in vacuum. **I-045** was obtained as a colorless oil after purification on a silica gel plate (90:10 Heptane/AcOEt) (6.3 mg, 12%).

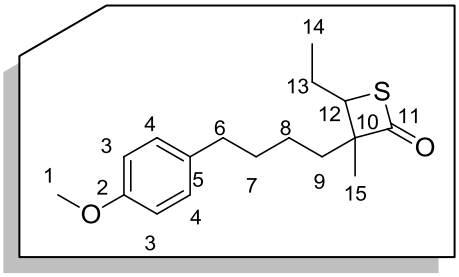
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 6.67 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, H_{11}), 3.78 (s, 3 H, H_1), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H_6), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H_9), 2.32 (s, 3 H, H_{15}), 2.20 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H_{12}), 1.58 (quint., J = 7.4 Hz, 2 H, H_7), 1.42 (quint., J = 7.4 Hz, 2 H, H_8), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, H_{13}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.4 (C_{14}), 157.7 (C_2), 142.3 (C_{10}), 140.3 (C_{11}), 134.6 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 34.8 (C_6), 31.6 (C_7), 29.7 (C_8), 28.8 (C_9), 26.9 (C_{12}), 21.9 (C_{15}), 13.3 (C_{13}).

MS ES$^{+/-}$ or APCI: no answer.

I-048

4-Ethyl-3-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)-3-methylthietan-2-one



$C_{17}H_{24}O_2S$

292.44 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-041** (168 mg, 0.6 mmol) in THF (16.7 mL) was added to 1 M LiHMDS in hexane (0.9 mL, 0.93 mmol) at -78 °C and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. TMEDA (0.14 mL, 0.93 mmol) and distilled MeI (0.19 mL, 3.0 mmol) were added at -78 °C and the reaction mixture was allowed to warm up to -40 °C and was stirred at this temperature for 12 h. Acetic acid was added at this temperature. The organic layer was washed with saturated Na_2CO_3, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained as a yellow oil without further purification (164.7 mg, 94%, 70:30 *unlike/like*).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1740.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H_3), 3.79 (s, 3 H, H_1), 3.24 (dd, J = 10.6, 4.5 Hz, 0.3 H, H_{12like}), 3.17 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 0.7 H, $H_{12unlike}$), 2.50-2.64 (m, 2 H, H_6), 1.41-2.02 (m, 8 H, H_7, H_8, H_9, H_{13}), 1.35 (s, 2.1 H, $H_{15unlike}$), 1.24 (s, 0.9 H, H_{15like}), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, H_{14}).

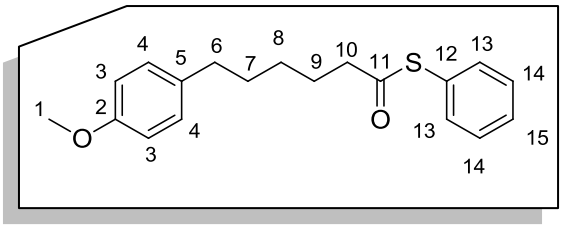
RMN ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.8 (0.3 C, C_{11like}), 198.5 (0.7 C, $C_{11unlike}$), 157.8 (C_2), 134.5 (0.7 C, $C_{5unlike}$), 134.4 (0.3 C, C_{5like}), 129.3 (2 C, C_4), 113.9 (2 C, C_3), 74.8 (0.3 C, C_{10like}), 74.3 (0.7 C, $C_{10unlike}$), 55.4 (C_1), 50.0 (0.7 C, $C_{12unlike}$), 47.1 (0.3 C, C_{12like}), 38.0 (C_9), 34.9 (C_6), 32.3 (0.7 C, $C_{7unlike}$), 32.1 (0.3 C, C_{7like}), 25.9 (0.3 C, C_{8like}), 25.1 (0.7 C, $C_{8unlike}$), 24.4 (0.7 C, $C_{13unlike}$), 23.6 (0.3 C, C_{13like}), 22.4 (0.7 C, $C_{15unlike}$), 16.6 (0.3 C, C_{15like}), 13.5 (C_{14}).

MS ES$^+$: *m/z* 310.2 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{17}H_{28}NO_2S$ ($M+NH_4$) 310.1841, found 310.1827.

I-049

S-Phenyl 6-(4-methoxyphenyl)hexanethioate



$C_{19}H_{22}O_2S$

314.13 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **I-036** (4 g, 18.00 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL) was added oxalyl chloride (2.4 mL, 27.96 mmol) and a catalytic amount of anhydrous DMF at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the stirred oil residue was added thiophenol (2.21 mL, 21.59 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL) followed by Et_3N (5 mL, 35.87 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then quenched with 1 M HCl and neutralized by washing with saturated $NaHCO_3$. The organic layers were combined and evaporated. After purification on a silica gel cartridge (50:50 Heptane/CH_2Cl_2), the desired product was obtained as a yellow oil (5.16 g, 91%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1707.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (s, 5 H, H_{13}, H_{14}, H_{15}), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H_3), 3.79 (s, 3 H, H_1), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H_6), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H_{10}), 1.74 (quint., J = 7.5 Hz, 2 H, H_7), 1.62 (quint., J = 7.5 Hz, 2 H, H_9), 1.42 (quint., J = 7.5 Hz, 2 H, H_8).

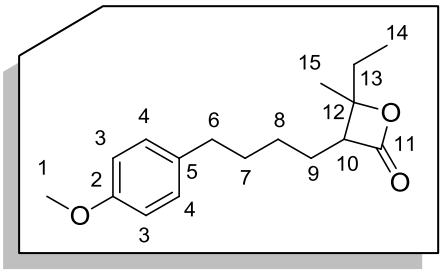
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.6 (C_{11}), 157.8 (C_2), 134.3 (3 C, C_{13}, C_5), 129.5 (2 C, C_{14}), 129.4 (3 C, C_{12}, C_4), 129.3 (C_{15}), 113.9 (2 C, C_3), 55.4 (C_1), 43.8 (C_6), 34.9 (C_{10}), 31.4 (C_9), 28.6 (C_8), 25.6 (C_7).

MS ES$^+$: *m/z* 332.1 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{19}H_{26}NO_2S$ ($M+NH_4$) 332.1684, found 332.1670.

I-050

4-Ethyl-3-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)-4-methyloxetan-2-one



$C_{17}H_{24}O_3$

276.37 g.mol^{-1}

To a stirred solution of 0.6 M LDA in THF (4.7 mL, 2.82 mmol) at -78 °C was added dropwise a solution of compound **I-049** (809 mg, 2.57 mmol) in THF (1.2 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C and 2-butanone (0.23 mL, 2.57 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred at -78 °C for 30 min and then allowed to warm up to 0 °C. The reaction was quenched with half saturated aqueous ammonium chloride. The mixture was poured into a separatory funnel containing hexane/water (1:1). The aqueous layer was extracted with hexane and the combined organic layers were washed successively with aqueous $NaHCO_3$ and brine and then was dried over Na_2SO_4 and evaporated. After a purification on a silica gel cartridge (95:5 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (70:30 unlike/like, 511.4 mg, 60%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1811.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 3.79 (s, 3 H, H_1), 3.18 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 0.3 H, H_{10like}), 3.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 0.7 H, $H_{10unlike}$), 2.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H_6), 1.73-1.91 (m, 4 H, H_{13} and H_9), 1.55-1.71 (m, 4 H, H_7 and H_8), 1.52 (s, 1 H, H_{15like}), 1.42 (s, 2 H, $H_{15unlike}$), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H_{14like}), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, $H_{14unlike}$).

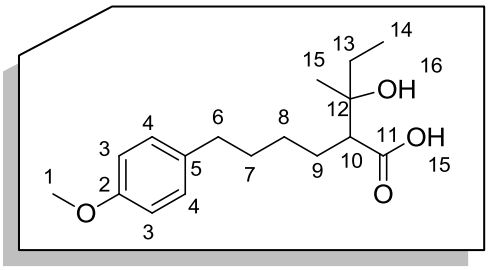
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 171.8 (C_{11}), 157.9 (C_2), 134.3 (C_5), 129.4 (2 C, C_4), 113.9 (2 C, C_3), 82.8 (0.7 C, $C_{12unlike}$), 82.5 (0.3 C, C_{12like}), 59.0 (0.3 C, C_{10like}), 56.6 (0.7 C, $C_{10unlike}$), 55.4 (C_1), 34.7 (C_6), 33.9 (0.7 C, $C_{13unlike}$), 33.8 (0.3 C, C_{13like}), 31.5 (0.7 C, $C_{8unlike}$), 28.0 (0.3 C, C_{8like}), 27.4 (0.3 C, C_{7like}), 27.2 (0.7 C, $C_{7unlike}$), 25.0 (0.7 C, $C_{9unlike}$), 24.4 (0.3 C, C_{9like}), 24.3 (0.3 C, C_{15like}), 19.1 (0.7 C, $C_{15unlike}$), 8.5 (0.7 C, $C_{14unlike}$), 8.1 (0.3 C, C_{14like}).

MS ES$^+$: *m/z* 277.1 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{17}H_{25}O_3$ (M+H) 277.1804, found 277.1802.

I-051

2-(2-Hydroxybutan-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoic acid



$C_{17}H_{26}O_4$

294.39 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **I-050** (*like/unlike* 70:30) (1.45 g, 5.2 mmol) in THF (10.5 mL) was added aqueous solution of NaOH (3 M) (10.5 mL, 31.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 h, then acidified and the desired product was extracted with AcOEt, dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under vacuum to give the desired product as a yellowish oil (*unlike/like* 70:30, 1.5 g, 97%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3100, 2933, 1704.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H_3), 5.01 (bs, 1 H, H_{15}), 3.78 (s, 3 H, H_1), 2.50-2.61 (m, 2 H, H_6), 2.40-2.50 (m, 1 H, H_{10}), 1.70-1.88 (m, 2 H, H_9), 1.50-1.70 (m, 4 H, H_7, H_{13}), 1.29-1.50 (m, 2 H, H_8), 1.28 (s, 0.3 H, H_{16like}), 1.27-1.22 (m, 1.6 H, $H_{16unlike}$ and H_{15like}), 1.19 (s, 2.1 H, $H_{15unlike}$), 0.84-0.99 (m, 3 H, H_{14}).

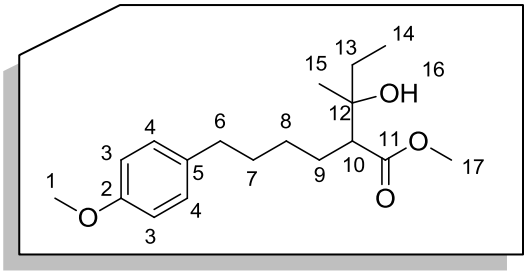
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 180.3 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.6 (C_5), 129.3 (2 C, C_4), 113.8 (2 C, C_3), 73.8 (0.7 C, $C_{12unlike}$), 73.5 (0.3 C, C_{12like}), 56.6 (0.3 C, C_{10like}), 55.8 (C_1), 53.8 (0.7 C, $C_{10unlike}$), 34.9 (C_6), 34.5 (0.7 C, $C_{13unlike}$), 33.8 (0.3 C, C_{13like}), 31.7 (0.7 C, $C_{7unlike}$), 31.4 (0.3 C, C_{7like}), 27.8 (0.7 C, $C_{8unlike}$), 27.7 (0.3 C, C_{8like}), 27.2 (0.7 C, $C_{9unlike}$), 26.7 (0.3 C, C_{9like}), 25.0 (0.3 C, C_{15like}), 22.9 (0.7 C, $C_{15unlike}$), 8.5 (0.3 C, C_{14like}), 8.2 (0.7 C, $C_{14unlike}$).

MS ES$^-$: *m/z* 293.2 (100, $[M-H]^-$), 587.4 (20, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{17}H_{25}O_4$ (M-H) 293.1753, found 293.1749.

I-052

Methyl 2-(2-hydroxybut-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoate



$C_{18}H_{28}O_4$

308.41 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **I-050** (*like/unlike* 70:30) (500 mg, 1.8 mmol) in MeOH (9 mL) was added at 0 °C NaH 60% (150 mg, 3.75 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was poured into an ice bath and quenched with 1 M HCl, extracted with AcOEt and washed successively with H_2O and brine. After evaporation under vacuum, the desired product was obtained as a colorless oil (70:30 *unlike/like*, 558.1 mg, 100%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3515, 2932, 1730.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_4), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_3), 3.77 (s, 3 H, H_1), 3.68 (s, 3 H, H_{17}), 2.69 (br s, 1 H, H_{16}), 2.49-2.62 (m, 2 H, H_6), 2.39-2.49 (m, 1 H, H_{10}), 1.69-1.88 (m, 2 H, H_9), 1.39-1.69 (m, 4 H, H_7, H_{13}), 1.18-1.33 (m, 2 H, H_8), 1.15 (s, 1.1 H, H_{15like}), 1.14 (s, 1.9 H, $H_{15unlike}$), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 2.1 H, $H_{14unlike}$), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 0.9 H, H_{14like}).

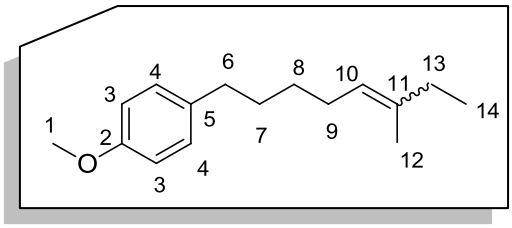
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.6 (0.3 C, C_{11like}), 176.5 (0.7 C, $C_{11unlike}$), 157.6 (C_2), 134.4 (C_5), 129.1 (2 C, C_4), 113.6 (2 C, C_3), 73.2 (0.7 C, $C_{12unlike}$), 72.9 (0.3 C, C_{12like}), 55.1 (C_1), 53.7 (0.7 C, $C_{10unlike}$), 53.5 (0.3 C, C_{10like}), 51.3 (C_{17}), 34.7 (1.7 C, C_6, $C_{13unlike}$), 34.5 (0.3 C, C_{13like}), 31.6 (0.3 C, C_{7like}), 31.4 (0.7 C, $C_{7unlike}$), 27.5 (0.7 C, $C_{8unlike}$), 27.4 (0.3 C, C_{8like}), 27.2 (0.7 C, $C_{9unlike}$), 26.5 (0.3 C, C_{9like}), 25.2 (0.3 C, C_{15like}), 22.7 (0.7 C, $C_{15unlike}$), 8.0 (0.3 C, C_{14like}), 7.9 (0.7 C, $C_{14unlike}$).

MS ES$^+$: *m/z* 291.2 (100, $[M-H_2O+H]^+$), 309.2 (57, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{29}O_4$ (M+H) 309.2066, found 309.2067.

I-053

1-Methoxy-4-(6-methyloct-5-en-1-yl)benzene



$C_{16}H_{24}O$

232.36 g.mol^{-1}

Compound **I-050** (*like/unlike* 70:30) (57.9 mg, 0.21 mmol) was heated in FC-70 (1 mL) at 120 °C overnight to give, after purification on a silica cartridge (98:2 Heptane/AcOEt), the desired product as a colorless oil (29.4 mg, 60%, *Z*/*E* (70:30)) and the starting material (23.2 mg).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1613.

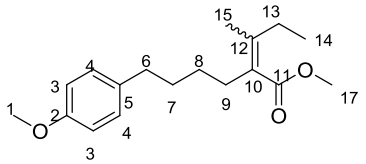
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 5.05-5.16 (m, 1 H, H_{10}), 3.79 (s, 3 H, H_1), 2.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H_6), 2.08-1.94 (m, 4 H, H_9, H_{13}), 1.69 (s, 1 H, H_{12E}), 1.54-1.67 (m, 2 H, H_7), 1.64 (s, 2 H, H_{12Z}), 1.29-1.44 (m, 2 H, H_8), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H_{14Z}), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H_{14E}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6 (C_2), 137.1 (0.3 C, C_{11E}), 136.9 (0.7 C, C_{11Z}), 135.0 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 124.3 (0.3 C, C_{10E}), 123.1 (0.7 C, C_{10Z}), 113.7 (2 C, C_3), 55.2 (C_1), 35.0 (C_6), 32.4 (0.3 C, C_{13E}), 31.4 (C_7), 29.7(0.3 C, C_{8E}), 29.5 (0.7 C, C_{8Z}), 27.7 (0.7 C, C_{9Z}), 27.5 (0.3 C, C_{9E}), 24.8 (0.7 C, C_{13Z}), 22.9 (0.7 C, C_{12Z}), 15.9 (0.3 C, C_{12E}), 12.8 (C_{14}).

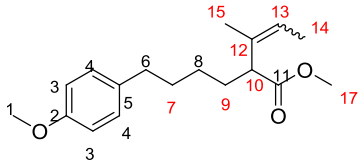
MS APCI: 274.2 (100, $[M+H+CH_3CN]^+$), 233.2 (50, $[M+H]^+$), 232.2 (30, $[M^{+\cdot}]$.

HRMS: calculated for $C_{16}H_{25}O$ (M+H) 233.1905, found 233.1907.

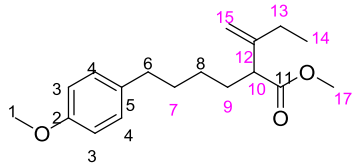
I-054



methyl 2-(butan-2-ylidene)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoate
$C_{18}H_{26}O_3$
290,40 g.mol^{-1}
5%



methyl 2-(but-2-en-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoate
$C_{18}H_{26}O_3$
290,40 g.mol^{-1}
70%



methyl 2-(but-1-en-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoate
$C_{18}H_{26}O_3$
290,40 g.mol^{-1}
25%

To a stirred solution of compound **I-052** (59 mg, 0.19 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL, 0.2 M) was added triethylamine (59 µL, 0.42 mmol) and MsCl (18 µL, 0.23 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was quenched with 1 M HCl and the crude was extracted with CH_2Cl_2. The solution was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. After purification on a silica gel cartridge (70:30 Heptane/AcOEt), the mixture of alkenes was obtained as a colorless oil (12.7 mg, 23%).

To a stirred solution of compound **I-052** (80 mg, 0.26 mmol) in pyridine (0.9 mL) was added $POCl_3$ (29 µL, 0.31 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was quenched with 1 M HCl and the crude was extracted with CH_2Cl_2 and the organic layer was washed with $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. After purification (70:30 Heptane/AcOEt), the mixture of alkenes was obtained as a colorless oil (66.9 mg, 89%).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, H_3), 5.32-5.44 (m, 0.7 H, H_{13}), 4.93 (br t, J = 0.9 Hz, 0.4 H, H_{15}), 4.89 (br s, 0.4 H, $H_{15'}$), 3.78 (s, 3 H, H_1), 3.66 (s, 0.9 H, H_{17}, H_{17}), 3.65 (s, 2.1 H, H_{17}), 3.49 (t, J = 7.8 Hz, 0.2 H, H_{10}), 3.04-2.90 (2 t, J = 7.8 Hz, 0.7 H, H_{10}), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H_6), 1.99-2.15 (m, 0.6 H, H_{13}, H_{13}), 1.71-1.94 (m, 2 H, H_9), 1.69-1.71 (m, 6.2 H, H_7, H_{14}, H_{15}), 1.16-1.36 (m, 2 H, H_8), 1.04 (t, 0.9 H, H_{14}, H_{14}).

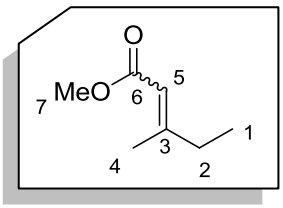
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.8, 174.4 (C_{11}), 157.7 (C_2), 148.7 (0.3 C, C_{12}, C_{12}), 134.7 (1.7 C, C_5, C_{12}), 132.9 (0.05 C, C_{10}), 129.2 (2 C, C_4), 123.1, 122.6 (0.7 C, C_{13}), 113.7 (2 C, C_3), 110.7 (0.25 C, C_{15}), 55.3 (C_1), 54.4 (0.7 C, C_{10}), 52.1 (0.25 C, C_{17}), 51.7 (0.75 C, C_{17}, C_{17}), 45.8 (0.25 C, C_{10}), 34.9 (C_6), 31.6 (0.25 C, C_9), 31.5 (0.75 C, C_9, C_9), 30.8 (0.25 C, C_7), 29.8 (0.75 C, C_7, C_7), 29.1 (C_8), 27.2 (0.05 C, C_{13}), 26.9 (0.3 C, C_{15}, C_{15}), 19.6 (0.7 C, C_{15}), 13.5 (0.7 C, C_{14}), 13.3 (0.05 C, C_{14}), 12.1 (0.25 C, C_{14}).

MS APCI: *m/z* 291.2 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{27}O_3$ (M+H) 291.1960, found 291.1953.

I-055

Methyl 3-methylpent-2-enoate[353]



$C_7H_{12}O_2$

128.17 g.mol^{-1}

To DMF (69 mL) at 0 °C were added NaH 60% (1.8 g, 45.8 mmol) and trimethyl phosphonoacetate (7.4 mL, 45.8 mmol). After 10 min, ethyl methyl ketone (3.7 mL, 41.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added and the organic product was extracted with MTBE, which was dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under vacuum. A distillation (50 mm Hg, 100 °C) gave the desired product as a colorless oil (7:3 *E/Z*, 4.5 g, 85%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1740.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.65-5.67 (m, 0.7 H, H_{5E}), 5.62-5.64 (br s, 0.3 H, H_{5Z}), 3.68 (s, 2.1 H, H_{7E}), 3.67 (s, 0.9 H, H_{7Z}), 2.63 (q, *J* = 7.5 Hz, 0.6 H, H_{2Z}), 2.16 (q, *J* = 7.5 Hz, 1.4 H, H_{2E}), 2.16 (s, 2.1 H, H_{4E}), 1.88 (s, 0.9 H, H_{4Z}), 1.070 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.9 H, H_{1Z}), 1.065 (t, *J* = 7.5 Hz, 2.1 H, H_{1E}).

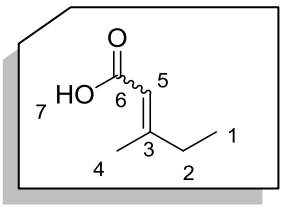
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (0.3 C, C_{6Z}), 167.4 (0.7 C, C_{6E}), 162.4 (0.3 C, C_{3Z}), 161.9 (0.7 C, C_{3E}), 115.0 (0.3 C, C_{5Z}), 114.0 (0.7 C, C_{5E}), 50.8 (C_7), 33.7 (0.7 C, C_{2E}), 26.5 (0.3 C, C_{4Z}), 24.6 (0.3 C, C_{2Z}), 18.8 (0.7 C, C_{4E}), 12.5 (0.3 C, C_{1Z}), 11.9 (0.7 C, C_{1E}).

MS ES$^{+/-}$: *m/z* no answer

[353] McGreer, D. E.; et al. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 726.

I-056

3-Methylpent-2-enoic acid[354]



$C_6H_{10}O_2$

114.14 g.mol^{-1}

To a solution of **I-055** (3.74 g, 29.2 mmol) in THF/H_2O (5:4) (187 mL) was added LiOH (3.5 g, 146.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added and the organic product was extracted with MTBE. The aqueous layer was acidified to pH = 2-3 with 2 M HCl and extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under vacuum to give the desired product as a colorless oil (7:3 *E/Z*, 2.33 g, 70%). The starting material **I-055** was recovered (930 mg, 25%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2975, 1690.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.37 (br s, 1 H, H_7), 5.67-5.71 (m, 0.7 H, H_{5E}), 5.64-5.67 (m, 0.3 H, H_{5Z}), 2.64 (q, *J* = 7.5 Hz, 0.6 H, H_{2Z}), 2.20 (q, *J* = 7.5 Hz, 1.4 H, H_{2E}), 2.17 (s, 2.1 H, H_{4E}), 1.92 (s, 0.9 H, H_{4Z}), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2.1 H, H_{1E}), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.9 H, H_{1Z}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.9 (C_6), 164.8 (C_3), 114.9 (0.3 C, C_{5Z}), 113.9 (0.7 C, C_{5E}), 34.0 (0.7 C, C_{2E}), 26.7 (0.3 C, C_{2Z}), 25.0 (0.3 C, C_{4Z}), 19.1 (0.7 C, C_{4E}), 12.6 (0.3 C, C_{1Z}), 11.9 (0.7 C, C_{1E}).

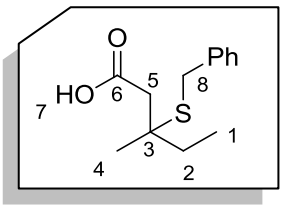
MS ES$^-$: *m/z* 113.1 (100, [M-H]$^-$).

HRMS: calculated for $C_6H_9O_2$ (M-H) 113.0603, found 113.0598.

[354] Mori, K.; et al. *Leibigs Ann. Chem.* **1990**, 159.

I-057

3-(Benzylthio)-3-methylpentanoic acid



$C_{13}H_{18}O_2S$

238.35 g.mol^{-1}

To a solution of **I-056** (261.1 mg, 2.29 mmol) in dry piperidine (0.5 mL) was added benzyl mercaptan (0.27 mL, 2.29 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 24 h. The mixture was acidified with 1 M HCl and extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (100% Heptane) as a yellow oil (334.7 mg, 61%) together with **I-058** as a yellow oil (164.5 mg, 35%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2970, 1705.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,14 (br s, 1 H, H_7), 7.18-7.38 (m, 5 H, Ph), 3.77 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, H_{8a}), 3.72 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, H_{8b}), 2.65 (s, 2 H, H_5), 1.74 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, H_2), 2.43 (s, 3 H, H_4), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H_1).

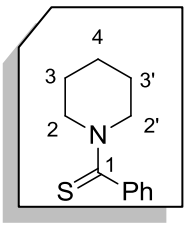
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.3 (C_6), 137.5, 129.1, 128.6, 127.1 (6 C, Ph), 48.0 (C_3), 44.7 (C_5), 32.8 (C_8), 32.6 (C_2), 25.5 (C_4), 8.7 (C_1).

MS ES$^-$: *m/z* 237.1 (100, $[M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{13}H_{17}O_2S$ (M-H) 237.0949, found 237.0955.

I-058

Phenyl(piperidin-1-yl)methanethione[355]



$C_{12}H_{15}NS$

205.32 g.mol^{-1}

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2937, 1241.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.41 (m, 5 H, Ph), 4.38 (dd, J = 6.0, 5.0 Hz, 2 H, H_2 ou $H_{2'}$), 3.53 (dd, J = 5.7, 5.5 Hz, 2 H, $H_{2'}$ ou H_2), 1.72-1.89 (m, 4 H, H_3, $H_{3'}$), 1.53-1.63 (m, 2 H, H_4).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.6 (C_1), 143.4, 128.4, 125.5 (6 C, Ph), 53.2, 50.7 (2 C, C_2, $C_{2'}$), 26.9 (C_4), 25.5, 24.2 (2 C, C_3, $C_{3'}$).

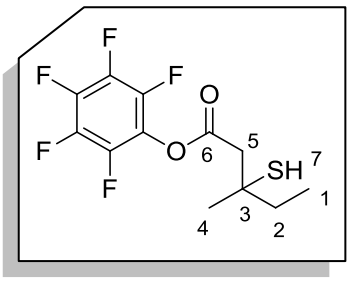
MS ES$^+$: *m/z* 206.1 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{12}H_{16}NS$ (M+H) 206.1003, found 206.1013.

[355] Koduri, N. D.; et al. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 440.

I-059

Pentafluorophenyl 3-mercapto-3-methylpentanoate



$C_{12}H_{11}F_5O_2S$

314.27 g.mol^{-1}

Approximately 5 mL of ammonia was condensed at -78 °C. Sodium (144.7 mg, 6.29 mmol) and a solution of **I-057** (300 mg, 1.26 mmol) in THF (0.91 mL) were added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h. NH_4Cl was added and the mixture was warmed up to room temperature. The reaction mixture was acidified with 1 M HCl and the organic product was extracted with CH_2Cl_2, which was dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed (186.7 mg, 100%).

A part of this crude (90 mg, 0.61 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added at 0 °C to EDCI (232.8 mg, 1.21 mmol) and pentafluorophenol (134.1 mg, 0.73 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. 1 M HCl was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2. After purification on a silica gel cartridge (98:2 Heptane/AcOEt), the product **I-059** was obtained as a colorless oil (137.3 mg, 72%)

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2557, 1746.

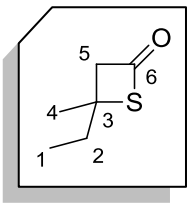
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.0 (d, J = 15.3 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.95 (d, J = 15.3 Hz, 1 H, H_{5b}), 2, 10 (s, 1 H, H_7), 1.78 (dq, J = 14.4, 7.4 Hz, 1 H, H_{2a}), 1.72 (dq, J = 14.4, 7.4 Hz, 1 H, H_{2b}), 1.52 (s, 3 H, H_4), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.5 (C_6), 142.0-142.4, 140.0-140.8, 138.8-139.0, 136.6-137.1 (4 m, 6 C, C_6F_5), 47.3 (C_5), 36.6 (C_2), 29.3 (C_4), 29.0 (C_3), 9.2 (C_1).

MS ES$^{-/+}$: *m/z* no answer

I-060

4-Ethyl-4-methylthietan-2-one



$C_6H_{10}OS$

130.21 g.mol^{-1}

To a solution of **I-059** (100 mg, 0.32 mmol) in THF (13.4 mL) was added 60% NaH (54 mg, 1.35 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. 1 M HCl was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2, which was dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under vacuum. The product **I-060** was obtained as a colorless oil (23.9 mg, 57%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1755.

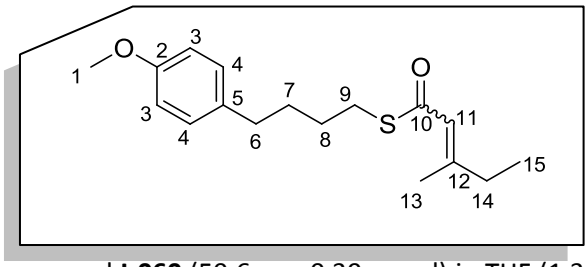
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.66 (d, J = 17.3 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.59 (d, J = 17.3 Hz, 1 H, H_{5b}), 2.0 (q, J = 7.3 Hz, 2 H, H_2), 1.73 (s, 3 H, H_4), 1.09 (s, 3 H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 190.6 (C_6), 65.6 (C_5), 45.8 (C_3), 36.8 (C_2), 28.2 (C_4), 11.1 (C_1).

MS ES$^{-/+}$ or APCI: *m/z* no answer

I-064

S-(4-(4-Methoxyphenyl)butyl) 3-methylpent-2-enethioate



$C_{17}H_{24}O_2S$

292.44 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **I-060** (50.6 mg, 0.39 mmol) in THF (1.3 mL) at -78 °C were added, 0.6 M LDA in THF (0.78 mL, 0.47 mmol) and **I-030** (112.8 mg, 0.39 mmol) in THF (0.12 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h at this temperature. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature. After 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with acetic acid and neutralized by washing with saturated $NaHCO_3$. The organic product was extracted with CH_2Cl_2. The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The product **I-064** was obtained without further purification as a yellow oil (108 mg, 95%) and as a mixture of isomers (6:4 *Z*/*E*).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1701, 1638.

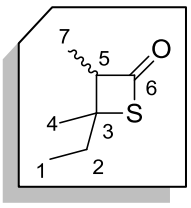
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H_3), 5.96 (br s, 0.4 H, H_{11E}), 5.93 (br s, 0.6 H, H_{11Z}), 3.78 (s, 3 H, H_1), 2.89-2.94 (m, 2 H, H_9), 2.54-2.64 (m, 4 H, H_6, H_{14}), 2.15 (s, 1.2 H, H_{13E}), 1.86 (s, 1.8 H, H_{13Z}), 1.54-1.73 (m, 4 H, H_7, H_8), 1.071, 1.067 (2 t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, H_{15}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 188.9 (C_{10}), 159.2 (0.4 C, C_{12E}), 158.5 (0.6 C, C_{12Z}), 157.7 (C_2), 134.3 (C_5), 129.3 (2 C, C_4), 122.8 (0.6 C, C_{11Z}), 121.72 (0.4 C, C_{11E}), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 34.5 (C_6), 33.6 (0.4 C, C_{14E}), 30.9 (C_7 or C_8), 29.4 (C_9), 28.6 (C_7 or C_8), 27.5 (0.6 C, C_{14Z}), 24.5 (0.6 C, C_{13Z}), 19.7 (0.4 C, C_{13E}), 12.5 (0.6 C, C_{15Z}), 11.9 (0.4 C, C_{15E}).

MS ES$^{+/-}$: *m/z* no answer.

I-065

4-Ethyl-3,4-dimethylthietan-2-one



$C_7H_{12}OS$

144.23 g.mol^{-1}

To a solution of **I-060** (82 mg, 0.63 mmol) in THF (2.1 mL) at -78 °C, was added dropwise 0.6 M LDA in THF (1.26 mL, 0.76 mmol) and MeI (0.39 mL, 6.3 mmol). The reaction mixture allowed to warm up to -40 °C and was stirred at this temperature overnight. AcOH and water were added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2, which was dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (90:10 Pentane/CH_2Cl_2) as a colorless oil (*unlike/like* 6:4, 34 mg, 37% containing 5% of **I-060**) but was clearly the main product as estimated by ^{1}H NMR of the crude (107 mg).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1744.

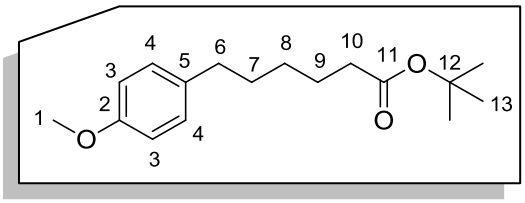
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.90 (q, J = 7.6 Hz, 0.4 H, $H_{5unlike}$), 3.82 (q, J = 7.6 Hz, 0.6 H, H_{5like}), 1.90-2.04 (m, 1.2 H, H_{2like}), 1.77-1.89 (m, 0.8 H, $H_{2unlike}$), 1.69 (s, 1.2 H, $H_{4unlike}$), 1.58 (s, 1.8 H, H_{4like}), 1.22 (d, J = 7.6 Hz, 1.2 H, $H_{7unlike}$), 1.21 (d, J = 7.6 Hz, 1.8 H, H_{7like}), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 1.2 H, $H_{1unlike}$), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 1.8 H, H_{1like}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.0 (0.4 C, $C_{6unlike}$), 194.9 (0.6 C, C_{6like}), 71.5 (0.4 C, $C_{5unlike}$), 69.4 (0.6 C, C_{5like}), 50.7 (0.4 C, $C_{3unlike}$), 49.7 (0.6 C, C_{3like}), 37.6 (0.6 C, C_{2like}), 31.6 (0.4 C, $C_{2unlike}$), 29.7 (0.4 C, $C_{4unlike}$), 22.6 (0.6 C, C_{4like}), 11.4 (0.6 C, C_{7like}), 11.1 (0.6 C, C_{1like}), 10.8 (0.4 C, $C_{7unlike}$), 10.2 (0.4 C, $C_{1unlike}$).

MS ES$^{-/+}$ or APCI: *m/z* no answer

I-067

tert-*Butyl 6-(4-methoxyphenyl)hexanoate*



$C_{17}H_{26}O_3$

278.39 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **I-036** (4.8 g, 21.6 mmol) in CH_2Cl_2 (108 mL) were added oxalyl chloride (2.8 mL, 32.1 mmol) and a catalytic amount of anhydrous DMF at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the stirred oil residue was added *tert*-butanol (108 mL) followed by Et_3N (6.0 mL, 43.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h and then quenched with 1 M HCl and neutralized by washing with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was evaporated. The desired product was obtained as a yellow oil (5.51 g, 92%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1728.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H_3), 3.78 (s, 3 H, H_1), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H_6), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H_{10}), 1.53-1.67 (m, 4 H, H_9, H_7), 1.43 (s, 9 H, H_{13}), 1.23-1.40 (m, 2 H, H_8).

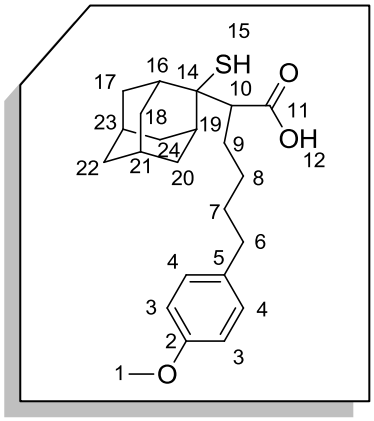
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.2 (C_{11}), 157.6 (C_2), 134.7 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.6 (2 C, C_3), 79.9 (C_{12}), 55.2 (C_1), 35.5 (C_{10}), 34.8 (C_6), 31.4 (C_9), 28.6 (C_8), 28.1 (3 C, C_{13}), 25.0 (C_7).

MS ES$^+$: *m/z* 296.2 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{17}H_{30}NO_3$ ($M+NH_4$) 296.2226, found 296.2221.

I-068

2-(2-Mercaptoadamant-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoic acid



$C_{23}H_{32}O_3S$

388.56 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-067** (315.7 mg, 1.13 mmol) in dry THF (2.6 mL) at -78 °C was added 0.6 M LDA in THF (2 mL, 1.2 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 40 min and a solution of adamantan-2-thione (200 mg, 1.2 mmol) in THF (3.6 mL) was added. The cold bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and 1 M HCl was added. The organic phase was extracted with CH_2Cl_2 and washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added TFA (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. CH_2Cl_2 was added and the mixture was concentrated to dryness, this was repeated twice. After purification on silica gel cartridge (90:10 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a white solid (193.2 mg, 44%, mp = 134.1-134.4 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3100, 2866, 1697.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (br s, 1 H, H_{12}), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 3.78 (s, 3 H, H_1), 3.44 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1 H, H_{10}), 2.52-2.69 (m, 3 H, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}, H_6), 2.50 (s, 1 H, H_{15}), 2.35 (br d, J = 13.7 Hz, 2 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or H_{24b}, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}), 1.91-2.03 (m, 3 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or H_{24b}, H_9), 1.87 (br s, 2 H, H_{16}, H_{19}), 1.20-1.76 (m, 12 H, H_7, H_8, H_{17}, H_{18} or H_{17}, H_{20} or H_{17}, H_{23} or H_{18}, H_{20} or H_{18}, H_{24} or H_{20}, H_{24}, H_{21}, H_{22}, H_{23}).

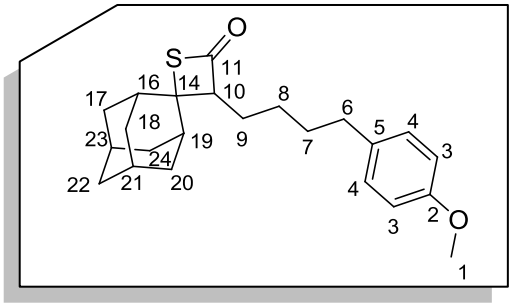
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179.5 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2C, C_4), 113.7 (2C, C_3), 57.1 (C_{14}), 55.3 (C_1), 50.4 (C_{10}), 39.1 (C_6), 38.7, 35.5 (2 C, C_{16}, C_{19}), 34.8 (C_9), 34.4, 34.0, 32.97, 33.01, 31.7 (5 C, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 27.7 (C_7), 27.4, 26.7 (2 C, C_{21}, C_{23}), 27.1 (C_8).

MS ES$^-$: *m/z* 387.2 (100, [M-H]$^-$).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{31}O_3S$ (M-H) 387.1994, found 387.1994.

I-069

3'-(4-(4-Methoxyphenyl)butyl)spiro[adamantane-2,2'-thietan]-4'-one



$C_{23}H_{30}O_2S$

370.55 g.mol^{-1}

A solution of compound **I-069** (90 mg, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added to EDCI.HCl (155.3 mg, 0.81 mmol) and C_6F_5OH (44.7 mg, 0.24 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 h. The mixture was quenched with 1 M HCl and extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (98:2 Heptane/ AcOEt) as a white solid (73.3 mg, 86%, mp = 79.2-80.7 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1739.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 3.79 (s, 3 H, H_1), 3.47 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1 H, H_{10}), 2.47-2.66 (m, 2 H, H_6), 2.27 (br s, 1 H, H_{16} or H_{19}), 1.97 -2.10 (m, 2 H, H_{16} or H_{19}, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}), 1.68-1.97 (m, 15 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or $H_{24b,}$ H_7, H_9, H_{17}, H_{18}, H_{20} or H_{17}, H_{18}, H_{24} or H_{17}, H_{20}, H_{24} or H_{18}, H_{20}, H_{24}, H_{21}, H_{22}, H_{23}), 1.53-1.68 (m, 2 H, H_8).

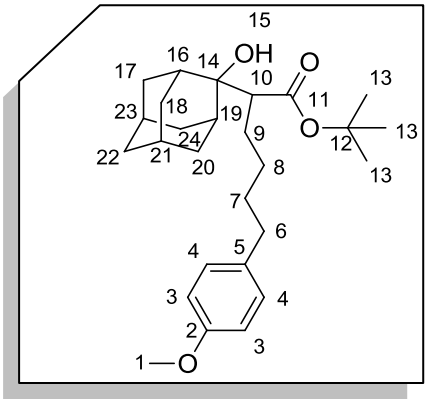
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.9 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 73.3 (C_{10}), 59.6 (C_{14}), 55.3 (C_1), 42.2, 35.1 (2 C, C_{16}, C_{19}), 37.1 (C_6), 37.1, 36.3, 35.7, 34.8, 33.7, 31.8 (6 C, C_9, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 27.32 (C_7), 27.25, 25.9 (2 C, C_{21}, C_{23}), 27.1 (C_8).

MS APCI: *m/z* 371.2 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{31}O_2S$ (M+H) 371.2045, found 371.2034.

I-070

tert-*Butyl 2-(2-hydroxyadamantan-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoate*



$C_{27}H_{40}O_4$

428.60 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-067** (1 g, 3.59 mmol) in dry THF (8.2 mL) at -78 °C was added 0.6 M LDA in THF (6.4 mL, 3.84 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 40 min. A solution of adamantan-2-one (573 mg, 3.81 mmol) in THF (9.6 mL) was added. The cold bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and 1 M HCl was added. The product was extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product was purified on a silica gel cartridge (95:5 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a colorless oil (1.22 g, 79%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3500, 1699.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H_4), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H_3), 3.77 (s, 3 H, H_1), 3.48 (br s, 1 H, H_{15}), 2.99 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 1 H, H_{10}), 2.54 (t, J = 7.9 Hz, 2 H, H_6), 2.31 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}), 2.23 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or H_{24b}), 1.85-2.12 (m, 4 H, H_{17}, H_{18} or H_{18}, H_{20} or H_{20}, H_{24} or H_{17}, H_{20} or H_{17}, H_{24} or H_{18}, H_{24}), 1.47-1.85 (m, 12 H, H_7, H_9, H_{16}, H_{19}, H_{20} or H_{24} or H_{17} or H_{18}, H_{21}, H_{22}, H_{23}), 1.43 (s, 9 H, H_{13}), 1.18-1.36 (m, 2 H, H_8).

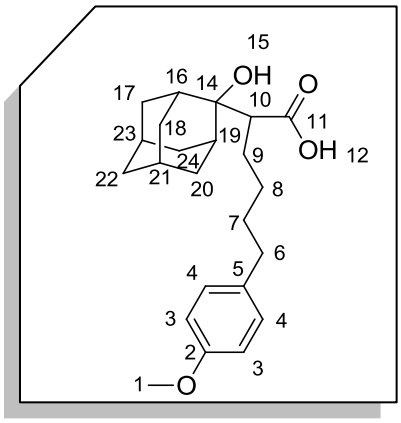
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.8 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 81.4 (C_{12}), 75.1 (C_{14}), 55.2 (C_1), 49.0 (C_{10}), 38.3 (C_6), 38.0, 33.4 (2 C, C_{16}, C_{19}), 34.8, 34.2, 33.7, 33.1, 32.6, 31.5 (6 C, C_9, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 28.2 (3 C, C_{13}), 27.3 (C_7), 27.11, 27.08 (2 C, C_{21}, C_{23}), 25.7 (C_8).

MS ES$^+$: *m/z* 355.2 (75, $[M-OH-C_4H_8]^+$), 451.3 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{40}$ NaO_4 (M+Na) 451.2824, found 451.2806.

I-071

2-(2-Hydroxyadamantan-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoic acid



$C_{23}H_{32}O_4$

372.50 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-070** (1.19 g, 2.78 mmol) in CH_2Cl_2 (1.9 mL) was added TFA (1.9 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and the solvent was evaporated. The residue was treated with CH_2Cl_2, concentrated to dryness and the process was repeated twice. After purification on a silica gel cartridge (85:15 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a white solid (972.7 mg, 94%, mp = 93.9-95.3 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3500, 1699.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.51 (br s, 1 H, H_{12}), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_3), 3.78 (s, 3 H, H_1), 3.17 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1 H, H_{10}), 2.50-2.61 (m, 2 H, H_6), 2.22 (br d, J = 13.2 Hz, 1 H, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}), 2.16 (br d, J = 13.2 Hz, 1 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or H_{24b}), 1.97 (br s, 2 H, H_{16}, H_{19}), 1.50-1.89 (m, 15 H, H_7, H_9, H_{15}, H_{18}, H_{20}, H_{24} or H_{17}, H_{20}, H_{24} or H_{17}, H_{18}, H_{24} or H_{17}, H_{18}, H_{20}, H_{21}, H_{22}, H_{23}), 1.29-1.46 (m, 2 H, H_8).

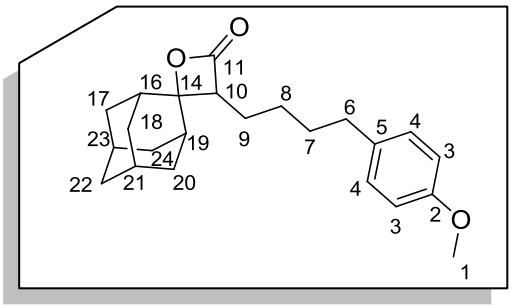
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 181.2 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 75.4 (C_{14}), 55.2 (C_1), 49.0 (C_{10}), 38.1, 33.4 (2 C, C_{16}, C_{19}), 37.8 (C_6), 34.8, 34.3, 33.7, 33.0, 32.6, 31.6 (6 C, C_9, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 27.4 (C_7), 27.1, 26.9 (2 C, C_{21}, C_{23}), 25.5 (C_8).

MS ES$^-$: *m/z* 371.2 (100, $[M-H]^-$), 743.5 (15, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{31}O_4$ (M-H) 371.2222, found 371.2223.

I-072

3'-(4-(4-Methoxyphenyl)butyl)spiro[adamantane-2,2'-oxetan]-4'-one



$C_{23}H_{30}O_3$

354.48 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-071** (500 mg, 1.34 mmol) in CH_2Cl_2 (6.7 mL) were added 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (357.3 mg, 1.61 mmol) and triethylamine (0.37 mL, 2.65 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and at room temperature overnight. The mixture was quenched with 1 M HCl and extracted with CH_2Cl_2. The solution was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed. The desired product was obtained, after purification on a silica gel cartridge (90:10 Heptane/AcOEt), as a white solid (186 mg, 39%, mp = 82.7-83.5 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1810.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 3.79 (s, 3 H, H_1), 3.04 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1 H, H_{10}), 2.52-2.64 (m, 2 H, H_6), 2.14 (br s, 1 H, H_{16} or H_{19}), 2.10 (br d, J = 13.2 Hz, 1 H, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}), 2.04 (br d, J = 13.2 Hz, 1 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or H_{24b}), 1.58-1.94 (m, 16 H, H_7, H_{8a}, H_9, H_{16} or H_{19}, H_{17}, H_{18}, H_{20}, H_{21}, H_{22}, H_{23}, H_{24}), 1.43-1.54 (m, 1 H, H_{8b}).

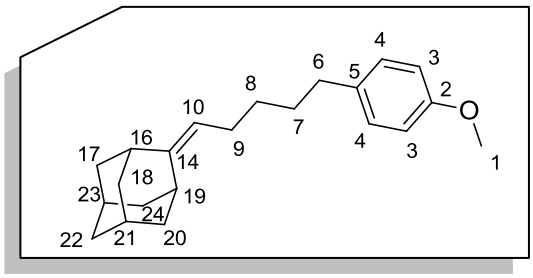
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.4 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.3 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 86.5 (C_{14}), 57.4 (C_{10}), 55.2 (C_1), 38.8, 32.9 (2 C, C_{16} or C_{19}), 36.5 (C_6), 34.8, 34.7, 34.4, 33.2, 33.0, 31.9 (6 C, C_9, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{24}, C_{22}), 27.0 (C_7), 26.8, 26.2 (2 C, C_{21}, C_{23}), 24.5 (C_8).

MS APCI: *m/z* 355.2 (70, $[M+H]^+$), 396.3 (100, $[M+H+CH_3CN]^+$).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{31}O_3$ (M+H) 355.2273, found 355.2270, calculated for $C_{25}H_{34}NO_3$ (M+H+ CH_3CN) 396.2539, found 396.2540.

I-073

2-(5-(4-Methoxyphenyl)pentylidene)adamantane



$C_{22}H_{30}O$

310.47 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-071** (500 mg, 1.34 mmol) in CH_2Cl_2 (6.7 mL) were added 4-nitrobenzene-1-sulfonyl chloride (357.3 mg, 1.6 mmol) and triethylamine (0.37 mL, 2.7 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and at room temperature overnight. The mixture was quenched with HCl and extracted with CH_2Cl_2. The solvent was removed and the product was dried over Na_2SO_4. The alkene was obtained after purification on silica gel cartridge (95:5 Heptane/ AcOEt) as a colorless oil (349.9 mg, 70%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2906, 2848.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_3), 5.01 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, H_{10}), 3.79 (s, 3 H, H_1), 2.79 (br s, 1 H, H_{19}), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H_6), 2.30 (br s, 1 H, H_{16}), 1.51-2.06 (m, 16 H, H_7, H_9, H_{17}, H_{18}, H_{20}, H_{21}, H_{22}, H_{23}, H_{24}), 1.35 (quint., J = 7.6 Hz, 2 H, H_8).

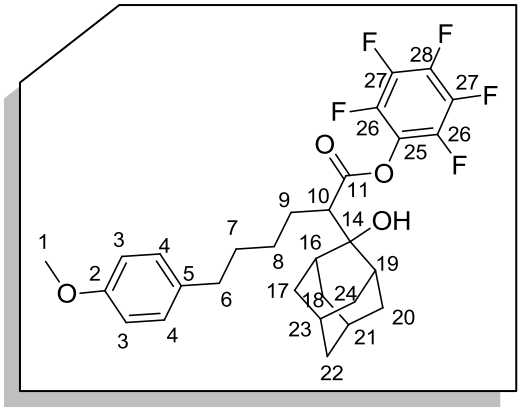
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6 (C_2), 147.6 (C_{14}), 135.0 (C_5), 129.3 (2 C, C_4), 116.1 (C_{10}), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 40.6 (C_{16}), 39.9 (C_6), 32.1 (C_{19}), 39.9 , 39.0, 37.4, 34.9, 32.1, 31.2 (6 C, C_9, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 29.9 (C_7), 28.7 (2 C, C_{21}, C_{23}), 26.3 (C_8).

MS APCI: *m/z* 310.2 (100, $[M^{+\cdot}]$), 311.2 (92, $[M+H]^+$), 328.2 (90, $[M+NH_4]^+$), 352.3 (85, $[M+H+CH_3CN]^+$).

HRMS: calculated for $C_{22}H_{30}O$ ($M^{+\cdot}$) 310.2297, found 310.2297.

I-074

Perfluorophenyl 2-(2-hydroxyadamantan-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoate



$C_{29}H_{31}F_5O_4$

538.55 g.mol^{-1}

A solution of compound **I-071** (580 mg, 1.56 mmol) in CH_2Cl_2 (7.5 mL, 0.2 M) at 0 °C was added to EDCI·HCl (597.5 mg, 3.12 mmol) and C_6F_5OH (344.2 mg, 1.87 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h 30. The mixture was quenched with 1 M HCl and extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed. Compound **I-074** was obtained after purification on a silica gel cartridge (95:5 Heptane/ AcOEt), as a white solid (104.7 mg, 12%, mp = 87.5-88.8°C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3300, 1748.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 3.79 (s, 3 H, H_1), 3.52 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1 H, H_{10}), 2.53-2.68 (m, 2 H, H_6), 2.53 (br s, 1 H, OH), 2.30, 2.27 (2 br s, 2 H, H_{16}, H_{19}), 1.46-2.12 (m, 16 H, H_7, H_9, H_{17}, H_{18}, H_{20}, H_{21}, H_{22}, H_{23}, H_{24}), 1.33-1.46 (m, 2 H, H_8).

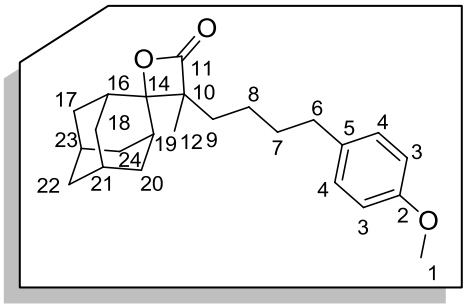
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.0 (C_{11}), 157.7 (C_2), 142.3-142.9 (m, 2 C, C_{27}), 138.9-139.9 (m, 2 C, C_{25}, C_{28}), 136.5-138.9 (m, 2 C, C_{26}), 134.3 (C_5), 129.3 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 75.4 (C_{14}), 55.2 (C_1), 49.4 (C_{10}), 38.1 (C_6), 38.0, 33.5 (2 C, C_{16}, C_{19}), 34.8 (C_{22}), 34.1, 33.8, 33.0, 32.7 (4 C, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{24}), 31.6 (C_9), 27.1 (2 C, C_7, C_{21} or C_{23}), 26.9 (C_{21} or C_{23}), 26.0 (C_8).

MS APCI: *m/z* 355.2 (8, $[M-C_6F_5O]^+$), 521.2 (100, $[M-OH]^+$).

HRMS: calculated for $C_{29}H_{30}F_5O_3$ (M-OH) 521.2115, found 521.2133.

I-075

3'-(4-(4-Methoxyphenyl)butyl)-3'-methylspiro[adamantane-2,2'-oxetan]-4'-one



$C_{24}H_{32}O_3$

368.51 g.mol^{-1}

Dimethyl sulfate (0.11 mL, 1.16 mmol) was added to a solution of compound **I-072** (132 mg, 0.37 mmol) in THF (1.2 mL) and the mixture was cooled down to -100 °C. Phosphazene base $P_4{}^tBu$ (1 M in hexane) (0.75 mL, 0.75 mmol) was added at this temperature and the reaction mixture was stirred for 1 h and allowed to warm up to room temperature for 18 h. The reaction was quenched at room temperature with acetic acid. After extraction with CH_2Cl_2, the organic phase was washed with saturated aqueous Na_2CO_3 and then brine and dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained, after purification on a silica gel cartridge (95:5 Heptane/AcOEt) followed by HPLC (95:5 Heptane/AcOEt), as a white solid (30.2 mg, 22%, mp = 72.3-73.6 °C). **I-072** (28.8 mg, 22%) was recovered.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1810.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H_3), 3.78 (s, 3 H, H_1), 2.48-2.66 (m, 2 H, H_6), 2.23, 2.27 (2 br s, 1 H, H_{16}, H_{19}), 1.44-2.15 (m, 18 H, H_7, H_8, H_9, H_{17}, H_{18}, H_{20}, H_{21}, H_{22}, H_{23}, H_{24}), 1.35 (s, 3 H, H_{12}).

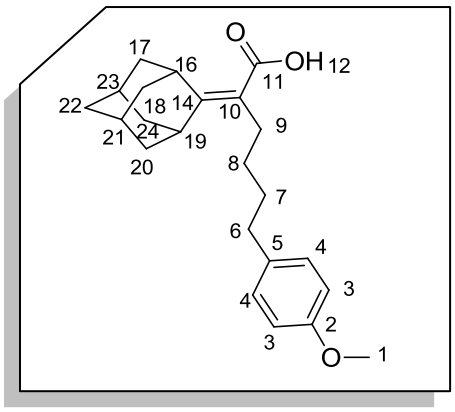
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.5 (C_{11}), 157.8 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.8 (2 C, C_3), 89.5 (C_{14}), 57.4 (C_{10}), 55.3 (C_1), 36.6 (C_9), 35.1 (C_6), 33.7, 33.3 (2 C, C_{16}, C_{19}), 35.0, 34.9, 33.8, 33.6, 32.4, 31.6 (6 C, C_7, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 26.5, 26.1 (2 C, C_{21}, C_{23}), 24.3 (C_8), 15.1 (C_{12}).

MS APCI: *m/z* 323.2 (99, $[M-CO_2H]^{\cdot}$), 324.2 (25, $[M-CO_2]^{\cdot}$), 369.2 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{24}H_{33}O_3$ (M+H) 369.2430, found 369.2433.

I-076

2-(Adamantan-2-ylidene)-6-(4-methoxyphenyl)hexanoic acid



$C_{23}H_{30}O_3$

354.48 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-072** (50 mg, 0.14 mmol) in THF (0.5 mL), at -78 °C, was added 0.6 M LDA in THF (0.52 mL, 0.31 mmol), followed by MeI (86 µL, 1.35 mmol) and the solution was stirred at this temperature for 3.5 h. Acetic acid was added to quench the reaction. The product was extracted with AcOEt and the organic layer was washed with saturated Na_2CO_3, brine and dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum. The desired product **I-075** was obtained after purification on a silica gel plate (95:5 Heptane/AcOEt) (8.6 mg, 17%) as well as **I-077** (10.8 mg, 17%) and **I-076** (12.4 mg, 25%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3100, 1675, 1612.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.97 (br s, 1 H, H_{12}), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_4), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_3), 3.78 (s, 3 H, H_1), 3.52, 2.84 (2 br s, 1 H, H_{16}, H_{19}), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H_6), 2.33 (t, J = 7.9 Hz, 2 H, H_9), 1.68-1.98 (m, 12 H, H_{17}, H_{18}, H_{20}, H_{21}, H_{22}, H_{23}, H_{24}), 1.61 (quint., J = 7.6 Hz, 2H, H_7), 1.43 (quint., J = 7.6 Hz, 2 H, H_8).

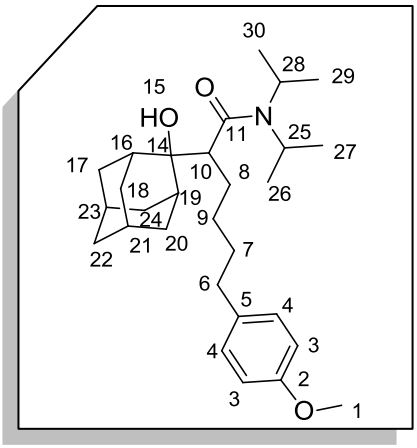
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.9 (C_{11}), 160.1 (C_{14}), 157.6 (C_2), 134.7 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 120.6 (C_{10}), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 39.4, 36.8 (5 C, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 35.0, 34.3 (2 C, C_{16}, C_{19}), 34.8 (C_6), 31.4 (C_7), 29.5 (C_8), 28.8 (C_9), 27.7 (2 C, C_{21}, C_{23}).

MS ES$^-$: *m/z* 353.2 (100, $[M-H]^-$), 707.4 (30, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{29}O_3$ (M-H) 353.2117, found 353.2125.

I-077

2-(2-Hydroxyadamantan-2-yl)-N,N-diisopropyl-6-(4-methoxyphenyl)hexanamide



$C_{29}H_{45}NO_3$

455.67 g.mol^{-1}

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3307, 1599.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_4), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_3), 6.20 (br s, 1 H, H_{15}), 4.23 (sept., J = 6.7 Hz, 1 H, H_{25}), 3.77 (s, 3 H, H_1), 3.37 (sept., J = 6.8 Hz, 1 H, H_{28}), 3.31 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1 H, H_{10}), 2.50, 2.58 (AB t, J = 13.8, 7.3 Hz, 2 H, H_6), 2.28, 2.36 (2 br d, J = 12.6 Hz, 2 H, H_{17} or H_{18} or H_{20} or H_{24}), 1.96 (br s, 1 H, H_{16} or H_{19}), 1.44-1.91 (m, 17 H, H_7, H_8, H_9, H_{16} or H_{19}, H_{17}, H_{18}, H_{20} or H_{17}, H_{18}, H_{24} or H_{17}, H_{20}, H_{24} or H_{18}, H_{20}, H_{24}, H_{21}, H_{22}, H_{23}), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, H_{26} or H_{27} or H_{29} or H_{30}), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, H_{26} or H_{27} or H_{29} or H_{30}), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, H_{26} or H_{27} or H_{29} or H_{30}), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, H_{26} or H_{27} or H_{29} or H_{30}).

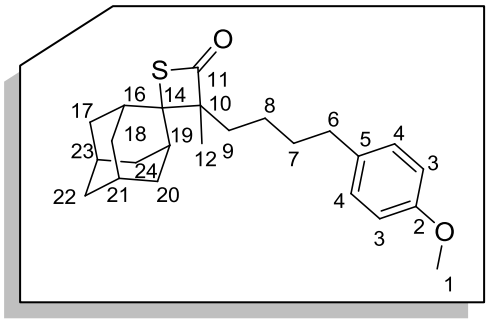
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.7 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.3 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 76.1 (C_{14}), 55.3 (C_1), 49.2 (C_{25}), 46.8 (C_{28}), 42.1 (C_{10}), 38.3 (C_9), 37.4, 33.0 (2 C, C_{16}, C_{19}), 35.0 (C_6), 34.8, 33.8, 33.2, 32.9, 32.0 (5 C, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 27.7 (C_7), 27.2 (2 C, C_{21}, C_{23}), 27.0 (C_8), 21.5, 21.1, 20.8, 20.4 (4 C, C_{26}, C_{27}, C_{29}, C_{30}).

MS ES$^+$: *m/z* 456.3 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{29}H_{46}NO_3$ (M+H) 456.3478, found 456.3500.

I-078

3'-(4-(4-Methoxyphenyl)butyl)-3'-methylspiro[adamantane-2,2'-thietan]-4'-one



$C_{24}H_{32}O_2S$

384.57 g.mol^{-1}

To a 0.2 M solution of compound **I-069** (559 mg, 1.51 mmol) in THF (7.5 mL) were added LDA in THF 0.6 M (5.0 mL, 3.00 mmol) and MeI (0.93 mL, 14.6 mmol) at -78 °C and the mixture was allowed to warm up to -40 °C and stirred for 3 h at this temperature. The reaction was quenched with acetic acid and the organic phase was washed with saturated Na_2CO_3 which was extracted with CH_2Cl_2. After evaporation of the solvent, the product was purified using HPLC (95:5 Heptane/AcOEt). The desired product was obtained as a colorless oil (265.1 mg, 46%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1729.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_3), 3.79 (s, 3 H, H_1), 2.48-2.65 (m, 2 H, H_6), 2.40 (br s, 1 H, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}), 2.30 (br s, 1 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or H_{24b}), 1.69-2.00 (m, 14 H, H_9, H_{16}, H_{19}, H_{17}, H_{18}, H_{20} or H_{17}, H_{18}, H_{24} or H_{17}, H_{20}, H_{24} or H_{18}, H_{20}, H_{24}, H_{21}, H_{22}, H_{23}), 1.49-1.68 (m, 4 H, H_7, H_8), 1.35 (s, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.9 (C_{11}), 157.5 (C_2), 134.3 (C_5), 129.0 (2 C, C_4), 113.5 (2 C, C_3), 72.7 (C_{10}), 64.8 (C_{14}), 55.0 (C_1), 37.7 (C_6), 37.2, 35.7 (2 C, C_{16}, C_{19}), 37.4, 37.1, 35.9, 35.1, 34.7, 34.5 (6 C, C_9, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{22}, C_{24}), 32.3 (C_7), 26.8, 26.0 (2 C, C_{21}, C_{23}), 24.3 (C_8), 17.4 (C_{12}).

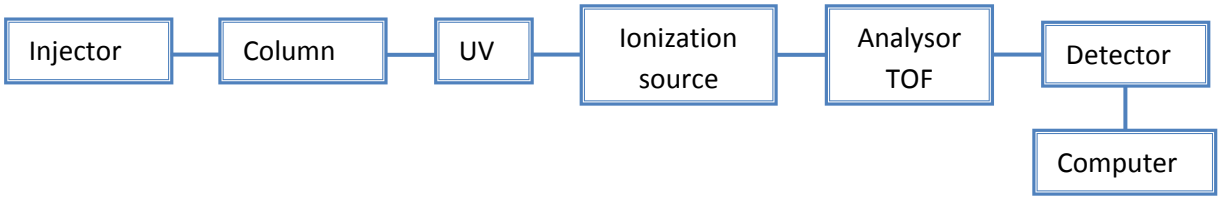
MS APCI: *m/z* 384.2 (25, $[M^{+\cdot}]$), 385.2 (75, $[M+H]^+$), 426.2 (100, $[M+H+CH_3CN]^+$), 769.4 (10, $[2M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{24}H_{33}O_2S$ (M+H) 385.2201, found 385.2206.

Study of the CO_2 and COS extrusion:

The starting material was dissolved in the solvent (about 1 mL in a test tube; FC-70: 0.012 M or 0.007 M; BMIM PF_6: 0.00875 M) under inert atmosphere, with 0.5 equivalent of 1,3,5-trimethoxybenzene and placed in an oil bath previously heated at 120 °C. At different times t (15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h), a small quantity (about 5 µL) of the reaction mixture was taken and extracted twice with toluene (0.1 mL). The solvent was removed under vacuum and acetonitrile (0.15 mL) was added. The sample was analyzed by LCMS: 7 µL was injected. Each reaction was realized twice.

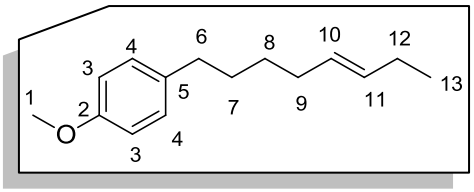
LCMS was performed with an Acquity Waters UPLC system equipped with a Waters Acquity PDA detector. Wavelength range was between 210 to 410 nm. Separation was achieved on a BEH C_{18} column (1.7 µm, 2.1 mm × 50 mm) at a flow rate of 0.6 mL/min. Elution was conducted with a water/acetonitrile gradient as follows: 95/5 to 0/100 in 5.5 min. The LCMS system was coupled to a Waters LCT Premier XE mass spectrometer equipped with an electrospray ionisation source or an atmospheric pression chemical ionization source. Ionisation was carried out in positive or negative mode in the 80-1500 *m/z* range.



Each UV pic could be attributed to a compound due to the mass spectrum associated. The use of a standard permitted to calculate the corrected area and deduce the percentage rate of products and starting material at each time t. As UV detector is placed before ionization source, ionization temperature does not influence the extrusion rate observed.

I-079

(E)-1-Methoxy-4-(oct-5-en-1-yl)benzene



$C_{15}H_{22}O$

218.3 g.mol^{-1}

Compound **I-038** (30 mg, 0.11 mmol) was heated neat at 150 °C for 4 h to give the desired product as a yellow oil (18.6 mg, 75%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2930, 1612, 1512.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_4), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_3), 5.27-5.51 (m, 2 H, H_{10}, H_{11}), 3.79 (s, 3 H, H_1), 2.55 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, H_6), 1.93-2.05 (m, 4 H, H_9, H_{12}), 1.52-1.65 (m, 2 H, H_7), 1.36-1.44 (m, 2 H, H_8), 0.96 (t, J = 7.7 Hz, 3 H, H_{13}).

^{1}H NMR (500 MHz, C_6D_6): δ 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H_4), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H_3), 5.48-5.61 (ABt, J = 14.8, 5.4 Hz, 2 H, H_{10}, H_{11}), 3.46 (s, 3 H, H_1), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2 H, H_6), 2.05-2.15 (m, 4 H, H_9, H_{12}), 1.67 (quint., J = 7.7 Hz, 2 H, H_7), 1.47 (quint., J = 7.7 Hz, 2 H, H_8), 1.06 (t, J = 7.7 Hz, 3 H, H_{13}).

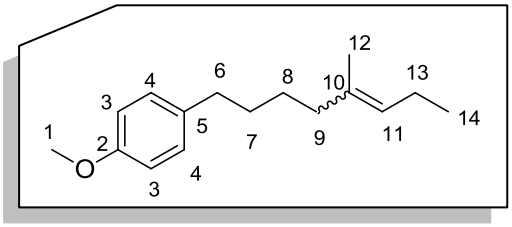
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6 (C_2), 134.9 (C_5), 132.1 (C_{11}), 129.2 (2 C, C_4), 129.1 (C_{10}), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 34.9 (C_6), 32.4 (C_9), 31.2 (C_7), 29.2 (C_8), 25.6 (C_{12}), 14.0 (C_{13}).

MS APCI: 218.2 (100, [$M^{+\cdot}$]), 219.2 (30, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{15}H_{22}O$ ($M^{+\cdot}$) 218.1671, found 218.1671.

I-080

1-Methoxy-4-(5-methyloct-5-en-1-yl)benzene



$C_{16}H_{24}O$

232.36 g.mol^{-1}

I-044 (*unlike/like* 80:20) (53.2 mg, 0.19 mmol) was heated in FC-70 (1 mL) at 120 °C overnight to give, after purification on a silica cartridge (98:2 Heptane/AcOEt), the desired product as a colorless oil (11.4 mg, 26%, *Z*/*E* (80:20)) and the starting material (38.8 mg).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2960, 1613, 1512.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H_3), 5.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H_{11}), 3.79 (s, 3 H, H_1), 2.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H_6), 1.91-2.08 (m, 4 H, H_9, H_{13}), 1.66 (s, 2.4 H, H_{12Z}), 1.50-1.62 (m, 2.6 H, H_7, H_{12E}), 1.34-1.48 (m, 2 H, H_8), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, H_{14}).

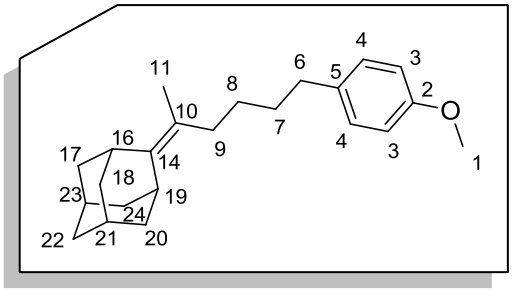
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6 (C_2), 134.9 (C_{10}), 134.7 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 127.1 (0.8 C, C_{11Z}), 126.4 (0.2 C, C_{11E}), 113.7 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 39.4 (0.2 C, C_{9E}), 34.9 (C_6), 31.5 (1.6 C, C_{9Z}, C_{7Z}), 31.3 (0.2 C, C_{7E}), 27.6 (0.8 C, C_{8Z}), 27.5 (0.2 C, C_{8E}), 23.4 (C_{12}), 21.15 (0.8 C, C_{13Z}), 21.07 (0.2 C, C_{13E}), 14.7 (0.8 C, C_{14Z}), 14.4 (0.2 C, C_{14E}).

MS APCI: 274.2 (100, $[M+H+CH_3CN]^+$), 232.2 (30, $[M^{+\cdot}]$), 233.2 (20, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{16}H_{25}O$ (M+H) 233.1905, found 233.1915.

I-081

2-(6-(4-Methoxyphenyl)hexan-2-ylidene)adamantane



$C_{23}H_{32}O$

324.50 g.mol^{-1}

Compound **I-075** (55.3 mg, 0.15 mmol) was heated in FC-70 (1 mL) at 200°C overnight to give, after purification on a silica cartridge (98:2 Heptane/AcOEt), the desired product as a colorless oil (34 mg, 70%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2905, 2847.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_4), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H_3), 3.79 (s, 3 H, H_1), 2.83 (br s, 2 H, H_{16}, H_{19}), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H_6), 2.02 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H_9), 1.81 (br s, 2 H, H_{21}, H_{23}), 1.77-1.88 (m, 6 H, H_{17}, H_{18}, H_{20} or H_{17}, H_{18}, H_{24} or H_{17}, H_{20}, H_{24} or H_{18}, H_{20}, H_{24}), 1.51-1.73 (m, 6 H, H_7, H_{22}, H_{24} or H_{20} or H_{18} or H_{17}), 1.61 (s, 3 H, H_{11}), 1.31-1.44 (m, 2 H, H_8).

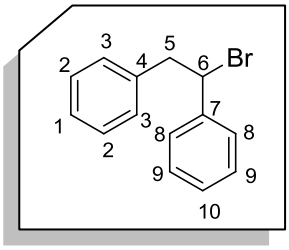
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6 (C_2), 140.1 (C_{14}), 135.0 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 120.5 (C_{10}), 113.6 (2 C, C_3), 55.3 (C_1), 39.3 (2 C, C_{17}, C_{18} or C_{17}, C_{20} or C_{17}, C_{24} or C_{18}, C_{20} or C_{18}, C_{24} or C_{20}, C_{24}), 38.9 (2 C, C_{17}, C_{18} or C_{17}, C_{20} or C_{17}, C_{24} or C_{18}, C_{20} or C_{18}, C_{24} or C_{20}, C_{24}), 37.3 (C_{22}), 35.0 (C_6), 33.4 (C_9), 32.9, 32.7 (2 C, C_{19}, C_{16}), 31.5 (C_7), 28.4 (C_8), 28.2 (2 C, C_{21}, C_{23}), 17.6 (C_{11}).

MS APCI: *m/z* 324.2 (100, $[M^{+\cdot}]$), 325.2 (90, $[M+H]^+$), 366.3 (30, $[M+H+CH_3CN]^+$).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{33}O$ (M+H) 325.2531, found 325.2516.

I-091

(1-Bromoethane-1,2-diyl)dibenzene[356]



$C_{14}H_{13}Br$

261.16 g.mol^{-1}

To a cooled solution of β-propiolactone (26 µL, 0.41 mmol) in THF (1.4 mL) at -78 °C was added benzyl bromide (0.25 mL, 2.1 mmol) and 0.6 M LDA (0.97 mL, 0.58 mmol) and the reaction mixture was stirred overnight at this temperature. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and the product was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge with heptane to give the compound **A45** as a colorless oil (54.5 mg, 36%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3029, 1603.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.20 (m, 8 H, H_2, H_3, H_8, H_9), 7.17-7.09 (m, 2 H, H_1, H_{10}), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, H_6), 3.59 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1 H, H_5), 3.51 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1 H, H_5).

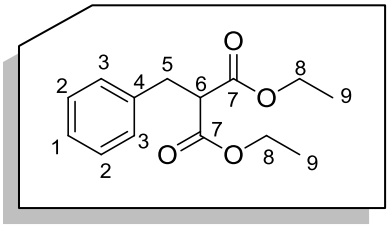
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141.5 (C_4), 138.1 (C_7), 129.2 (4 C, C_8, C_9), 128.6 (C_{10}), 128.4 (2 C, C_2), 127.5 (2 C, C_3), 126.8 (C_1), 55.5 (C_6), 46.4 (C_5).

MS ES$^{-/+}$: no answer

[356] Bellucci, G.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 515.

I-092

Diethyl 2-benzylmalonate[181a]



$C_{14}H_{18}O_4$

250.29 g.mol^{-1}

A cooled solution of diethylmalonate (3.8 mL, 25.0 mmol) in DMF (12.5 mL) at 0 °C was treated with 60% NaH (1 g, 25.0 mmol) portionwise and the reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature. The reaction mixture was treated with benzyl bromide (3.6 mL, 30.0 mmol) and stirred overnight at room temperature. The mixture was diluted with water and extracted with MTBE several times. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residu was purified on a silica gel cartridge (90:10 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a colorless oil (5.76 g, 92%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1735.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.16 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 4.17 (d, J = 7.1 Hz, 2 H, H_8), 4.16 (d, J = 7.1 Hz, 2 H, H_8), 3.64 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, H_6), 3.22 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, H_5), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 6 H, H_9).

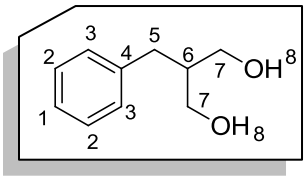
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.8 (2 C, C_7), 137.8 (C_4), 128.8 (2 C, C_2), 128.5 (2 C, C_3), 126.7 (C_1), 61.4 (2 C, C_8), 53.8 (C_6), 34.8 (C_5), 14.0 (2 C, C_9).

MS ES$^+$: *m/z* 251.1 (45, $[M+H]^+$), 268.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 314 (30, $[M+CH_3CN+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{14}H_{19}O_4$ (M+H) 251.1283, found 251.1295.

I-093

2-Benzylpropane-1,3-diol[181a]



$C_{10}H_{14}O_2$

166.22 g.mol^{-1}

A cooled suspension of lithium aluminium hydride (2.4 g, 63.2 mmol) in diethyl ether (53.3 mL) at 0 °C was treated dropwise with a solution of compound **I-092** (4.0 g, 16.0 mmol) in diethyl ether (13.3 mL). After stirring for 3 h at room temperature, the reaction mixture was cooled at 0 °C and treated with saturated Na_2SO_4. After filtration on a Celite pad, the mixture was concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge with (70:30 Heptane/ AcOEt) to give the desired product as a white solid (2.15 g, 81%, mp = 61.5-62.2 °C) and **I-094** as a by-product as a colorless oil (336.4 mg, 10%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3321.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.13 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.75 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 2 H, H_7), 3.62 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 2 H, H_7), 3.19 (s, 2 H, H_8), 2.59 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, H_5), 1.95-2.09 (m, 1 H, H_6).

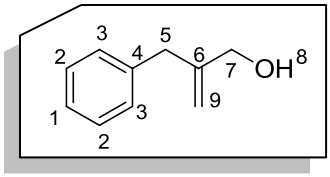
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 139.8 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.4 (2 C, C_3), 126.1 (C_1), 65.0 (2 C, C_7), 43.8 (C_6), 34.2 (C_5).

MS ES$^+$: *m/z* 131.1 (65, $[M-2H_2O+H]^+$), 208.1 (100, $[M+CH_3CN+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{12}H_{18}NO_2$ (M+CH_3CN+H) 208.1338, found 208.1340.

I-094

2-Benzylprop-2-en-1-ol[357]



$C_{10}H_{12}O$

148.20 g.mol^{-1}

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3325, 2917.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17-7.38 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 5.15 (br s, 1 H, H_{9E}), 4.95 (br s, 1 H, H_{9Z}), 4.06 (s, 2 H, H_7), 3.43 (s, 2 H, H_5), 1.81 (s, 1 H, H_8).

NMR^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.2 (C_6), 139.0 (C_4), 128.9 (2 C, C_3), 128.4 (2 C, C_2), 126.2 (C_1), 111.4 (C_9), 65.2 (C_7), 37.7 (C_5).

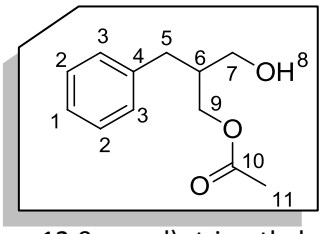
MS ES$^+$: *m/z* 166.1 (100, $[M+NH_4]^+$), 171.1 (45, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{10}H_{16}NO$ ($M+NH_4$) 166.1232, found 166.1226.

[357] Ferraboschi, P.; et al. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5478.

I-095

2-Benzyl-3-hydroxypropyl acetate[181a]



$C_{12}H_{16}O_3$

208.25 g.mol^{-1}

A mixture of compound **I-093** (2.15 g, 12.9 mmol), trimethyl orthoacetate (2.5 mL, 19.4 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (222.1 mg, 1.17 mmol) in CH_2Cl_2 (25.8 mL) was stirred at room temperature for 2 h and then treated with water (0.35 mL, 19.4 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and he solvent was removed under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge with (70:30 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a colourless oil (2.61 g, 97%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3438, 1735, 1717.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14-7.33 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 4.17 (dd, *J* = 11.3, 4.7Hz, 1 H, H_9), 4.07 (dd, *J* = 11.2, 6.3 Hz, 1 H, H_9), 3.59 (dd, *J* = 11.2, 4.6Hz, 1 H, H_7), 3.50 (dd, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 1 H, H_7), 2.69 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 1 H, H_5), 2.61 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 1 H, H_5), 2.34 (br s, 1 H, H_8), 2.01-2.20 (m, 1 H, H_6), 2.06 (s, 3 H, H_{11}).

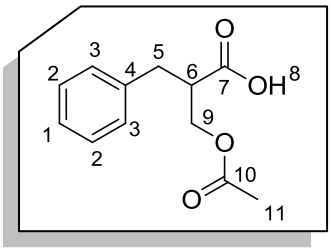
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.6 (C_{10}), 139.3 (C_4), 129.0 (2 C, C_2), 128.4 (2 C, C_3), 126.2 (C_1), 64.0 (C_7), 61.9 (C_9), 42.4 (C_6), 34.2 (C_5), 20.8 (C_{11}).

MS ES$^+$: *m/z* 209.1 (60, $[M+H]^+$), 226.1 (100, $[M+NH_4]^+$), 272.1 (65, $[M+CH_3CN+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{12}H_{20}NO_3$ ($M+NH_4$) 226.1443, found 226.1436.

I-096

3-Acetoxy-2-benzylpropanoic acid[181b]



$C_{12}H_{14}O_4$

222.24 g.mol^{-1}

To an ice-chilled solution of compound **I-095** (2.0 g, 9.6 mmol) in acetone (19.2 mL) at 0 °C, was added dropwise and slowly Jones'reagent (5.2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 min. 2-Propanol (20 mL) was added and the solution was filtered on a Celite pad. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge with (30:70 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a colourless oil (1.55 g, 73%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3030, 1742, 1712.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.80 (br s, 1 H, H_8), 7.15-7.34 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 4.26 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1 H, H_9), 4.20 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1 H, H_9), 2.94-3.12 (m, 2 H, H_5), 2.77-2.92 (m, 1 H, H_6), 2.05 (s, 3 H, H_{11}).

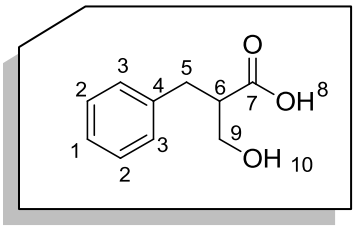
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.7 (C_7), 170.8 (C_{10}), 137.6 (C_4), 128.8 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 126.8 (C_1), 63.5 (C_9), 46.2 (C_6), 34.4 (C_5), 20.7 (C_{11}).

MS ES$^-$: *m/z* 221.1 (100, $[M-H]^-$), 443.2 (45, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{12}H_{13}O_4$ (M-H) 221.0814, found 221.0815.

I-097

2-Benzyl-3-hydroxypropanoic acid



$C_{10}H_{12}O_3$

180.20 g.mol^{-1}

Compound **I-096** (1.55 g, 6.97 mmol) was dissolved in methanol (8.7 mL) containing K_2CO_3 (1.25 g, 9.0 mmol) and drops of water. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was acidified until pH 6 with acetic acid and the solvent was removed under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (AcOEt/Acetic acid 99:1) to give the desired product as a white solid (867.6 mg, 69%, mp = 63-65 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3332, 3027, 1694.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.37 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 6.72 (br s, 1 H, H_8), 3.62-3.84 (m, 2 H, H_9), 2.99-3.13 (m, 1 H, H_6), 2.79-2.94 (m, 2 H, H_5), 2.05 (s, 1 H, H_{10}).

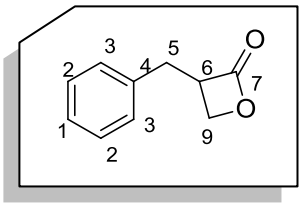
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179.7 (C_7), 138.2 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 126.7 (C_1), 61.9 (C_9), 48.8 (C_6), 34.0 (C_5).

MS ES$^-$: *m/z* 179.1 (100, [M-H]$^-$), 359.2 (5, [2M-H]$^-$).

HRMS: calculated for $C_{10}H_{11}O_3$ (M-H) 179.0708, found 179.0716.

I-098

3-Benzyloxetan-2-one[181b]



$C_{10}H_{10}O_2$

162.19 g.mol^{-1}

To a solution of triphenylphosphine (631.3 mg, 2.40 mmol) in THF (7.1 mL) at -78 °C was added dropwise 40% DEAD in toluene (1.1 mL, 2.4 mmol) and the reaction mixture was stirred of 20 min. Compound **I-097** (301 mg, 1.67 mmol) in THF (3.5 mL) was added. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 h and allowed to warm up at room temperature overnight. The mixture was evaporated under reduced pressure to give a yellow oil which was purified on a silica gel cartridge (Heptane/AcOEt 90:10) to give the desired product as a colorless oil (209.4 mg, 77%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3029, 1820.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18-7.31 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 4.35 (dd, *J* = 6.0, 5.1 Hz, 1 H, H_9), 3.99-4.11 (m, 2 H, H_9, H_6), 3.20 (dd, *J* = 14.6, 5.9 Hz, 1 H, H_5), 3.09 (dd, *J* = 14.6, 8.4 Hz, 1 H, H_5).

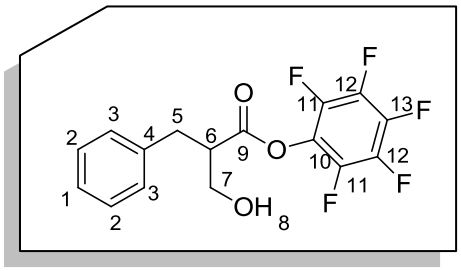
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.9 (C_7), 136.5 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 127.1 (C_1), 64.3 (C_9), 53.0 (C_6), 33.7 (C_5).

MS ES$^+$: *m/z* 163.1 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{10}H_{11}O_2$ (M+H) 163.0759, found 163.0734.

I-099

Perfluorophenyl 2-benzyl-3-hydroxypropanoate



$C_{16}H_{11}F_5O_3$

346.25 g.mol^{-1}

A solution of compound **I-097** (190 mg, 1.05 mmol) in CH_2Cl_2 (5.25 mL) was added to EDCI·HCl (404.3 mg, 2.11 mmol) and pentafluorophenol (230.9 mg, 1.25 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h and was treated with 1 M HCl. The product was extracted with CH_2Cl_2 and the solvent was removed under vacuum. The product **I-099** was obtained after purification on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt) as a white solid (243.6 mg, 67%, mp = 77.2-78.0 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3392, 3032, 1780.

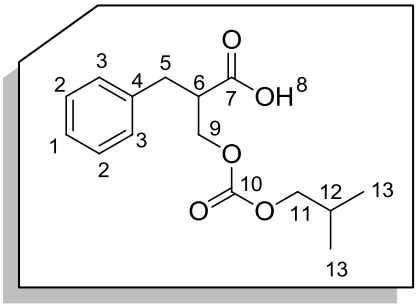
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20-7.42 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.83-3.97 (m, 2 H, H_7), 3.21-3.32 (m, 1 H, H_6), 3.17 (dd, *J* = 13.4, 7.5 Hz, 1 H, H_5), 3.02 (dd, *J* = 13.4, 7.5 Hz, 1 H, H_5), 2.21 (s, 1 H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4 (C_9), 142.4-143.1 (m, 2 C, C_{12}), 140.9-141.5 (m, C_{13}), 138.9-139.9 (m, C_{10}), 137.4 (C_4), 136.5-135.7 (m, 2 C, C_{11}), 128.8 (2 C, C_2), 128.4 (2 C, C_3), 126.9 (C_1), 62.2 (C_7), 49.3 (C_6), 34.1 (C_5).

MS ES$^{+/-}$: no answer

I-101

2-Benzyl-3-((isobutoxycarbonyl)oxy)propanoic acid



$C_{15}H_{20}O_5$

280.32 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-097** (100 mg, 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (2.8 mL) at 0 °C was added triethylamine (0.15 mL, 1.08 mmol) and isobutyl chloroformate (87 µL, 0.67 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. After a work up with $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2 and after purification on a silica gel plate (80:20 Heptane/AcOEt), the product was obtained as a colorless oil (14.7 mg, 9%) and as side product.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2951, 1712.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.56 (br s, 1 H, H_8), 7.11-7.35 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 4.19-4.35 (m, 2 H, H_9), 3.92 (d, J = 6.7 Hz, 2 H, H_{11}), 3.04-3.14 (m, 1 H, H_6), 2.87 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.83 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, H_{5b}), 1.98 (sept., J = 6.7 Hz, 1 H, H_{12}), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, H_{13}).

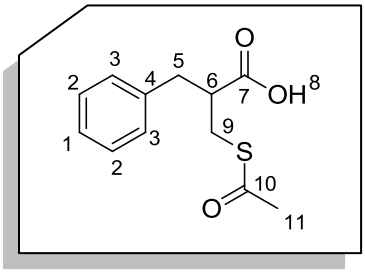
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.9 (C_7), 155.0 (C_{10}), 137.4 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 126.9 (C_1), 74.3 (C_{11}), 66.4 (C_9), 46.2 (C_6), 34.3 (C_5), 27.7 (C_{12}), 18.9 (2 C, C_{13}).

MS ES$^-$: *m/z* 279.1 (100, $[M-H]^-$), 359.3 (5, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{15}H_{19}O_5$ (M-H) 279.1232, found 279.1237.

I-102

3-(Acetylthio)-2-benzylpropanoic acid[44]



$C_{12}H_{14}O_3S$

238.30 g.mol^{-1}

To a solution of 2-benzylacrylic acid (2.0 g, 12.3 mmol) in THF (18.4 mL) was added a solution of thioacetic acid (1.15 mL, 16.1 mmol) in THF (18.4 mL). The reaction mixture was stirred at 50°C for 18 h. The solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt) as a colorless oil (2.26 g, 77%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3029, 2927, 1715, 1698.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.78 (br s, 1 H, H_8), 6.90-7.09 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 2.60-2.91 (m, 5 H, H_5, H_6, H_9), 2.33 (s, 3 H, H_{11}).

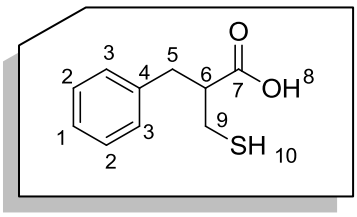
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.1 (C_{10}), 179.2 (C_7), 137.5 (C_4), 129.0 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 126.7 (C_1), 47.0 (C_6), 37.6 (C_5), 30.6 (C_9), 29.7 (C_{11}).

MS ES$^-$: *m/z* 195.0 (30, $[M-COCH_3]^-$), 237.1 (100, $[M-H]^-$), 475.1 (20, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{12}H_{13}O_3S$ (M-H) 237.0585, found 237.0581.

I-103

2-Benzyl-3-mercaptopropanoic acid[44]



$C_{10}H_{12}O_2S$

196.27 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-102** (2.21 g, 9.27 mmol) in water (18.5 mL) was added sulfuric acid (0.21 mL, 3.94 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 24 h. The product was extracted with CH_2Cl_2 and the solvent was evaporated under vacuum. The desired product was obtained without further purification as a yellowish oil (1.53 g, 84%) containing 10% of starting material.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2951, 1746, 1712.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.01 (br s, 1 H, H_8), 7.16-7.35 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.05-3.17 (m, 1 H, H_6), 2.88-2.99 (m, 2 H, H_5), 2.66-2.76 (m, 2 H, H_9), 1.55 (t, J = 8.7 Hz, 1 H, H_{10}).

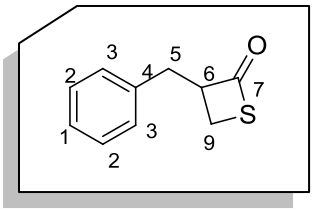
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179.8 (C_7), 137.9 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 126.8 (C_1), 50.4 (C_6), 36.5 (C_5), 24.8 (C_9).

MS ES$^-$: *m/z* 195.0 (100, [M- H]$^-$).

HRMS: calculated for $C_{10}H_{11}O_2S$ (M-H) 195.0480, found 195.0479.

I-104

3-Benzylthietan-2-one[44]



$C_{10}H_{10}OS$

178.25 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-103** (150 mg, 0.76 mmol) in CH_2Cl_2 (3.8 mL) at -5 °C, were added triethylamine (0.11 mL, 0.80 mmol) and isobutyl chloroformate (0.1 mL, 0.76 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 5 h. Saturated $NaHCO_3$ was added and the product was extracted with CH_2Cl_2. After purification with HPLC (90:10 Heptane/ACOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (53.4 mg, 39%) with **I-105** (110.6 mg, 18%) and **I-106** (56.6 mg, 21%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1743.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14-7.40 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 4.40-4.56 (m, 1 H, H_6), 3.21-2.97 (m, 3 H, H_9, H_5), 2.78-2.88 (m, 1 H, H_5).

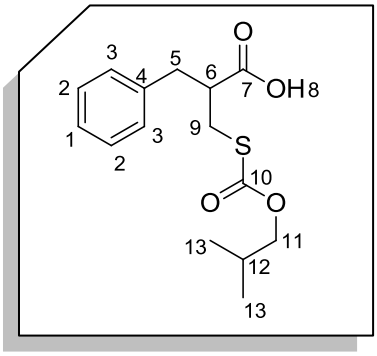
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.3 (C_7), 136.7 (C_4), 128.8 (2 C, C_2), 128.7 (2 C, C_3), 126.9 (C_1), 70.8 (C_6), 36.4 (C_5), 21.5 (C_9).

MS APCI: *m/z* 179.1 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{10}H_{11}OS$ (M+H) 179.0531, found 179.0524.

I-105

2-Benzyl-3-((isobutoxycarbonyl)thio)propanoic acid



$C_{15}H_{20}O_4S$

296.38 g.mol^{-1}

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2960, 1711.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.01 (br s, 1 H, H_8), 7.16-7.35 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 4.01 (d, J = 6.7 Hz, 2 H, H_{11}), 2.90-3.13 (m, 5 H, H_5, H_6, H_9), 1.97 (nonup., J = 6.7 Hz, 1 H, H_{12}), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, H_{13}).

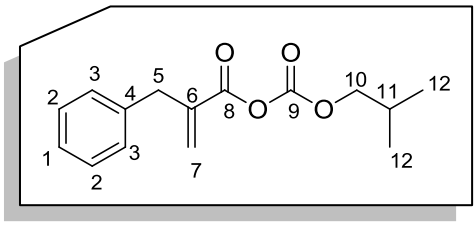
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.6 (C_7), 170.5 (C_{10}), 137.5 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 126.9 (C_1), 73.7 (C_{11}), 47.2 (C_6), 37.5 (C_5), 31.5 (C_9), 27.9 (C_{12}), 18.9 (2 C, C_{13}).

MS ES$^-$: *m/z* 295.1 (100, $[M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{15}H_{19}O_4S$ (M-H) 295.1004, found 295.0995.

I-106

2-Benzylacrylic (isobutyl carbonic) anhydride



$C_{15}H_{18}O_4$

262.30 g.mol^{-1}

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1783, 1717.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15-7.32 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 6.25 (br s, 1 H, H_{7a}), 5.45 (br s, 1 H, H_{7b}), 3.91 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, H_{10}), 3.64 (s, 2 H, H_5), 1.95 (nonup., J = 6.6 Hz, 1 H, H_{11}), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6 H, H_{12}).

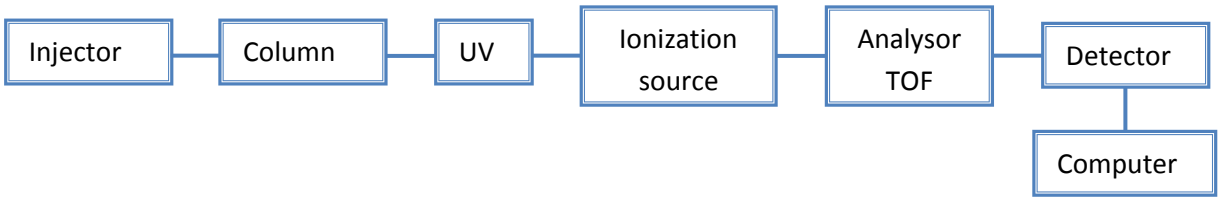
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.9 (C_8), 162.8 (C_9), 140.3 (C_4), 138.8 (C_6), 128.9 (2 C, C_2), 128.4 (2 C, C_3), 126.3 (C_1), 126.0 (C_7), 70.8 (C_{10}), 38.1 (C_5), 27.7 (C_{11}), 18.8 (2 C, C_{12}).

MS ES$^{+/-}$: no answer

Kinetic study of the opening of β-(thio)lactones by nucleophiles:

In order to get exactly the same conditions for β-lactone and β-thiolactone, in a test tube, under argon, these two compounds were solubilized as 1:1 mixture in the solvent indicated below (0.08 M of β-lactone) with 0.5 equivalent of standard (1,3,5-trimethoxybenzene). With isobutylamine (5 equivalents), the reaction mixture was stirred at room temperature in CH_2Cl_2, whereas with butanethiol (10 equivalents), the reaction mixture was stirred at 75 °C in acetonitrile. At different time t, a small quantity (about 5 µL) of the reaction mixture was taken and acetonitrile (0.15 mL) was added. The sample was analyzed by LCMS: 7 µL was injected. Each experiment was realized twice.

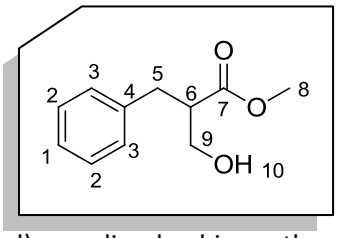
LCMS was performed with an Acquity Waters UPLC system equipped with a Waters Acquity PDA dectector. Wavelength range was between 210 to 410 nm. Separation was achieved on a BEH C_{18} column (1.7 µm, 2.1 mm × 50 mm) at a flow rate of 0.6 mL/min. Elution was conducted with a water/acetonitrile gradient as follows: 95/5 to 0/100 in 5.5 min. The LCMS system was coupled to a Waters LCT Premier XE mass spectrometer equipped with an electrospray ionisation source or an atmospheric pression chemical ionization source. Ionisation was carried out in positive or negative mode in the 80-1500 *m/z* range.



Each UV pic could be attributed to a compound due to the mass spectrum associated. The use of a standard permitted to calculate the corrected area and deduce the percentage rate of products and starting material at each time t. As UV detector is placed before ionization source, ionization temperature does not influence the extrusion rate observed.

I-107

Methyl 2-benzyl-3-hydroxypropanoate



$C_{11}H_{14}O_3$

194.23 g.mol^{-1}

Compound **I-098** (16 mg, 0.099 mmol) was dissolved in methanol (0.5 mL) containing 20 M MeONa (0.5 µL, 10.0 µmol). After stirring for 2 h at 0 °C, Amberlyst I-039 resin was added. The reaction mixture was filtered, washed with methanol and the solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained as a colorless oil (20 mg, 100%). Conform to literature.[182]

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3434, 1728.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13-7.36 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.76 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1 H, H_9), 3.71 (dd, J = 11.1, 5.2 Hz, 1 H, H_9), 3.68 (s, 3 H, H_8), 2.96-3.08 (m, 1 H, H_6), 2.80-2.92 (m, 2 H, H_5), 2.24 (br s, 1 H, H_{10}).

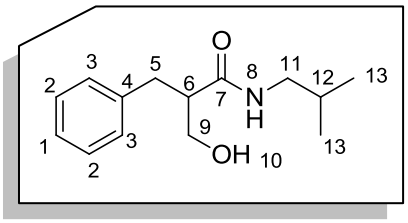
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.1 (C_7), 138.5 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.5 (2 C, C_3), 126.5 (C_1), 62.2 (C_9), 51.8 (C_8), 49.1 (C_6), 34.4 (C_5).

MS APCI: *m/z* 163.1 (100, $[M-CH_2OH]^+$), 195.1 (65, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{11}H_{15}O_3$ (M+H) 195.1021, found 195.1021.

I-109

*2-Benzyl-3-hydroxy-*N*-isobutylpropanamide*



$C_{14}H_{21}NO_2$

235.32 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-098** (44 mg, 0.27 mmol) in CH_2Cl_2 (1.6 mL) was added isobutylamine (0.15 mL, 1.50 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The solvent was removed under vacuum. AcOEt was added, precipitate was form corresponding to **I-110** (17 mg, 27%, mp = 159.8-161.3 °C) and the product **I-109** was obtained after purification on a silica gel plate (50:50 Heptane/AcOEt) as a white solid (45.6 mg, 72%, mp = 79.8-81.0 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3306, 1641.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10-7.36 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 5.50 (br s, 1 H, H_8), 3.81 (dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1 H, H_{9a}), 3.76 (dd, *J* = 10.9, 5.9 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.04 (dd, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1 H, H_{11}), 2.88-3.00 (m, 2 H, H_5, H_{11}), 2.84 (dd, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 1 H, H_5), 2.45-2.57 (m, 1 H, H_6), 1.60 (nonup., *J* = 6.7 Hz, 1 H, H_{12}), 2.25 (br s, 1 H, H_{10}), 0.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H_{13}), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H_{13}).

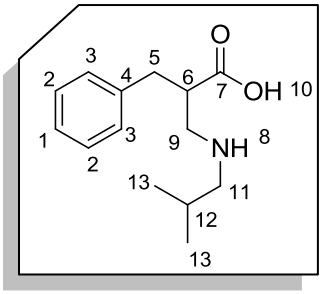
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.4 (C_7), 139.2 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 126.6 (C_1), 63.4 (C_9), 50.6 (C_6), 46.7 (C_{11}), 35.4 (C_5), 28.3 (C_{12}), 19.98 (C_{13}), 19.96 (C_{13}).

MS APCI: *m/z* 236.2 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{14}H_{22}NO_2$ (M+H) 236.1651, found 236.1641.

I-110

2-Benzyl-3-(isobutylamino)propanoic acid



$C_{14}H_{21}NO_2$

235.32 g.mol^{-1}

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3450, 1586.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.88 (br s, 2 H, H_{10}, H_8), 7.11-7.37 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.31 (br d, J = 12.4 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.70-2.94 (m, 5 H, H_{5b}, H_6, H_9, H_{11a}), 2.56 (dd, J = 11.4, 7.2 Hz, 1 H, H_{11b}), 2.00-2.16 (m, 1 H, H_{12}), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, H_{13}).

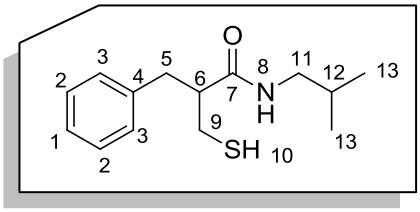
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.3 (C_7), 139.3 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.5 (2 C, C_3), 126.3 (C_1), 54.4 (C_{11}), 48.7 (C_9), 42.8 (C_6), 36.5 (C_5), 25.7 (C_{12}), 20.2 (C_{13}), 20.1 (C_{13})

MS ES$^+$: *m/z* 236.2 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{14}H_{22}NO_2$ (M+H) 236.1651, found 236.1641.

I-111

*2-Benzyl-*N*-isobutyl-3-mercaptopropanamide*



$C_{14}H_{21}NOS$

251.39 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-104** (20 mg, 0.11 mmol) in CH_2Cl_2 (0.55mL) was added isobutylamine (66 µL, 0.66 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 72 h. The solvent was removed under vacuum and the desired product was obtained after purification on a silica gel plate (70:30 Heptane/AcOEt) as a colorless oil (9.6 mg, 35%). The disulfide **I-112** was also obtained as a colorless oil (11.6 mg, 42%)

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3294, 2560, 1643.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13-7.34 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 5.60 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1 H, H_8), 2.84-3.08 (m, 5 H, H_5, H_6, H_{11}), 2.78-2.84 (m, 2 H, H_9), 1.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, H_{10}), 1.60 (sept., *J* = 6.7 Hz, 1 H, H_{12}), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H_{13}), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H_{13}).

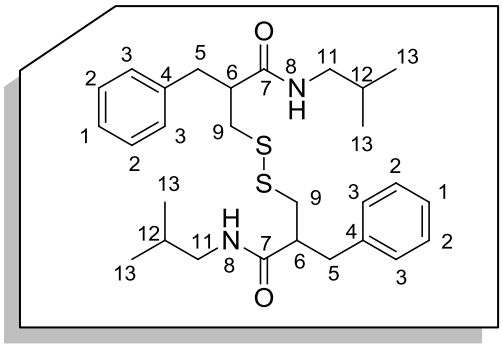
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.8 (C_7), 138.9 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.6 (2 C, C_3), 126.6 (C_1), 49.2 (C_6), 46.9 (C_{11}), 40.4 (C_5), 38.4 (C_9), 28.3 (C_{12}), 19.98 (C_{13}), 20.0 (C_{13}).

MS APCI: *m/z* 501.3 (100, $[2M-H]^+$), 1023.5 (90, $[4M-4H+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{28}H_{41}N_2O_2S_2$ (2M-H) 501.2609, found 501.2617.

I-112

*3,3'-Disulfanediylbis(2-benzyl-*N*-isobutylpropanamide)*



$C_{28}H_{40}N_2O_2S_2$

500.76 g.mol^{-1}

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3297, 1644.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.33 (m, 10 H, H_1, H_2, H_3), 5.90 (br t, J = 5.9 Hz, 2 H, H_8), 2.96-3.09 (m, 4 H, H_5), 2.76-2.96 (m, 8 H, H_9, H_{11}), 2.63-2.75 (m, 2 H, H_6), 1.59 (sept., J = 6.7 Hz, 2 H, H_{12}), 0.77 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, H_{13}), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, H_{13}).

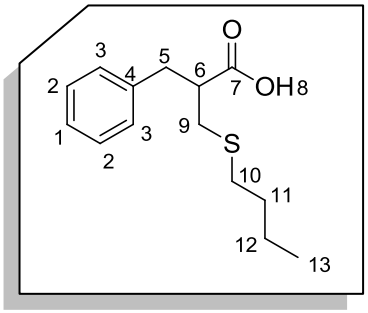
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.0 (2 C, C_7), 139.0 (2 C, C_4), 128.9 (4 C, C_2), 128.5 (4 C, C_3), 126.5 (2 C, C_1), 48.4 (2 C, C_6), 47.0 (2 C, C_{11}), 39.7 (2 C, C_5), 38.3 (2 C, C_9), 28.3 (2 C, C_{12}), 20.1 (2 C, C_{13}), 20.0 (2 C, C_{13}).

MS APCI: *m/z* 501.3 (100, $[2M+H]^+$), 1023.5 (90, $[4M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{28}H_{41}N_2O_2S_2$ (M+H) 501.2609, found 501.2617.

I-113

2-Benzyl-3-(butylthio)propanoic acid



$C_{14}H_{20}O_2S$

252.37 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-098** (18 mg, 0.11 mmol) in CH_3CN (0.55 mL) at 75 °C was added butanethiol (60 µL, 0.55 mmol) and the reaction mixture was stirred at this temperature overnight. After purification on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt) the desired product was obtained as a colorless oil (2.2 mg, 8%); starting material was recovered (91%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3300, 1709.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.52 (br s, 1 H, H_8), 7.18-7.32 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.00-3.08 (m, 1 H, H_{5a}), 2.88-2.98 (m, 2 H, H_{5b}, H_6), 2.78 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1 H, H_9), 2.65 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1 H, H_9), 2.38-2.48 (m, 2 H, H_{10}), 1.51 (quint., J = 7.4 Hz, 2 H, H_{11}), 1.38 (sext., J = 7.4 Hz, 2 H, H_{12}), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, H_{13}).

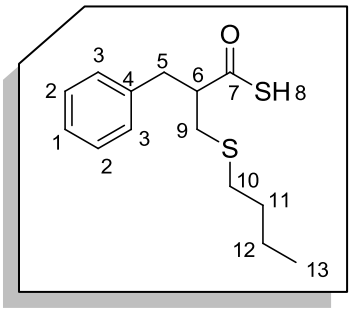
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.5 (C_7), 138.2 (C_4), 128.9 (2 C, C_2), 128.5 (2 C, C_3), 126.6 (C_1), 47.3 (C_6), 37.2 (C_5), 32.8 (C_9), 32.2 (C_{10}), 31.5 (C_{11}), 21.8 (C_{12}), 13.5 (C_{13}).

MS ES$^-$: *m/z* 251.1 (65, $[M-H]^-$), 503.2 (100, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{14}H_{19}O_2S$ (M-H) 251.1106, found 251.1118.

I-114

2-Benzyl-3-(butylthio)propanethioic S-acid



$C_{14}H_{20}OS_2$

268.44 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-104** (20 mg, 0.11 mmol) in CH_3CN (0.55 mL) at 75 °C was added butanethiol (60 µL, 0.55 mmol) and the reaction mixture was stirred at this temperature overnight. After purification on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt) the desired product was obtained as a colorless oil (15.9 mg, 54%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2570, 1678.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12-7.33 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 2.95-3.80 (m, 2 H, H_6, H_{5a}), 2.75-2.94 (m, 4 H, H_{5b}, H_{10}, H_{9a}), 2.61 (ddd, *J* = 13.4, 8.8, 4.6 Hz, 1 H, H_{9b}), 1.51 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2 H, H_{11}), 1.49 (s, 1 H, H_8), 1.34 (sext., *J* = 7.3 Hz, 2 H, H_{12}), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, H_{13}).

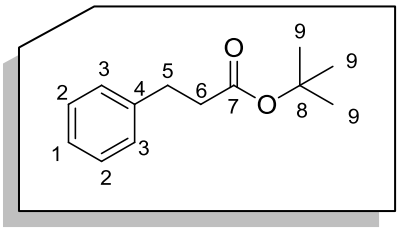
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 201.1 (C_7), 138.0 (C_4), 129.1 (2 C, C_2), 128.5 (2 C, C_3), 126.7 (C_1), 58.9 (C_6), 37.9 (C_5), 31.5 (C_9), 28.7 (C_{10}), 25.7 (C_{11}), 21.8 (C_{12}), 13.6 (C_{13}).

MS ES$^-$: *m/z* 179.1 (100, $[M-BuS]^+$), 310.1 (50, $[2M-SH]^+$).

HRMS: calculated for $C_{16}H_{24}NOS_2$ ($M+CH_3CN+H$) 310.1299, found 310.1306.

I-116

tert-*Butyl 3-phenylpropanoate*



$C_{13}H_{18}O_2$

206.28 g.mol^{-1}

To a stirred solution of 3-phenylpropanoic acid (1 g, 6.66 mmol) in CH_2Cl_2 (33.3 mL) at room temperature was added oxalyl chloride (0.87 mL, 9.97 mmol) and a catalytic amount of anhydrous DMF. The reaction mixture was stirred for 30 min and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the stirred oil residue, at room temperature, was added *tert*-butanol (33.3 mL) followed by Et_3N (1.9 mL, 13.6 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h and then quenched with 1 M HCl and neutralized by washing with saturated $NaHCO_3$. The organic layer were combined and evaporated. The desired product was obtained as a yellow oil (1.30 g, 95%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1727.

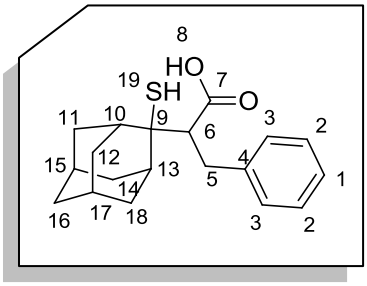
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16-7.34 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 2.92 (t, J = 8.1 Hz, 2 H, H_5), 2.55 (t, J = 8.1 Hz, 2 H, H_6), 1.42 (s, 9 H, H_9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.2 (C_7), 140.7 (C_4), 128.32 (2 C, C_2), 128.27 (2 C, C_3), 126.0 (C_1), 80.2 (C_8), 37.0 (C_6), 31.1 (C_5), 28.0 (3 C, C_9).

MS ES$^{+/-}$ or APCI: no answer.

I-117

2-(2-Mercaptoadamantan-2-yl)-3-phenylpropanoic acid



$C_{19}H_{24}O_2S$

316.46 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-116** (573.5 mg, 2.78 mmol) in 4:1 THF/cyclohexane (6 mL) at -78 °C was added 0.6 M LDA in THF (4.6 mL, 2.78 mmol) and the solution was stirred at this temperature for 40 min. A solution of adamantan-2-thione[13] (600 mg, 3.61 mmol) in THF (10.9 mL) was added at -78 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. 1 M HCl was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum.

TFA (2.2 mL) was added to a solution of the crude mixture in CH_2Cl_2 (2.2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under vacuum. CH_2Cl_2 was added and removed under vacuum three times. After purification on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (322.3 mg, 37%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3159, 2911, 1699.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (br s, 1 H, H_8), 7.15-7.32 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.72 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1 H, H_6), 3.19 (dd, J = 13.7, 11.3 Hz, 1 H, H_5), 2.91 (dd, J = 13.7, 2.8 Hz, 1 H, H_5), 2.72 (br d, J = 13.2 Hz, 1 H, H_{11a} or H_{12a} or H_{14a} or H_{18a}), 2.56 (br s, 1 H, H_{13} or H_{10}), 1.61-2.43 (m, 13 H, H_{13} or H_{10}, H_{11}, H_{12}, H_{14}, H_{15}, H_{16}, H_{17}, H_{18}, H_{19}).

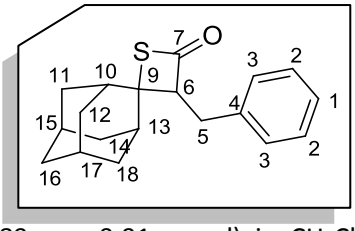
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.7 (C_7), 139.6 (C_4), 129.0 (2 C, C_3), 128.5 (2 C, C_2), 126.3 (C_1), 57.0 (C_9), 53.0 (C_6), 39.3 (C_{16}), 39.0, 35.3 (2 C, C_{10}, C_{13}), 34.4, 34.1, 33.9, 33.0 (4 C, C_{11}, C_{12}, C_{14}, C_{18}), 33.8 (C_5), 27.5, 26.7 (2 C, C_{15}, C_{17}).

MS ES$^-$: *m/z* 315.1 (100, $[M-H]^-$), 631.3 (20, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{19}H_{23}O_2S$ (M-H) 315.1419, found 315.1418.

I-118

3'-Benzylspiro[adamantane-2,2'-thietan]-4'-one



$C_{19}H_{22}OS$

298.44 g.mol^{-1}

A solution of compound **I-117** (289 mg, 0.91 mmol) in CH_2Cl_2 (4.6 mL) was added to EDCI·HCl (350.5 mg, 1.83 mmol) and pentafluorophenol (201.9 mg, 1.10 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h. The mixture was acidified with 1 M HCl and the product was extracted with CH_2Cl_2. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (95:5 Heptane/AcOEt) as a white solid (190.9 mg, 70%, mp = 100.5-101.9 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1738.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18-7.38 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.90 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1 H, H_6), 3.33 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1 H, H_5), 3.18 (dd, *J* = 14.4, 9.5 Hz, 1 H, H_5), 2.41, 2.12 (2 br s, 2 H, H_{13}, H_{10}), 1.76-2.08 (m, 12 H, H_{11}, H_{12}, H_{14}, H_{15}, H_{16}, H_{17}, H_{18}).

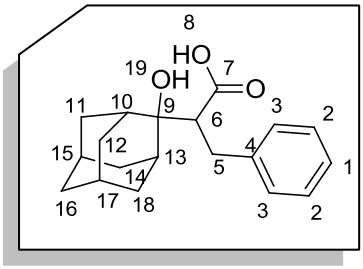
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.6 (C_7), 138.4 (C_4), 128.8 (2 C, C_3), 128.4 (2 C, C_2), 126.6 (C_1), 74.2 (C_6), 60.3 (C_9), 42.3, 35.0 (2 C, C_{10}, C_{13}), 37.04, 36.96, 36.3, 35.7 (4 C, C_{11}, C_{12}, C_{14}, C_{18}), 33.7 (C_{16}), 33.1 (C_5), 27.2, 25.8 (2 C, C_{15}, C_{17}).

MS APCI: *m/z* 299.1 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{19}H_{23}OS$ (M+H) 299.1470, found 299.1461.

I-119

2-(2-Hydroxyadamantan-2-yl)-3-phenylpropanoic acid



$C_{19}H_{24}O_3$

300.39 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-116** (1 g, 4.85 mmol) in THF (8 mL) at -78 °C was added 0.6 M LDA in THF (8.1 mL, 4.86 mmol) and the solution was stirred at this temperature for 40 min. A solution of adamantanone (1.1 g, 7.27 mmol) in THF (22 mL) was added at -78 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. 1 M HCl was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum.

TFA (4.4 mL) was added to a solution of the crude mixture in CH_2Cl_2 (4.4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under vacuum. CH_2Cl_2 was added and removed under vacuum three times. After purification on a silica gel cartridge (85:15 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (763.8 mg, 52%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3481, 2908, 1702.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (br s, 1 H, H_8), 7.03-7.29 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.37 (dd, J = 9.5, 6.1 Hz, 1 H, H_6), 2.89-2.81 (m, 2 H, H_5, H_{19}), 2.61 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1 H, H_5), 2.22 (br d, J = 11.8 Hz, 2 H, H_{11} or H_{12} or H_{14} or H_{18}), 2.07-1.42 (m, 12 H, H_{10}, H_{11}, H_{12}, H_{13}, H_{14}, H_{15}, H_{16}, H_{17}, H_{18}).

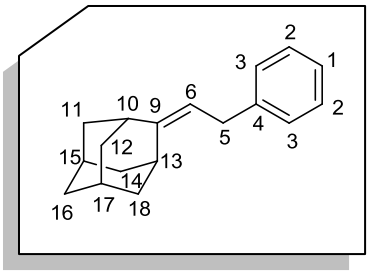
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 180.7 (C_7), 139.1 (C_4), 128.9 (2 C, C_3), 128.5 (2 C, C_2), 126.4 (C_1), 75.3 (C_9), 51.7 (C_6), 38.1 (C_{16}), 38.0, 33.4 (2 C, C_{10}, C_{13}), 34.2, 33.7, 33.1, 32.7 (4 C, C_{11}, C_{12}, C_{14}, C_{18}), 32.4 (C_5), 27.1, 27.0 (2 C, C_{15}, C_{17}).

MS ES$^-$: *m/z* 299.2 (50, $[M-H]^-$), 599.3 (100, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{19}H_{23}O_3$ (M-H) 299.1647, found 299.1644.

I-121

2-(2-Phenylethylidene)adamantane



$C_{18}H_{22}$

238.37 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-119** (100 mg, 0.33 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) at 0 °C, was added pyridine (54 µL, 0.67 mmol) and benzenesulfonyl chloride (47 µL, 0.37 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. 1 M HCl was added and the product was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4, and the solvent was removed under vacuum. Compound **I-121** was obtained after purification on a silica gel cartridge (98:2 Heptane/AcOEt) as a colorless oil (60 mg, 76%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3025.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H_2), 7.18-7.25 (m, 3 H, H_1, H_3), 5.26 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, H_6), 3.38 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, H_5), 2.99, 2.41 (2 br s, 2 H, H_{13}, H_{10}), 2.01 (br s, 2 H, H_{15}, H_{17}), 1.77-1.97 (m, 10 H, H_{11}, H_{12}, H_{14}, H_{16}, H_{18}).

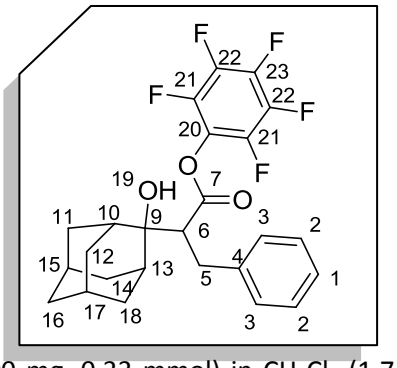
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.4 (C_9), 142.2 (C_4), 128.35 (2 C, C_3), 128.28 (2 C, C_2), 125.6 (C_1), 114.7 (C_6), 40.6 (C_{10} or C_{13}), 39.8 (2 C, C_{11}, C_{12} or C_{11}, C_{14} or C_{11}, C_{18} or C_{12}, C_{14} or C_{12}, C_{18} or C_{14}, C_{18}), 39.0 (2 C, C_{11}, C_{12} or C_{11}, C_{14} or C_{11}, C_{18} or C_{12}, C_{14} or C_{12}, C_{18} or C_{14}, C_{18}), 37.3 (C_{16}), 32.9 (C_5), 32.1 (C_{10} or C_{13}), 28.7 (2 C, C_{15}, C_{17}).

MS APCI: *m/z* 238.2 (100, $[M]^{+\cdot}$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{22}$ (M) 238.1722, found 238.1725.

I-122

Perfluorophenyl 2-(2-hydroxyadamantan-2-yl)-3-phenylpropanoate



$C_{25}H_{23}F_5O_3$

466.44 g.mol^{-1}

A solution of compound **I-119** (100 mg, 0.33 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) was added at 0 °C to EDCI (127.6 mg, 0.67 mmol) and pentafluorophenol (73.5 mg, 0.40 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h. HCl (1 M) was added and the organic phase was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under vacuum. After purification on a silica plate (Heptane/AcOEt 85:15), the desired product was obtained as a white solid (21.9 mg, 14%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3544, 2914, 1753, 1521.

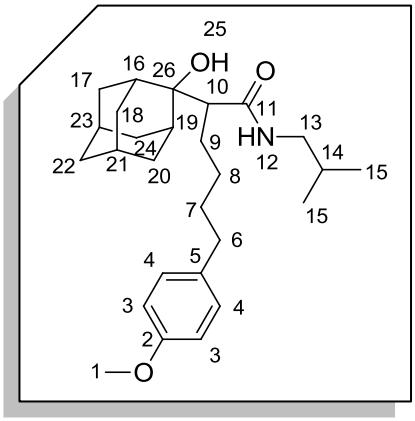
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10-7.21 (m, 5 H, H_1, H_2, H_3), 3.75 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1 H, H_6), 3.00 (d, J = 3.3 Hz, 2 H, H_5), 2.49, 2.11 (2 br s, 2 H, H_{10}, H_{13}), 2.23 (br d, J = 12.8 Hz, 2 H, H_{11} or H_{12} or H_{14} or H_{18}), 1.45-2.10 (m, 11 H, H_{11}, H_{12}, H_{14}, H_{15}, H_{16}, H_{17}, H_{18}, H_{19}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.2 (C_7), 142.5-143.1 (m, 2 C, C_{22}), 140.5-141.2 (m, C_{23}), 138.8-139.7 (m, C_{20}), 138.4 (C_4), 136.2-135.5 (m, 2 C, C_{21}), 128.9 (2 C, C_3), 128.7 (2 C, C_2), 126.7 (C_1), 75.7 (C_9), 52.3 (C_6), 38.1 (C_{16}), 38.0, 33.5 (2 C, C_{10}, C_{13}), 34.1, 33.8, 33.1, 32.8 (5 C, C_5, C_{11}, C_{12}, C_{14}, C_{18}), 27.1, 27.0 (2 C, C_{15}, C_{17}).

MS ES$^{-/+}$ or APCI: *m/z* no answer.

I-124

*2-(2-Hydroxyadamantan-2-yl)-*N*-isobutyl-6-(4-methoxyphenyl)hexanamide*



$C_{27}H_{41}NO_3$

427.62 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-072** (18.2 mg, 0.051 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) was added isobutylamine (26 µL, 0.26 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was purified on a silica gel plate (70:30 Heptane/AcOEt). Compound **I-124** was obtained as a colorless oil (21.8 mg, 100%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3322, 2908, 1625.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_4), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_3), 5.74 (br t, J = 5.3 Hz, 1 H, H_{12}), 4.46 (br s, 1 H, H_{25}), 3.78 (s, 3 H, H_1), 3.12 (ddd, J = 13.1, 6.6, 6.6 Hz, 1 H, H_{13}), 3.01 (ddd, J = 13.1, 6.6, 6.4 Hz, 1 H, H_{13}), 2.66 (dd, J = 11.3, 3.4 Hz, 1 H, H_{10}), 2.51 (dd, J = 13.9, 7.6 Hz, 2 H, H_6), 2.32 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}), 2.22 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or H_{24b}), 1.14-1.97 (m, 19 H, H_7, H_8, H_9, H_{14}, H_{16}, H_{19}, H_{18}, H_{20}, H_{24} or H_{17}, H_{20}, H_{24} or H_{17}, H_{18}, H_{24} or H_{17}, H_{18}, H_{20}, H_{21}, H_{22}, H_{23}), 0.9 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, H_{15}).

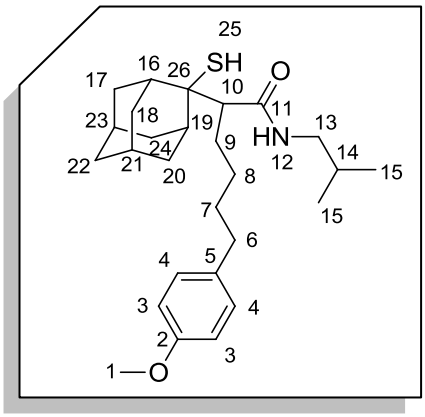
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.3 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.3 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 75.1 (C_{26}), 55.2 (C_1), 49.7 (C_{10}), 46.7 (C_{13}), 38.2 (C_{22}), 37.4, 33.5 (2 C, C_{16} or C_{19}), 34.8 (C_6), 35.0, 33.7, 33.0, 32.6 (4 C, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{24}), 31.8 (C_7), 28.3 (C_{14}), 27.5 (C_8), 27.2 (2 C, C_{21}, C_{23}), 25.6 (C_9), 20.1 (2 C, C_{15}).

MS APCI: *m/z* 428.3 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{42}NO_3$ (M+H) 428.3165, found 428.3163.

I-125

N-*Isobutyl-2-(2-mercaptoadamantan-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexanamide*



$C_{27}H_{41}NO_2S$

443.68 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-069** (20.7 mg, 0.056 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) was added isobutylamine (28 µL, 0.28 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was purified on a silica gel plate (70:30 Heptane/AcOEt). Compound **I-125** was obtained as a colorless oil (21.3 mg, 86%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3332, 2530, 1635.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_4), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_3), 6.36 (br t, J = 5.9 Hz, 1 H, H_{12}), 3.78 (s, 3 H, H_1), 2.97-3.18 (m, 3 H, H_{10}, H_{13}), 2.74 (s, 1 H, H_{25}), 2.50-2.62 (m, 2 H, H_6), 2.47 (dd, J = 13.3, 2.3 Hz, 2 H, H_{17} or H_{18} or H_{20} or H_{24}), 2.27 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1 H, H_{17a} or H_{18a} or H_{20a} or H_{24a}), 2.02 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1 H, H_{17b} or H_{18b} or H_{20b} or H_{24b}), 1.21-1.95 (m, 17 H, H_7, H_8, H_9, H_{14}, H_{16}, H_{19}, H_{18} or H_{17}, H_{20} or H_{17}, H_{24} or H_{18}, H_{20} or H_{18}, H_{24} or H_{20}, H_{24}, H_{21}, H_{22}, H_{23}), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, H_{15}), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, H_{15}).

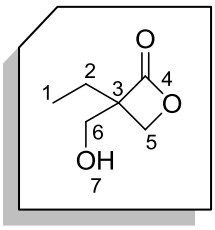
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.6 (C_{11}), 157.7 (C_2), 134.5 (C_5), 129.2 (2 C, C_4), 113.7 (2 C, C_3), 57.9 (C_{26}), 55.2 (C_1), 52.0 (C_{10}), 46.8 (C_{13}), 39.2 (C_{22}), 37.5, 36.1 (2 C, C_{19}, C_{16}), 34.4 (C_6), 34.8, 33.7, 33.4, 33.1 (4 C, C_{17}, C_{18}, C_{20}, C_{24}), 31.8 (C_7), 28.4 (C_{14}), 28.3 (C_8), 27.5 (C_9), 26.8 (2 C, C_{21}, C_{23}), 20.32, 20.31 (2 C, C_{15}).

MS APCI: *m/z* 444.3 (100, $[M+H]^+$), 909.6 (40, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{42}NO_2S$ (M+H) 444.2936, found 444.2934.

I-131

3-Ethyl-3-(hydroxymethyl)oxetan-2-one[358]



$C_6H_{10}O_3$

130.14 g.mol^{-1}

Triethylamine (0.38 mL, 2.7 mmol) was added to a solution of 2,2-bis(hydroxymethyl)butanoic acid (200 mg, 1.35 mmol) in CH_2Cl_2 (6.75 mL). After stirring for 5 min, the mixture was cooled down to -10 °C and benzenesulfonyl chloride (0.19 mL, 1.5 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed stirred for 2 h at -10 °C. The product was extracted with water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. After purification on a silica gel cartridge (99.8:0.2 ether/MeOH), the desired product was obtained as a colorless oil (60.6 mg, 34%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3395, 1818.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.43 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, H_{5a}), 4.15 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, H_{5b}), 3.93 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.72 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, H_{6b}), 2.34 (br s, 1H, H_7), 1.84-1.68 (m, 2 H, H_2), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.6 (C_4), 66.2 (C_5), 64.7 (C_3), 61.9 (C_6), 22.5 (C_2), 8.7 (C_1).

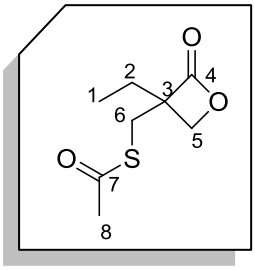
MS ES$^+$: *m/z* 153.1 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_6H_{10}NaO_3$ (M+Na) 153.0528, found 153.0527.

[358] Niwa, H.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1329.

I-132

S-((3-Ethyl-2-oxooxetan-3-yl)methyl) ethanethioate



$C_8H_{12}O_3S$

188.24 g.mol^{-1}

DEAD (40% in toluene) (1.7 mL, 3.73 mmol) was added dropwise to a solution of [4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-Heptadecafluorodecyl)phenyl] diphenylphosphine (2.6 g, 3.68 mmol) in CH_2Cl_2 (8.8 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. Compound **I-131** (320 mg, 2.45 mmol) was solubilized in CH_2Cl_2 (4.0 mL) and the solution was added to the previous mixture, followed by AcSH (0.18 mL, 2.45 mmol) The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was acidified and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2. After purification on a silica gel cartridge (70:30 Heptane/AcOEt), the product was obtained as a colorless oil (274.3 mg, 59%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1818, 1694.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.01 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, H_{5a}), 4.03 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, H_{5b}), 3.23 (d, J = 14.5 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.20 (d, J = 14.5 Hz, 1 H, H_{6b}), 2.34 (s, 3 H, H_8), 1.75-1.82 (m, 2 H, H_2), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H_1).

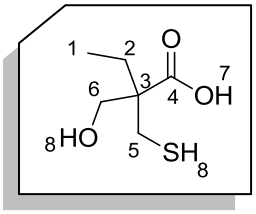
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.4 (C_7), 172.0 (C_4), 68.0 (C_5), 62.2 (C_3), 30.6 (C_6), 30.2 (C_8), 25.7 (C_2), 8.8 (C_1).

MS ES$^+$: *m/z* 211.1 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_8H_{12}NaO_3S$ (M+Na) 211.0405, found 211.0399.

I-133

2-(Hydroxymethyl)-2-(mercaptomethyl)butanoic acid



$C_6H_{12}O_3S$

164.22 g.mol^{-1}

Compound **I-134** (206 mg, 1.09 mmol) in HBF_4 (48% in water) (5.4 mL) was heated at 60 °C for 4 h. Saturated aqueous Na_2CO_3 was added and the organic compound was extracted with AcOEt. The aqueous layer was acidified with oxalic acid and extracted with AcOEt, the organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained as a colorless oil after purification on a silica gel cartridge (90:10 Heptane/ AcOEt) (127.8 mg, 71%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3100, 2970, 2572, 1699.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.61 (br s, 1 H, H_7), 3.94 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.91 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, H_{6b}), 2.90 (d, J = 14.1 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.77 (d, J = 14.1 Hz, 1 H, H_{5b}), 1.71 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, H_2), 1.32 (s, 2 H, H_8), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H_1).

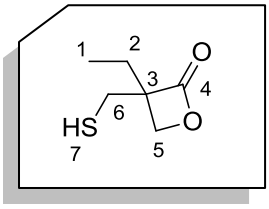
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 179.9 (C_4), 63.3 (C_6), 52.7 (C_3), 26.3 (C_5), 25.3 (C_2), 8.3 (C_1).

MS ES$^-$: *m/z* 163.0 (100, $[M-H]^-$), 327.1 (25, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_6H_{11}O_3S$ (M-H) 163.0429, found 163.0435.

I-134

3-Ethyl-3-(mercaptomethyl)oxetan-2-one



$C_6H_{10}O_2S$

146.21 g.mol^{-1}

A solution of compound **I-132** (35 mg, 0.19 mmol) in acetonitrile (1.1 mL) was added to hydrazine acetate (19.9 mg, 0.22 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was acidified with 1 M HCl and the organic layer was extracted with AcOEt. The solvent was removed under vacuum to give the desired product as a colorless oil (23.6 mg, 87%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2976, 1817.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, H_{5a}), 4.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, H_{5b}), 2.92 (dd, *J* =14.3, 8.5 Hz, 1 H, H_{6a}), 2.76 (dd, *J* = 14.3, 8.5 Hz, 1 H, H_{6b}), 1.84-1.91 (m, 2 H, H_2), 1.57 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H_7), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, H_1).

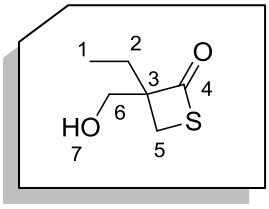
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.3 (C_4), 67.5 (C_5), 63.8 (C_3), 26.2 (C_6), 25.0 (C_2), 8.7 (C_1).

MS NCI NH_3: *m/z* 145.0 (100, $[M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_6H_{10}O_2S$ (M-H) 145.0323, found 145.0327.

I-138

3-Ethyl-3-(hydroxymethyl)thietan-2-one



$C_6H_{10}O_2S$

146.21 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-133** (100 mg, 0.61 mmol) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) was added triethylamine (0.17 mL, 1.22 mmol) and TFAA (81.2 µL, 0.57 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was quenched with saturated Na_2CO_3 and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2. The solvent was removed under vacuum to give the desired product as a colorless oil after filtration on a silice pad with CH_2Cl_2 (9 mg, 10%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3376, 1735.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.71 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.07 (d, J = 8.9 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.84 (d, J = 8.9 Hz, 1 H, H_{5b}), 1.66-1.90 (m, 3 H, H_2, H_7), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H_1).

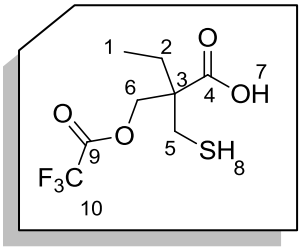
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 192.7 (C_4), 81.5 (C_3), 64.5 (C_6), 25.1 (C_2), 23.6 (C_5), 8.1 (C_1).

MS ES$^{+/-}$: *m/z* no answer

HRMS: no answer

I-141

2-(Mercaptomethyl)-2-((2,2,2-trifluoroacetoxy)methyl)butanoic acid



$C_8H_{11}F_3O_4S$

260.23 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-133** (200 mg, 1.22 mmol) in CH_2Cl_2 (2.2 mL) was added triethylamine (0.34 mL, 2.45 mmol) and TFAA (0.18 mL, 1.27 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3.5 h. The solvent was removed under vacuum. The crude product was purified on a silica gel cartridge (70:30 Heptane/AcOEt) to give compound **I-141** as a colorless oil, in a mixture with compound **I-138** (8:2) (196.8 mg, 62%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3103, 2574, 1725, 1697.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.58 (br s, 1 H, H_7), 4.68 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.58 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, H_{6b}), 2.93 (dd, J = 14.2, 9.2 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.77 (dd, J = 14.1, 9.2 Hz, 1 H, H_{5b}), 1.74 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, H_2), 1.40 (t, J = 9.2 Hz, 1 H, H_8), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H_1).

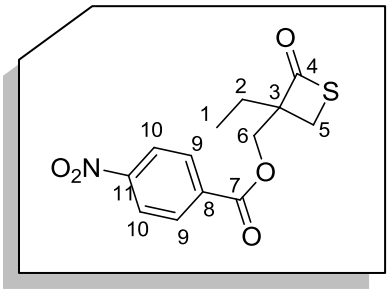
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.7 (C_4), 156.9 (q, J_{CF} = 42.8 Hz, C_9), 114.35 (q, J_{CF} = 285.5 Hz, C_{10}), 66.1 (C_6), 51.7 (C_3), 26.6 (C_5), 26.1 (C_2), 8.3 (C_1).

MS ES$^-$: *m/z* 519.1 (100, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{16}H_{21}F_6O_8S_2$ (2M-H) 519.0577, found 519.0588.

I-143

(3-Ethyl-2-oxothietan-3-yl)methyl 4-nitrobenzoate



$C_{13}H_{13}NO_5S$

295.31 g.mol^{-1}

Triethylamine (34 µL, 0.24 mmol) and trifluoroacetic anhydride (16.2 µL, 0.115 mmol) were added to a solution compound **I-133** (20 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. Saturated Na_2CO_3 was added and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2; the aqueous phase was acidified with oxalic acid and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum.

Pyridine (12.2 µL, 1.5 mmol), 4-nitrobenzoyl chloride (16.8 mg, 0.1 mmol) were added to a solution of crude product in CH_2Cl_2 (0.75 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 50 min, quenched with 1 M HCl and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2. After purification on a silica gel plate (70:30 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (3.8 mg, 11%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1731, 1528.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, H_{10}), 8.25 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, H_9), 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.44 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.96 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, H_{5b}), 1.89-1.98 (m, 1 H, H_{2a}), 1.76-1.85 (m, 1 H, H_{2b}), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, H_1).

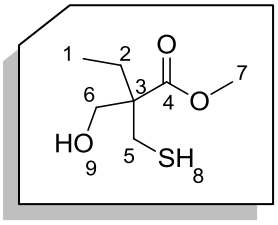
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.2 (C_4), 164.2 (C_{11}), 150.8 (C_7), 134.8 (C_8), 130.9 (2 C, C_9), 123.7 (2 C, C_{10}), 78.7 (C_3), 66.0 (C_6), 25.9 (C_5), 24.5 (C_2), 8.1 (C_1).

MS ES$^+$: *m/z* 318.0 (100, $[M+Na]^+$), 608.1 (15, $[2M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{13}H_{13}NNaO_5S$ (M+Na) 318.0412, found 318.0415.

I-146

Methyl 2-(mercaptomethyl)-2-(hydroxymethyl)butanoate



$C_7H_{14}O_3S$

178.25 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-141** (50.9 mg, 0.20 mmol) with 20% of compound **I-138** in MeOH (1 mL) was added 2 M trimethylsilyl diazomethane in hexane (0.20 mL, 0.40 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. The solvent was removed under vacuum. The crude was purified on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt) to give methylester **I-146** as a colorless oil, containing 10% of compound **I-138** (32.1 mg, 90%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3466, 2965, 1727.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.86 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.80 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.74 (s, 3 H, H_7), 2.96 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 1 H, H_{5a}), 2.74 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 1 H, H_{5b}), 1.91 (br s, 1 H, H_9), 1.69 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, H_2), 1.41 (t, J = 9.0 Hz, 1 H, H_8), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H_1).

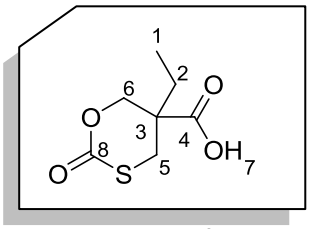
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.3 (C_4), 63.7 (C_6), 52.9 (C_3), 52.0 (C_7), 27.2 (C_5), 25.9 (C_2), 8.6 (C_1).

MS ES$^+$: *m/z* 377.1 (90, $[2M-2H+Na]^+$).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{26}NaO_6S_2$ (2M-2H+Na) 377.1063, found 377.1070.

I-149

5-Ethyl-2-oxo-1,3-oxathiane-5-carboxylic acid



$C_7H_{10}O_4S$

190.21 g.mol^{-1}

CDI (123.7 mg, 0.76 mmol) was added to a solution of compound **B9** (113 mg, 0.76 mmol) in THF (0.8 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. A 1 M aqueous solution of HCl was added and the organic phase was extracted with AcOEt. After purification on a silica plate (Heptane/AcOEt 50:50), the desired product was obtained as a colorless oil (13.6 mg, 9 %). **I-133** (20.5 mg, 18%) and **I-138** (2.9 mg, 3%) were recovered.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2975, 1690.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (br s, 1 H, H_7), 4.63 (dd, J = 11.8, 1.6 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.34 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.55 (dd, J = 12.0, 1.4 Hz, 1 H, H_{5a}), 3.08 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, H_{5b}), 1.93 (quint., J = 6.8 Hz, 1 H, H_{2a}), 1.76 (quint., J = 6.8 Hz, 1 H, H_{2b}), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, H_1).

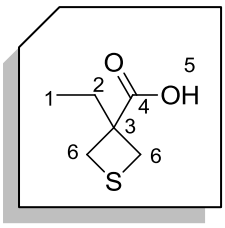
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.6 (C_4), 165.5 (C_8), 73.4 (C_6), 44.4 (C_3), 33.6 (C_5), 27.7 (C_2), 8.5 (C_1).

MS ES$^-$: *m/z* 145.0 (80, $[M-CO_2H]^-$), 189.0 (20, $[M-H]^-$), 379.1 (100, $[2M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_7H_9O_4S$ (M-H) 189.0222, found 189.0224.

I-155

3-Ethylthietane-3-carboxylic acid



$C_6H_{10}O_2S$

146.21 g.mol^{-1}

To a solution of compound **I-134** (78 mg, 0.53 mmol) in THF (1.3 mL) was added 1 M NaOH (1.3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was acidified with 1 M HCl and the organic layer was extracted with $CHCl_3$. The mixture was solubilised in warm ether and slowly cooled to room temperature to give the desired product as a white solid (3.6 mg, 5%, mp = 269-272 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3034-2850, 1708.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.35 (d, J = 14.7 Hz, 2 H, H_{6a}), 2.92 (d, J = 14.7 Hz, 2 H, H_{6b}), 1.63 (q, J = 7.6 Hz, 2 H, H_2), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, H_1).

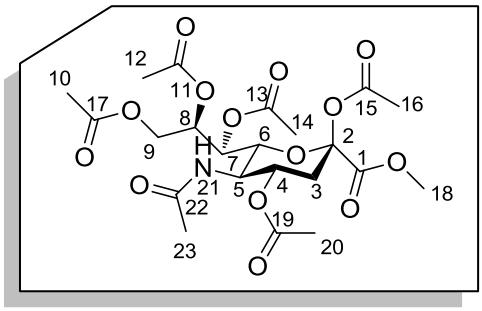
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 178.6 (C_4), 54.4 (C_3), 44.0 (2 C, C_6), 33.0 (C_2), 9.4 (C_1).

MS ES$^-$: *m/z* 145.0 (10, $[M-H]^-$), 247.1 (100, $[2M-CO_2-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_6H_9O_2S$ (M-H) 145.0323, found 145.0316.

II-015

*Methyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-β-D-*glycero*-D-*galacto*-non-2-ulopyranosonate*[288]



$C_{22}H_{31}NO_{14}$

533.48 g.mol^{-1}

To a stirred, ice-cooled suspension of 5-acetamido-3,5-dideoxy-D-*glycero*-D-*galacto*-2-nonulopyranosonic acid (6 g, 19.4 mmol) in pyridine (74.6 mL) was added acetic anhydride (88.1 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature, then concentrated under vacuum. Traces of pyridine were removed by azeotropic distillation with toluene under vacuum. To a solution of the crude product in methanol (97 mL), at 0 °C, was added 2 M trimethylsilyldiazomethane in hexane (14.6 mL, 29.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h and the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified on a silica gel cartridge (98:2 AcOEt/*i*PrOH) to give the desired product as a yellowish solid (9.7 g, 94%, mp = 60.8-62.2 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1740, 1665, 1541.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.35-5.51 (m, 1 H, H_{21}), 5.37 (br d, J = 5.2 Hz, 1 H, H_7), 5.19-5.28 (m, 1 H, H_4), 5.02-5.10 (m, 1 H, H_8), 4.49 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.06-4.16 (m, 3 H, H_5, H_{9b}, H_6), 3.78 (s, 3 H, H_{18}), 2.54 (ddd, J = 13.5, 5.1, 1.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.07-2.10 (m, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.15, 2.13, 2.05, 2.03 (4 s, 15 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}, H_{16}, H_{20}), 1.88 (s, 3 H, H_{23}).

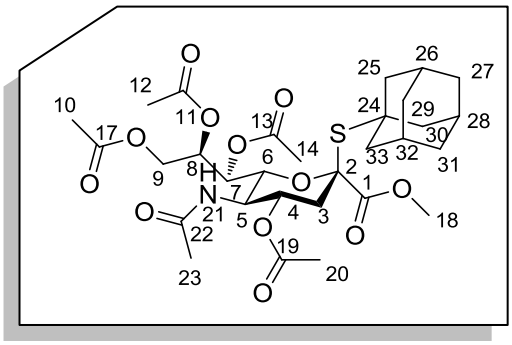
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.0, 170.6, 170.3 (5 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}, C_{19}, C_{22}), 168.2 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.6 Hz), 166.3 (C_{15}), 97.5 (C_2), 72.8 (C_6), 71.4 (C_4), 68.3 (C_8), 67.8 (C_7), 62.1 (C_9), 53.2 (C_{18}), 49.3 (C_5), 35.9 (C_3), 23.2 (C_{23}), 20.9, 20.83, 20.76 (5 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}, C_{16}, C_{20}).

MS APCI: 551.2 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{22}H_{35}N_2O_{14}$ ($M+NH_4$) 551.2088, found 551.2077.

II-016

*Methyl (5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio(adamantan-1-yl)-D-*glycero-*β-D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*[231]



$C_{30}H_{43}NO_{12}S$

641.73 g.mol^{-1}

A mixture of compound **II-015** (6.3 g, 11.8 mmol), anhydrous CH_2Cl_2 (69.5 mL), 1-adamantanethiol (2.2 g, 13.0 mmol) and $BF_3.OEt_2$ (3.6 mL, 28.3 mmol) was stirred overnight at room temperature under N_2 and then diluted with CH_2Cl_2, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (10:10:1 Heptane/AcOEt/*i*PrOH) to give the desired product as a white solid (5.9 g, 78%, mp = 200.1-203.2 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2910, 2852, 1741, 1661.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.47 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1 H, H_7), 5.22-5.33 (m, 2 H, H_{21}, H_4), 5.17 (dt, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1 H, H_8), 5.01 (dd, *J* = 12.3, 1.4 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.54 (dd, *J* = 10.5, 2.6 Hz, 1 H, H_6), 4.22 (dd, *J* = 12.3, 8.9 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.07 (q, *J* = 10.5 Hz, 1 H, H_5), 3.83 (s, 3 H, H_{18}), 2.54 (dd, *J* = 13.6, 4.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.13, 2.07, 2.01, 1.87 (4 s, 12 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}, H_{20}), 1.95-2.05 (m, 8 H, $H_{3ax.}$, H_{25}, H_{30} or H_{25}, H_{33} or H_{30}, H_{33}, H_{26}, H_{28}, H_{32}), 0.92-1.83 (m, 2 H, H_{25} or H_{30} or H_{33}), 1.87 (s, 3 H, H_{23}), 1.66 (br s, 4 H, H_{27}, H_{29} or H_{27}, H_{31} or H_{29}, H_{31}), 1.62 (br s, 2 H, H_{27} or H_{29} or H_{31}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.3, 170.8, 170.4, 170.2 (5 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}, C_{19}, C_{22}), 169.9 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.5 Hz), 86.2 (C_2), 73.9 (C_8), 72.8 (C_6), 69.4 (C_7), 69.0 (C_4), 63.4 (C_9), 52.9 (C_{18}), 50.6 (C_{24}), 49.6 (C_5), 43.5 (3 C, C_{25}, C_{30}, C_{33}), 40.0 (C_3), 35.9 (3 C, C_{27}, C_{29}, C_{31}), 29.8 (3 C, C_{26}, C_{28}, C_{32}), 23.2 (C_{23}), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7 (4 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}, C_{20}).

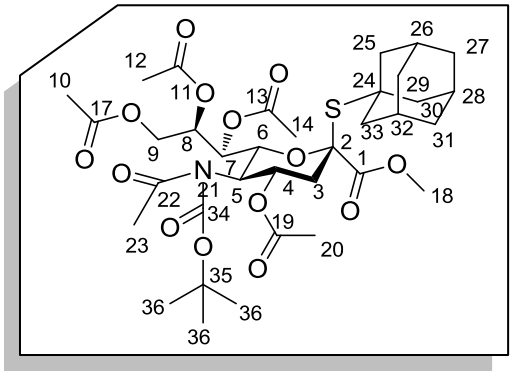
MS APCI: 659.3 (100, $[M+NH_4]^+$), 642.3 (30, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{30}H_{47}N_2O_{12}S$ ($M+NH_4$) 659.2850, found 659.2870.

$[\alpha]^{20}_D$ = -82 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

II-017

*Methyl (5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-5-*N*-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl-2-thio(adamantan-1-yl)-D-*glycero-β-*D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*[231]



$C_{35}H_{51}NO_{14}S$

741.84 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-016** (5.55 g, 8.65 mmol) in anhydrous THF (34.6 mL), at room temperature, were added di-*tert*butyl dicarbonate (18.9 g, 86.5 mmol) and DMAP (423 mg, 3.46 mmol). The mixture was stirred overnight at 60 °C under N_2 before it was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (2:1 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a white solid (6.0 g, 94%, mp = 63.6-65.8 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2911, 2853, 1740, 1704.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.65 (td, J = 11.1, 4.8 Hz, 1 H, H_4), 5.37 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1 H, H_6), 5.32-5.35 (m, 1 H, H_7), 5.14 (dt, J = 8.9, 1.5 Hz, 1 H, H_8), 4.98 (dd, J = 12.4, 1.5 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.75 (t, J = 10.5 Hz, 1 H, H_5), 4.23 (dd, J = 12.4, 9.0 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.83 (s, 3 H, H_{18}), 2.64 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.34 (s, 3 H, H_{23}), 2.07, 2.05, 2.01, 1.92 (4 s, 12 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}, H_{20}), 1.94-2.03 (m, 8 H, $H_{3ax.}$, H_{25}, H_{30} or H_{25}, H_{33} or H_{30}, H_{33}, H_{26}, H_{28}, H_{32}), 1.82-1.91 (m, 2 H, H_{25} or H_{30} or H_{33}), 1.70 (s, 9 H, H_{36}), 1.66 (br s, 6 H, H_{27}, H_{29}, H_{31}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.9 (C_{22}), 170.8, 170.5, 170.4, 170.0 (4 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}, C_{19}), 169.8 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.5 Hz), 152.0 (C_{34}) 86.2 (C_2), 85.2 (C_{35}), 74.0 (C_8), 72.0 (C_6), 69.4 (C_7), 66.3 (C_4), 63.2 (C_9), 53.2 (C_5), 52.7 (C_{18}), 50.6 (C_{24}), 43.5 (3 C, C_{25}, C_{30}, C_{33}), 41.6 (C_3), 36.0 (3 C, C_{27}, C_{29}, C_{31}), 29.8 (3 C, C_{26}, C_{28}, C_{32}), 28.2 (3 C, C_{36}), 26.6 (C_{23}), 21.0, 20.9, 20.74, 20.68 (4 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}, C_{20}).

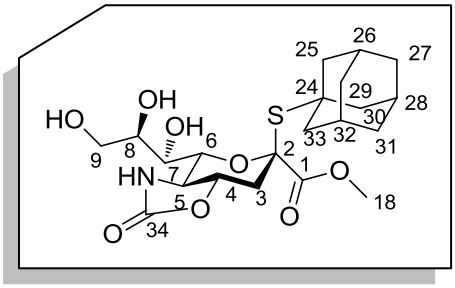
MS ES$^+$: 759.3 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{35}H_{55}N_2O_{14}S$ ($M+NH_4$) 759.3374, found 759.3396.

$[\alpha]^{20}_D$ = -50 (*c* 6.7, $CHCl_3$)

II-018

*Methyl (5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-thio(adamantan-1-yl)-D-*glycero-β-*D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*[231]



$C_{21}H_{31}NO_8S$

457.54 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-017** (3.08 g, 4.15 mmol) in methanol (11.5 mL) was added a catalytic amount of sodium methoxide (few drops). The solution mixture was stirred for 1 h at room temperature and then quenched with amberlyst 15 ion-exchange resin. The mixture was filtered through Celite and concentrated under vacuum. The crude product was treated with trifluoroacetic acid (9.3 mL) for 1 h at room temperature, and then the mixture was concentrated under vacuum and was quenched with amberlyst 21 ion-exchange resin. The concentrate and $NaHCO_3$ (3.49 g, 41.5 mmol) were dissolved in MeCN (17.3 mL) and H_2O (34.6 mL) and the solution was cooled to 0 °C. To the vigorously stirred mixture was slowly added 4-nitrophenyl chloroformate (2.1 g, 10.4 mmol) in MeCN (17.3 mL) through a dropping funnel, after which stirring was continued for 3 h at 0 °C. The resulting mixture was extracted with AcOEt, and the combined extracts were washed with brine and then dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (AcOEt, then AcOEt/MeOH from 10:1 to 5:1) to give the desired product as a white solid (1.14 g, 60%, mp = 116-119 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3394, 2906, 2850, 1732.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.63 (td, J = 12.6, 3.9 Hz, 1 H, H_4), 4.50 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1 H, H_6), 3.86 (s, 3 H, H_{18}), 3.79-3.83 (m, 1 H, H_{9a}), 3.66-3.78 (m, 2 H, H_8, H_{9b}), 3.48-3.61 (m, 2 H, H_5, H_7), 2.68 (dd, J = 12.7, 3.9 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.26 (t, J = 12.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 1.94-2.07 (m, 9 H, H_{25}, H_{26}, H_{28}, H_{30}, H_{32}, H_{33}), 1.77 (br s, 6 H, H_{27}, H_{29}, H_{31}).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 173.3 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.5 Hz), 162.4 (C_{34}), 87.4 (C_2), 79.1 (C_4), 75.2 (C_6), 72.2 (C_7), 71.6 (C_8), 64.8 (C_9), 59.7 (C_5), 53.7 (C_{18}), 51.6 (C_{24}), 44.6 (3 C, C_{25}, C_{30}, C_{33}), 40.5 (C_3), 37.1 (3 C, C_{27}, C_{29}, C_{31}), 31.3 (3 C, C_{26}, C_{28}, C_{32}).

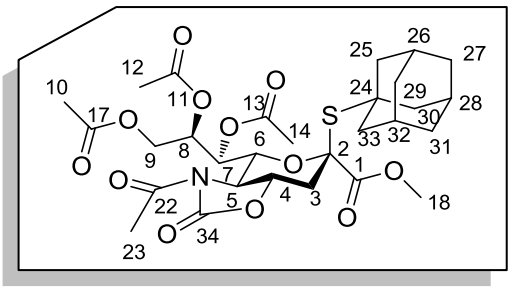
MS ES$^+$: 458.2 (50, $[M+H]^+$), 475.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 499.2 (50, $[M+H+CH_3CN]^+$), 915.4 (50, $[2M+H]^+$), 932.4 (80, $[2M+NH_4]^+$), 937.4 (80, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{21}H_{35}N_2O_8S$ ($M+NH_4$) 475.2114, found 475.2126.

$[\alpha]^{20}_D$ = -162 (c 2.2, MeOH)

II-019

*Methyl (5-acetamido-7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-thio(adamantan-1-yl)-D-*glycero-β-*D*-galacto-non-2-ulopyranosyl)onate*[231]



$C_{29}H_{39}NO_{12}S$

625.68 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-018** (2.63 g, 5.75 mmol) in pyridine (52 mL) was added Ac_2O (57.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature overnight, and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2, treated with EtN(*i*Pr)$_2$ (10 mL, 57.4 mmol) and then cooled to 0 °C before acetyl chloride (3.3 mL, 46.4 mmol) was added. After warming to room temperature, the resulting solution was poured into saturated $NaHCO_3$ solution, the organic layer was separated, the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (1:1 Heptane/AcOEt) to give the desired compound as a white solid (2.78 g, 77%, mp = 144-145 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2910, 2852, 1795, 1737.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.67 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H_7), 5.27 (dt, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1 H, H_8), 4.75-4.60 (m, 3 H, H_6, H_4, H_{9a}), 4.11 (dd, *J* = 12.1, 8.0 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.80 (s, 3 H, H_{18}), 3.64 (dd, *J* = 11.3, 8.6 Hz, 1 H, H_5), 2.76 (dd, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.42 (s, 3 H, H_{23}), 2.14 (t, *J* = 12.8 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.09, 2.07, 1.98 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.91-2.03 (m, 5 H, H_{25} or H_{30} or H_{33}, H_{26}, H_{28}, H_{32}), 1.80-1.90 (m, 4 H, H_{25}, H_{30} or H_{25}, H_{33} or H_{30}, H_{33}), 1.63 (br s, 6 H, H_{27}, H_{29}, H_{31}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.2 (C_{22}), 170.9, 170.4, 169.5 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 169.2 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.5 Hz), 153.6 (C_{34}), 85.5 (C_2), 75.0 (C_4), 74.3 (C_6), 73.3 (C_7), 72.2 (C_8), 63.2 (C_9), 60.2 (C_5), 52.8 (C_{18}), 51.2 (C_{24}), 43.5 (3 C, C_{25}, C_{30}, C_{33}), 38.6 (C_3), 35.8 (3 C, C_{27}, C_{29}, C_{31}), 29.8 (3 C, C_{26}, C_{28}, C_{32}), 24.6 (C_{23}), 21.1, 20.62, 20.57 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

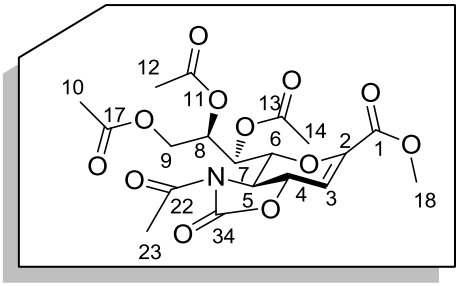
MS ES$^+$: 643.3 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{29}H_{43}N_2O_{12}S$ ($M+NH_4$) 643.2537, found 643.2563.

$[\alpha]^{20}_D$ = -78 (*c* 0.4, $CHCl_3$)

II-020

*Methyl (5-acetamido-7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-thio(adamantan-1-yl)-D-*glycero-β-*D-hex-2-ene-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{19}H_{23}NO_{12}$

457.39 g.mol^{-1}

A solution of compound **II-019** (100 mg, 0.16 mmol) in anhydrous CH_3CN/CH_2Cl_2 (1:1, 3 mL) containing molecular sieves (320 mg, 2.0 g/mmol) was stirred for 1 h at room temperature and then cooled to -10 °C. Then were added NIS (86.3 mg, 0.38 mmol), TfOH (12.2 µL, 0.14 mmol) and allyltrimethylsilane (76 µL, 0.48 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at this temperature and then was quenched with triethylamine (33 µL, 0.24 mmol). The mixture was diluted with CH_2Cl_2, filtered through Celite, washed with saturated $Na_2S_2O_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Compound **II-020** was obtained after purification on a silica gel cartridge (60:40 Heptane/AcOEt) as a yellow oil (65.8 mg, 90%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2912, 2853, 1800, 1738.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.68 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, H_3), 6.10 (d, J = 6.5 Hz, 1 H, H_7), 5.50 (td, J = 2.7, 6.5 Hz, 1 H, H_8), 4.86 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, H_6), 4.73 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1 H, H_4), 4.53 (dd, J = 12.5, 2.7 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.17 (dd, J = 12.5, 6.0 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.82 (s, 3 H, H_{18}), 3.60 (dd, J = 11.0, 9.4 Hz, 1 H, H_5), 2.50 (s, 3 H, H_{23}), 2.10, 2.04, 1.99 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}).

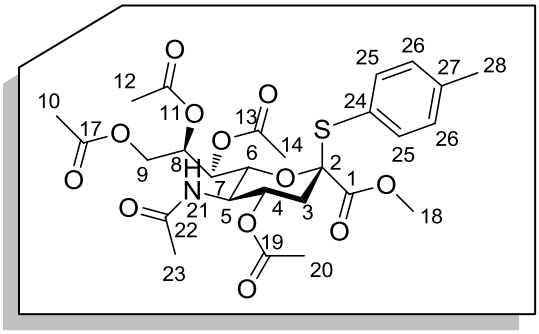
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.3 (C_{22}), 170.7, 170.0, 169.5 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 160.7 (C_1), 153.2 (C_{34}), 144.7 (C_2), 111.6 (C_3), 75.9 (C_6), 73.2 (C_4), 71.7 (C_7), 70.3 (C_8), 62.1 (C_9), 60.2 (C_5), 52.5 (C_{18}), 24.0 (C_{23}), 20.9, 20.7, 20.5 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

MS ES$^+$: 475.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 480.1 (70, $[M+Na]^+$), 937.2 (20, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{19}H_{27}N_2O_{12}$ ($M+NH_4$) 475.1564, found 475.1568.

II-021β

*Methyl (5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-2-*p*-tolylthio-D-*glycero*-β-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*[293]



$C_{27}H_{35}NO_{12}S$

597.63 g.mol^{-1}

A mixture of compound **II-015** (2.6 g, 4.87 mmol), anhydrous CH_2Cl_2 (28.6 mL), 4-methylbenzenethiol (665.9 mg, 5.36 mmol) and $BF_3{\cdot}OEt_2$ (1.48 mL, 11.7 mmol) was stirred overnight at room temperature under N_2 and then was diluted with CH_2Cl_2, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (20:80:1 Heptane/AcOEt/*i*PrOH) to give the desired product as a white solid (2.0 g, 69%, mp = 158-160 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1736, 1670, 1540.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H_{25}), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H_{26}), 6.22 (d, J = 10.2 Hz, 1 H, H_{21}), 5.46 (br t, J = 2.3 Hz, 1 H, H_7), 5.36 (td, J = 11.3, 4.7 Hz, 1 H, H_4), 4.93 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H, H_8), 4.62 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1 H, H_6), 4.47 (dd, J = 12.3, 1.8 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.09 (t, J = 9.0 Hz, 1 H, H_5), 3.99 (dd, J = 12.3, 8.8 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.54 (s, 3 H, H_{18}), 2.62 (dd, J = 13.8, 4.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.28 (s, 3 H, H_{28}), 2.09 (t, J = 13.8 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.06, 2.04, 2.01, 1.92 (4 s, 12 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}, H_{20}), 1.85 (s, 3 H, H_{23}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.1 (C_{22}), 170.8 (C_{13}), 170.3, 170.10, 170.07 (3 C, C_{11}, C_{17}, C_{19}), 168.1 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.9 Hz), 139.9 (C_{24}), 136.0 (2 C, C_{25}), 129.5 (2 C, C_{26}), 125.1 (C_{27}), 88.8 (C_2), 73.2 (C_8), 72.8 (C_6), 69.1 (C_4), 68.7 (C_7), 62.6 (C_9), 52.4 (C_{18}), 49.1 (C_5), 37.3 (C_3), 22.9 (C_{23}), 21.2, 20.9, 20.7, 20.6, 20.5 (5 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}, C_{20}, C_{28}).

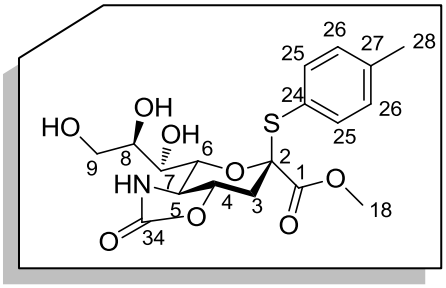
MS ES$^+$: 615.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 598.2 (50, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{39}N_2O_{12}S$ ($M+NH_4$) 615.2224, found 615.2229.

$[\alpha]^{20}_D$ = -104 (*c* 0.95, $CHCl_3$)

II-022β

*Methyl (5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-*p*-tolylthio-D-*glycero*-β-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*[293]



$C_{18}H_{23}NO_8S$

413.44 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-021β** (4.42 g, 7.40 mmol) in methanol (44.3 mL) was added MsOH (7.43 mL). The solution was stirred for 24 h at 65 °C and then quenched with amberlyst 21 ion-exchange resin. The concentrate and $NaHCO_3$ (6.21 g, 73.9 mmol) were dissolved in MeCN (30.8 mL) and H_2O (61.7 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. To the vigorously stirred mixture was slowly added 4-nitrophenyl chloroformate (3.73 g, 18.5 mmol) in MeCN (30.8 mL) through a dropping funnel, after which stirring was continued for 3 h at 0 °C. The resulting mixture was extracted with AcOEt, and the combined extracts were washed with brine and then dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (AcOEt, then AcOEt/MeOH from 10:1 to 5:1) to give the desired product as a white solid (1.22 g, 40 %, mp = 54-57 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3383, 2926, 1745.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, H_{25}), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, H_{26}), 4.72 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1 H, H_6), 4.67 (td, J = 12.2, 3.8 Hz, 1 H, H_4), 3.87 (dd, J = 10.9, 2.5 Hz, 1 H, H_{9a}), 3.71-3.80 (m, 2 H, H_8, H_{9b}), 3.67 (s, 3 H, H_{18}), 3.89-3.66 (m, 2 H, H_5, H_7), 2.90 (dd, J = 12.6, 3.9 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.43 (t, J = 12.6 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.38 (s, 3 H, H_{28}).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 170.6 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.9 Hz), 162.4 (C_{34}), 141.5 (C_{24}), 137.7 (2 C, C_{25}), 130.7 (2 C, C_{26}), 127.1 (C_{27}), 90.8 (C_2), 79.2 (C_4), 75.7 (C_6), 72.1 (C_7), 71.2 (C_8), 64.8 (C_9), 59.4 (C_5), 53.4 (C_{18}), 38.2 (C_3), 21.3 (C_{28}).

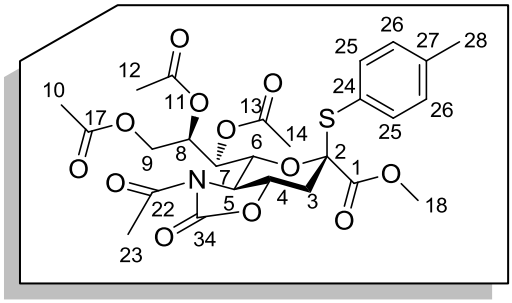
MS ES$^+$: 414.1 (100, $[M+H]^+$), 827.2 (35, $[2M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{24}NO_8S$ (M+H) 414.1223, found 414.1207.

$[\alpha]^{20}_D$ = -17 (c 0.7, $CHCl_3$)

II-023β

*Methyl (1-tolyl 5-acetamido-7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-*p*-tolylthio-D-*glycero*-β-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*[293]



$C_{26}H_{31}NO_{12}S$

581.59 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-022β** (484 mg, 1.17 mmol) in pyridine (9.6 mL) at room temperature, was added Ac_2O (10.6 mL) and the mixture was stirred overnight, and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (5.3 mL), treated with EtN(*i*Pr)$_2$ (1.85 mL, 10.6 mmol) and then cooled to 0 °C before acetyl chloride (0.60 mL, 8.4 mmol) was added. After warming to room temperature, the resulting solution was poured into saturated $NaHCO_3$ and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (1:1 Heptane/AcOEt) to give the desired compound as a yellow solid (756.1 mg, 90%, mp = 68-70 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2954, 1795, 1730.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H_{25}), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H_{26}), 5.55 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H_7), 4.99 (dt, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1 H, H_8), 4.85 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1 H, H_6), 4.75 (ddd, *J* = 12.7, 11.4, 3.7 Hz, 1 H, H_4), 4.37 (dd, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 1 H, H_{9a}), 3.91 (dd, *J* = 12.1, 8.1 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.72 (dd, *J* = 11.4, 9.1 Hz, 1 H, H_5), 3.61 (s, 3 H, H_{18}), 2.84 (dd, *J* = 13.0, 3.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.49 (s, 3 H, H_{23}), 2.33 (s, 3 H, H_{28}), 2.28 (t, *J* = 13.0 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.12, 2.06, 2.05 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.4 (C_{22}), 171.1, 170.4, 169.7 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 167.7 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.9 Hz), 153.6 (C_{34}), 140.6 (C_{24}), 136.7 (2 C, C_{25}), 130.0 (2 C, C_{26}), 124.7 (C_{27}), 88.2 (C_2), 75.6 (C_6), 75.2 (C_4), 73.8 (C_7), 72.6 (C_8), 63.0 (C_9), 59.7 (C_5), 52.8 (C_{18}), 35.8 (C_3), 24.7 (C_{23}), 21.3, 21.1, 20.7 (4 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}, C_{28}).

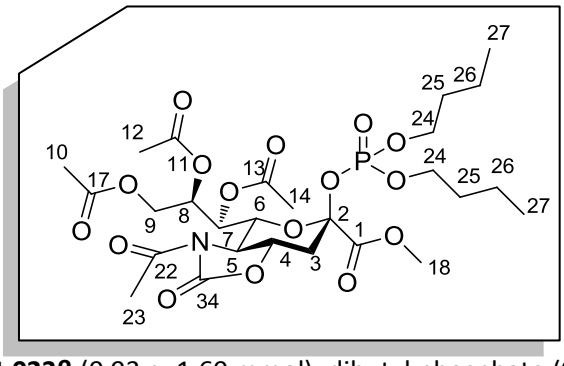
MS ES$^+$: 599.1 (70, $[M+NH_4]^+$), 604.1 (100, $[M+Na]^+$), 1163.3 (10, $[2M+H]^+$), 1185.3 (40, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{31}NNaO_{12}S$ (M+Na) 604.1465, found 604.1449.

$[\alpha]^{20}_D$ = -97 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

II-024β

*Methyl (dibutylphosphoryl 5-*N*-acetyl-7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero*-β-D-*galacto*-non-2-ulopyranosid)onate*[241]



$C_{27}H_{42}NO_{16}P$

667.59 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-023β** (0.93 g, 1.60 mmol), dibutyl phosphate (0.89 mL, 4.79 mmol) and pulverized activated 4Å MS (2 g.mmol^{-1}) in dry CH_2Cl_2 (47.8 mL). The reaction mixture was then cooled to 0 °C followed by addition of NIS (719 mg, 3.20 mmol) and 0.5 M TfOH solution in dry Et_2O (0.96 mL, 0.48 mmol). After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and filtered through a pad of Celite. The filtrate was then poured into a mixture of saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (20 mL) and $NaHCO_3$ (20 mL). The aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The collected organic phases were then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (40:60 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a yellow foam (929.3 mg, 87%).

A mixture of α:β (60:40) was obtained when using the same conditions except with 0.048 mmol of 0.5 M TfOH solution in dry Et_2O with compound **II-023β** (355.5 mg, 0.61 mmol) as starting material (365.5 mg, 90%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2961, 2934, 1797, 1739, 1171, 1026.

^{1}**HNMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.59 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 1 H, H_7), 5.18-5.25 (m, 1 H, H_8), 4.68 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1 H, H_6), 4.54 (td, J = 11.5, 3.7 Hz, 1 H, H_4), 4.50 (dd, J = 12.2, 2.7 Hz, 1 H, H_{9a}), 3.98-4.14 (m, 5 H, H_{9b}, H_{24}), 3.82 (s, 3 H, H_{18}), 3.74 (dd, J = 11.5, 9.6 Hz, 1 H, H_5), 2.85 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.45 (s, 3 H, H_{23}), 2.26 (t, J = 12.8 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.08, 2.06, 1.99 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.62 (sext., J = 7.4 Hz, 4 H, H_{25}), 1.36 (sext., J = 7.4 Hz, 4 H, H_{26}), 0.90 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 6 H, H_{27}).

^{13}**C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.0 (C_{22}), 170.49, 170.46, 169.6 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 165.4 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 3.1 Hz), 153.4 (C_{34}), 98.8 (C_2), 76.5 (C_6), 73.9 (C_4), 72.5 (C_7), 71.7 (C_8), 68.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, C_{24}), 68.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, C_{24}), 62.7 (C_9), 58.8 (C_5), 53.4 (C_{18}), 36.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.2 Hz, C_3), 32.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.9 Hz, C_{25}), 32.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.9 Hz, C_{25}), 24.5 (C_{23}), 20.8, 20.7 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}), 18.5 (d, 2 C, $J_{C\text{-}P}$ = 2.2 Hz, C_{26}), 13.4 (2 C, C_{27}).

^{31}**P NMR** (121.5 MHz, $CDCl_3$): δ -6.1.

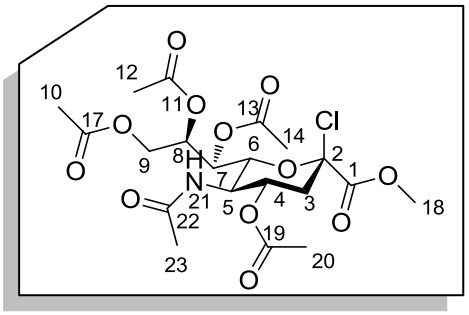
MS APCI: 668.2 (20, $[M+H]^+$), 685.3 (100, $[M+NH_4]^+$), 690.2 (50, $[M+Na]^+$), 1357.4 (40, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{46}N_2O_{16}P$ ($M+NH_4$) 685.2585, found 685.2590.

$[\alpha]^{20}_D$ = -12 (c 1.07, $CHCl_3$)

II-025

*Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-chloro-2,3,5-dideoxy-D-*glycero-β-*D-*galacto-*non-2-ulopyranosonate*[295]



$C_{20}H_{28}ClNO_{12}$

509.89 g.mol^{-1}

Anhydrous MeOH (7 mL) was slowly added dropwise to AcCl (12.4 mL, 174 mmol) with cooling in an ice-water bath. The resulting solution was added to a cold solution (ice-water bath) of compound **II-015** (8.5 g, 15.93 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (99.4 mL) and AcCl (12.4 mL, 174.14 mmol) and the reaction mixture was kept at 4 °C for 12 h. Volatile components were evaporated and CCl_4 (50 mL) was added and the solvent was evaporated under vacuum. The procedure was repeated four times to give the desired product as a white solid without any purification (8.12 g, 100%, mp = 61-63 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1742, 1664.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.61 (br s, 1 H, H_{21}), 5.46 (d, J = 6.5 Hz, 1 H, H_7), 5.33-5.42 (m, 1 H, H_4), 5.16 (br t, J = 6.5 Hz, 1 H, H_8), 4.42 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.35 (br d, J = 10.5 Hz, 1 H, H_6), 4.14-4.27 (m, 1 H, H_5), 4.06 (dd, J = 12.5, 5.8 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.87 (s, 3 H, H_{18}), 2.77 (dd, J = 13.8, 3.8 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.26 (t, J = 13.8, 11.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.11 (s, 3 H, H_{20}), 2.07, 2.04 (2 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.90 (s, 3 H, H_{23}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.9 (C_{22}), 170.6, 170.4, 169.2, 169.7 (4 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}, C_{19}), 165.6 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 2.5 Hz), 96.6 (C_2), 73.9 (C_6), 70.0 (C_8), 68.7 (C_4), 66.9 (C_7), 62.1 (C_9), 53.8 (C_{18}), 48.7 (C_5), 40.6 (C_3), 23.2 (C_{23}), 20.93 (C_{20}), 20.85, 20.77, 20.73 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

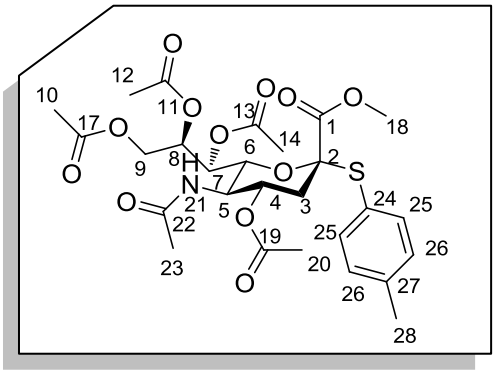
MS ES$^+$: 510.1 (100, $[M+H]^+$), 527.2 (60, $[M+NH_4]^+$), 532.1 (98, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{20}H_{29}ClNO_{12}$ (M+H) 510.1378, found 510.1363.

$[\alpha]^{20}_D$ = 7 (c 2.43, $CHCl_3$)

II-021α

*Methyl (5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-2-*p*-tolylthio-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*[296]



$C_{27}H_{35}NO_{12}S$

597.63 g.mol^{-1}

A solution of compound **II-025** (8.12 g, 15.9 mmol) in AcOEt (140.7 mL) was added to a stirred solution of Bu_4NHSO_4 (2.22 g, 6.54 mmol) in saturated aqueous $NaHCO_3$ (140.7 mL). Then 4-methylbenzenethiol (8.2 g, 66 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL) and brine (70 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (80:20 AcOEt/Heptane), as a white solid (10.3 g, 92%, mp = 96-98 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1744, 1664.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, H_{25}), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, H_{26}), 5.50 (br s, 1 H, H_{21}), 5.27 (dd, J = 6.3, 2.1 Hz, 1 H, H_7), 5.23 (td, J = 6.3, 2.6 Hz, 1 H, H_8), 4.82 (ddd, J = 11.5, 10.4, 4.6 Hz, 1 H, H_4), 4.39 (dd, J = 12.7, 2.6 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.19 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.95 (q, J = 10.4 Hz, 1 H, H_5), 3.85 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1 H, H_6), 3.57 (s, 3 H, H_{18}), 2.74 (dd, J = 12.8, 4.6 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.33 (s, 3 H, H_{28}), 2.10, 2.03, 2.02,1.98 (4 s, 12 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}, H_{20}), 1.95 (t, J = 12.8 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 1.82 (s, 3 H, H_{23}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.9, 170.6, 170.2, 170.1, 170.0 (5 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}, C_{19}, C_{22}), 168.1 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 6.5 Hz), 140.3 (C_{24}), 136.5 (2 C, C_{25}), 129.7 (2 C, C_{26}), 125.0 (C_{27}), 87.5 (C_2), 74.8 (C_6), 70.2 (C_4), 69.7 (C_7), 67.8 (C_8), 62.0 (C_9), 52.8 (C_{18}), 49.3 (C_5), 38.1 (C_3), 23.2 (C_{23}), 21.3, 21.0, 20.9, 20.8 (5 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}, C_{20}, C_{28}).

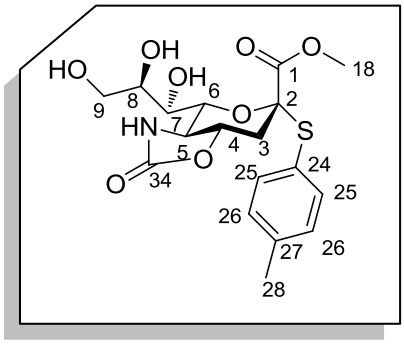
MS ES$^+$: 615.2 (80, $[M+NH_4]^+$), 620.2 (100, $[M+Na]^+$), 598.2 (50, $[M+H]^+$), 1217.4 (30, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{35}NNaO_{12}S$ (M+Na) 620.1778, found 620.1751.

$[\alpha]^{20}_D$ = 180 (c 0.65, $CHCl_3$)

II-022α

*Methyl (1-Tolyl 5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{18}H_{23}NO_8S$

413.44 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-021α** (7.42 g, 12.4 mmol) in methanol (74.2 mL) was added MsOH (7.42 mL). The solution was stirred for 24 h at 65 °C and then quenched with amberlyst 21 ion-exchange resin. The concentrate and $NaHCO_3$ (10.8 g, 129 mmol) were dissolved in MeCN (53.8 mL) and H_2O (107.6 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. To the vigorously stirred mixture was slowly added 4-nitrophenyl chloroformate (6.51 g, 32.3 mmol) in MeCN (53.8 mL) through a dropping funnel, after which stirring was continued for 3 h at 0 °C. The resulting mixture was extracted with AcOEt, and the combined extracts were washed with brine and then dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (AcOEt, then AcOEt/MeOH from 10:1 to 5:1) to give the desired product as a white solid (1.27 g, 25 %, mp = 54-56 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3398, 2925, 1744.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H_{25}), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H_{26}), 4.07 (ddd, J = 12.4, 11.2, 3.7 Hz, 1 H, H_4), 3.78-3.89 (m, 3 H, H_6, H_7, H_{9a}), 3.61-3.73 (m, 2 H, H_{9b}, H_5), 3.64 (s, 3 H, H_{18}), 3.57 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H, H_8), 3.14 (dd, J = 11.8, 3.7, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.38 (s, 3 H, H_{28}), 2.24 (t, J = 12.3 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 170.6 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 7.2 Hz), 162.3 (C_{34}), 142.0 (C_{24}), 137.8 (2 C, C_{25}), 130.7 (2 C, C_{26}), 126.5 (C_{27}), 89.3 (C_2), 79.7 (C_4), 79.6 (C_6), 73.0 (C_7), 71.4 (C_8), 64.5 (C_9), 58.5 (C_5), 53.6 (C_{18}), 38.0 (C_3), 21.3 (C_{28}).

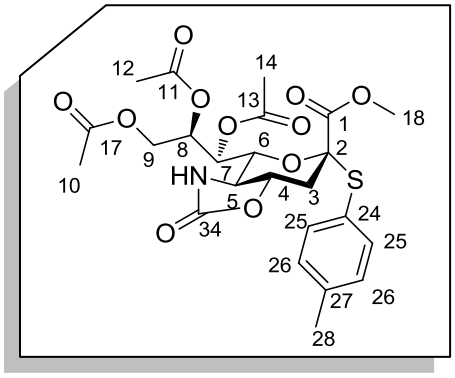
MS ES$^+$: 431.1 (50, $[M+NH_4]^+$), 436.1 (100, $[M+Na]^+$), 849.2 (20, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{23}NNaO_8S$ (M+Na) 436.1042, found 436.1039.

$[\alpha]^{20}_D$ = 173 (c 1.38, CH_3OH)

II-026

*Methyl (7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-*p*-tolylthio-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{24}H_{29}NO_{11}S$

539.55 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-022α** (1.26 g, 3.05 mmol) in pyridine (39.5 mL) was treated with Ac_2O (43.4 mL), stirred at room temperature overnight, and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (1:1 Heptane/AcOEt) to give the desired compound as a white solid (1.56 g, 95%, mp = 58-60 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3371, 2954, 1780, 1739.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, H_{25}), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, H_{26}), 5.31-5.37 (m, 2 H, H_8, H_{21}), 5.08 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1 H, H_7), 4.40 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.35 (dd, J = 12.7, 3.3 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.01 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1 H, H_6), 3.91 (ddd, J = 12.7, 11.0, 3.7 Hz, 1 H, H_4), 3.55 (s, 3 H, H_{18}), 3.09 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.95 (ddd, J = 12.7, 9.9, 1.3 Hz, 1 H, H_5), 2.35 (s, 3 H, H_{28}), 2.18 (s, 3 H, H_{14}), 2.10 (t, J = 12.4 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.05, 2.04 (2 s, 6 H, H_{10}, H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.4 (C_{13}), 170.5 (C_{17}), 169.5 (C_{11}), 167.8 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 6.5 Hz), 159.0 (C_{34}), 140.3 (C_{24}), 136.1 (2 C, C_{25}), 129.6 (2 C, C_{26}), 124.9 (C_{27}), 88.3 (C_2), 77.3 (C_4), 75.1 (C_6), 69.0 (C_7), 68.1 (C_8), 61.4 (C_9), 57.8 (C_5), 52.9 (C_{18}), 37.5 (C_3), 21.3 (C_{28}), 20.8, 20.7, 20.6 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

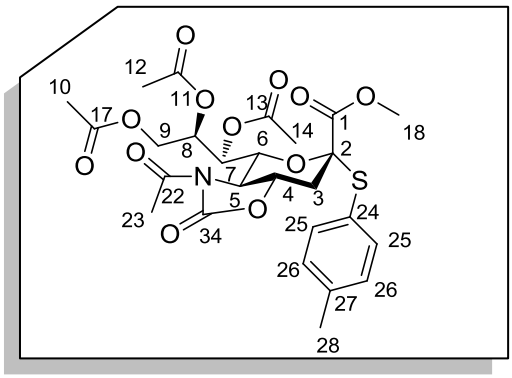
MS ES$^+$: 557.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 562.1 (60, $[M+Na]^+$), 1096.3 (25, $[2M+NH_4]^+$), 1101.3 (40, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{24}H_{33}N_2O_{11}S$ ($M+NH_4$) 557.1805, found 557.1808.

$[\alpha]^{20}_D$ = 2 (c 0.07, $CHCl_3$)

II-023α

*Methyl (1-tolyl 5-acetamido-7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-*p*-tolylthio-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{26}H_{31}NO_{12}S$

581.59 g.mol^{-1}

To a solution of **II-026** (925.5 mg, 2.22 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (7.4 mL) was treated with EtN(*i*Pr)$_2$ (2.6 mL, 14.79 mmol) and then cooled to 0 °C before acetyl chloride (0.84 mL, 11.84 mmol) was added. After warming to room temperature, the resulting solution was poured into saturated $NaHCO_3$ solution, the organic layer was separated, the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica cartridge (Heptane/AcOEt 1:1) to give the desired compound as a white solid (840.5 mg, 65%, 158-160 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1795, 1739.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H_{25}), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H_{26}), 5.54 (dd, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 1 H, H_7), 5.34 (td, *J* = 6.1, 2.9 Hz, 1 H, H_8), 4.44 (dd, *J* = 12.2, 2.9 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.33 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 1 H, H_6), 4.20 (dd, *J* = 12.2, 6.1 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.95 (ddd, *J* = 12.7, 11.1, 3.6 Hz, 1 H, H_4), 3.62 (s, 3 H, H_{18}), 3.57 (dd, *J* = 11.1, 9.4 Hz, 1 H, H_5), 3.07 (dd, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.45 (s, 3 H, H_{23}), 2.32 (s, 3 H, H_{28}), 2.12-2.20 (m, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.16, 2.08, 2.07 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.9 (C_{22}), 170.7, 170.3, 170.0 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 168.2 (C_1, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 6.5 Hz), 153.4 (C_{34}), 140.6 (C_{24}), 136.7 (2 C, C_{25}), 129.8 (2 C, C_{26}), 124.8 (C_{27}), 87.7 (C_2), 77.4 (C_6), 75.8 (C_4), 72.6 (C_7), 70.7 (C_8), 62.6 (C_9), 59.2 (C_5), 53.1 (C_{18}), 36.6 (C_3), 24.7 (C_{23}), 21.4 (C_{28}), 21.1, 20.91, 20.86 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

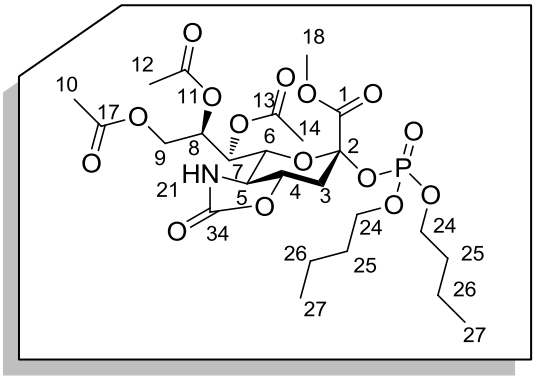
MS ES$^+$: 599.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 1185.3 (20, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{35}N_2O_{12}S$ ($M+NH_4$) 599.1911, found 599.1927.

$[\alpha]^{20}_D$ = 33 (*c* 0.72, $CHCl_3$)

II-027

*Methyl (dibutylphosphoryl 7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-*α-D-*galacto-*non-2-ulopyranoside)onate*



$C_{25}H_{40}NO_{15}P$

625.56 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-026** (500 mg, 1.20 mmol), dibutyl phosphate (0.58 mL, 3.12 mmol) and pulverized activated 4Å MS (2 g.mmol^{-1}) in dry CH_2Cl_2 (28.6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and was then cooled to 0 °C followed by addition of NIS (405.3 mg, 1.81 mmol) and 0.5 M TfOH solution in dry Et_2O (0.48 mL, 0.24 mmol). After being stirred for 12 h at 4 °C, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and filtered through a pad of Celite. The filtrate was then poured into a mixture of saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (20 mL) and $NaHCO_3$ (20 mL). The aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The collected organic phases were then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (40:60 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a yellow foam (570.9 mg, 76%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2962, 1781, 1746.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.31-5.41 (m, 2 H, H_8, H_{21}), 5.11 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1 H, H_7), 4.44 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1 H, H_6), 4.35 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.28 (dd, J = 12.7, 3.3 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.97-4.17 (m, 5 H, H_4, H_{24}), 3.61 (s, 3 H, H_{18}), 3.22 (ddd, J = 11.1, 9.8, 1.7 Hz, 1 H, H_5), 2.91 (dd, J = 12.1, 3.9 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.65 (t, J = 13.0 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.18, 2.14, 2.05 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.60-1.72 (m, 4 H, H_{25}), 1.41 (sext.d, J = 7.4, 1.3 Hz, 4 H, H_{26}), 0.94 (t, J = 7.4, 1.3 Hz, 6 H, H_{27}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.4, 170.5, 169.4 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 167.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.9 Hz, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 6.5 Hz, C_1), 159.2 (C_{34}), 98.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.2 Hz, C_2), 76.0 (C_4), 75.2 (C_6), 68.5 (C_7), 68.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.5 Hz, C_{24}), 67.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.4 Hz, C_{24}), 67.6 (C_8), 61.3 (C_9), 57.2 (C_5), 53.3 (C_{18}), 37.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.9 Hz, C_3), 32.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.3 Hz, C_{25}), 32.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.3 Hz, C_{25}), 20.8, 20.7, 20.6 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}), 18.6 (d, 2 C, $J_{C\text{-}P}$ = 1.1 Hz, C_{26}), 13.6 (d, 2 C, $J_{C\text{-}P}$ = 1.1 Hz, C_{27}).

^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$): δ -6.60.

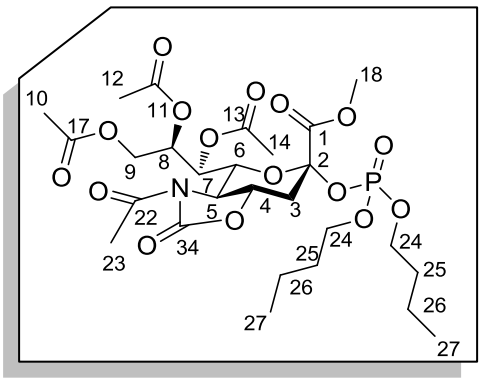
MS ESI$^+$: 626.2 (25, $[M+H]^+$), 643.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 648.2 (50, $[M+Na]^+$), 1268.5 (10, $[2M+NH_4]^+$), 1273.4 (30, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{25}H_{44}N_2O_{15}P$ ($M+NH_4$) 643.2479, found 643.2471.

$[\alpha]^{20}_D$ = -296 (*c* 1.25, $CHCl_3$)

II-024α

*Methyl (dibutylphosphoryl 5-*N*-acetyl-7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranoside)onate*



$C_{27}H_{42}NO_{16}P$

667.59 g.mol^{-1}

A solution of compound **II-027** (572.4 mg, 0.92 mmol) in dry THF (4.6 mL) was added to NaH 60% (73.2 mg, 1.83 mmol) at 0 °C and Ac_2O (0.17 mL, 1.83 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred overnight. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The collected organic phases were then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified on a silica gel cartridge (50:50 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a yellow foam (389.1 mg, 64%). Conformed to literature.[241]

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2963, 1799, 1749.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.67 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H, H_7), 5.31 (ddd, J = 7.5, 6.2, 2.9 Hz, 1 H, H_8), 4.74 (dd, J = 9.6, 1.5 Hz, 1 H, H_6), 4.40 (dd, J = 12.3, 2.9 Hz, 1 H, H_{9a}), 3.99-4.22 (m, 6 H, H_4, H_{9b}, H_{24}), 3.80-3.88 (m, 1 H, H_5), 3.83 (s, 3 H, H_{18}), 3.00 (dd, J = 12.2, 4.1 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.68 (t, J = 12.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.49 (s, 3 H, H_{23}), 2.14, 2.10 (2 s, 6 H, H_{12}, H_{14}), 2.03 (s, 3 H, H_{10}), 1.67 (br quint., J = 7.5 Hz, 4 H, H_{25}), 1.41 (sext., J = 7.5 Hz, 4 H, H_{26}), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, H_{27}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.8 (C_{22}), 170.6, 169.96, 169.85 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 167.3 (d, $^3J_{C1\text{-}H3ax}$ = 6.5 Hz, $J_{C\text{-}P}$ = 7.1 Hz, C_1), 153.5 (C_{34}), 98.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.5 Hz, C_2), 77.2 (C_6), 74.2 (C_4), 71.5 (C_7), 69.8 (C_8), 68.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, C_{24}), 68.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, C_{24}), 62.5 (C_9), 58.3 (C_5), 53.4 (C_{18}), 35.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.4 Hz, C_3), 32.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.7 Hz, C_{25}), 32.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.7 Hz, C_{25}), 24.6 (C_{23}), 21.0, 20.8, 20.7 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}), 18.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.1 Hz, 2 C, C_{26}), 13.6 (2 C, C_{27}).

^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$): δ -6.1.

MS ES$^+$: 668.2 (30, $[M+H]^+$), 685.3 (100, $[M+NH_4]^+$), 690.2 (30, $[M+Na]^+$), 1357.4 (20, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{46}N_2O_{16}P$ ($M+NH_4$) 685.2585, found 685.2601.

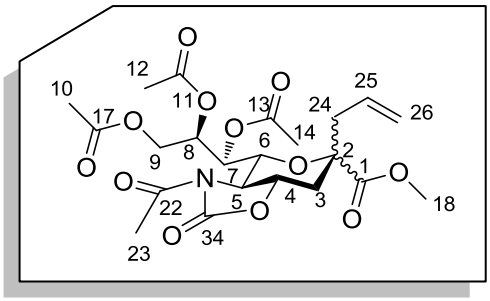
$[\alpha]^{20}_D$ = -2 (c 1.52, $CHCl_3$)

General procedure for chemoselective *C*-glycosilation with sialyl phosphate donor :

A solution of sialyl phosphate donor (1 equiv.), acceptor (5 equiv.) and pulverized 4 Å MS (2 g.mmol^{-1}) in dry CH_2Cl_2 (0.04 M) or CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1) (0.04 M) was stirred under argon at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then cooled to -78 °C followed by addition of TMSOTf (1 equiv.). After being stirred at the same temperature for 1.25 h, the reaction mixture was quenched with triethylamine (2 equiv.), diluted with CH_2Cl_2, filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum.

II-034α

*Methyl (2-C-allyl-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-α-*D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{22}H_{29}NO_{12}$

499.47 g.mol^{-1}

These compounds were prepared according to the general procedure for chemoselective *C*-glycosilation with sialyl phosphate donor from sialyl β-phosphate **II-024β** (40 mg, 0.06 mmol) and allyltrimethylsilane (48 µL, 0.30 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL). Purification on a silica gel cartridge by HPLC (60:40 Heptane/AcOEt) gave the desired products as colorless oils. NOESY permitted to determined configuration. α isomer (9.5 mg, 32%), β isomer (6.5 mg, 22%) were obtained.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2957, 1795, 1740.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): *δ* 5.69-5.81 (m, 1 H, H_{25}), 5.52 (dd, *J* = 5.7, 1.6 Hz, 1 H, H_7), 5.38-5.42 (m, 1 H, H_8), 5.15-5.20 (m, 2 H, H_{26}), 4.43-4.48 (m, 2 H, H_6, H_{9a}), 4.07 (dd, *J* = 12.2, 7.2 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.99 (ddd, *J* = 12.7, 11.2, 3.6 Hz, 1 H, H_4), 3.75 (s, 3 H, H_{18}), 3.61 (dd, *J* = 11.2, 9.5 Hz, 1 H, H_5), 2.75 (dd, *J* = 12.7, 3.6 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.58 (dd, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1 H, H_{24a}), 2.52 (dd, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1 H, H_{24b}), 2.47 (s, 3 H, H_{23}), 2.13, 2.11, 2.10 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.96 (t, *J* = 12.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 172.1 (C_{22}), 171.6, 170.7, 170.6 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 170.0 (C_1), 153.7 (C_{34}), 130.8 (C_{25}), 119.8 (C_{26}), 80.5 (C_2), 76.2 (C_6), 75.9 (C_4), 72.9 (C_7), 70.7 (C_8), 63.0 (C_9), 59.6 (C_5), 52.7 (C_{18}), 46.7 (C_{24}), 35.3 (C_3), 24.7 (C_{23}), 21.1, 20.83, 20.79 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

MS ES$^+$: 517.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 522.2 (15, $[M+Na]^+$), 1021.3 (10, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{22}H_{33}N_2O_{12}$ ($M+NH_4$) 517.2034, found 517.2017.

$[\alpha]^{20}_D$ = 1 (*c* 0.86, $CHCl_3$)

II-034β

*Methyl (2-C-allyl-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-β-*D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2951, 1795, 1741.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.71 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1 H, H_7), 5.56-5.65 (m, 1 H, H_{25}), 5.39 (td, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 1 H, H_8), 5.18 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, H_{26a}), 5.17 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H, H_{26b}), 4.52 (dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.40 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1 H, H_6), 4.27 (td, *J* = 12.0, 4.7 Hz, 1 H, H_4), 4.03 (dd, *J* = 12.4, 7.1 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.81 (s, 3 H, H_{18}), 3.62 (dd, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1 H, H_5), 2.53-2.64 (m, 2 H, H_{24}), 2.49 (s, 3 H, H_{23}), 2.45-2.48 (m, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.40 (t, *J* = 12.6 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.11, 2.10, 2.05 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.8 (C_{22}), 171.7, 170.7, 170.3 (3 C, C_{17}, C_{11}, C_{13}), 169.7 (C_1), 153.7 (C_{34}), 130.2 (C_{25}), 120.6 (C_{26}), 79.8 (C_2), 75.7 (C_6), 74.3 (C_4), 72.9 (C_7), 70.9 (C_8), 62.9 (C_9), 58.9 (C_5), 52.6 (C_{18}), 41.9 (C_{24}), 32.2 (C_3), 24.4 (C_{23}), 21.0, 20.9, 20.7 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

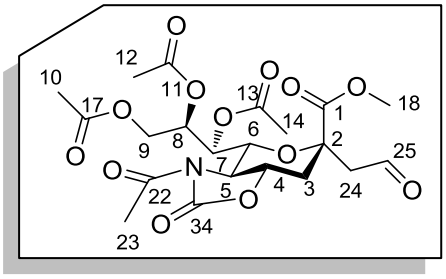
MS ES$^+$: 517.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 522.2 (15, $[M+Na]^+$), 1021.3 (10, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{22}H_{33}N_2O_{12}$ ($M+NH_4$) 517.2034, found 517.2017.

$[\alpha]^{20}_D$ = 1 (*c* 0.52, $CHCl_3$)

II-035

*Methyl (2-C-(*2-oxoethyl)*-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{21}H_{27}NO_{13}$

501.44 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *C*-glycosilation with sialyl phosphate donor from sialyl β-phosphate **II-024β** (50 mg, 0.07 mmol) and trimethyl(vinyloxy)silane (56 µL, 0.37 mmol) in CH_2Cl_2 (1.75 mL). Purification on a silica gel cartridge (60:40 Heptane/AcOEt) gave the desired product as a colorless oil (17.2 mg, 46%). This compound is α according to NOESY. The starting material was recovered at 53% (26.7 mg).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2927, 1796, 1742.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 9.70 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H_{25}), 5.52 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 1 H, H_7), 5.33 (td, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 1 H, H_8), 4.70 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 1 H, H_6), 4.38 (dd, *J* = 12.2, 2.8 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.05-4.17 (m, 1 H, H_4), 3.99 (dd, *J* = 12.2, 7.1 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.80 (s, 3 H, H_{18}), 3.66 (dd, *J* = 12.2, 9.4 Hz, 1 H, H_5), 2.95 (dd, *J* = 16.1, 1.6 Hz, 1 H, H_{24a}), 2.82 (dd, *J* = 16.1, 2.4 Hz, 1 H, H_{24b}), 2.79 (dd, *J* = 12.3, 3.6 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.48 (s, 3 H, H_{23}), 2.12, 2.11, 2.04 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 2.07 (1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 197.6 (C_{25}), 172.0 (C_{22}), 171.0 (C_1), 170.7, 170.4, 169.9 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 153.4 (C_{34}), 77.7 (C_2), 76.2 (C_6), 75.1 (C_4), 72.5 (C_7), 70.2 (C_8), 62.9 (C_9), 59.3 (C_5), 53.2 (C_{18}), 51.1 (C_{24}), 35.8 (C_3), 24.7 (C_{23}), 21.1, 20.81, 20.78 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

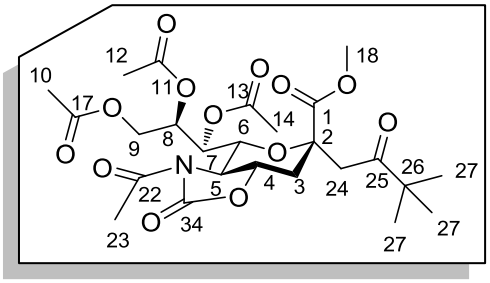
MS ES$^+$: 502.2 (100, $[M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{21}H_{28}NO_{13}$ (M+H) 502.1561, found 502.1572.

$[\alpha]^{20}_D$ = 1 (*c* 0.76, $CHCl_3$)

II-036α

*Methyl (2-C-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-*α-D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{25}H_{35}NO_{13}$

557.54 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *C*-glycosilation with sialyl phosphate donor from sialyl β-phosphate donor **II-024β** (50 mg, 0.07 mmol) and ((3,3-dimethylbut-1-en-2-yl)oxy)trimethylsilane (81 µL, 0.37 mmol) in CH_2Cl_2 (1.75 mL). Purification on a silica gel cartridge by HPLC (50:50 Heptane/AcOEt) to give the desired product as a colorless oil (33.2 mg, 80%). This compound is α according to NOESY.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2966, 1796, 1743.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 5.51 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1 H, H_7), 5.20 (td, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1 H, H_8), 4.69 (dd, *J* = 9.3, 1.6 Hz, 1 H, H_6), 4.33 (dd, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.22 (ddd, *J* = 12.9, 11.2, 3.8 Hz, 1 H, H_4), 3.97 (dd, *J* = 12.1, 7.0 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.76 (s, 3 H, H_{18}), 3.61 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1 H, H_5), 3.05 (s, 2 H, H_{24}), 2.75 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.48 (s, 3 H, H_{23}), 2.20 (t, *J* = 12.1 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.12, 2.09, 2.03 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.13 (s, 9 H, H_{27}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 210.3 (C_{25}), 172.1 (C_{22}), 171.8 (C_1), 170.7, 170.2, 169.9 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 153.8 (C_{34}), 77.9 (C_2), 75.9 (C_6), 75.4 (C_4), 72.4 (C_7), 70.4 (C_8), 62.9 (C_9), 59.5 (C_5), 52.7 (C_{18}), 45.6 (C_{24}), 44.4 (C_{26}), 35.6 (C_3), 25.8 (3 C, C_{27}), 24.7 (C_{23}), 21.0, 20.81, 20.78 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

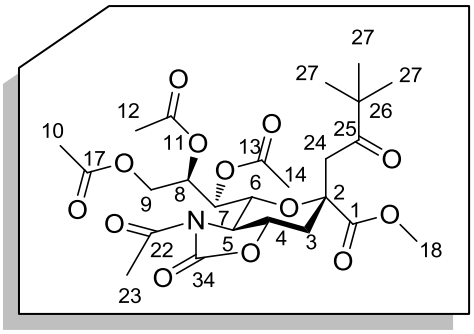
MS ES$^+$: 558.2 (100, $[M+H]^+$), 580.2 (40, $[M+Na]^+$), 1137.4 (20, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{25}H_{36}NO_{13}$ (M+H) 558.2187, found 558.2164.

$[\alpha]^{20}_D$ = 10 (*c* 0.79, $CHCl_3$)

II-036β

*Methyl (2-C-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-*β-D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{25}H_{35}NO_{13}$

557.54 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *C*-glycosilation with sialyl phosphate donor from sialyl β-phosphate **II-024β** (90 mg, 0.135 mmol) and ((3,3-dimethylbut-1-en-2-yl)oxy)trimethylsilane (0.16 mL, 0.74 mmol) in CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1) (3.7 mL). A mixture of α:β (6:4) compounds (55.2 mg, 73%) was obtained. Purification on a cyano cartridge by SFC (10% *i*PrOH) gave the desired product as a colorless oil (20.5 mg, 28%). This compound is β according to NOESY.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2964, 1795, 1745.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 5.62 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1 H, H_7), 5.25 (td, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 1 H, H_8), 4.45 (dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.33 (ddd, *J* = 12.5, 11.4, 5.1 Hz, 1 H, H_4), 4.27 (dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz, 1 H, H_6), 3.95 (dd, *J* = 12.2, 7.0 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.00 (dd, *J* = 11.4, 9.5 Hz, 1 H, H_5), 3.79 (s, 3 H, H_{18}), 3.29 (d, *J* = 17.8 Hz, 1 H, H_{24a}), 3.09 (d, *J* = 17.8 Hz, 1 H, H_{24b}), 2.83 (t, *J* = 12.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.48 (s, 3 H, H_{23}), 2.37 (dd, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.13, 2.08, 2.04 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.13 (s, 9 H, H_{27}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 212.0 (C_{25}), 171.9 (C_{22}), 171.0 (C_1), 170.7, 170.1, 169.7 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 153.8 (C_{34}), 78.3 (C_2), 77.1 (C_6), 74.4 (C_4), 72.6 (C_7), 70.6 (C_8), 63.0 (C_9), 57.5 (C_5), 52.8 (C_{18}), 45.0 (C_{24}), 33.0 (C_3), 26.2 (3 C, C_{27}), 25.8 (C_{26}), 24.5 (C_{23}), 21.05, 20.95, 20.8 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

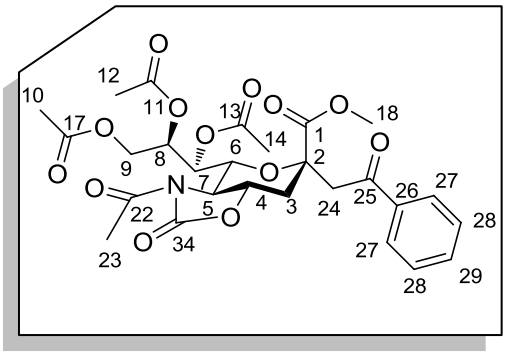
MS ES$^+$: 575.2 (40, $[M+NH_4]^+$), 580.2 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{25}H_{35}NNaO_{13}$ (M+Na) 580.2006, found 580.1979.

$[\alpha]^{20}_D$ = 30 (*c* 0.71, $CHCl_3$)

II-037

*Methyl (2-C-(2-oxo-2-phenylethyl)-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-*α-D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{27}H_{31}NO_{13}$

577.53 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *C*-glycosilation with sialyl phosphate donor from sialyl β-phosphate **II-024β** (50 mg, 0.075 mmol) and trimethyl((1-phenylvinyl)oxy)silane (77 µL, 0.37 mmol) in CH_2Cl_2 (1.75 mL). Purification on a silica gel cartridge (60:40 Heptane/AcOEt) gave the desired product as a colorless oil (39.3 mg, 91%). This compound is α according to NOESY.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1793, 1735, 1695.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.97 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2 H, H_{27}), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, H_{29}), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H_{28}), 5.46 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1 H, H_7), 5.12 (td, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1 H, H_8), 4.63 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 1 H, H_6), 4.15-4.26 (m, 2 H, H_4, H_{9a}), 3.83 (dd, *J* = 12.3, 6.6 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.76 (s, 3 H, H_{18}), 3.61 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, H_{24a}), 3.56 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1 H, H_5), 3.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, H_{24b}), 2.86 (dd, *J* = 12.7, 3.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.46 (s, 3 H, H_{23}), 2.30 (t, *J* = 12.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.10, 2.01, 1.92 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 195.4 (C_{25}), 172.0 (C_{22}), 171.4 (C_1), 170.6, 170.3, 169.8 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 153.7 (C_{34}), 136.9 (C_{26}), 133.6 (C_{29}), 128.7, 128.6 (4 C, C_{27}, C_{28}), 78.4 (C_2), 75.8 (C_6), 75.5 (C_4), 72.1 (C_7), 70.1 (C_8), 62.6 (C_9), 59.4 (C_5), 52.9 (C_{18}), 46.3 (C_{24}), 35.1 (C_3), 24.7 (C_{23}), 21.1, 20.8, 20.6 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

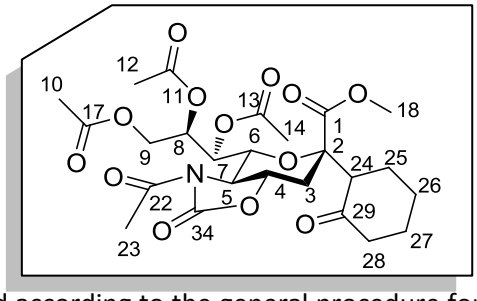
MS ES$^+$: 595.2 (85, $[M+NH_4]^+$), 600.2 (100, $[M+Na]^+$), 1177.4 (20, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{35}N_2O_{13}$ ($M+NH_4$) 595.2139, found 595.2155.

$[\alpha]^{20}_D$ = -4 (*c* 0.95, $CHCl_3$)

II-038

*Methyl (2-C-(2-oxocyclohexyl)-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-*α-D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{25}H_{33}NO_{13}$

555.53 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *C*-glycosilation with sialyl phosphate donor from sialyl β-phosphate **II-024β** (50 mg, 0.075 mmol) and (cyclohex-1-en-1-yloxy)trimethylsilane (73 µL, 0.37 mmol) in CH_2Cl_2 (1.75 mL). Purification on a silica gel cartridge (60:40 Heptane/AcOEt) gave the desired product as a colorless oil (29.1 mg, 70%). This compound is α according to NOESY.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2953, 1795, 1739.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 5.48 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1 H, H_7), 5.22 (ddd, *J* = 7.6, 4.3, 2.4 Hz, 1 H, H_8), 4.94 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 1 H, H_6), 4.33 (dd, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.18 (ddd, *J* = 12.8, 11.2, 3.8 Hz, 1 H, H_4), 3.90 (dd, *J* = 12.1, 7.6 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.75 (s, 3 H, H_{18}), 3.59 (dd, *J* = 11.2, 9.4, 1 H, H_5), 2.90 (dd, *J* = 12.2, 5.2 Hz, 1 H, H_{24}), 2.48 (s, 3 H, H_{23}), 2.47 (dd, *J* = 12.7, 3.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.17 (t, *J* = 12.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.13, 2.10, 2.05 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.57-1.87 (m, 8 H, H_{25}, H_{26}, H_{27}, H_{28}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 206.8 (C_{29}), 173.2 (C_1), 172.3 (C_{22}), 170.9, 170.7, 169.9 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 153.7 (C_{34}), 78.4 (C_2), 76.7 (C_6), 75.1 (C_4), 73.6 (C_7), 71.9 (C_8), 63.1 (C_9), 59.4 (C_5), 57.2 (C_{24}), 52.6 (C_{18}), 42.1 (C_{28}), 33.2 (C_3), 27.0 (C_{27}), 26.3 (C_{26}), 24.8 (C_{25}), 24.7 (C_{23}), 21.1, 20.84, 20.79 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

MS ES$^+$: 556.2 (50, $[M+H]^+$), 578.2 (100, $[M+Na]^+$), 1133.4 (48, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{25}H_{33}NNaO_{13}$ (M+Na) 578.1850, found 578.1851.

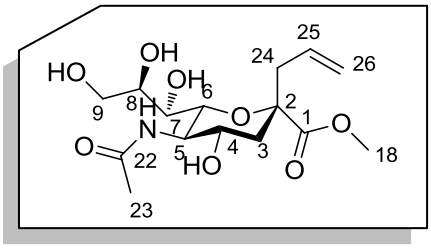
$[\alpha]^{20}_D$ = 2 (*c* 1.36, $CHCl_3$)

General procedure for the selective cleavage of oxazolidinones:

To a solution of sialoside (1 equiv.) in MeOH (0.05 M) was added few drops of sodium methoxide in MeOH (3.0 equiv.) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min followed by treatement with Amberlyst 15 ion-exchange resin for 5 min. The mixture was diluted with MeOH and filtered through a sintered funnel with Celite and silica gel. The pad was rinsed with MeOH after filtration. The filtrate was concentrated under vacuum to afford the deprotected *N*-acetamidosialosides without further purification.

II-039β

*Methyl (2-C-allyl-5-N-acetyl-3,5-dideoxy-D-*glycero*-β-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{15}H_{25}NO_8$

347.36 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for the selective cleavage of oxazolidinones from compound **II-034β** (28.3 mg, 0.057 mmol) and MeONa (39 µL, 0.17 mmol) in MeOH (1.1 mL). The desired product was obtained as a yellowish oil (18.7 mg, 95%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3326, 2944, 1733, 1642.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 5.75-5.92 (m, 1 H, H_{25}), 5.06-5.19 (m, 2 H, H_{26}), 4.04 (ddd, *J* = 11.3, 9.8, 4.9 Hz, 1 H, H_4), 3.92 (dd, *J* = 10.5, 1.0 Hz, 1 H, H_6), 3.73-3.88 (m, 2 H, H_8, H_{9a}), 3.77 (s, 3 H, H_{18}), 3.62-3.73 (m, 2 H, H_5, H_{9b}), 3.50 (dd, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1 H, H_7), 2.95 (dd, *J* = 14.5, 5.5 Hz, 1 H, H_{24a}), 2.55 (dd, *J* = 14.5, 8.6 Hz, 1 H, H_{24b}), 2.31 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.03 (s, 3 H, H_{23}), 1.71 (dd, *J* = 13.2, 11.5 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 175.0 (C_{22}), 174.5 (C_1), 133.5 (C_{25}), 119.0 (C_{26}), 81.0 (C_2), 72.1 (C_6), 71.7 (C_8), 70.5 (C_7), 67.9 (C_4), 65.1 (C_9), 54.5 (C_5), 52.9 (C_{18}), 40.6 (C_3), 37.5 (C_{24}), 22.9 (C_{23}).

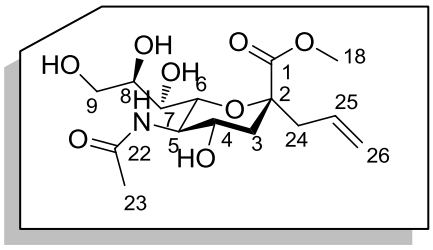
MS ES$^+$: 370.1 (20, $[M+Na]^+$), 717.3 (100, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{15}H_{25}NO_8Na$ (M+Na) 370.1478, found 370.1461.

$[\alpha]^{20}_D$ = -44 (*c* 1.34, CH_3OH)

II-039α

*Methyl (2-C-allyl-5-N-acetyl-3,5-dideoxy-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{15}H_{25}NO_8$

347.36 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for the selective cleavage of oxazolidinones from compound **II-034α** (46.1 mg, 0.092 mmol) and MeONa (64 µL, 0.28 mmol) in MeOH (1.8 mL). The desired product was obtained as a yellowish oil (29.2 mg, 91%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3333, 2940, 1726, 1641.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 5.75-5.91 (m, 1 H, H_{25}), 5.06-5.16 (m, 2 H, H_{26}), 3.92-3.96 (m, 2 H, H_{9a}, H_7), 3.79 (s, 3 H, H_{18}), 3.59-3.74 (m, 3 H, H_6, H_8, H_{9b}), 3.47-3.59 (m, 2 H, H_4, H_5), 2.61 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.53 (dd, *J* = 7.2, 4.3 Hz, 2 H, H_{24}), 2.03 (s, 3 H), 1.62 (dd, *J* = 13.2, 11.3 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 175.3 (C_{22}), 175.1 (C_1), 133.0 (C_{25}), 119.4 (C_{26}), 81.8 (C_2), 75.9 (C_6), 72.9 (C_7), 70.2 (C_8), 69.1 (C_4), 64.6 (C_9), 54.2 (C_5), 53.0 (C_{18}), 45.8 (C_{24}), 41.5 (C_3), 22.7 (C_{23}).

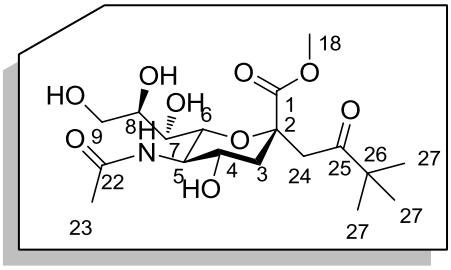
MS ES$^+$: 348.2 (70, $[M+H]^+$), 370.1 (50, $[M+Na]^+$), 717.3 (100, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{15}H_{26}NO_8$ (M+H) 348.1658, found 348.1645.

$[\alpha]^{20}_D$ = 6 (*c* 0.94, CH_3OH)

II-040

*Methyl (2-C-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-N-acetyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-*α-D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{18}H_{31}NO_9$

405.44 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for the selective cleavage of oxazolidinones from compound **II-036α** (18.6 mg, 0.033 mmol) and MeONa (23 µL, 0.01 mmol) in MeOH (0.7 mL). The desired product was obtained as a yellowish oil (13 mg, 96%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3345, 2962, 1735, 1705, 1644.

RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) : δ 3.93 (dq, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1 H, H_8), 3.58-3.86 (m, 5 H, H_4, H_5, H_6, H_{9a}, H_{9b}), 3.77 (s, 3 H, H_{18}), 3.48 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1 H, H_7), 3.29 (d, *J* = 17.3Hz, 1 H, H_{24a}), 3.09 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, H_{24b}), 2.55 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.03 (s, 3 H, H_{23}), 1.64 (dd, *J* = 13.2, 11.2 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 1.15 (s, 9 H, H_{27}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ 214.4 (C_{25}), 175.3 (C_{22}), 174.7 (C_1), 78.8 (C_2), 75.5 (C_8), 72.6 (C_6), 70.1 (C_7), 68.3 (C_4), 64.8 (C_9), 54.2 (C_5), 52.8 (C_{18}), 48.1 (C_{24}), 45.2 (C_{26}), 42.0 (C_3), 26.4 (3 C, C_{27}), 22.6 (C_{23}).

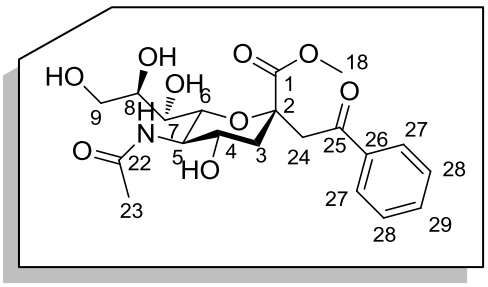
MS ES$^+$: 406.2 (40, $[M+H]^+$), 810.4 (70, $[2M+H]^+$), 833.4 (100, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{32}NO_9$ (M+H) 406.2077, found 406.2089.

$[\alpha]^{20}_D$ = -3 (*c* 1.00, CH_3OH)

II-041

*Methyl (2-C-(2-oxo-2-phenylethyl)-5-N-acetyl-3,5-dideoxy-D-*glycero-*α-D-*galacto-*non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{20}H_{27}NO_9$

427.43 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for the selective cleavage of oxazolidinones from compound **II-037** (30.0 mg, 0.052 mmol) and MeONa (36 µL, 0.16 mmol) in MeOH (1 mL). The desired product was obtained as a yellowish oil (18.7 mg, 85%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3326, 2929, 1732, 1668.

RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H_{27}), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H_{29}), 7.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H_{28}), 3.36-3.90 (m, 9 H, H_4, H_5, H_6, H_7, H_8, H_9, H_{24}), 3.75 (s, 3 H, H_{18}), 2.67 (dd, *J* = 13.0, 3.3 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.03 (s, 3 H, H_{23}), 1.78 (dd, *J* = 13.0, 11.3 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ 199.0 (C_{25}), 175.2 (C_{22}), 174.4 (C_1), 138.4 (C_{26}), 134.7 (C_{29}), 129.7 (2 C, C_{27}) 129.6 (2 C, C_{28}), 79.6 (C_2), 75.7 (C_6), 72.5 (C_8), 70.1 (C_7), 68.5 (C_4), 64.6 (2 C, C_9, C_{24}), 54.1 (C_5), 53.0 (C_{18}), 42.2 (C_3), 22.6 (C_{23}).

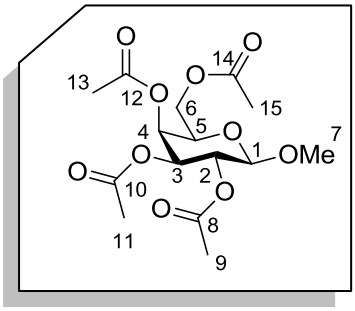
MS ES$^+$: 428.2 (85, $[M+H]^+$), 855.4 (75, $[2M+H]^+$), 877.4 (100, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{20}H_{28}NO_9$ (M+H) 428.1890, found 428.1893.

$[\alpha]^{20}_D$ = -138(*c* 1.41, CH_3OH)

II-053

Methyl 2,3,4,6-O-acetyl-β-D-galactopyranoside[359]



$C_{15}H_{22}O_{10}$

362.33 g.mol^{-1}

To a solution of β-D-galactose pentaacetate (10 g, 25.6 mmol) in CH_2Cl_2 (61 mL) at 0 °C was added dropwise $BF_3.OEt_2$ (4.8 mL, 37.8 mmol) and MeOH (1.56 mL, 38.5 mmol). The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. At 0 °C, saturated aqueous $NaHCO_3$ was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica cartridge (60:40 Heptane/AcOEt) as a white foam (6.26 g, 67%). (not fully described in literature)

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1743.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.37 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1 H, H_4), 5.18 (dd, *J* = 10.4, 7.9 Hz, 1 H, H_2), 5.00 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1 H, H_3), 4.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H_1), 4.18 (dd, *J* = 11.2, 6.6 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.11 (dd, *J* = 11.2, 6.9 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.93-3.86 (m, 1 H, H_5), 3.50 (s, 3 H, H_7), 2.13 (s, 3 H, H_{13}), 2.04, 2.03 (2 s, 6 H, H_9, H_{11}), 1.96 (s, 3 H, H_{15}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4, 170.2, 170.1, 169.4 (4 C, C_8, C_{10}, C_{12}, C_{14}), 102.0 (C_1), 70.9 (C_5), 70.6 (C_3), 68.8 (C_2), 67.0 (C_4), 61.2 (C_6), 56.9 (C_7), 20.8, 20.6, 20.5 (4 C, C_9, C_{11}, C_{13}, C_{15}).

MS ES$^+$: 380.2 (30, $[M+NH_4]^+$), 385.2 (20, $[M+Na]^+$), 408.2 (100, $[M+HCOOH]^+$).

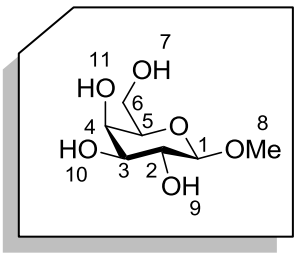
HRMS: calculated for $C_{15}H_{26}NO_{10}$ $(M+NH_4)$ 380.1557, found 380.1552.

$[\alpha]^{20}_D$ = 1 (*c* 3.95, $CHCl_3$)

[359] Bohn, M. L.; et al. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2522.

II-054

Methyl β-D-galactopyranoside



$C_7H_{14}O_6$

194.18 g.mol^{-1}

To compound **II-053** (1.3 g, 3.59 mmol) was added a solution of MeONa in MeOH (20 mol%) (40 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Dowex 50WX8 was added until pH was 7. The solution was filtered and rinsed with MeOH. The solvent was removed under vacuum to give the desired product as a pink solid (606 mg, 87%, mp = 139.7-141.9 °C). (not fully described in literature)

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3376, 2927.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.16 (d, J = 7.1 Hz, 1 H, H_1), 3.86 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, H_4), 3.72-3.81 (m, 2 H, H_6), 3.56 (s, 3 H, H_8), 3.46-3.55 (m, 3 H, H_2, H_3, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 106.0 (C_1), 76.6 (C_5), 75.0 (C_3), 72.5 (C_2), 70.3 (C_4), 62.5 (C_6), 57.2 (C_8).

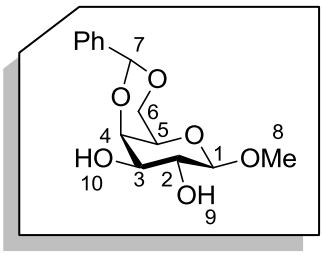
MS ES$^+$: 217.1 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_7H_{14}NaO_6$ (M+Na) 217.0688, found 217.0691.

$[\alpha]^{20}_D$ = -1 (c 0.29, CH_3OH)

II-055

Methyl 4,6-O-benzylidene-β-D-galactopyranoside[360]



$C_{14}H_{18}O_6$

282.29 g.mol^{-1}

To a solution of **II-054** (569.4 mg, 2.93 mmol) in DMF (11.3 mL) and CH_3CN (11.3 mL), benzaldehyde dimethyl acetal (0.49 mL, 3.25 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (22.5 mg, 0.12 mmol) were added. The mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction mixture was made basic by addition of triethylamine, then concentrated. The desired product was obtained after purification on a silica cartridge (100% AcOEt) as a white solid (703 mg, 85%, mp = 180.9-182.8 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3373, 2926.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.54 (m, 2 H, Ph), 7.29-7.40 (m, 3 H, Ph), 5.52 (s, 1 H, H_7), 4.31 (dd, *J* = 12.4, 1.3 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, H_1), 4.15 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H_4), 4.04 (dd, *J* = 12.4, 1.8 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.62-3.77 (m, 2 H, H_2, H_3), 3.56 (s, 3 H, H_8), 3.41-3.43 (m, 1 H, H_5), 2.49 (br s, 2 H, H_9, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 137.5, 129.1, 128.2, 126.4 (6 C, Ph), 103.8 (C_1), 101.3 (C_7), 75.4 (C_4), 72.7 (C_2), 71.6 (C_3), 69.1 (C_6), 66.6 (C_5), 57.1 (C_8).

MS ES$^+$: 300.1 (50, $[M+NH_4]^+$), 328.2 (100, $[M+HCOOH]^+$), 587.2 (60, $[2M+Na]^+$).

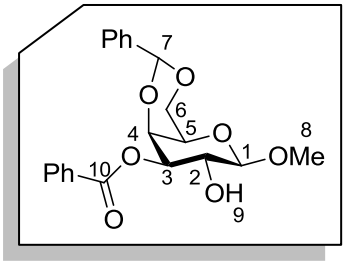
HRMS: calculated for $C_{14}H_{22}NO_6$ ($M+NH_4$) 300.1447, found 300.1460.

$[\alpha]^{20}_D$ = -23 (*c* 1.05, $CDCl_3$)

[360] Yoza, K.; et al. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2722.

II-056

Methyl 4,6-O-benzylidene-3-O-benzoyl-β-D-galactopyranoside



$C_{21}H_{22}O_7$

386.40 g.mol^{-1}

To a solution of **II-055** (1.89 g, 6.70 mmol) in CH_3CN (9.6 mL) were added benzoyl cyanide (878 mg, 6.70 mmol) and triethylamine (0.1 mL, 0.72 mmol). After 10 min, the solution was diluted with MeOH (14.3 mL) and was stirred for further 30 min. The solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica cartridge (80:20 Heptane/AcOEt) as a white solid (1.76 g, 68%, mp = 164-166 °C) as in the literature.[340]

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3485, 1716.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06-8.12 (m, 2 H, Ph), 7.30-7.59 (m, 8 H, Ph), 5.52 (s, 1 H, H_7), 5.15 (dd, *J* = 10.1, 3.8 Hz, 1 H, H_3), 4.50 (dd, *J* = 3.8, 0.9 Hz, 1 H, H_4), 4.38 (dd, *J* = 12.5, 1.6 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H_1), 4.18 (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1 H, H_2), 4.10 (dd, *J* = 12.5, 1.8 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.61 (s, 3 H, H_8), 3.57-3.61 (m, 1 H, H_5), 2.43 (br s, 1 H, H_9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.5 (C_{10}), 137.7, 133.3, 129.9, 128.8, 128.4, 128.0, 126.1 (12 C, Ph), 104.1 (C_1), 100.7 (C_7), 74.2 (C_3), 73.6 (C_4), 69.0 (C_6), 68.8 (C_2), 66.6 (C_5), 57.2 (C_8).

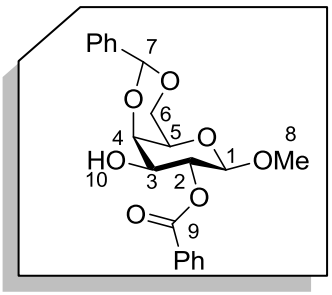
MS ES$^+$: 404.2 (60, $[M+NH_4]^+$), 409.1 (25, $[M+ Na]^+$), 432.2 (100, $[M+HCOOH]^+$).

HRMS: calculated for $C_{21}H_{26}NO_7$ ($M+NH_4$) 404.1704, found 404.1710.

$[\alpha]^{20}_D$ = 94 (*c* 1.1, $CDCl_3$)

II-057

Methyl 4,6-O-benzylidene-2-O-benzoyl-β-D-galactopyranoside[340]



$C_{21}H_{22}O_7$

386.40 g.mol^{-1}

To a solution of **II-056** (85 mg, 0.22 mmol) in acetone (4.4 mL) was treated with 0.05 N sodium hydroxide (4.4 mL); a precipitate was formed. The mixture was kept for 5 min at ambient temperature and was diluted with ice-water. The precipitate was collected by filtration and recristallised from ethanol to the desired product as a white solid (48.5 mg, 57%, mp = 232-233 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3536, 1707.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04-8.10 (m, 2 H, Ph), 7.52-7.61 (m, 3 H, Ph), 7.37-7.48 (m, 5 H, Ph), 5.60 (s, 1 H, H_7), 5.37 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1 H, H_2), 4.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, H_1), 4.41 (dd, J = 12.4, 1.5 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.28 (dd, J = 3.9, 1.0 Hz, 1 H, H_4), 4.13 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.91 (ddd, J = 10.4, 10.3, 3.8 Hz, 1 H, H_3), 3.55-3.59 (m, 1 H, H_5), 3.54 (s, 3 H, H_8), 2.59 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.3 (C_9), 133.1, 129.9, 129.3, 128.3, 126.5 (12 C, Ph), 101.7 (C_1), 100.6 (C_7), 75.7 (C_4), 72.7 (C_2), 71.9 (C_3), 69.0 (C_6), 66.6 (C_5), 56.6 (C_8).

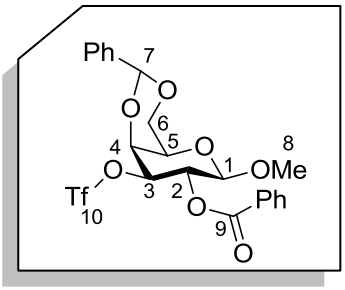
MS ES$^+$: 404.2 (30, $[M+NH_4]^+$), 432.2 (60, $[M+HCOOH]^+$), 790.3 (80, $[2M+NH_4]^+$), 795.3 (100, $[2M+ Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{21}H_{26}NO_7$ ($M+NH_4$) 404.1704, found 404.1732.

$[\alpha]^{20}_D$ = 29 (c 0.4, $CHCl_3$)

II-058

Methyl 2-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-3-triflic-β-D-galactopyranoside[341]



$C_{22}H_{21}F_3O_9S$

518.46 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-057** (607.8 mg, 1.57 mmol) in CH_2Cl_2 (12.1 mL) was added dry pyridine (0.98 mL, 12.1 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C and triflic anhydride (0.53 mL, 3.15 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for further 6 h. The reaction mixture was washed with saturated $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (CH_2Cl_2) as a white foam (774.7 mg, 95%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1730, 1405, 1208.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04-8.11 (m, 2 H, Ph), 7.32-7.64 (m, 8 H, Ph), 5.73 (dd, J = 10.3, 7.9 Hz, 1 H, H_2), 5.60 (s, 1 H, H_7), 5.14 (dd, J = 10.3, 3.8 Hz, 1 H, H_3), 4.56 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H_1), 4.53 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 1 H, H_4), 4.40 (dd, J = 12.7, 1.5 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.13 (dd, J = 12.7, 1.8 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.57-3.59 (m, 1 H, H_5), 3.50 (s, 3 H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (C_9), 136.9, 133.5, 129.8, 129.2, 128.4, 128.2, 126.1, 124.6 (12 C, Ph), 118.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 317.9 Hz, C_{10}) 101.5 (C_1), 100.8 (C_7), 83.8 (C_3), 74.1 (C_4), 68.5 (C_6), 68.2 (C_2), 65.7 (C_5), 56.8 (C_8).

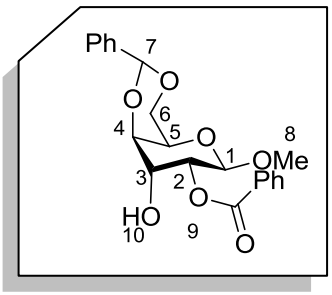
MS ES$^+$: 536.1 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{22}H_{25}F_3NO_9S$ ($M+NH_4$) 536.1202, found 536.1225.

$[\alpha]^{20}_D$ = 122 (c 0.25, $CHCl_3$)

II-059

Methyl 4,6-O-benzylidene-2-O-benzoyl-β-D-gulopyranoside[341]



$C_{21}H_{22}O_7$

386.40 g.mol^{-1}

To a solution of **II-058** (774 mg, 1.59 mmol) in CH_3CN (10.5 mL) was added $TBANO_2$ (1.23 g, 4.25 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and the solvent was removed. Water was added and the organic product was extracted with AcOEt which was dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (95:5 CH_2Cl_2/AcOEt) as a yellow foam (387.1 mg, 63%)

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3505, 1731.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03-8.09 (m, 2 H, Ph), 7.33-7.63 (m, 8 H, Ph), 5.58 (s, 1 H, H_7), 5.37 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1 H, H_2), 4.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, H_1), 4.36-4.42 (m, 2 H, H_3, H_{6a}), 4.12-4.14 (m, 1 H, H_4), 4.11 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.89-3.92 (m, 1 H, H_5), 3.57 (s, 3 H, H_8), 2.33 (br s, 1 H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.1 (C_9), 137.6, 133.4, 129.8, 129.1, 128.5, 128.2, 126.4 (12 C, Ph), 101.3 (C_7), 98.9 (C_1), 76.2 (C_4), 71.1 (C_2), 69.4 (C_3), 69.3 (C_6), 65.7 (C_5), 56.5 (C_8).

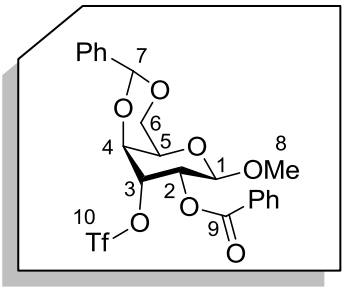
M ES$^+$: 404.2 (30, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{21}H_{26}NO_7$ ($M+NH_4$) 404.1709, found 404.1691.

$[\alpha]^{20}_D$ = -1 (c 1, $CHCl_3$)

II-060

Methyl 2-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-3-triflic-β-D-galactopyranoside[341]



$C_{22}H_{21}F_3O_9S$

518.46 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-059** (100 mg, 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added dry pyridine (0.16 mL, 1.98 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C and triflic anhydride (87 µL, 0.52 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for further 6 h. The reaction mixture was washed with saturated $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica gel cartridge (CH_2Cl_2) as a yellow syrup (126.7 mg, 94%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1731, 1417, 1209.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05-8.12 (m, 2 H, Ph), 7.37-7.66 (m, 8 H, Ph), 5.64 (s, 1 H, H_7), 5.54 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1 H, H_2), 5.41 (br t, J = 3.1 Hz, 1 H, H_3), 4.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, H_1), 4.43 (dd, J = 12.6, 1.4 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.31 (dd, J = 3.5, 0.9 Hz, 1 H, H_4), 4.17 (dd, J = 12.6, 1.8 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.88-3.91 (m, 1 H, H_5), 3.57 (s, 3 H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.9 (C_9), 136.6, 134.5, 133.6, 130.0, 129.4, 129.0, 128.9, 128.3 (12 C, Ph), 118.3 (q, J_{C-F} = 320.9 Hz, C_{10}), 101.6 (C_7), 98.6 (C_1), 83.2 (C_3), 74.2 (C_4), 68.7 (C_6), 67.3 (C_2), 65.2 (C_5), 56.8 (C_8).

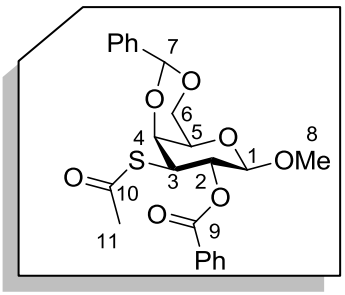
MS ES$^+$: 536.1 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{22}H_{25}F_3NO_9S$ ($M+NH_4$) 536.1202, found 536.1228.

$[\alpha]^{20}_D$ = -15 (*c* 1.72, $CHCl_3$)

II-061

Methyl 4,6-O-benzylidene-2-O-benzoyl-3-thioacetyl-β-D-galactopyranoside



$C_{23}H_{24}O_7S$

444.50 g.mol^{-1}

To a solution of **II-060** (643 mg, 1.24 mmol) in DMF (4.1 mL) was added KSAc (425.2 mg, 3.72 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 5 h. Water was added and the organic product was extracted with MTBE which was dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained, after purification on a silica gel cartridge (80:20 Heptane/AcOEt), as a yellowish foam (380.6 mg, 69%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2866, 1727, 1697.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94-8.08 (m, 2 H, Ph), 7.32-7.63 (m, 8 H, Ph), 5.56 (s, 1 H, H_7), 5.45 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1 H, H_2), 4.65 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H_1), 4.39 (dd, J = 12.5, 1.4 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.25 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1 H, H_3), 4.14 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1 H, H_4), 4.10 (dd, J = 12.5, 1.8 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.70-3.73 (m, 1 H, H_5), 3.51 (s, 3 H, H_8), 2.20 (s, 3 H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.9 (C_{10}), 165.3 (C_9), 137.4, 133.1, 129.9, 129.0, 128.3, 128.2, 126.2 (12 C, Ph), 103.2 (C_1), 101.3 (C_7), 75.9 (C_4), 68.99 (C_6), 68.95 (C_2), 68.5 (C_5), 56.4 (C_8), 46.9 (C_3), 30.5 (C_4).

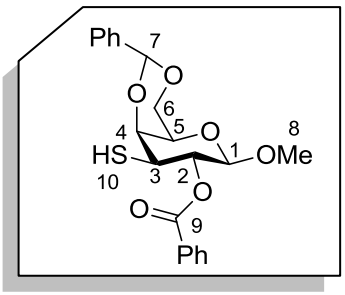
MS ES$^+$: 462.2 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{28}NO_7S$ ($M+NH_4$) 462.1586, found 462.1590.

$[\alpha]^{20}_D$ = 97 (c 1.89, $CHCl_3$)

II-062

Methyl 4,6-O-benzylidene-2-O-benzoyl-3-thio-β-D-galactopyranoside



$C_{21}H_{22}O_6S$

402.46 g.mol^{-1}

To a solution of **II-061** (200 mg, 0.45 mmol) in DMF (3.8 mL) was added hydrazine acetate (62.2 mg, 0.67 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Water was added and the organic product was extracted with MTBE which was dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under vacuum. The desired product was obtained, after purification on a silica gel cartridge (70:30 Heptane/AcOEt), as a yellowish foam (173.9 mg, 96%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2923, 2500, 1723.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03-8.11 (m, 2 H, Ph), 7.35-7.60 (m, 8 H, Ph), 5.60 (s, 1 H, H_7), 5.33 (dd, *J* = 11.2, 7.9 Hz, 1 H, H_2), 4.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H_1), 4.38 (dd, *J* = 12.5, 1.4 Hz, 1 H, H_{6a}), 4.16 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1 H, H_4), 4.11 (dd, *J* = 12.5, 1.9 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.61-3.64 (m, 1 H, H_5), 3.51 (s, 3 H, H_8), 3.14 (td, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1 H, H_3), 2.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.5 (C_9), 137.4, 133.1, 129.9, 129.1, 128.34, 128.28, 128.2, 126.3 (12 C, Ph), 103.1 (C_1), 101.5 (C_7), 76.6 (C_4), 72.4 (C_2), 69.01 (C_6), 68.95 (C_5), 56.3 (C_8), 43.8 (C_3).

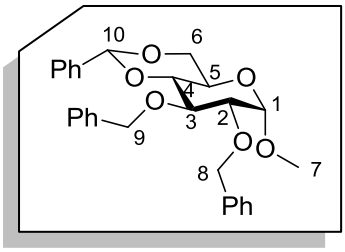
MS ES$^+$: 420.1 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{21}H_{26}NO_6S$ ($M+NH_4$) 420.1481, found 420.1476.

$[\alpha]^{20}_D$ = 80 (*c* 1.11, $CHCl_3$)

II-064

Methyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-α-D-glucopyranoside



$C_{28}H_{30}O_6$

462.53 g.mol^{-1}

To a solution of methyl-4,6-*O*-benzylidene-α-*D*-glucopyranoside (2 g, 7.08 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (27.2 mL), were added 50% aqueous NaOH solution (14.2 mL), followed by benzyl bromide (2.4 mL, 20.2 mmol) and tetrabutylammonium bromide (38.8 mg, 1.2 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. After purification on a silica cartridge (70:30 Heptanes/AcOEt), the desired product was obtained as a white solid (2.8 g, 86%, mp = 90-91 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2925, 1594, 1367, 1087, 1052.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.05-7.45 (m, 15 H, Ph), 5.45 (s, 1 H, H_{10}), 4.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.76 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, H_{8a}), 4.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.60 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, H_{8b}), 4.51 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H_1), 4.17 (dd, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.95 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H, H_3), 3.74 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 4.7 Hz, 1 H, H_5), 3.60 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.51 (dd, *J* = 10.0, 9.3 Hz, 1 H, H_4), 3.46 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 1 H, H_2), 3.30 (s, 3 H, H_7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 138.7, 138.1, 137.4, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5, 126.0 (18 C, Ph), 101.2 (C_{10}), 99.2 (C_1), 82.1 (C_4), 79.2 (C_2), 78.6 (C_3), 75.3 (C_9), 73.7 (C_8), 69.0 (C_6), 62.3 (C_5), 55.3 (C_7).

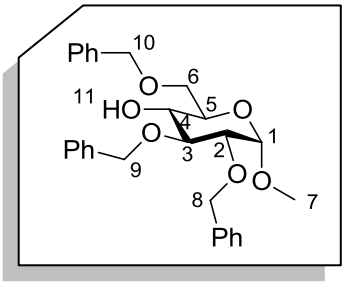
MS ES$^+$: 463.2 (60, $[M+H]^+$), 480.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 485.2 (30, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{28}H_{31}O_6$ (M+ H) 463.2121, found 463.2110.

$[\alpha]^{20}_D$ = 22 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

II-065

Methyl 2,3,6-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranoside



$C_{28}H_{32}O_6$

464.55 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-064** (410 mg, 0.89 mmol) in anhydrous CH_3CN (4.5 mL), were added triethylsilane (0.21 mL, 1.31 mmol) and iodine (45 mg, 0.18 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 20 min. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. After purification on a silica cartridge (70:30 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (283 mg, 69%), conform to the literature.[361]

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3448, 2909, 1050.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.43 (m, 15 H, Ph), 5.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, H_{8a}), 4.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.69 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, H_1), 4.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, H_{8b}), 4.63 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, H_{10a}), 4.57 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, H_{10b}), 3.84 (dd, *J* = 9.2, 9.1 Hz, 1 H, H_3), 3.70-3.79 (m, 1 H, H_4), 3.73 (s, 2 H, H_6), 3.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H_5), 3.58 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1 H, H_2), 3.43 (s, 3 H, H_7), 2.51 (br s, 1 H , H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.7, 137.94, 137.89, 128.4, 123.3, 128.2, 128.0, 127.82, 127.79, 127.6, 127.5 (18 C, Ph), 98.0 (C_1), 81.3 (C_4), 79.5 (C_2), 75.2 (C_9), 73.4 (C_8), 73.0 (C_{10}), 70.6 (C_5), 69.8 (C_4), 69.4 (C_6), 55.1 (C_7).

MS ES$^+$: 482.3 (100, $[M+NH_4]^+$), 487.3 (30, $[M+Na]^+$), 946.5 (20, $[2M+NH_4]^+$), 951.4 (60, $[2M+Na]^+$).

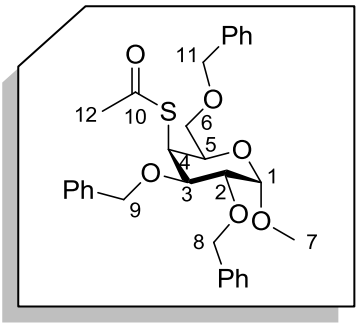
HRMS: calculated for $C_{28}H_{36}NO_6$ ($M+NH_4$) 482.2543, found 482.2552.

$[\alpha]^{20}_D$ = 10 (*c* 0.62, $CHCl_3$)

[361] Shie, C.-R.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1665.

II-066

Methyl 4-acetylthio-2,3,6-tri-O-benzyl-α-D-galactopyranoside



$C_{30}H_{34}O_6S$

522.65 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-065** (292.3 mg, 0.63 mmol) in anhydrous THF (3.51 mL), was added 1 M NaHMDS in THF (0.76 mL) at -78 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. Comin's reagent (296.4 mg, 0.75 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h. Water was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2 which was dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum.

To a solution of the previous crude mixture (221 mg, 0.48 mmol) in anhydrous THF (2.8 mL), was added 1 M NaHMDS in THF (0.57 mL, 0.57 mmol) at -78 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. Comin's reagent (224.2 mg, 0.57 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h 30. Water was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2 which was dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. To a solution of the crude material in DMF (2.4 mL) was added AcSK (108.7 mg, 0.95 mmol) and the reaction was stirred at room temperature overnight. Water was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2 which was dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The desired product was obtained after purification on a silica cartridge (80:20 Heptane/AcOEt) as a colorless oil (149.9 mg, 60%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2908, 1694.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.41 (m, 15 H, Ph), 4.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, H_{8a}), 4.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_{9a}), 4.63 (*J* = 12.0 Hz, 1 H, H_{8b}), 4.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H_1), 4.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, H_{11a}), 4.47 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1 H, H_4), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, H_{11b}), 4.30 (ddd, *J* = 6.7, 5.1, 1.6 Hz, 1 H, H_5), 4.17 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1 H, H_3), 3.59 (dd, *J* = 10.0, 6.7 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.52 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1 H, H_2), 3.39 (s, 3 H, H_7), 2.37 (s, 3 H, H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.4 (C_{10}), 138.5, 138.1, 138.0, 128.40, 128.37, 128.3, 128.0, 127.9, 127.74, 127.69, 127.7, 127.64, 127.60 (18 C, Ph), 98.9 (C_1), 77.6 (C_2), 76.4 (C_3), 73.8 (C_8), 73.5 (C_9), 72.1 (C_{11}), 70.6 (C_6), 68.1 (C_5), 55.4 (C_7), 47.4 (C_4), 31.0 (C_{12}).

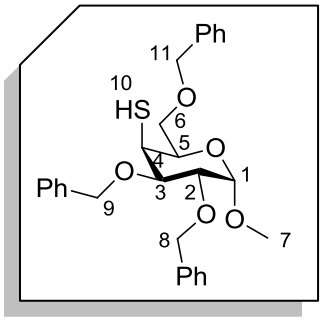
MS ES$^+$: 540.2 (60, $[M+NH_4]^+$), 545.2 (100, $[M+Na]^+$), 1067.4 (30, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{30}H_{34}NaO_6S$ (M+Na) 545.1974, found 545.1960.

$[\alpha]^{20}_D$ = 30 (*c* 0.91, $CHCl_3$)

II-067

Methyl 2,3,6-tri-O-benzyl-4-thio-α-D-galactopyranoside



$C_{28}H_{32}O_5S$

480.62 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-066** (48.5 mg, 0.093 mmol) in anhydrous DMF (1 mL), was added hydrazine monohydrate (8 µL, 0.16 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Then acetic acid (9 µL, 0.16 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. To the reaction mixture was added water and the organic product was extracted with MTBE which was dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. After purification on a silica cartridge (80:20 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (42.5 mg, 95%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2906, 2505.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14-7.36 (m, 15 H, Ph), 4.78 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, H_{8a}), 4.62 (br s, 2 H, H_9), 4.59 (*J* = 11.9 Hz, 1 H, H_{8b}), 4.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, H_1), 4.52 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, H_{11a}), 4.46 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, H_{11b}), 4.12 (td, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1 H, H_5), 3.95 (dd, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1 H, H_3), 3.85 (dd, *J* = 9.9, 3.1 Hz, 1 H, H_2), 3.51-3.57 (m, 1 H, H_4), 3.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, H_6), 3.31 (s, 3 H, H_7), 1.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.4, 138.2, 137.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6 (18 C, Ph), 98.9 (C_1), 76.8 (C_3), 75.5 (C_2), 73.7, 73.6 (2 C, C_8, C_{11}), 71.9 (C_9), 70.4 (C_6), 67.6 (C_5), 55.2 (C_7), 42.9 (C_4).

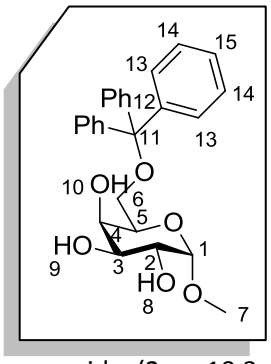
MS ES$^+$: 498.2 (60, $[M+NH_4]^+$), 503.2 (100, $[M+Na]^+$), 983.4 (20, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{28}H_{32}NaO_5S$ (M+Na) 503.1868, found 503.1871.

$[\alpha]^{20}_D$ = 44 (*c* 0.92, $CHCl_3$)

II-069

Methyl 6-O-triphenylmethyl-α-D-galactopyranoside[346]



$C_{26}H_{28}O_6$

436.50 g.mol^{-1}

To a solution of methyl-α-*D*-galactopyranoside (2 g, 10.3 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL), were added DABCO (2.3 g, 20.6 mmol), followed by 96% TrCl (6.0 g, 20.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solvent was removed under vacuum. After purification on a silica cartridge (CH_2Cl_2/MeOH 9:1), the desired product was obtained as a white solid (4.0 g, 90%, mp = 80-82 °C).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3409.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.50-7.19 (m, 15 H, Ph), 4.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H_1), 4.41 (br s, 1 H, H_{10} or H_9 or H_8), 3.89 (br s, 1 H, H_2), 3.78-3.86 (m, 2 H, H_3, H_5), 3.66-3.76 (m, 2 H, H_4, H_{10} or H_9 or H_8), 3.44 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.39 (s, 3 H, H_7), 3.34 (br s, 1 H, H_{10} or H_9 or H_8), 3.30 (dd, *J* = 9.8, 5.3 Hz, 1 H, H_{6b}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 143.8 (3 C, C_{12}), 128.6 (6 C, C_{14}), 127.8 (6 C, C_{13}), 127.0 (3 C, C_{15}), 99.4 (C_1), 86.8 (C_{11}), 70.7 (C_4), 69.9 (C_2), 69.3, 69.2 (C_5, C_3), 63.3 (C_6), 55.1 (C_7).

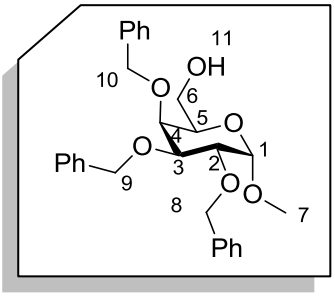
MS ES$^+$: 459.2 (50, $[M+Na]^+$), 895.4 (100, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{28}NaO_6$ (M+Na) 459.1800, found 459.1784.

$[\alpha]^{20}_D$ = 67 (*c* 4.3, $CHCl_3$)

II-070

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-α-D-galactopyranoside



$C_{28}H_{32}O_6$

464.55 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-069** (4.34 g, 9.94 mmol) in anhydrous DMF (38.2 mL), were added NaH 60% (3.2 g, 80.0 mmol), followed by benzyl bromide (7.1 mL, 59.7 mmol) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with MTBE. The organic layer was washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. To a solution of the crude product in CH_2Cl_2 (115 mL) were added at 0 °C, Et_3SiH (1.9 mL, 11.9 mmol) and TFA (4.7 mL) and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h 30. The organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. After purification on a silica cartridge (50:50 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (3.31 g, 72%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3474, 2902.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.47 (m, 15 H, Ph), 4.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, H_{8a}), 4.90 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, H_{9a} or H_{10a}), 4.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, H_{9a} or H_{10a}), 4.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, H_{9b} or H_{10b}), 4.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H_1), 4.70 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, H_{9b} or H_{10b}), 4.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, H_{8b}), 4.06 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1 H, H_2), 3.95 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1 H, H_3), 3.88 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H_4), 3.73 (br s, 1 H, H_5), 3.72 (dd, *J* = 14.4, 6.5 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.49 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1 H, H_{6b}), 3.37 (s, 3 H, H_7), 1.68 (br s, 1 H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.7, 138.4, 138.2, 128.6, 128.5, 128.43, 128.35, 128.1, 128.0, 127.7, 127.60, 127.55 (18 C, Ph), 98.8 (C_1), 79.1 (C_3), 76.5 (C_2), 75.1 (C_4), 74.4 (C_8), 73.62, 73.69 (2 C, C_9, C_{10}), 70.2 (C_5), 62.4 (C_6), 55.4 (C_7).

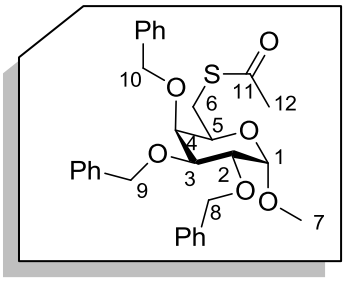
MS ES$^+$: 482.3 (100, $[M+NH_4]^+$), 487.2 (40, $[M+Na]^+$), 951.4 (30, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{28}H_{36}NO_6$ ($M+NH_4$) 482.2543, found 482.2552.

$[\alpha]^{20}_D$ = 7 (*c* 1.9, $CHCl_3$)

II-071

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-acetylthio-α-D-galactopyranoside



$C_{30}H_{34}O_6S$

522.65 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-070** (1.75 g, 3.77 mmol) in anhydrous THF (68.5 mL), were added, at 0 °C, PPh_3 (1.98 g, 7.53 mmol), followed by DEAD (40% in hexane; 3.5 mL, 7.5 mmol) dropwise and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. Then, AcSH (0.54 mL, 7.5 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with a saturated solution of $NaHCO_3$, the organic product was extracted with CH_2Cl_2, which was dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. After purification on a silica cartridge (70:30 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (1.79 g, 91%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2906, 1690.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.48 (m, 15 H, Ph), 5.05 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, H_{10a}), 4.91 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.86 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, H_{8a}), 4.79 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, H_{8b}), 4.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H, H_1), 4.66 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, H_{10b}), 4.06 (dd, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 1 H, H_2), 3.96 (dd, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 1 H, H_3), 3.92 (dd, *J* = 2.7, 1.0 Hz, 1 H, H_4), 3.71 (ddd, *J* = 7.9, 5.9, 1.0 Hz, 1 H, H_5), 3.40 (s, 3 H, H_7), 3.09 (dd, *J* = 13.5, 7.9 Hz, 1 H, H_{6a}), 3.00 (dd, *J* = 13.7, 5.9 Hz, 1 H, H_{6b}), 2.33 (s, 3 H, H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.3 (C_{11}), 138.6, 138.2, 128.31, 128.27, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (18 C, Ph), 98.6 (C_1), 79.1 (C_3), 76.6 (C_2), 76.1 (C_5 or C_4), 76.0 (C_5 or C_4), 74.7 (C_9), 73.44, 73.37 (2 C, C_8, C_{10}), 69.5 (C_5), 55.1 (C_7), 30.4 (C_{12}), 29.9 (C_6).

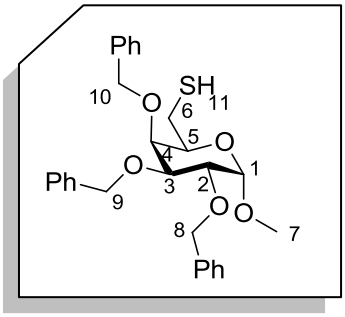
MS ES$^+$: 540.6 (100, $[M+NH_4]^+$), 545.6 (40, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{30}H_{38}NO_6S$ ($M+NH_4$) 540.2420, found 540.2414.

$[\alpha]^{20}_D$ = 11 (*c* 0.48, $CHCl_3$)

II-072

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-thio-α-D-galactopyranoside



$C_{28}H_{32}O_5S$

480.62 g.mol^{-1}

To a solution of compound **II-071** (41 mg, 0.078 mmol) in anhydrous DMF (0.9 mL), was added hydrazine monohydrate (7 µL, 0.14 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Then acetic acid (8 µL, 0.14 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with MTBE, which was dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. After purification on a silica cartridge (80:20 Heptane/AcOEt), the desired product was obtained as a colorless oil (31.1 mg, 83%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2945, 2559.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.46 (m, 15 H, Ph), 5.00 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, H_{10a}), 4.91 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.85 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, H_{8a}), 4.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.69 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, H_{8b}), 4.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H_1), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, H_{10b}), 4.05 (dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1 H, H_2), 3.92-3.98 (m, 2 H, H_3, H_4), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H_5), 3.40 (s, 3 H, H_7), 2.73 (ddd, *J* = 13.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, H_{6a}), 2.40 (ddd, *J* = 13.6, 10.3, 6.6 Hz, 1 H, H_{6b}), 1.26 (dd, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 1 H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.7, 138.4, 138.3, 128.6, 128.43, 128.35, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5 (18 C, Ph), 98.8 (C_1), 79.4 (C_3), 76.4 (C_2), 74.8, 74.5 (2 C, C_4, C_{10}), 73.61, 73.58 (2 C, C_8, C_9), 72.3 (C_5), 55.5 (C_7), 24.9 (C_6).

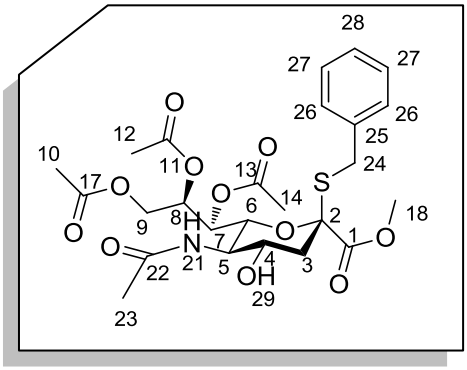
MS ES$^+$: 498.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 503.2 (80, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{28}H_{36}NO_5S$ ($M+NH_4$) 498.2314, found 498.2307.

$[\alpha]^{20}_D$ = 15 (*c* 2.21, $CHCl_3$)

II-073

*Methyl (5-acetamido-2-benzylthio-7,8,9-tri-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-*glycero*-β-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{25}H_{33}NO_{11}S$

555.59 g.mol^{-1}

A solution of sialyl β-phosphate **II-024β** (39 mg, 0.058 mmol), benzylmercaptan (34.3 µL, 0.29 mmol) and pulverized 4 Å MS (2 g.mmol^{-1}) in CH_2Cl_2 (1.45 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then cooled to -78 °C followed by addition of TMSOTf (10.6 µL, 0.058 mmol). After being stirred at the same temperature for 1 h 15, the reaction mixture was quenched with triethylamine (16 µL, 0.12 mmol), diluted with CH_2Cl_2, filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. Purification on a silica cartridge by HPLC (70:30 Heptane/AcOEt) gave **II-073** (25.3 mg, 78%). β-configuration was attributed based on NOESY.

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3362, 2956, 1743, 1658.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.37 (m, 5 H, H_{26}, H_{27}, H_{28}), 5.31 (dd, *J* = 6.1, 2.2 Hz, 1 H, H_7), 5.20 (ddd, *J* = 7.0, 6.1, 2.4 Hz, 1 H, H_8), 5.11 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H_6), 4.43 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.09-4.17 (m, 2 H, H_{21}, H_{29}), 4.00 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.82-3.93 (m, 1 H, H_5), 3.85 (s, 3 H, H_{18}), 3.78 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, H_{24a}), 3.69 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, H_{24b}), 3.04 (td, *J* = 12.0, 4.7 Hz, 1 H, H_4), 2.33 (t, *J* = 13.4 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.23 (dd, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.13, 2.07, 2.04 (s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.92 (s, 3 H, H_{23}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.7, 170.43, 170.37, 170.3 (4 C, C_{22}, C_{17}, C_{11}, C_{13}), 169.6 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.} \cong 0$ Hz), 138.0 (C_{25}), 119.0 (2 C, C_{26}), 128.6 (2 C, C_{27}), 127.2 (C_{28}), 94.3 (C_2), 71.7 (C_6), 70.8 (C_8), 68.5 (C_7), 62.7 (C_9), 53.5 (C_{18}), 48.6 (C_5), 42.7 (C_4), 38.3 (C_3), 34.1 (C_{24}), 23.3 (C_{23}), 21.0, 20.9, 20.8 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

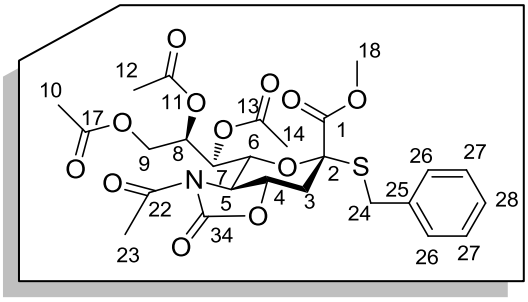
MS ES$^+$: 556.2 (100, $[M+H]^+$), 1133.4 (30, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{25}H_{34}NO_{11}S$ (M+H) 556.1853, found 556.1861.

$[\alpha]^{20}_D$ = 34 (*c* 0.87, $CHCl_3$)

II-074

Methyl (1-Benzyl 5-acetamido-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-α-D-galacto-non-2-ulopyranosyl)onate



$C_{26}H_{31}NO_{12}S$

581.59 g.mol^{-1}

A solution of sialyl α-phosphate **II-024α** (17.3 mg, 0.026 mmol) and pulverized 4 Å MS (2 g.mmol^{-1}) in CH_2Cl_2 (0.65 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then cooled to -78 °C and benzylmercaptan (6.1 µL, 0.052 mmol) was added, followed by TMSOTf (4.7 µL, 0.026 mmol). After being stirred at the same temperature for 1 h 15, the reaction mixture was quenched with triethylamine (7 µL, 0.052 mmol), diluted with CH_2Cl_2, filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. Purification on a silica cartridge by HPLC (70:30 Heptane/AcOEt) gave the desired products as a colorless oil (6.8 mg, 80%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2955, 1796, 1738.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18-7.35 (m, 5 H, H_{26}, H_{27}, H_{28}), 5.61 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1 H, H_7), 5.52 (ddd, *J* = 7.0, 6.7, 2.6 Hz, 1 H, H_8), 3.39-4.45 (m, 1 H, H_{9a}), 4.42 (dd, *J* = 9.4, 1.5 Hz, 1 H, H_6), 4.14 (dd, *J* = 12.4, 6.7 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.97 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, H_{24a}), 3.91 (ddd, *J* = 12.0, 11.0, 3.5 Hz, 1 H, H_4), 3.85 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, H_{24b}), 3.72 (dd, *J* = 11.0, 9.4 Hz, 1 H, H_5), 3.52 (s, 3 H, H_{18}), 3.03 (dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.48 (s, 3 H, H_{23}), 2.18, 2.02 (s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 2.11 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.8 (C_{22}), 170.7, 170.5, 170.1 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 168.1 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 7.0 Hz), 153.4 (C_{34}), 136.3 (C_{25}), 129.1 (2 C, C_{26}), 128.4 (2 C, C_{27}), 127.3 (C_{28}), 83.6 (C_2), 76.8 (C_6), 75.8 (C_4), 72.3 (C_7), 69.8 (C_8), 62.9 (C_9), 59.3 (C_5), 53.0 (C_{18}), 36.5 (C_3), 33.2 (C_{24}), 24.7 (C_{23}), 21.3, 21.0, 20.8 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

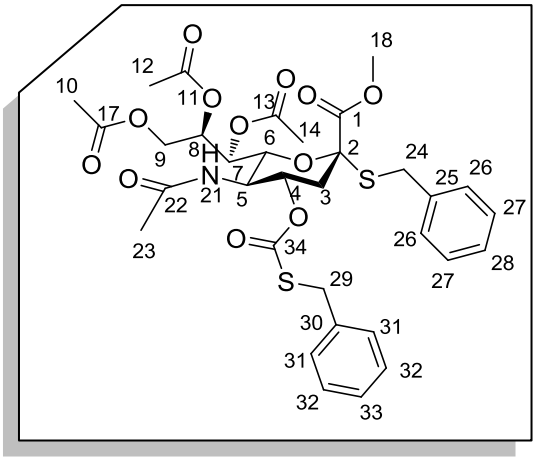
MS ES$^+$: 599.2 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{35}NO_{12}S$ (M+ NH_4) 599.1911, found 599.1895.

$[\alpha]^{20}_D$ = 67 (*c* 0.46, $CHCl_3$)

II-075

*Methyl (5-acetamido-2-benzylthiol-7,8,9-tri-*O*-acetyl-*N*-acetyl-4-*O*-(benzylthio)carbonyl-3,5-dideoxy-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{33}H_{39}NO_{12}S_2$

705.79 g.mol^{-1}

A solution of sialyl β-phosphate **II-024β** (27.8 mg, 0.042 mmol) and pulverized 4 Å MS (84 mg) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then cooled to -78 °C and benzyl mercaptan (24.4 µL, 0.21 mmol) was added, followed by TMSOTf (7.6 µL, 0.042 mmol). After being stirred at the same temperature for 1.25 h, the reaction mixture was quenched with triethylamine (12 µL, 0.08 mmol), diluted with CH_2Cl_2 and filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. Purification on a silica cartridge by HPLC (80:20 Heptane/AcOEt) gave the thiocarbonate **II-075** as a colorless oil (10.3 mg, 35%) and **II-074** (5.5 mg).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3276, 2956, 1741, 1664.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.15-7.37 (m, 10 H, H_{26}, H_{27}, H_{28}, H_{31}, H_{32}, H_{33}), 5.45 (ddd, *J* = 8.5, 5.2, 2.7 Hz, 1 H, H_8), 5.31 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1 H, H_7), 5.14 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, H_6), 5.06 (ddd, *J* = 11.5, 9.8, 4.5, 1 H, H_4), 4.33 (dd, *J* = 12.5, 2.7 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.13 (dd, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.09 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H, H_{29a}), 4.99 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H, H_{29b}), 3.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{24a}), 3.79-3.94 (m, 2 H, H_5, H_{21}), 3.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, H_{24b}), 3.56 (s, 3 H, H_{18}), 2.79 (dd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.18, 2.15, 2.03 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 1.96 (t, *J* = 12.5 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 1.72 (s, 3 H, H_{23}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 171.2 (C_{34}), 170.18 (C_{13}), 170.15 (3 C, C_{11}, C_{17}, C_{22}), 168.1 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ =7.0 Hz), 136.9 (C_{30}), 136.5 (C_{25}), 129.1, 128.8 (4 C, C_{26}, C_{31}), 128.6, 128.4 (4 C, C_{27}, C_{32}), 127.5 (C_{33}), 127.1 (C_{28}), 83.1 (C_2), 73.7 (C_6), 72.2 (C_4), 68.5 (C_8), 67.5 (C_7), 62.3 (C_9), 52.8 (C_{18}), 50.0 (C_5), 37.9 (C_3), 35.5 (C_{29}), 33.1 (C_{24}), 23.1 (C_{23}), 21.2, 20.9, 20.8 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

MS ES$^+$: 706.2 (100, $[M+H]^+$), 728.2 (40, $[M+Na]^+$), 1411.4 (40, $[2M+H]^+$).

HRMS: calculated for $C_{33}H_{40}NO_{12}S_2$ (M+H) 706.1992, found 706.2016.

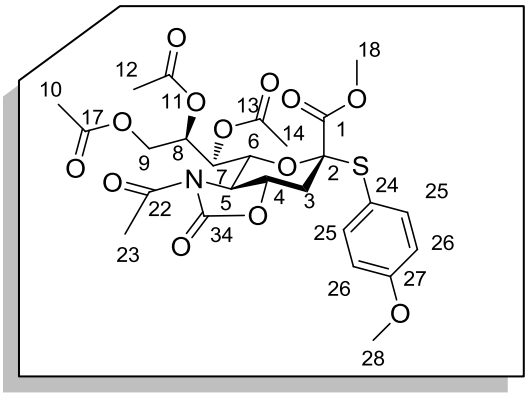
$[\alpha]^{20}_D$ = 47 (*c* 0.69, $CHCl_3$)

General procedure for chemoselective *S*-glycosilation with sialyl phosphate donor and carbohydrate-thiols:

A solution of sialyl phosphate donor (1 equiv.) with pulverized 4 Å MS (2 g.mmol^{-1}) in dry CH_2Cl_2 (0.04 M) or CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1) (0.04 M) was stirred under argon at room temperature for 1 h. The reaction mixture was then cooled to -78 °C followed by addition of acceptor (1.2 equiv.) and TMSOTf (1 equiv.). After being stirred at the same temperature for 1.25 h, the reaction mixture was quenched with triethylamine (2 equiv.), diluted with CH_2Cl_2, filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum.

II-079

*Methyl (5-acetamido-7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-(4-methoxyphenyl)thio-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{26}H_{31}NO_{13}S$

597.59 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *S*-glycosilation from sialyl α-phosphate **II-024α** (49.2 mg, 0.074 mmol) and 4-methoxybenzenethiol (18 µL, 0.15 mmol) in CH_2Cl_2 (1.85 mL). Purification on a silica cartridge by HPLC (60:40 Heptane/AcOEt) gave the desired product as a white foam (32.2 mg, 73%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2955, 1796, 1738.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42-7.48 (m, 2 H, H_{26}), 6.83-6.89 (m, 2 H, H_{25}), 5.52 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 1 H, H_7), 5.32 (ddd, *J* = 6.8, 6.0, 2.9 Hz, 1 H, H_8), 4.41 (dd, *J* = 12.2, 2.9, 1 H, H_{9a}), 4.31 (dd, *J* = 9.5, 1.5 Hz, 1 H, H_6), 4.19 (dd, *J* = 12.2, 6.8 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.94 (ddd, *J* = 12.6, 11.2, 3.6 Hz, 1 H, H_4), 3.82 (s, 3 H, H_{28}), 3.62 (s, 3 H, H_{18}), 3.58 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1 H, H_5), 3.08 (dd, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.45 (s, 3 H, H_{23}), 2.16, 2.068, 2.065 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 2.08 (dd, *J* = 12.6, 12.1 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.9 (C_{22}), 170.7, 170.2, 170.0 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 168.2 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 7.6 Hz), 161.4 (C_{27}), 153.4 (C_{34}), 138.4 (2 C, C_{26}), 118.7 (C_{24}), 114.5 (2 C, C_{25}), 87.7 (C_2), 77.3 (C_6), 75.8 (C_4), 72.6 (C_7), 70.6 (C_8), 62.6 (C_9), 59.1 (C_5), 55.4 (C_{28}), 53.1 (C_{18}), 36.5 (C_3), 24.7 (C_{23}), 21.1, 20.9, 20.8 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

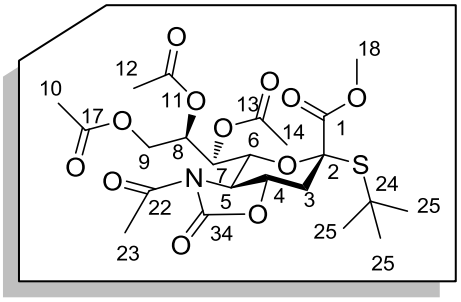
MS ES$^+$: 615.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 620.1 (90, $[M+Na]^+$), 1217.3 (30, $[2M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{35}N_2O_{13}S$ (M+ NH_4) 615.1860, found 615.1860.

$[\alpha]^{20}_D$ = 7 (*c* 2.25, $CHCl_3$)

II-080

*Methyl (5-acetamido-7,8,9-tri-*O*-acetyl-5-*N*,4-*O*-carbonyl-3,5-dideoxy-2-*tert*butylthio-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onate*



$C_{23}H_{33}NO_{12}S$

547.57 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *S*-glycosilation from sialyl α-phosphate **II-024α** (47.9 mg, 0.072 mmol) and *tert*-butylthiol (16 µL, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (1.8 mL). Purification on a silica cartridge by HPLC (70:30 Heptane/AcOEt) gave the desired product as a white foam (35.1 mg, 89%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1796, 1737.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.58 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, H_7), 5.43 (ddd, *J* = 7.6, 6.4, 2.6 Hz, 1 H, H_8), 4.51 (dd, *J* = 9.5, 1.3 Hz, 1 H, H_6), 4.37 (dd, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.11 (dd, *J* = 12.3, 6.4 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.86 (ddd, *J* = 12.7, 11.3, 3.5 Hz, 1 H, H_4), 3.81 (s, 3 H, H_{18}), 3.68 (dd, *J* = 11.3, 9.5 Hz, 1 H, H_5), 3.01 (dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.48 (s, 3 H, H_{23}), 2.16, 2.14, 2.03 (3 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}), 2.10-2.19 (m, 1 H, $H_{3ax.}$), 1.37 (s, 9 H, H_{25}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.9 (C_{22}), 170.7, 170.3 (3 C, C_{17}, C_{11}, C_{13}), 169.7 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 5.8 Hz), 153.4 (C_{34}), 85.3 (C_2), 76.7 (C_6), 75.5 (C_4), 72.1 (C_7), 70.1 (C_8), 62.6 (C_9), 59.5 (C_5), 53.1 (C_{18}), 48.5 (C_{24}), 38.5 (C_3), 31.6 (3 C, C_{25}), 24.8 (C_{23}), 21.1, 20.9, 20.7 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

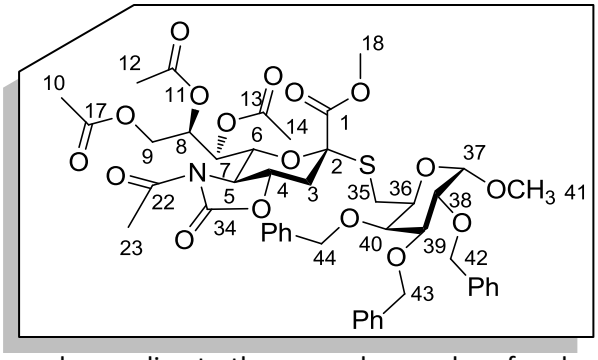
MS ES$^+$: 565.2 (100, $[M+NH_4]^+$), 570.2 (30, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{37}N_2O_{12}S$ ($M+NH_4$) 565.2067, found 565.2055.

$[\alpha]^{20}_D$ = 27 (*c* 0.55, $CHCl_3$)

II-081

Methyl (2-S-(methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-thio-α-D-galactopyranoside)-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-non-2-ulopyranosyl)onate



$C_{47}H_{55}NO_{17}S$

938.00 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *S*-glycosilation from sialyl α-phosphate **II-024α** (50 mg, 0.075 mmol) and compound **II-072** (43.2 mg, 0.090 mmol) in CH_2Cl_2 (1.9 mL). Purification on a silica gel cartridge (70:30 Heptane/AcOEt) gave the desired product as colorless oil (39.2 mg, 56% with 80% of conversion).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2929, 1797, 1740.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.19-7.43 (m, 15 H, Ph), 5.64 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1 H, H_7), 5.41 (ddd, *J* = 8.5, 5.7, 2.8 Hz, 1 H, H_8), 5.02 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H, H_{44a}), 4.840 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, H_{43a}), 4.841 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, H_{42a}), 4.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, H_{42b}), 4.75 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H, H_{44b}), 4.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, H_{43b}), 4.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H_{37}), 4.33 (dd, *J* = 12.9, 2.8 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.29 (dd, *J* = 9.5, 1.1 Hz, 1 H, H_6), 4.05 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H, H_{9b}), 3.95-4.01 (m, 2 H, H_{38}, H_{39}), 3.89 (ddd, *J* = 14.8, 11.0, 3.5 Hz, 1 H, H_{40}), 3.85 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1 H, H_{40}), 3.74 (s, 3 H, H_{18}), 3.65 (dd, *J* = 11.0, 9.5 Hz, 1 H, H_5), 3.50 (dd, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 1 H, H_{36}), 3.38 (s, 3 H, H_{41}), 2.91-3.10 (m, 3 H, H_{35}, H_{3eq}), 2.49 (s, 3 H, H_{23}), 2.14, 2.13 (2 s, 6 H, H_{12}, H_{14}), 2.05 (dd, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 1.96 (s, 3 H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 171.6 (C_{22}), 170.7 (C_{13}), 170.04, 169.98 (2 C, C_{11}, C_{17}), 168.7 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 5.7 Hz), 153.3 (C_{34}), 139.0, 138.8, 138.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4 (18 C, Ph), 98.9 (C_{37}), 82.7 (C_2), 79.0 (C_4), 77.2 (C_{40}), 76.1, 75.98, 75.92 (3 C, C_6, C_{38}, C_{39}), 74.9 (C_{44}), 73.6 (C_{42}), 72.9 (C_{43}), 71.5 (C_7), 69.8 (C_{36}), 68.6 (C_8), 62.7 (C_9), 59.3 (C_5), 55.4 (C_{41}), 53.1 (C_{18}), 36.4 (C_3), 30.0 (C_{35}), 24.7 (C_{23}), 21.4, 21.0 (2 C, C_{12}, C_{14}), 20.7 (C_{10}).

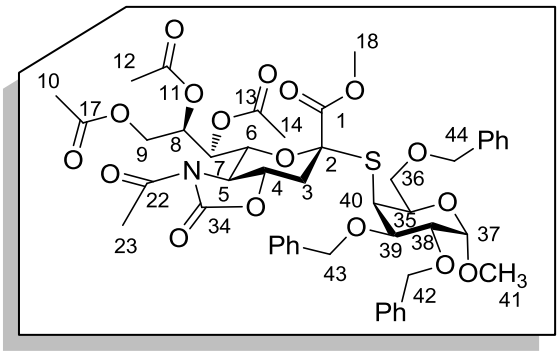
MS ES$^+$: 955.3 (80, $[M+NH_4]^+$), 960.3 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{47}H_{55}NNaO_{17}S$ (M+Na) 960.3088, found 960.3087.

$[\alpha]^{20}_D$ = 55 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

II-082

Methyl (2-S-(methyl 2,3,6-tri-O-benzyl-3-thio-α-D-galactopyranoside)-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-non-2-ulopyranosyl)onate



$C_{47}H_{55}NO_{17}S$

938.00 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *S*-glycosilation from sialyl β-phosphate **II-024β** (40 mg, 0.060 mmol) and compound **II-067** (34.6 mL, 0.072 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL). Purification on a silica gel cartridge (70:30 Heptane/AcOEt) gave the desired product as colorless oil (33.6 mg, 60%) and the starting material was recovered (14.8 mg, 37%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 2924, 1796, 1744.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.38 (m, 15 H, Ph), 5.54 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1 H, H_7), 5.37 (ddd, *J* = 8.7, 5.9, 3.0 Hz, 1 H, H_8), 4.98 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, H_{42a}), 4.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, H_{43a}), 4.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, H_{42b}), 4.58-4.67 (m, 4 H, H_{43b}, H_{44}, H_{37}), 4.44 (dd, *J* = 9.7, 1.1 Hz, 1 H, H_6), 4.27-4.34 (m, 2 H, H_{9a}, H_{40}), 4.14 (dd, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1H, H_{36}), 4.01 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1 H, H_{9b}), 3.65-3.81 (m, 5 H, H_4, H_{35}, H_{38}, H_{39}), 3.69 (s, 3 H, H_{18}), 3.39 (s, 3 H, H_{41}), 3.20 (dd, *J* = 11.0, 9.7 Hz, 1 H, H_5), 3.68-3.83 (m, 2 H, H_3), 2.48 (s, 3 H, H_{23}), 2.12, 1.99 (2 s, 9 H, H_{10}, H_{12}, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.0 (C_{22}), 170.5, 169.9, 169.5 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 169.3 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 6.6 Hz), 153.4 (C_{34}), 138.6, 138.2, 138.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.4; 127.1 (18 C, Ph), 98.0 (C_{37}), 82.3 (C_2), 78.9 (C_4), 76.7 (C_6), 75.3 (C_{42}), 74.5, 73.3, 73.2 (3 C, C_1, C_{43}, C_{44}), 71.9 (C_{38}), 71.6 (C_7), 70.2 (2 C, C_{39}, C_{40}), 68.9 (C_8), 62.7 (C_9), 58.6 (C_5), 55.2 (C_{41}), 53.2 (C_{18}), 48.0 (C_{35}), 38.5 (C_3), 24.7 (C_{23}), 21.1, 20.9, 20.7 (3 C, C_{10}, C_{12}, C_{14}).

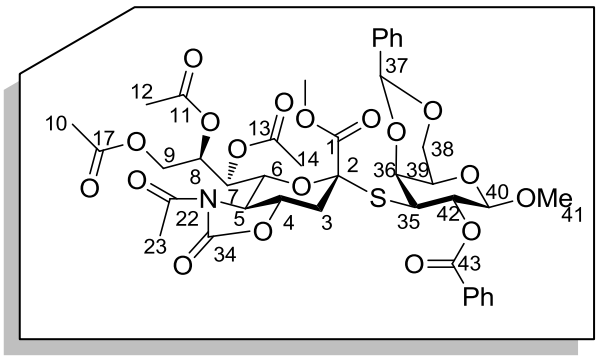
MS ES$^+$: 955.4 (40, $[M+NH_4]^+$), 983.4 (100, $[M+HCOOH]^+$).

HRMS: calculated for $C_{47}H_{59}N_2O_{17}S$ ($M+NH_4$) 955.3534, found 955.3560.

$[\alpha]^{20}_D$ = -6 (*c* 1.91, $CHCl_3$)

II-083

Methyl (2-S-(methyl 4,6-O-benzylidene-2-O-benzoyl-3-thio-β-D-galactopyranoside)-5-N-acetyl-7,8,9-tri-O-acetyl-5-N,4-O-carbonyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-non-2-ulopyranosyl)onate



$C_{40}H_{45}NO_{18}S$

859.58 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for chemoselective *S*-glycosilation from sialyl α-phosphate **II-024α** (52.3 mg, 0.078 mmol) and compound **II-062** (37.8 mg, 0.094 mmol) in CH_2Cl_2/CH_3CN (2:1) (1.8 mL). Purification on a silica gel cartridge (60:40 Heptane/AcOEt) gave the desired product as a white foam (57.7 mg, 86%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 1736.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8.14-8.19 (m, 2 H, Ph), 7.33-7.61 (m, 8 H, Ph), 5.65 (ddd, *J* = 9.9, 6.7, 2.4 Hz, 1 H, H_8), 5.54 (dd, *J* = 9.9, 1.4 Hz, 1 H, H_7), 5.46 (s, 1 H, H_{37}), 5.23 (dd, *J* = 11.8, 7.6 Hz, 1 H, H_{42}), 4.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H_{40}), 4.51 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1 H, H_{9a}), 4.36 (dd, *J* = 12.3, 1.2 Hz, 1 H, H_{38a}), 4.28 (dd, *J* = 9.4, 1.4 Hz, 1 H, H_6), 4.11 (dd, *J* = 12.3, 6.7 Hz, 1 H, H_{9b}), 4.06 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1 H, H_{38b}), 3.89 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1 H, H_{35}), 3.78-3.86 (m, 2 H, H_4, H_{39}), 3.77 (s, 3 H, H_{18}), 3.65-3.68 (m, 1 H, H_{36}), 3.47-3.56 (m, 1 H, H_5), 3.50 (s, 3 H, H_{41}), 2.93 (dd, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.45 (s, 3 H, H_{23}), 2.21, 2.09 (2 s, 6 H, H_{12}, H_{14}), 2.03-2.14 (1 H, $H_{3ax.}$), 1.46 (s, 3 H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 171.7 (C_{22}), 170.8, 170.4, 170.1 (3 C, C_{11}, C_{13}, C_{17}), 169.4 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 7.2 Hz), 166.0 (C_{43}), 153.2 (C_{34}), 137.6, 133.1, 130.4, 130.3, 128.9, 128.3, 128.1, 126.3 (12 C, Ph), 102.7 (C_{40}), 101.5 (C_{37}), 81.7 (C_2), 75.85, 75.81, 75.79 (3 C, C_4, C_6, C_{36}), 71.2 (C_7), 69.2 (C_{38}), 69.0 (C_{42}), 68.0 (C_8), 67.7 (C_{39}), 63.5 (C_9), 58.9 (C_5), 56.7 (C_{41}), 53.1 (C_{18}), 45.7 (C_{35}), 35.9 (C_3), 24.6 (C_{23}), 21.6, 20.9 (2 C, C_{12}, C_{14}), 20.4 (C_{10}).

MS ES$^+$: 877.3 (100, $[M+NH_4]^+$).

HRMS: calculated for $C_{40}H_{49}N_2O_{18}S$ ($M+NH_4$) 877.2701, found 877.2740.

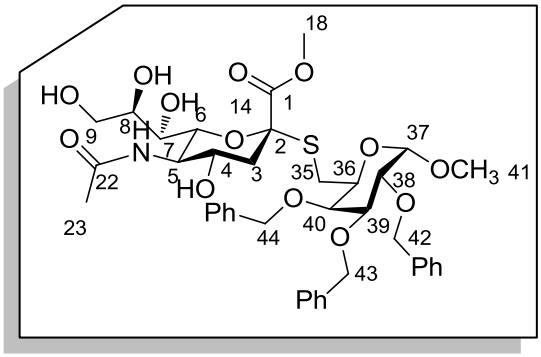
$[\alpha]^{20}_D$ = 46 (*c* 0.13, $CHCl_3$)

General procedure for the selective cleavage of the *O*-acetyl bonds and of the oxazolidinone ring:

To a solution of sialoside (1 equiv.) in MeOH (0.05 M) were added few drops of 20 wt% sodium methoxide in MeOH and the mixture was stirred at room temperature for 30 min followed by treatment with Amberlyst 15 ion-exchange resin for 5 min. The mixture was diluted with MeOH and filtered through a sintered funnel containing Celite. The pad was rinsed with MeOH after filtration. The filtrate was concentrated under vacuum and passed through a reverse phase GracePure C18 cartridge (water and then MeOH) to afford the deprotected *N*-acetamidosialosides without further purification.

II-084

Methyl (2-S-(methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-thio-α-D-galactopyranoside)-5-N-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-non-2-ulopyranosyl)onate



$C_{40}H_{51}NO_{13}S$

785.90 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for the selective saponification from compound **II-081** (29 mg, 0.031 mmol) and MeONa in MeOH (0.62 mL). The desired product was obtained as a colorless oil (23.9 mg, 98%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3651-3158, 2921, 1716.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.28-7.50 (m, 15 H, Ph), 4.96 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, H_{42a}), 4.85 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, H_{44a} or H_{43a}), 4.79 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, H_{44b} or H_{43b}), 4.78 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, H_{44a} or H_{43a}), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 1 H, H_{37}), 4.69 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, H_{44b} or H_{43b}), 4.63 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, H_{42b}), 4.24 (br s, 1 H, H_{40}), 3.94-3.98 (m, 2 H, H_{38}, H_{39}), 3.80-3.91 (m, 3 H, H_5, H_{9a}, H_7), 3.84 (s, 3 H, H_{18}), 3.61-3.75 (m, 3 H, H_4, H_{35}, H_{9b}), 3.54-3.68 (m, 1 H, H_8), 3.48 (dd, J = 10.3, 1.4 Hz, 1 H, H_6), 3.41 (s, 3 H, H_{41}), 2.73-2.92 (m, 3 H, H_{35}, $H_{3eq.}$), 2.04 (s, 3 H, H_{23}), 1.84 (dd, J = 12.7, 11.5 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 175.2 (C_{22}), 172.0 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 7.3 Hz), 140.1, 104.0, 139.7, 129.37, 129.36, 128.34, 128.29, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6 (18 C, Ph), 100.0 (C_{37}), 85.1 (C_2), 80.2, 77.41, 77.36 (3 C, C_6, C_{38}, C_{39}), 76.9 (C_{40}), 76.2, 74.3, 73.9 (3 C, C_{42}, C_{43}, C_{44}), 72.5 (C_7), 71.3 (C_5), 69.9 (C_8), 68.9 (C_4), 64.5 (C_9), 55.9 (C_{41}), 53.7, 53.6 (2 C, C_{18}, C_{36}), 42.1 (C_3), 31.3 (C_{35}), 22.7 (C_{23}).

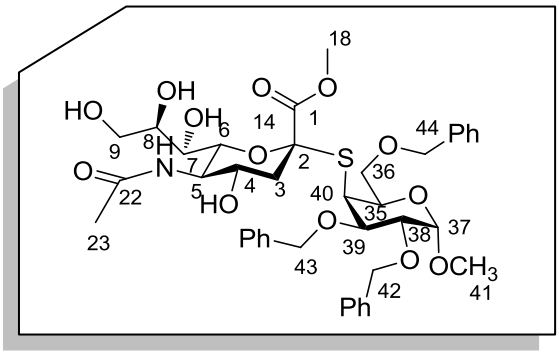
MS ES$^+$: 803.3 (100, $[M+NH_4]^+$), 808.3 (80, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{40}H_{55}N_2O_{13}S$ ($M+NH_4$) 803.3425, found 803.3462.

$[\alpha]^{20}_D$ = 46 (c 2.15, CH_3OH)

II-085

Methyl (2-S-(methyl 2,3,6-tri-O-benzyl-4-thio-α-D-galactopyranoside)-5-N-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-non-2-ulopyranosyl)onate



$C_{40}H_{51}NO_{13}S$

785.90 g.mol^{-1}

This compound was prepared according to the general procedure for the selective cleavage of oxazolidinones from compound **II-082** (47.6 mg, 0.051 mmol) and MeONa in MeOH (1 mL). The desired product was obtained as a colorless oil (31.7 mg, 79%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3391, 2929.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.23-7.53 (m, 15 H, Ph), 4.98 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, H_{43a}), 4.72 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, H_{42a}), 4.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_{37}), 4.62 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, H_{43b}), 4.63 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, H_{44a}), 4.64 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, H_{42b}), 4.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H_{44b}), 4.18 (ddd, J = 4.9, 4.9, 2.2 Hz, 1 H, H_8), 4.07 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1 H, H_{35}), 3.94-3.99 (m, 2 H, H_{9a}, H_{40}), 3.87-3.79 (m, 2 H, H_7, H_{36a}), 3.77 (s, 3 H, H_{18}), 3.72-3.76 (m, 1 H, H_{9b}), 3.53-3.70 (m, 6 H, H_{36b}, H_4, H_5, H_6, H_{38}, H_{39}), 3.36 (s, 3 H, H_{41}), 2.81 (dd, J = 12.2, 4.7 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.16 (dd, J = 13.2, 11.3 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$), 2.04 (s, 3 H, H_{23}).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 175.3 (C_{22}), 172.7 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 7.6 Hz), 139.8, 139.6, 130.5, 129.6, 129.4, 129.3, 129.2, 128.81, 128.75, 128.6, 128.5 (18 C, Ph), 99.2 (C_{37}), 84.0 (C_2), 78.8 (C_{38}), 78.0 (C_{35}), 77.5 (C_{39}), 74.3, 74.2 (3 C, C_{42}, C_{43}, C_{44}), 73.8 (C_9), 72.4 (C_7), 71.2 (C_8), 70.3 (C_5), 70.0 (C_6), 64.7 (C_{36}), 55.7 (C_{41}), 53.8 (C_{18}), 53.6 (C_4), 47.9 (C_{40}), 30.7 (C_3), 22.6 (C_{23}).

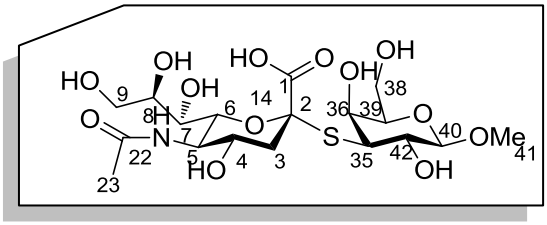
MS ES$^+$: 803.3 (100, $[M+NH_4]^+$), 808.3 (70, $[M+Na]^+$).

HRMS: calculated for $C_{40}H_{55}N_2O_{13}S$ ($M+NH_4$) 803.3425, found 803.3395.

$[\alpha]^{20}_D$ = 25 (c 2.5, CH_3OH)

II-086

*(2-S-(Methyl β-D-galactothiopyranoside)-5-*N*-acetyl-3,5-dideoxy-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosyl)onic acid*



$C_{18}H_{31}NO_{13}S$

501.50 g.mol^{-1}

To a solution of **II-083** (20 mg, 0.023 mmol) in MeOH (0.34 mL) was added NaOH (9.3 mg, 0.23 mmol) in water (0.12 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Dowex 50W X8, acidic resin was added. After filtration on a sintered funnel, the filtrate was concentrated under vacuum and passed through a reverse phase GracePure C18 cartridge (water then MeOH). The solvent was removed and the product was dissolved in II-072O for overnight NMR experiments. The solvent was removed under vacuum and the crude product was passed through a reverse phase GracePure C18 cartridge (water). The solvent was removed to give the desired product as a white foam (9 mg, 77%).

IR υ_{max} (cm^{-1}): 3306, 1730.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.44 (d, J = 7.1 Hz, 1 H, H_{40}), 3.86-3.93 (s, 3 H, H_{36}, H_5, H_{9a}), 3.73-3.80 (m, 4 H, H_{38}, H_4, H_6), 3.64-3.70 (m, 3 H, H_{39}, H_{9b}, H_7), 3.57-3.61 (m, 1 H, H_8), 3.60 (s, 3 H, H_{41}), 3.34-3.41 (m, 2 H, H_{35}, H_{42}), 2.84 (dd, J = 12.7, 4.8 Hz, 1 H, $H_{3eq.}$), 2.05 (s, 3 H, H_{23}), 1.89 (dd, J = 12.7, 11.5 Hz, 1 H, $H_{3ax.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 175.0 (C_{22}), 173.7 (C_1, $^3J_{C\text{-}H3ax.}$ = 7.5 Hz), 105.0 (C_{40}), 83.2 (C_2), 77.3 (C_6), 75.0 (C_{39}), 71.6 (C_5), 68.7 (C_{42}), 68.23 (C_7), 68.21 (C_{36}), 68.1 (C_8), 62.8 (C_9), 61.1 (C_{38}), 57.0 (C_{41}), 51.6 (C_4), 50.9 (C_{35}), 40.3 (C_3), 22.1 (C_{23}).

MS ES$^-$: 500.1 (100, $[M-H]^-$).

HRMS: calculated for $C_{18}H_{30}NO_{13}S$ (M-H) 500.1438, found 500.1432.

$[\alpha]^{20}_{D}$ = 46 (c 0.90, H_2O)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

[1] Einhorn, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2208.
[2] Staudinger, H.; Bereza, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1911**, *380*, 243.
[3] Johanson, H. *Chem. Abstr.* **1917**, *11*, 2576 (*Chem. Zentr.* **1916**, *87*, II, 557).
[4] [a] Lowe, C.; Vederas, J. C. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 305 ; [b] Kluge, A. F.; Petter, R. C. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 421.
[5] Weibel, E. K.; Hadvary, P.; Hochuli, E.; Kupfer, E.; Lengsfeld, H. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1081.
[6] Chaput, J. P.; St-Pierre, S.; Tremblay, A. *Minirev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 3.
[7] Hadváry, P.; Sidler, W.; Meister, W.; Vetter, W.; Wolfer, H. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 2021.
[8] Crellin, P. K.; Vivian, J. P.; Scoble, J.; Chow, F. M.; West, N. P.; Brammananth, R.; Proellocks, N. I.; Shahine, A.; Le Nours, J.; Wilce, M. C. J.; Britton, W. J.; Coppel, R. L.; Rossjohn, J.; Beddoe, T. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 30050.
[9] Barbier, P.; Schneider, F. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 196.
[10] West, N. P.; Cergol, K. M.; Xue, M.; Randall, E. J.; Britton, W. J.; Payne, R. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5166.
[11] Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355.
[12] Manam, R. R.; McArthur, K. A.; Chao, T.-H.; Weiss, J.; Ali, J. A.; Palombella, V. J.; Groll, M.; Lloyd, G. K.; Palladino, M. A.; Neuteboom, S. T. C.; Macherla, V. R.; Potts, B. C. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6711.
[13] Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230.
[14] Satoh, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3028.
[15] [a] Omura, S.; Fujimoto, T.; Otoguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113 ; [b] Omura, S.; Matsuzaki, K.; Fujimoto, T.; Kosuge, K.; Furuya, T.; Fujita, S.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 117.
[16] Fenteany, G.; Schreiber, S. L. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 8545.
[17] [a] Corey, E. J.; Reichard, G. A.; Kania, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6977 ; [b] Dick, L. R.; Cruikshank, A. A.; Grenier, L.; Melandri, F. D.; Nunes, S. L.; Stein, R. L. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 7273 ; [c] Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; X; Choi, S. K.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Science* **1995**, *268*, 726.
[18] Corey, E. J.; Li, W. D. Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1.
[19] Gu, W.; Silverman, R. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8287.
[20] Lane, J. F.; Koch, W. T.; Leeds, N. S.; Gorin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3211.
[21] Yamada, K.; Takada, S.; Nakamura, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4797.
[22] Niwa, H.; Nisiwaki, M.; Tsukada, I.; Ishigaki, T.; Ito, S.; Wakamatsu, K.; Mori, T.; Ikagawa, M.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9001.
[23] Kudo, Y.; Oka, J.-I.; Yamada, K. *Neurosci. Lett.* **1981**, *25*, 83.
[24] Zou, J.; Pan, L.; Li, Q.; Zhao, J.; Pu, J.; Yao, P.; Gong, N.; Lu, Y.; Kondratyuk, T. P.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S.; Zhang, H.; Sun, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1406.
[25] [a] Powers, J. C.; Asgian, J. L.; Ekici, Ö. D.; James, K. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4639 ; [b] Lall, M. S.; Karvellas, C.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 803.
[26] [a] Böttcher, T.; Sieber, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14400 ; [b] Böttcher, T.; Sieber, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4600.
[27] Hogan, P. C.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15386.
[28] [a] Zhou, N. E.; Guo, D.; Kaleta, J.; Purisima, E.; Menard, R.; Micetich, R. G.; Singh, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3413 ; [b] Zhou, N. E.; Guo, D.; Thomas, G.; Reddy, A. V. N.; Kaleta, J.; Purisima, E.; Menard, R.; Micetich, R. G.; Singh, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 139 ; [c] Zhou, N. E.; Kaleta, J.; Purisima, E.; Menard, R.; Micetich, R. G.; Singh, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3417
[29] Josephine, H. R.; Kumar, I.; Pratt, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8122.
[30] Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Cameron, D. R.; Chabot, C.; Guse, I.; Haché, B.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Plante, R.; Déziel, R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2882.

(31) Zhang, W.; Richardson, R. D.; Chamni, S.; Smith, J. W.; Romo, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2491.
(32) Aubry, S.; Aubert, G.; Cresteil, T.; Crich, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2629.
(33) (a) Pattenden, G.; Shuker, A. J. *Synlett* **1991**, 717 ; (b) Pattenden, G.; Shuker, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1215 ; (c) Al-Zaidi, S. M. R.; Crilley, M. M. L.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2259 ; (d) Kaura, A. C.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2813 ; (e) Crilley, M. M. L.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1127 ; (f) Cavazza, C. DE Patent 2414623, 1975.
(34) (a) Lin, C.-E.; Garvey, D. S.; Janero, D. R.; Letts, L. G.; Marek, P.; Richardson, S. K.; Serebryanik, D.; Shumway, M. J.; Tam, S. W.; Trocha, A. M.; Young, D. V. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2276 ; (b) Ramirez, J.; Yu, L.; Li, J.; Braunschweiger, P. G.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2575 ; (c) Soulère, L.; Hoffmann, P.; Bringaud, F.; Périé, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1347 ; (d) Decker, M.; Koenig, A.; Glusa, E.; Lehmann, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4995 ; (e) Moynihan, H. A.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 797.
(35) Klich, M.; Taliani, L.; Buendia, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4387.
(36) Aubry, S.; Sasaki, K.; Eloy, L.; Aubert, G.; Retailleau, P.; Cresteil, T.; Crich, D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7134.
(37) Dugarte, N. Y.; Erben, M. F.; Romano, R. M.; Boese, R.; M., G.; Li, Y. G.; Della Védova, C. O. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 3662
(38) (a) Bregman, J.; Bauer, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1955 ; (b) Boone, D. W.; Britt, C. O.; Boggs J. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 1190.
(39) (a) Ashline, K. A.; Attrill, R. P.; Chess, E. K.; Clayton, J. P.; Cutmore, E. A.; Everett, J. R.; Nayler, J. H. C.; Pereira, D. E.; Smith, W. J.; Tyler, W. J.; Smith, W. J.; Tyler, J. W.; Vieira, M. L.; Sabat, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1559 ; (b) Milinovic, I.; Bezjak, A.; Fles, D. *Croatia Chem. Acta* **1973**, *45*, 551; (c) Matijasic, I.; Andreetti, D. G.; Sgarabotto, P.; Bezjak, A.; Fles, D. *Croatia Chem. Acta* **1987**, *60*, 285 ; (d) Matijasic, I.; Andreetti, G. D.; Sgarabotto, P.; Bezjak, A.; Fles, D. *Croatia Chem. Acta* **1984**, *54*, 621.
(40) (a) Armstrong, A.; Scutt, J. N. *Chem. Commun.* **2004**, 510 ; (b) Tymiak, A. A.; Culver, C. A.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5491.
(41) Coffey, D.; Hershberger, M. V. *J. Mol. Spectrosc.* **1976**, *59*, 28.
(42) (a) Drozd, V. N.; Popova, O. A. *J. Org. Chem. USSR* **1983**, *19*, 946 ; (b) Fles, D.; Markovac-Prpic, A.; Tomasic, V.; Milohnoja, M. *Croat. Chem. Acta.* **1958**, *30*, 167 ; (c) Markgraf, J. H. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2601 ; (d) Kuleshova, N. D.; Lin'kova, M. G.; Orlov, A. M.; Knunyants, I. L. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1966**, 1960.
(43) Searles, S. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katrizky, A. R., Rees, C. W., Eds. 1991; Vol. 7, p 363.
(44) Lee, H. B.; Park, H.-Y.; Lee, B.-S.; Gyu Kim, Y. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 468.
(45) Woo, E. P.; Cheng, F. C. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3704.
(46) Box, V. G. S.; Marinovic, N.; P., Y. G. *Heterocycles* **1991**, *32*, 245.
(47) Defoin, A.; Augelmann, G.; Fritz, H.; Geffroy, G.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, *68*, 1998.
(48) Calter, M. A.; Tretyak, O. A.; Flaschenriem, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1809.
(49) (a) Sakamoto, M.; Takahashi, M.; Yoshiaki, M.; Fujita, T.; Watanabe, S.; Aoyama, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2983 ; (b) Tada, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4647.
(50) (a) Sakai, N.; Ageishi, S.; Isobe, H.; Hayashi, Y.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 71; (b) Alexandre, F.-R.; Legoupy, S.; Huet, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3921.
(51) Doyle, M. P.; Kalinin, A. V.; Ene, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8837.
(52) (a) Pommier, A.; Pons, J.-M. *Synthesis* **1993**, 441 ; (b) Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403 ; (c) Orr, R. K.; Calter, M. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3545 ; (d) Purohit, V. C.; Matla, A. S.; Romo, D. *Heterocycles* **2008**, *76*, 949 ; (e) Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771.

(53) (a) He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101 ; (b) Wang, X.-N.; Zhang, Y.-Y.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1892.
(54) Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1664.
(55) Hegmann, J.; Christl, M.; Peters, K.; Peters, E.-M.; von Schnering, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6429.
(56) (a) Zaugg, H. E. *Org. React.* **1954**, *8*, 305 ; (b) Etienne, Y.; Fischer, N. In *Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings*; Weissberger, A., Ed. 1964; Vol. 9, p 729.
(57) (a) Greenberg, A.; Liebman, J. F. In *Strained Organic Molecules* 1978; Vol. 38, p Chapter 5; (b) Ghosez, L.; Marchand-Brynaert, J. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds. 1991; Vol. 5; (c) Sultanbawa, M. U. S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4569.
(58) (a) Diassi, P. A.; Dylion, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3746 ; (b) Soucy, F.; Grenier, L.; Behnke, M. L.; Destree, A. T.; McCormack, T. A.; Adams, J.; Plamondon, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9967.
(59) (a) Sheehan, J. C.; Hasspacher, K.; Yeh, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6086 ; (b) Burgstahler, A.; Wetmore, D. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3516 ; (c) Fiétier, I.; Borgne, A.; Spassky, N. *Polym. Bull. (Berlin)* **1990**, *24*, 349.
(60) Adam, W.; Baeza, J.; Liu, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000.
(61) (a) Tamaru, Y.; Hioki, T.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5793 ; (b) Campi, E. M.; Dyall, K.; Fallon, G.; Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; Smallridge, A. J. *Synthesis* **1990**, 855.
(62) Sliedregt, K. M.; Schouten, A.; Kroon, J.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4237.
(63) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Tanaka, H.; Ōmura, S.; Sprengeler, P. A.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584.
(64) (a) Masamune, S.; Hayase, Y.; Chan, W. K.; Sobczak, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7874 ; (b) Capozzi, G.; Roelens, S.; Talami, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7932.
(65) (a) Danheiser, R. L.; Nowick, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1176 ; (b) Danheiser, R. L.; Nowick, J. S.; H., L. J.; Miller, R. F.; Huboux, A. H. *Org. Synth.* **1996**, *73*, 61.
(66) Hirai, K.; Homma, H.; Mikoshiba, I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 281.
(67) Wang, Y.; Zhao, C.; Romo, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1197.
(68) (a) Yang, H. W.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4 ; (b) Yang, H. W.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1344.
(69) Noyce, D. S.; Banitt, E. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4043.
(70) (a) Cowell, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193 ; (b) Stille, J. K.; Divakaruni, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1303.
(71) (a) Matsuda, I.; Ogiso, A.; Sato, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6120 ; (b) Aronica, L. A.; Mazzoni, C.; Caporusso, A. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 265 ; (c) Aronica, L. A.; Caporusso, A. M.; Evangelisti, C.; Botavina, M.; Alberto, G.; Martra, G. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 20.
(72) Annis, G. D.; Ley, S. V.; Self , C. R.; Sivaramakrishnan, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 270.
(73) (a) Kramer, J. W.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3709 ; (b) Lee, J. T.; Thomas, P. J.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5424 ; (c) Pollock, J. M.; Shipman, A. J. GB Patent 1020575, 1966; (d) Mahadevan, V.; Getzler, Y. D. Y. L.; Coates, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2781 ; (e) Ganji, P.; Doyle, D. J.; Ibrahim, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3142.
(74) (a) Blume, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1047 ; (b) Griesbeck, A.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1320.
(75) Adam, W.; Ramirez, R. J.; Tsai, S.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1254.
(76) Adam, W.; Hasemann, L.; Prechtl, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1536.
(77) Staudinger, H. *Helv. Chim. Acta* **1920**, *3*, 862.
(78) Lin'kova, M. G.; Kil'disheva, O. V.; Knunyants, I. L. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1955**, 569.
(79) Pour plus de détail, voir Noel, A. ; Delpech, B. ; Crich, D. *J. Sulfur Chem.*, DOI:10.1080/17415993.2012.710910.
(80) Gapanovich, L. I.; Lin'kova, M. G.; Kil'disheva, O. V.; Knunyants, I. L. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1974**, 152.

(81) (a) Tada, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, M. *Chem. Lett.* **1987**, 409 ; (b) Tada, M.; Matsumoto, M.; Nakamura, T. *Chem. Lett.* **1988**, 199.
(82) (a) Harpp, D. N.; Gleason, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2437 ; (b) Knunyants, I. L. *Doklady Chem.* **1975**, *224*, 521 ; (c) Vasil'eva, T. P.; Bystrova, V. M.; Lin'kova, M. G.; Kil'disheva, O. V.; Knunyants, I. L. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1981**, *30*, 1324.
(83) Vedejs, E.; Wilde, R. G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 117.
(84) (a) Fujii, T.; Mizushima, N.; Kubota, A.; Arai, Y.; Machida, Y.; Nagai, T. *Yakuzaigaku* **1988**, *48*, 181 ; (b) Fujii, T.; Mizushima, N.; Kubota, A.; Ohuchi, F.; Machida, Y.; Nagai, T. *Yakuzaigaku* **1989**, *49*, 103.
(85) (a) Johnson, P. Y.; Berchtold, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2761 ; (b) Johnson, P. Y.; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 584 ; (c) Muraoka, O.; Zheng, B. Z.; Nishimura, M.; Tanabe, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2265 ; (d) Kooi, J.; Wynberg, H.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2135 ; (e) Johnson, P. Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1991.
(86) Kimura, K.; Fukuda, Y.; Negoro, T.; Odaira, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1901.
(87) Rioult, P.; Vialle, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2883.
(88) Kohn, H.; Charumilind, P.; Gopichand, Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4961.
(89) Mataka, S.; Ishii, S.; Tashiro, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3730.
(90) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3289.
(91) Coyle, J. D.; Rapley, P. A.; Kamphuis, J.; Bos, H. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1957 .
(92) (a) Pierce, A. C. US Patent 3520903, 1970; (b) Pierce, A. C. US Patent 3661743, 1972.
(93) (a) Gotthardt, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1221 ; (b) Gotthardt, H. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2544.
(94) Knunyants, I. L.; Kil'disheva, O. V.; Pervova, E. Y. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1955**, 613.
(95) Cignarella, G. *Farmaco, Edizione Scientifica* **1963**, *18*, 907.
(96) Sheehan, J. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1960**, *88*, 665.
(97) Dadic, N.; Fles, D.; Markovac-Prpic, A. *Croat. Chem. Acta.* **1961**, *33*, 73.
(98) Field, L.; Hanley, W. S.; Kelly, P. L.; Sanders, W. J.; White, J. E.; Jaffe, I. A.; Merryman, P. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1152.
(99) Beckett, R. P.; Whittaker, M.; Spavold, Z. M. US Patent 6503897, 2003.
(100) Lin'kova, M. G.; Patriva, N. D.; Knunyants, I. L. *Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect.* **1959**, *127*, 579.
(101) Fles, D.; Markovac-Prpic, A.; Tomasic, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4654.
(102) Lin'kova, M. G.; Kuleshova, N. D.; Knunyants, I. L. *Russ. Chem. Rev.* **1964**, *33*, 493.
(103) Cheney, J.; Moores, C. J.; Raleigh, J. A.; Scott, A. I.; Young, D. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 986.
(104) (a) Lin'kova, M. G.; Gapanivich, L. I.; Knunyants, I. L. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1968**, 1792 ; (b) Knunyants, I. L.; Kuleshova, N. D.; Lin'kova, M. G. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1965**, 1043 ; (c) Olsson, K.; Backstrom, H.; Engwall, R. *Ark. Kemi.* **1966**, *26*, 219.
(105) (a) Lin'kova, M. G.; Patrina, N. D.; Knunyants, I. L. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1959**, *127*, 564 ; (b) Sweeney, W.; Casey, D. J. *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 69986 ; (c) Knunyants, I. L.; Lin'kova, M. G.; Kuleshova, N. D. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1964**, 600 ; (d) Goodrich, B. F. *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 1452 (B. P. 840658).
(106) Bhar, D.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11835.
(107) Erlenmeyer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 303.
(108) Liang, H. T.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3585.
(109) Mulzer, J.; Zippel, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 751.
(110) Mulzer, J.; Zippel, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 891.
(111) James, T. L.; Wellington, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7743.
(112) (a) Mageswaran, S.; Sultanbawa, M. U. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 884 ; (b) Imai, T.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3574 ; (c) Krabbenhoft, H. O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1305 ; (d) Imai, T.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2354.
(113) Minato, T.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1479.
(114) Moyano, A.; Pericas, M. A.; Valenti, E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 573.
(115) Mulzer, J.; Kerkmann, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3620.
(116) Mulzer, J.; Zippel, M.; Brüntrup, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 465.

(117) Isaacs, N. S.; H. Laila, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2897.
(118) Brady, W. T.; Patel, A. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3536.
(119) Adam, W.; Fick, H. H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 356.
(120) (a) Dolbier, W. R.; Ocampo, R.; Paredes, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5378 ; (b) Ocampo, R.; Dolbier, W. R.; Bartberger, M. D.; Paredes, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 109.
(121) Morao, I.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 816.
(122) Adam, W.; Arias Encarnacion, L. A. *Synthesis* **1979**, 388.
(123) Fehr, C.; Galindo, J.; Chappuis, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2465.
(124) Adam, W.; Nava-Salgado, V. O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 578.
(125) Nava-Salgado, V. O.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H. G.; Adam, W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3879.
(126) (a) Adam, W.; Hasemann, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7033 ; (b) Danheiser, R. L.; Choi, Y. M.; Menichincheri, M.; Stoner, E. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 322.
(127) Marshall, J. A.; Faubl, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 948.
(128) (a) Adam, W.; Martinez, G.; Thompson, J.; Yany, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3359 ; (b) Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269 ; (c) Chiang, Y. C. P.; Chang, M. N.; Yang, S. S.; Chabala, J. C.; Heck, J. V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4599.
(129) Prantz, K.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5030.
(130) Adam, W.; Peters, E. M.; Peters, K.; Rebollo, H.; Rosenthal, R. J.; Schenring, H. G. V. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2393.
(131) Charumilind, P.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4359.
(132) (a) Basabe, P.; de Román, M.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Blanco, A.; Bodero, O.; Mollinedo, F.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4258 ; (b) Brown, M. L.; Eidam, H. A.; Paige, M.; Jones, P. J.; Patel, M. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7056 ; (c) Fife, W. K.; Ranganathan, P.; Zeldin, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5610.
(133) Uenishi, J. i.; Tatsumi, Y.; Kobayashi, N.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5909.
(134) Gangjee, A.; Zeng, Y.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5329.
(135) Gapinski, D. M.; Mallett, B. E.; Froelich, L. L.; Jackson, W. T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2807.
(136) Yang, H. W.; Zhao, C.; Romo, D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16471.
(137) Zhao, C.; Mitchell, T. A.; Vallakati, R.; Pérez, L. M.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3084.
(138) Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*; 84th ed., 2003-2004.
(139) Smith, N. D.; Goodman, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1035.
(140) Shao, H.; Wang, S. H. H.; Lee, C.-W.; Oesapay, G.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2956.
(141) Rusch, M.; Zimmermann, T. J.; Bürger, M.; Dekker, F. J.; Görmer, K.; Triola, G.; Brockmeyer, A.; Janning, P.; Böttcher, T.; Sieber, S. A.; Vetter, I. R.; Hedberg, C.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9838.
(142) Katz, L.; Schroeder, W. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 103.
(143) Purohit, V. C.; Richardson, R. D.; Smith, J. W.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4549.
(144) Carter, S. D.; Kavra, A. C.; Stoodley, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 388.
(145) Carter, S. D.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, *1*, 92.
(146) Crameri, Y.; Foricher, J.; Scalone, M.; Schmid, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3617.
(147) Musso, D. L.; Orr, G. F.; Cochran, F. R.; Kelley, J. L.; Selph, J. L.; Rigdon, G. C.; Cooper, B. R.; Jones, M. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *46*, 409.
(148) (a) Dobson, T. A.; Vining, L. C. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3007 ; (b) Rosen, G. M.; Turner, M. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 428.
(149) Imagawa, T.; Sonobe, T.; Ishiwari, H.; Akiyama, T.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2005.
(150) Zimmerman, H. E.; Little, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4623.
(151) Mori, K.; Puapoomchareon, P. *Lieibigs Ann. Chem.* **1990**, 159.
(152) Koduri, N. D.; Scott, H.; Hileman, B.; Cox, J. D.; Coffin, M.; Glicksberg, L.; Hussaini, S. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 440.
(153) Lin, C.-E.; Richardson, S. K.; Wang, W.; Wang, T.; Garvey, D. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8410.
(154) Greidanus, J. W. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 3530.

(155) Read, C. E.; Martins, F. J. C.; Viljoen, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7655.
(156) Schwesinger, R. In *In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2nd Ed.*; Paquette, L. A. C., D.; Fuchs, P. L.; Molander, G. A., Wiley, Chichester, Ed. 2009; Vol. 10, p 7981.
(157) (a) Habermann, J.; Ley, S. V.; Scott, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 1253 ; (b) Ley, S. V.; Massi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 3645.
(158) Schwesinger, R.; Schlemper, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1167.
(159) Pietzonka, T.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1481.
(160) Solladié-Cavallo, A.; Csaky, A. G.; Gantz, I.; Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5343.
(161) Perkampus, H. H.; Sandman, I.; Timmons, C. J. *UV Atlas DMS* **1971**, *5.*
(162) Lwowski, W. In *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., U. S.)*; Kalvinsh, I., Ed. 1964; Vol. 7, p 373.
(163) Bentley, T. W.; Bowen, C. T.; Morten, D. H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5466.
(164) Dittmer, D. C.; Sedergran, T. C. In *Chemistry of Heterocyclic Compound, Small Ring Heterocycles*; Hassner, A., Ed.; Interscience: 1984, p 547.
(165) (a) Castro, E. A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3505 ; (b) Chu, S.-H.; Mautner, H. G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 308.
(166) Hupe, D. J.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 451.
(167) Yang, W.; Drueckhammer, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11004.
(168) Wang, Y.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *Heterocycles* **2004**, *64*, 605.
(169) (a) Lin'kova, M. G.; Patrina, N. D.; Knunyants, I. L. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1960**, 1825 ; (b) Lin'kova, M. G.; Knunyants, I. L. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1968**, 1796.
(170) (a) Knunyants, I. L.; Lin'kova, M. G.; Kiuleshova, N. D. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1964**, 644 ; (b) Orlov, A. M.; Kuleshova, N. D.; Knunyants, I. L. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1967**, 1365.
(171) Kucharczyk, N.; Badet, B.; Le Goffic, F. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1603.
(172) Vasil'eva, T. P.; Bystrova, V. M.; Kil'disheva, O. V.; Knunyants, I. L. *Sulfur Heterocycles* **1986**, *35*, 1176.
(173) Crich, D.; Sana, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3389.
(174) Sasaki, K.; Aubry, S.; Crich, D. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2011**, *186*, 1005.
(175) Arnold, L. D.; Kalantar, T. H.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7105.
(176) Breitschuh, A.; Seebach, D. *Synthesis* **1992**, 83.
(177) Han, Fu S.; Osajima, H.; Cheung, M.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3026.
(178) Nagakubo *Kogyo Kagaku Zasshi* **1959**, *62*, 817 (*Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 13981).
(179) (a) Gresham, T. L.; Jansen, J. E.; Shaver, F. W.; Gregory, J. T.; Beears, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1004 ; (b) Bartlett, P. D.; Rylander, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4273.
(180) Eto, K.; Yoshino, M.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5398.
(181) (a) Lee, J.; Lee, J.; Kim, J.; Kim, S. Y.; Chun, M. W.; Cho, H.; Hwang, S. W.; Oh, U.; Park, Y. H.; Marquez, V. E.; Beheshti, M.; Szabo, T.; Blumberg, P. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 19 ; (b) Kim, D. H.; Park, J.-i.; Chung, S. J.; Park, J. D.; Park, N.-K.; Han, J. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2553.
(182) Peet, N. P.; Lentz, N. L.; Dudley, M. W.; Ogden, A. M. L.; McCarty, D. R.; Racke, M. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4015.
(183) Ma, D.-Y.; Wang, D.-X.; Pan, J.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 322.
(184) Le, H.-T.; Gallard, J.-F.; Mayer, M.; Guittet, E.; Michelot, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2201.
(185) Crich, D.; Li, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 773.
(186) Raghavan, S.; Rathore, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10083.
(187) Park, J. D.; Kim, D. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 911.
(188) Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1027.
(189) (a) Vedejs, E.; Powell, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2046 ; (b) Vedejs, E.; Buchanan, R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1840.
(190) Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2946.
(191) Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793.
(192) Deslongchamps, P.; Dory, Y.; Berthiaume, G.; Ouellet, L.; Lan, R. US Patent 2005/49234 A1, 2005.
(193) Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6368.

(194) Bhattarai, K. M.; Davis, A. P.; Perry, J. J.; Walter, C. J.; Menzer, S.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8463.
(195) Noel, A.; Delpech, B.; Crich, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6480.
(196) Ress, D. K.; Linhardt, R. J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 31.
(197) Angata, T.; Varki, A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 439.
(198) Crich, D.; Li, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2387.
(199) Blix, G. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1936**, *240*, 43.
(200) Klenk, E. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1941**, *268*, 50.
(201) von Itzstein, M.; Thomson, R. J. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *186*, 119.
(202) DeNinno, M. P. *Synthesis* **1991**, 583.
(203) Kim, M. J.; Hennen, W. J.; Sweers, H. M.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6481.
(204) Cornforth, J. W.; Firth, M. E.; Gottschalk, A. *J. Biol. Chem.* **1958**, *68*, 57.
(205) (a) Hemeon, I.; Bennet, A. J. *Synthesis* **2007**, 1899 ; (b) von Itzstein, M.; Thomson, R.; Driguez, H.; Thiem, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *186*, 119.
(206) Schauer, R. *Trends Biochem. Sci.* **1985**, *10*, 357.
(207) Kelm, S.; Schauer, R. *Int. Rev. Cytology* **1997**, *175*, 137.
(208) De Meo, C.; Priyadarshani, U. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1540.
(209) Haberman, J. M.; Gin, D. Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1665.
(210) Julina, R.; Müller, I.; Vasella, A.; Wyler, R. *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 415.
(211) Boons, G.-J.; Demchenko, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4539.
(212) (a) Ando, H. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2008**, *20*, 141 ; (b) Halcomb, R. L.; Chappell, M. D. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 723 ; (c) Schmidt, R. R.; Castro-Palomino, J. C.; Retz, O. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 729 ; (d) Furuhata, K. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* **2004**, *16*, 143 ; (e) Guinchard, X.; Picard, S.; Crich, D. In *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*; John Wiley & Sons ed.; Arseniyadis, S., Cossy, J., Eds. 2012, Vol. 12, p. 395.
(213) Wang, Y.; Ye, X.-S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3823.
(214) Premathilake, H. D.; Gobble, C. P.; Pornsuriyasak, P.; Hardimon, T.; Demchenko, A. V.; De Meo, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1126.
(215) (a) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5233 ; (b) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 637.
(216) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 601.
(217) (a) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6221 ; (b) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3987.
(218) Ercegovic, T.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3378.
(219) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Bockovich, N. J.; Wong, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 870.
(220) Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8187.
(221) Castro-Palomino, J. C.; Tsvetkov, Y. E.; Schmidt, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5434.
(222) Okamoto, R.; Souma, S.; Kajihara, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3460.
(223) (a) Dziadek, S.; Brocke, C.; Kunz, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4150 ; (b) Brocke, C.; Kunz, H. *Synlett* **2003**, 2052.
(224) Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8223.
(225) Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Yamada, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 113.
(226) Schwarz, J. B.; Kuduk, S. D.; Chen, X.-T.; Sames, D.; Glunz, P. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2662.
(227) Boons, G.-J.; Demchenko, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4539.
(228) Hasegawa, A.; Nagahama, T.; Ohki, H.; Hotta, K.; Ishida, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 493.
(229) Ito, Y.; Ogawa, T.; Numata, M.; Sugimoto, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 165.
(230) Lahman, M.; Oscarson, S. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 889.
(231) Crich, D.; Li, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7794.
(232) Sun, B.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6035.

(233) Harris, B. N.; Patel, P. P.; Gobble, C. P.; Stark, M. J.; De Meo, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4023.
(234) De Meo, C.; Parker, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 303.
(235) Birberg, W.; Lönn, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7453.
(236) Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1702.
(237) Martin, T. J.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123.
(238) Kondo, H.; Ichikawa, Y.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748.
(239) (a) Gege, C.; Vogel, J.; Bendas, G.; Rothe, U.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 111 ; (b) Gege, C.; Geyer, A.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2454.
(240) Hanashima, S.; Castagner, B.; Esposito, D.; Nokami, T.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1777.
(241) Hsu, C.-H.; Chu, K.-C.; Lin, Y.-S.; Han, J.-L.; Peng, Y.-S.; Ren, C.-T.; Wu, C.-Y.; Wong, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1754.
(242) Chu, K.-C.; Ren, C.-T.; Lu, C.-P.; Hsu, C.-H.; Sun, T.-H.; Han, J.-L.; Pal, B.; Chao, T.-A.; Lin, Y.-F.; Wu, S.-H.; Wong, C.-H.; Wu, C.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9391.
(243) (a) Demchenko, A. V.; Boons, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3065 ; (b) Demchenko, A. V.; Boons, G.-J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1278.
(244) De Meo, C.; Demchenko, A. V.; Boons, G. J. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 131.
(245) Ando, H.; Koike, Y.; Ishida, H.; Kiso, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6883.
(246) Fuse, T.; Ando, H.; Imamura, A.; Sawada, N.; Ishida, H.; Kiso, M.; Ando, T.; Li, S.-C.; Li, Y.-T. *Glycoconjugate J.* **2006**, *23*, 329.
(247) Schneider, R.; Freyhardt, C. C.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1655.
(248) Yu, C.-S.; Niikura, K.; Lin, C.-C.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2900.
(249) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P.; Chen, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929.
(250) De Meo, C.; Demchenko, A. V.; Boons, G. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5490.
(251) Byramova, N. E.; Tuzikov, A. B.; Bovin, N. V. *Carbohydr. Res.* **1992**, *237*, 161.
(252) Ren, C.-T.; Chen, C.-S.; Wu, S.-H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1376.
(253) Farris, M. D.; De Meo, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1225.
(254) Tanaka, H.; Nishiura, Y.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7124.
(255) (a) Crich, D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9193 ; (b) Gong, J.; Liu, H.; Nicholls, J. M.; Li, X. *Carbohydr. Res.* **2012**, *361*, 91.
(256) Schreiner, E.; Zbiral, E.; Kleineidam, R. G.; Schauer, R. *Carbohydr. Res.* **1992**, *216*, 61.
(257) Gervay, J.; Flaherty, T. M.; Nguyen, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1493.
(258) Fujita, S.; Numata, M.; Sugimoto, M.; Tomita, K.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 347.
(259) Sugata, T.; Kan, Y.; Nagaregawa, Y.; Miyamoto, T.; Higuchi, R. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 917.
(260) Pougny, J.-R.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073.
(261) Schmidt, R. R.; Michel, J. *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 141.
(262) Ratcliffe, A. J.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 747.
(263) Lemieux, R. U.; Ratcliffe, R. M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244.
(264) Pavia, A. A.; Ung-Chhun, S. N.; Durand, J. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3158.
(265) Schmidt, R. R.; Behrendt, M.; Toepfer, A. *Synlett* **1990**, 694.
(266) Braccini, I.; Derouet, C.; Esnault, J.; de Penhoat, C. H. e.; Mallet, J. M.; Michon, V.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 23.
(267) Gordon, D. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3713.
(268) Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 123.
(269) Crich, D.; Navuluri, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3049.
(270) Kuribayashi, T.; Ohkawa, N.; Satoh, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4537.
(271) Kuribayashi, T.; Mizuno, Y.; Gohya, S.; Satoh, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 371.
(272) Paulsen, H.; Matschulat, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 487.
(273) Nagy, J. O.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3953.
(274) Wallimann, K.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1520.
(275) Wallimann, K.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1359.
(276) Vlahov, I. R.; Vlahova, P. I.; Linhardt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1480.

(277) (a) Bazin, H. L. N. G.; Du, Y.; Polat, T. l.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7254 ; (b) Kuberan, B.; Sikkander, S. A.; Tomiyama, H.; Linhardt, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2073 ; (c) Ress, D. K.; Baytas, S. N.; Wang, Q.; Munoz, E. M.; Tokuzoki, K.; Tomiyama, H.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8197 ; (d) Du, Y.; Linhardt, R. J. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 161.
(278) Wang, Q.; Dordick, J. S.; Linhardt, R. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1187.
(279) Abdallah, Z.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5209.
(280) Malapelle, A.; Abdallah, Z.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Heterocycles* **2009**, *77*, 1417.
(281) Polat, T. l.; Du, Y.; Linhardt, R. J. *Synlett* **1998**, 1195.
(282) Baytas, S. N.; Wang, Q.; Karst, N. A.; Dordick, J. S.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6900.
(283) (a) Malapelle, A.; Abdallah, Z.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6016 ; (b) Malapelle, A.; Coslovi, A.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3145.
(284) Papin, C.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 53.
(285) Watanabe, T.; Hirai, G.; Kato, M.; Hashizume, D.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4167.
(286) Haverkamp, J.; Spoormaker, T.; Dorland, L.; Vliegenthart, J. F. G.; Schauer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4851.
(287) Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.
(288) Marra, A.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 35.
(289) Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015.
(290) Codée, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R. E. J. N.; Overkleeft, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1057.
(291) (a) Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331; (b) Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313.
(292) Marra, A.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 35.
(293) Liang, F.; Chen, L.; Xing, G. *Synlett* **2009**, 425.
(294) Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; McDevitt, R. E.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 270.
(295) Orlova, A. V.; Shpirt, A. M.; Kulikova, N. Y.; Kononov, L. O. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 721.
(296) Cao, S.; Meunier, S. J.; Andersson, F. O.; Letellier, M.; Roy, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2303.
(297) Farris, M. D.; De Meo, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1225.
(298) Yang, L.; Ye, X.-S. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1713.
(299) Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733.
(300) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *36*, 66.
(301) Zemplén, G.; Pacsu, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1613.
(302) (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207 ; (b) Hagen, G.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4954.
(303) Crich, D.; Sharma, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4731.
(304) Mayr, H.; Ofial, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1844.
(305) De Meo, C.; Farris, M.; Ginder, N.; Gulley, B.; Priyadarshani, U.; Woods, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3673.
(306) Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.
(307) (a) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217 ; (b) Crich, D.; Cai, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4926.
(308) Gouliaras, C.; Lee, D.; Chan, L.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13926.
(309) Huang, M.; Garrett, G. E.; Birlirakis, N.; Bohé, L.; Pratt, D. A.; Crich, D. *Nat Chem* **2012**, *4*, 663.
(310) Wurst, J. M.; Liu, G.; Tan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7916.
(311) Green, J. E.; Bender, D. M.; Jackson, S.; O'Donnell, M. J.; McCarthy, J. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807.
(312) (a) Krumper, J. R.; Salamant, W. A.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4907 ; (b) Krumper, J. R.; Salamant, W. A.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8039.
(313) Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500.

(314) (a) Huang, M.; Retailleau, P.; Bohé, L.; Crich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14746; (b) Moumé-Pymbock, M.; Crich, D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8905.
(315) Gennari, C. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, p 629.
(316) Plante, O. J.; Andrade, R. B.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 211.
(317) Danishefsky, S. J.; Allen, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 836.
(318) (a) Driguez, H. In *Top. Curr. Chem.*; Driguez, H., Thiem, J., Eds.; Springer Berlin / Heidelberg: 1997; Vol. 187, p 85; (b) Driguez, H. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 311.
(319) (a) Privalova, I. M.; Khorlin, A. Y. *Russ. Chem. Bull.* **1969**, *18*, 2614 ; (b) Suzuki, Y.; Sato, K.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Glycoconjugate J.* **1990**, *7*, 349.
(320) Wilson, J. C.; Kiefel, M. J.; Angus, D. I.; von Itzstein, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 443.
(321) (a) Geyer, A.; Hummel, G.; Eisele, T.; Reinhardt, S.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 981 ; (b) Aguilera, B.; Jiménez-Barbero, J.; Fernandez-Mayoralas, A. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 19.
(322) Rich, J. R.; Bundle, D. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 897.
(323) Rich, J. R.; Wakarchuk, W. W.; Bundle, D. R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 845.
(324) Kiefel, M. J.; Beisner, B.; Bennett, S.; Holmes, I. D.; von Itzstein, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1314.
(325) Abo, S.; Ciccotosto, S.; Alafaci, A.; von Itzstein, M. *Carbohydr. Res.* **1999**, *322*, 201.
(326) Lubineau, A.; Le Gallic, J. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 263.
(327) Sabesan, S.; Neira, S.; Davidson, F.; Duus, J. O.; Bock, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1616.
(328) Eisele, T.; Toepfer, A.; Kretzschmar, G.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1389.
(329) Eisele, T.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann./Recueil* **1996**, 865.
(330) Zanini, D.; Roy, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3486.
(331) Warner, T. G.; Lee, L. A. *Carbohydr. Res.* **1988**, *176*, 211.
(332) Sakamoto, J.-I.; Takita, C.; Koyama, T.; Hatano, K.; Terunuma, D.; Matsuoka, K. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2735.
(333) (a) Hasegawa, A.; Morita, M.; Ito, Y.; Ishida, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 369 ; (b) Hasegawa, A.; Terada, T.; Ogawa, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 319 ; (c) Hasegawa, A.; Nakamura, J.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 21.
(334) Ito, Y.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, *8*, 285.
(335) Bennett, S.; von Itzstein, M.; Kiefel, M. J. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 293.
(336) Turnbull, W. B.; Field, R. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1859.
(337) Liakatos, A.; Kiefel, M. J.; von Itzstein, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4365.
(338) Eisele, T.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann.* **1997**, 865.
(339) Lin, Y. A.; Chalker, J. M.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16805.
(340) Dang, N.; Munasinghe, V. R. N.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 257.
(341) Busse, H.; Hakoda, M.; Stanley, M.; Streicher, H. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 159.
(342) Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3119.
(343) Panchadhayee, R.; Misra, A. K. *Synlett* **2010**, *8*, 1193.
(344) Crich, D.; Li, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 801.
(345) Lee, I. C.; Zulueta, M. M. L.; Shie, C.-R.; Arco, S. D.; Hung, S.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7655.
(346) Gadakh, B. K.; Patil, P. R.; Malik, S.; Kartha, K. P. R. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2430.
(347) Li, Z.-J.; Li, H.; Cai, M.-S. *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 1.
(348) (a) Yu, R. K.; Ledeen, R. *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 1306 ; (b) Kuhn, R.; Lutz, P.; MacDonald, D. L. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 611.
(349) Kancharla, P. K.; Navuluri, C.; Crich, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11105.
(350) Beaver, M. G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1107.
(351) Noel, A.; Delpech, B.; Crich, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1342.
(352) Noel, A.; Delpech, B.; Crich, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4138.
(353) McGreer, D. E.; Morris, P.; Carmichael, G. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 726.
(354) Mori, K.; Puapoomchareon, P. *Leibigs Ann. Chem.* **1990**, 159.
(355) Koduri, N. D.; Scott, H.; Hileman, B.; Cox, J. D.; Coffin, M.; Glicksberg, L.; Hussaini, S. R. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 440.

(356) Bellucci, G.; Chiappe, C.; Marioni, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 515.
(357) Ferraboschi, P.; Brembilla, D.; Grisenti, P.; Santaniello, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5478.
(358) Niwa, H.; Ito, S.; Hasegawa, T.; Wakamatsu, K.; Mori, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1329.
(359) Bohn, M. L.; Colombo, M. I.; Pisano, P. L.; Stortz, C. A.; Rúveda, E. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2522.
(360) Yoza, K.; Amanokura, N.; Ono, Y.; Akao, T.; Shinmori, H.; Takeuchi, M.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2722.
(361) 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.

ANNEXE

Afin de compléter l'étude réalisée Partie I, Chapitre 3 concernant l'ouverture des β-(thio)lactones par l'isobutylamine et le *n*-butanethiol, nous avons tenté de déterminer, par l'étude cinétique, les constantes de vitesse et temps de demi-vie de ces réactions. Le Schéma 161 rappelle les produits obtenus.

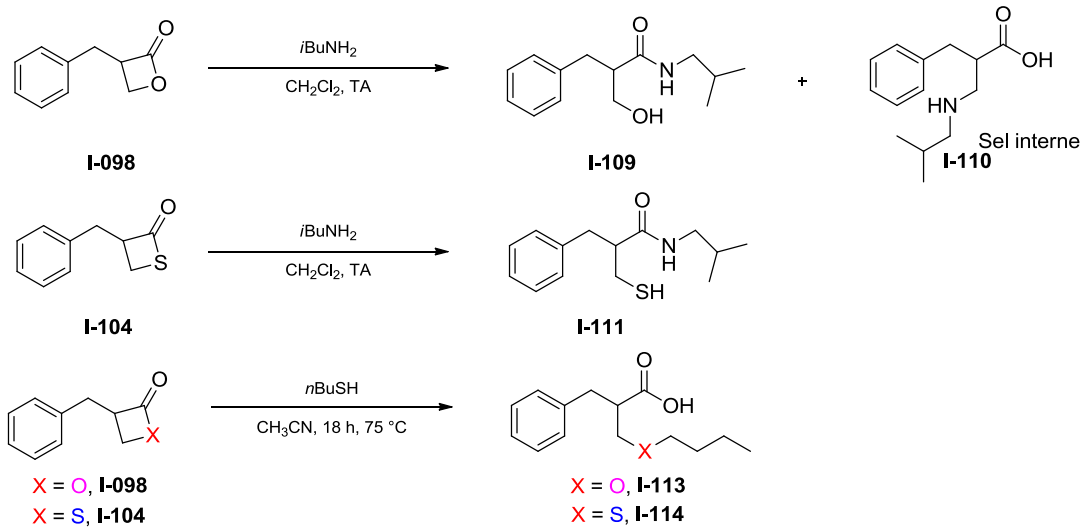


Schéma 161 : produits obtenus lors de l'ouverture de **I-098** et de **I-104** par *i*BuNH$_2$ et par *n*BuSH.

<u>Détermination de l'ordre partiel, de la constante de vitesse et du temps de demi-vie</u>

Pour cette étude, nous nous sommes intéressés à la réaction entre la β-lactone **I-098** ou la β-thiolactone **I-104** (notées R) et un nucléophile (Nu) (l'isobutylamine ou le butanethiol) utilisé en large excès. Il s'agit d'une réaction bimoléculaire où α et β correspondent aux ordres partiels respectivement pour la β-(thio)lactone et pour le nucléophile.

$$v = k[R]^{\alpha}[Nu]^{\beta}$$

On considère que le réactif en excès est de concentration constante (principe de dégénérescence de l'ordre) donc on calcule une constante de vitesse apparente.

$$v = k_{app}[R]^{\alpha} \; avec \; k_{app} = k[Nu]^{\beta} \; où \; [Nu] \approx constante$$

Dans le cas où la réaction serait de type S_N2 comme attendu (au moins pour l'attaque en C4), dans le cadre de la loi de Van't Hoff (cas de réactions élémentaires), chacun des ordres partiels serait égal à 1 et l'ordre global serait de 2. Dans le cadre de la dégénérescence de l'ordre, nous devrions obtenir une droite en traçant $\ln[R] = f(t)$. Or, dans les deux cas étudiés, c'est en traçant $\frac{1}{[R]} = f\,(t)$, que nous obtenons une droite (Figure 1 et Figure 2), la réaction est donc du second ordre par rapport à R. La constante de vitesse apparente (coefficient directeur de la droite) et le temps de demi-vie (à $t_{1/2}$, $[R] = \frac{[R]_0}{2}$) ont été déterminés.

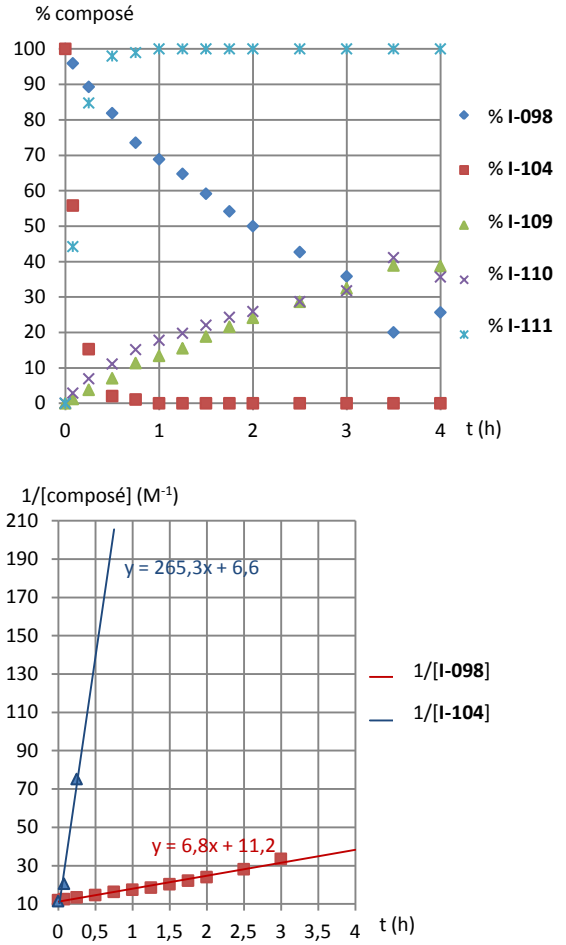
$$v = -\frac{d[R]}{dt} = k_{app}[R]^2$$

$$-\frac{d[R]}{[R]^2} = k_{app}dt$$

$$\frac{1}{[R]} = k_{app}t + \frac{1}{[R]_0}$$

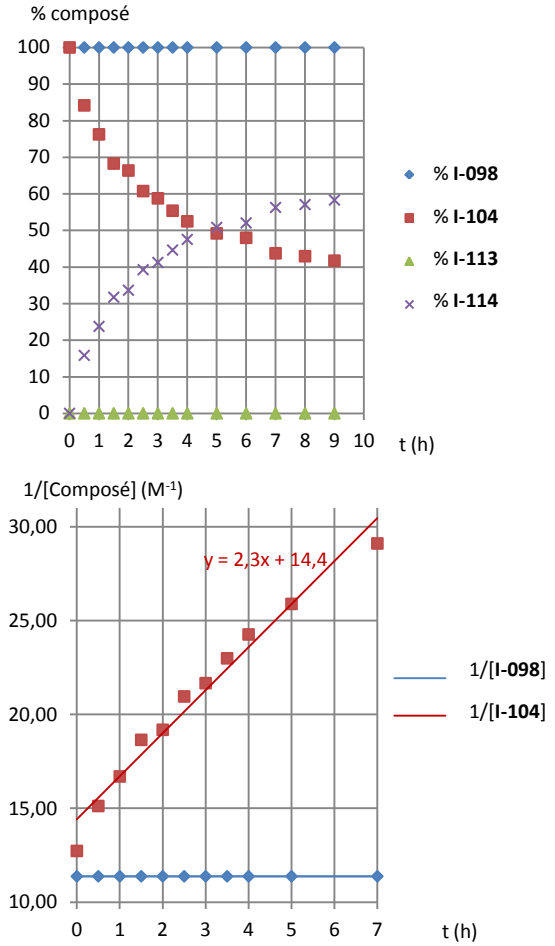
$$\frac{2}{[R]_0} = k_{app}t_{1/2} + \frac{1}{[R]_0}$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{[R]_0 k_{app}}$$



	k (mol^{-1}.L.h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)
I-104	265,3	0,04
I-098	6,8	1,78

Figure 1 : cinétique d'ouverture de β-(thio)lactones par l'isobutylamine.



	k (mol^{-1}.L.h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)
I-104	2,3	5,56
I-098	0	/

Figure 2 : cinétique d'ouverture de β-(thio)lactones par butanethiol.

Les calculs des constantes de vitesse confortent les résultats obtenus graphiquement Partie I, Chapitre 3, à savoir que la β-thiolactone **I-104** réagit plus rapidement vis-à-vis des deux nucléophiles (k = 265,3 mol^{-1}.L.h^{-1} avec l'isobutylamine et k = 2,3 mol^{-1}.L.h^{-1} avec le butanethiol) que la β-lactone **I-098**.

L'ordre partiel β (vis-à-vis du nucléophile) n'a pas été déterminé. Pour cela, il aurait fallu effectuer la réaction avec deux concentrations différentes de nucléophile (par exemple cinq et dix équivalents), à une même concentration de β-(thio)lactone et à une même température, et calculer le rapport des vitesses comme suit :

$\frac{v_1}{v_2} = \frac{k_1[R]^2[Nu]_1{}^{\beta}}{k_2[R]^2[Nu]_2{}^{\beta}}$; $k_1 = k_2$ (k est seulement dépendant de la température)

$$\frac{v_1}{v_2} = \frac{k_{app_1}}{k_{app_2}} = \frac{[Nu]_1{}^{\beta}}{[Nu]_2{}^{\beta}}$$

k_{app1} et k_{app2} sont déterminés comme indiqués précédemment et si nous travaillons avec cinq et dix équivalents de nucléophiles, avec un même volume, à $t = 0, [Nu]_2 = 2[Nu]_1$, β reste donc la seule inconnue. La détermination de β permettrait de savoir si la réaction admet un ordre global et de le déterminer.

$$\frac{k_{app_1}}{k_{app_2}} = \frac{1}{2^{\beta}}$$

$$\boxed{\beta = \frac{\ln(k_{app_2}) - \ln(k_{app_1})}{\ln 2}}$$

Ces résultats ne permettent pas de conclure quant au mécanisme d'ouverture des β-(thio)lactones par les nucléophiles étudiés mais laissent supposer un ordre partiel de 2 vis-à-vis de ces composés. Dans le cas où ces réactions ne suivraient pas la loi de Van't Hoff, l'ordre partiel ne correspondrait pas nécessairement aux coefficients stœchiométriques et par conséquent au nombre de molécules mises en jeu dans le mécanisme.

Résumé

Les β-lactones étant présentes dans de nombreux composés naturels biologiquement actifs, cette famille de molécules a été intensivement étudiée aussi bien d'un point de vue structural que pour leur réactivité, contrairement aux β-thiolactones. Afin d'établir un parallèle entre ces deux familles, nous avons étudié leur stabilité thermique en comparant les vitesses d'extrusion de CO_2 et COS. Le suivi réactionnel a été réalisé par UV-spectrométrie de masse sur des β-lactones di-, tri- et tétrasubstituées et les β-thiolactones correspondantes, dans deux solvants (un polaire, l'autre apolaire). Utilisant la même stratégie, nous nous sommes intéressés à l'ouverture de ces hétérocycles par différents nucléophiles ainsi que la formation cinétique compétitive des β-(thio)lactones à partir d'un intermédiaire commun. Les similitudes entre les β-lactones et β-thiolactones soulignées par ces investigations, ont révélé la possible utilisation de ces dernières comme substitut des premières.

La deuxième partie de ce manuscrit concerne la synthèse de mimes des *O*-sialosides présents dans de nombreux processus biologiques mais sensibles à l'hydrolyse enzymatique. A partir de dérivés de l'acide *N*-acétylneuraminique, nous avons développé des méthodes de *C*- et *S*-glycosylations électrophiles α-sélectives, et efficaces malgré la présence d'un groupement électroattracteur en C2 et du méthylène en C3 favorisant la formation du glycal. Ces techniques de synthèse, conduisant à des rendements et sélectivités excellents, pourront trouver des applications pour la synthèse de glycomimétiques.

Mots-clés : β-lactones, β-thiolactones, extrusion thermique, ouverture par des nucléophiles, formation cinétique compétitive, *C*-sialosides, *S*-sialosides, sélectivité α, ion oxocarbénium, 5-*N*,4-*O*-oxazolidinone, glycal.

Abstract

β-Lactones are present in many biologically active natural products; consequently, much attention has been focused on these compounds concerning structural properties as well as reactivity, unlike β-thiolactones. In order to compare these two compounds families, we have studied their thermal stability investigating the rate of CO_2 and COS extrusion. Reactions were monitored by UV-mass spectrometry starting from di-, tri- and tetrasubstituted β-lactones and the corresponding β-thiolactones, in two different solvents (one polar, the other apolar). Using the same strategy, we worked on heterocycles opening by various nucleophiles. We have also studied the competitive kinetic formation of β-(thio)lactones from a common intermediate. These investigations permitted to show the similarities between these two families and revealled the possible use of β-thiolactones as β-lactone surrogates.

O-Sialosides are present in many biological processes but are sensitive to enzymatic hydrolysis. We have worked on *N*-acetylneuraminic acid derivatives to develop a new method leading to α-selective *C*- and *S*-glycosylations, which is efficient in spite of the presence of a withdrawing group at C2 and methylene at C3 which increase glycal formation. This method leads to excellent yield and selectivity and could find applications on glycomimetic synthesis.

Key-words: β-lactones, β-thiolactones, thermal extrusion, opening by nucleophiles, competitive kinetic formation, *C*-sialosides, *S*-sialosides, α-selectivity, oxocarbenium ion, 5-*N*,4-*O*-oxazolidinone, glycal.