



HAL
open science

Développement de nouvelles réactions radicalaires sans étain en glycochimie : élaboration de spirocétals et débenzylations régiosélectives

Angie Attouche

► **To cite this version:**

Angie Attouche. Développement de nouvelles réactions radicalaires sans étain en glycochimie : élaboration de spirocétals et débenzylations régiosélectives. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112013 . tel-00923135

HAL Id: tel-00923135

<https://theses.hal.science/tel-00923135>

Submitted on 2 Jan 2014

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

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

Orsay

N° D'ordre

UNIVERSITE PARIS SUD 11
FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY

THESE DE DOCTORAT

Spécialité : chimie organique

Présentée pour obtenir le

GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITE PARIS SUD 11

Par

Angie ATTOUCHE

**DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES REACTIONS RADICALAIRES SANS
ETAIN EN GLYCOCHIMIE : ELABORATION DE SPIROCETALS ET
DEBENZYLATIONS REGIOSELECTIVES**

Thèse soutenue le 11 février 2011 devant la commission d'examen suivante :

Pr. Yves LE MERRER
Pr. Louis FENSTERBANK
Dr. Jean-Pierre PRALY
Pr. Jean-Marie BEAU
Dr. Dominique URBAN

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à m'excuser auprès des nombreuses personnes que j'ai oubliées de remercier durant le traditionnel discours le jour de ma soutenance (trop d'émotion) et j'espère bien me rattraper dans ces quelques lignes...

Je remercie tout naturellement mon directeur de thèse, le Professeur Jean-Marie Beau, qui m'a chaleureusement accueilli au sein de son laboratoire dès mon M2, et dans lequel je suis resté pour ce périple de trois ans. Ce grand chef, surnommé parfois Abraracourcix, est non seulement un chimiste remarquable mais également une personne d'une grande simplicité dotée de qualités humaines exceptionnelles. Je lui transmets donc ma plus profonde gratitude pour toutes les discussions du lundi et jeudi soir (en général vers 20h, difficile de discuter chimie en dehors...), pour m'avoir fait confiance durant toutes ces années, pour m'avoir laissé libre dans le choix et l'orientation de mes manips, pour m'avoir encouragé à développer le projet sur la débenzylation, pour tous ces nombreux conseils et pour m'avoir offert un congrès de luxe en troisième année (le FACS pour ne pas le citer). Fort de cette lancée, je remercie affectueusement Madame Rosemary Beau (Rosie pour les intimes) pour nos innombrables conversations (en général le mercredi soir 19h lorsqu'elle attendait que Jean-Marie termine de travailler, ce qu'il fait rarement où alors sous la pression de sa femme) durant lesquelles nos amis les chats tenaient une place privilégiée, pour m'avoir reboosté à maintes reprises lorsque la chimie ne marchait pas, pour tous ses conseils de fin de thèse sur mon orientation et pour son invitation à la ferme des Foucault (un peu de pub gratos...).

J'adresse toute ma reconnaissance à l'ensemble des membres du jury. Le Professeur Yves Le Merrer, de l'université Paris Descartes, pour avoir présidé ce jury de thèse. Messieurs Louis Fensterbank, Professeur à l'université Pierre et Marie Curie à Paris, et Jean-Pierre Praly, Directeur de Recherches au CNRS à l'université Claude-Bernard Lyon, pour avoir accepté d'en être les rapporteurs. Je les remercie pour avoir accepté de juger mon travail, pour les discussions enrichissantes qui ont été abordées et pour leurs propositions, axées sur l'amélioration de ce manuscrit.

Avant de remercier chaque personne individuellement, j'aimerais remercier l'ensemble du LSB, que se soient les permanents, les post-docs, les thésards ou les stagiaires, pour la bonne ambiance générale (de travail bien évidemment), les nombreux éclats de rire, les débats existentiels (Federer va-t-il gagner Rolland Garos ? Marseille a-t-elle un vrai club de foot ? ma plaque prépa sera-t-elle finie avant manger ? après manger ? Yann va-t-il encore grandir ?...) sans oublier toutes les soirées à thèmes passées en dehors du labo (mais ça c'est confidentiel, hein Gégé !!!).

Un grand merci à tous les permanents du labo. Je commence par celle qui m'a suivie durant toutes ces années, Mademoiselle Dominique Urban reconnue comme la curieuse bavarde souriante du labo (voire de l'ICMMO). Merci pour ta confiance, pour m'avoir soutenu dans ces projets de chimie radicalaire sur lesquels je me serais cassé les dents pendant plus de deux ans, pour tous les services que tu m'as rendus que se soit pour l'impression et

l'envoi du manuscrit aux membres du jury, pour la préparation de mes auditions de PRAG, ou encore pour m'avoir proposé un hébergement lors des multiples grèves de mes chers amis de la RATP lorsque j'habitais sur Paris. Encore toutes mes félicitations pour la petite Chloé arrivée au cours de ces trois ans et je n'oublie pas le petit dévoreur d'éclairs au café, Clément, le premier mini-Urban, arrivé au cours de la thèse d'Antoine et Gégé, mes deux prédécesseurs.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Gilles Doisneau, mon très cher tuteur de monitorat. Merci beaucoup pour ton humour dévastateur dès le matin durant la traditionnelle pause café, pour tous tes conseils et tes analyses fines sur tous les sujets qui ont pu être abordés (l'enseignement, la chimie, le sport, l'après thèse, sans oublier l'un de tes sujets préférés : le sexe fort...). Je te serais toujours reconnaissant pour toute l'aide que tu m'as apportée, c'est un peu grâce à toi que j'ai pu être titularisé et à tes lettres de recommandation que j'ai pu avoir un poste de PRAG que je convoitais tant. Petit souvenir, je n'oublierais jamais cette soirée d'après thèse qui c'est terminée dans un certain pub de Gif (on avait le droit, le lendemain c'était samedi, ou pas...). Gros bisous à Sylvie au passage.

Un très grand merci au petit dernier, le grand Pinou surnommé Yann Bourdreux (c'est ptête l'inverse, je sais plus trop..), arrivé en tant qu'ATER lors de ma 1^{ère} année de thèse, il a vite rétrogradé (en quelque sorte) dans la hiérarchie en devenant l'année suivante stagiaire mais a su réagir avec merveille en finissant maître de conférence. Ce passionné de BD et de sport, également bavard à ces heures perdues, possède comme les autres permanents, un humour assez fin et bien particulier assurant sans conteste de bonnes heures de rigolade tout au long de la journée. Un grand bravo pour ton parcours et pour le travail acharné que tu mènes au labo, je te souhaite une excellente carrière dans ce monde difficile qu'est la recherche. Un gros bisou au reste de ta petite famille, Caroline qui a bien voulu de moi pour quelques TP et Amaury, qui je suis sûr, « dépassera » sans difficulté son papa. Derniers mots, arrête de supporter cette équipe de branques et aller Federer !!!

Je transmets toute ma reconnaissance à un brillant chimiste pourvu d'une extrême gentillesse et d'une mémoire hallucinante ainsi que d'un humour permanent parfois difficile à cerner, Boris Vauzeilles, notre permanent à seulement 20%. Merci pour toutes les discussions de chimie radicalaire qui m'ont tant aidées, pour ton exemplaire de thèse qui m'a permis d'avancer plus rapidement dans cette recherche bibliographique si peu fournie concernant la conformation et la configuration des radicaux anomères de *O*-glycosides, pour tous tes encouragements et pour tous les bons moments passés durant la fête de la science.

Je remercie très chaleureusement mes deux compagnons de paillasse avec qui j'ai tant partagé durant ces trois années que ce soit à l'intérieur ou à l'extérieur du labo.

Tout d'abord, Gégé, ma super voisine bordelaise fan de terminator et de musique country. Je n'oublierais jamais ton bronzage humoristique et tes cheveux chatoyants multicolores (on a eu droit à plusieurs couleurs même si le « à peu près » blond a été le plus fréquent). Merci beaucoup pour toutes ces années, pour tous les fous rires qu'ont a eu (T1, T2,..), pour tous tes coups de speed « ma plaque, ma plaque, j'ai oublié de l'enlever de la cuve, ah ben non, je l'ai pas mise à migrer », ton expression culte « hein !? » qui m'a tant fait

rire et pour toutes les super soirées confidentielles passées en dehors du labo. Je n'oublie pas de remercier ton cher mari, Julien, avec qui on a bien rigolé et qui nous a merveilleusement accueilli durant ce super week-end passé sur Arcachon (vivement un deuxième). J'aimerais également remercier maman San Jose, pour tous les délicieux canelés qu'elle nous a faits et bien entendu pour sa sublime recette !!!

Un très grand merci et un très grand bravo à mon bas-normand préféré, Florian, devenu depuis peu maître de conférence. Passionné comme tu es par la recherche et bosseur comme tu es, je suis sûr que tu vas tout déchirer dans ton nouveau poste. Merci pour toutes ces années, pour tous tes conseils pertinents à la fois sur ma chimie et sur mon manuscrit, pour toutes les idées originales que tu m'as apportées, pour la correction de mes résumés et de mes posters en anglais ainsi que pour toutes les publis que tu m'as données. J'ai vraiment été très honoré de travailler à tes côtés. Mise à part le boulot, je n'oublierais pas toutes les soirées qu'ont été faites (et je sais déjà qu'il y en aura pleins d'autres) passées en général autour de quelques bonnes bières belges.

Je remercie également tous les autres thésards, post-docs et stagiaire du labo avec qui j'ai passé et je passe encore d'excellents moments. Merci et respect total à la plus grande professionnelle du LSB, Caroline, qui n'en est pas moins fêtarde pour autant, je me rappelle, entre autres, ce « dur » week-end passé à Bruxelles, ces nombreuses soirées jeux à la maison et ces pots de thèse qui n'en finissent pas. Merci pour ta gentillesse, pour tous les services que tu m'as rendus et pour tous tes délicieux gâteaux de 4h. En séjour prolongé aux Etats-Unis, j'espère qu'on aura très vite l'occasion de se revoir.

Merci également à l'impressionnante Claire qui, malgré un emploi du temps de ministre, a réussi un travail remarquable durant sa thèse tout en s'entraînant quotidiennement dans son sport de prédilection, la natation : debout à 5h du mat, piscine de 6h à 8h pour nager une petite quinzaine de km, labo vers 8h30, retour à la piscine à 18h pour renager 15km (mais cette fois-ci les pieds et les mains noués), coucher minuit et rebelotte chaque jour. Je n'arrive vraiment pas à comprendre comment tu as fait, surtout que tu trouvais encore du temps le week-end pour préparer de bons petits plats, chapeau bas... J'espère que tu auras du temps entre deux voyages et deux compétitions pour de nouvelles soirées entre LSB. Je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite.

Je n'oublie pas de remercier l'émotive et la très souriante Aurélie L. Merci pour tes encouragements et ton accompagnement durant ma fin de thèse, pour toutes ces soirées et pour tous ces fous rires (je n'aurais jamais osé aller acheter une écharpe de Bordeaux dans une boutique du PSG, ni même dire en séminaire que la tuberculose tue 3 millions de morts chaque année...). Tu es la prochaine à soutenir alors je te souhaite bonne chance même si je sais que ce n'est pas nécessaire étant donné que tu as pris ton sujet d'une main de maître et que tu le maîtrises parfaitement, j'ai déjà hâte d'y être... j'espère que tu trouveras rapidement ta voie, mais quelle qu'elle soit, je suis persuadé que tu feras une belle carrière.

Je remercie également Antoine, sans omettre sa moitié nommée Lucie. Merci pour tous tes conseils d'une grande sagesse et pour tous les bons moments qu'ont été passés au laboratoire durant mon M2. J'espère avoir été digne d'être ton successeur et sache que j'ai

pris ma tache d'organisateur de séminaires très au sérieux. Tu feras un très gros bisou à Lucie, même deux, il y en a un de la part de Nath (oh et puis t'as qu'à lui en faire un troisième...). Bon courage à vous deux pour la suite.

Je terminerai par remercier les deux derniers arrivés, la boule d'énergie vietnamienne Tien qui, je l'espère réalisera son beau projet, ainsi que la petite dernière Justine, qui possède de belles qualités utiles à tous thésards : un énorme moral, une grosse envie de rigoler et une motivation sans faille, courage, toi aussi je suis sûr que tu vas tout déchirer...

J'aimerais également remercier les trois autres post-docs que j'ai eu la chance et le plaisir de rencontrer. Le très grand, non seulement pour sa taille mais également pour ses qualités humaines et scientifiques, Mickaël. Merci pour tes conseils, ton soutien, pour ce petit week-end belge entre LSB et pour tous les logiciels que tu m'as donnés. Avec le magnifique logo que tu as fais, le LSB gardera toujours une trace de ton passage. A très bientôt sur Paris pour aller boire un verre (de lait évidemment). Un grand merci à Aurélien, mon dernier voisin de paillasse et de bureau, avec qui j'ai passé mes derniers mois de thèse dans la joie et la bonne humeur. Tout comme Florian je te félicite pour ton poste de Maître de conférence et j'espère que tu pourras montrer toute l'étendue de ton savoir dans ton nouveau laboratoire. Je te remercie pour ta disponibilité, tes conseils de fin de thèse, tes corrections sur mon anglais pitoyable (gros bisou à Julie au passage). A très bientôt j'espère. Je terminerai les post-docs en remerciant la très joyeuse et gentille Sophie, partie maintenant dans l'industrie. J'ai été très content de te retrouver au FACS en fin de thèse où nous avons bien rigolé (et bien manger...).

Je remercie également tous les stagiaires du LSB. Je commence bien entendu par mes deux loyaux serviteurs qui en ont bien bavés sous mes ordres. Le pro du jeet kune do, Raphael, qui a, en quelque sorte suivi mes pas, en devenant enseignant (en classe préparatoire siouplait). Merci pour tout le travail que tu as accompli sur un sujet plutôt difficile avec des colonnes quasi impossible, pour tous les documents que tu as bien voulu prêter à Nath quand elle a passé son agrég et pour tes invitations diverses et variées autour d'une bonne bière. Je sais que tu souhaitais partir dans cette aventure qu'est la thèse et même si cela paraît difficile avec tes enseignements (oui, oui, un prof ça bosse !!!), brillant comme tu es, je suis sûr que tu serais capable de faire les deux en parallèle. Je remercie également Julien, pour son acharnement au travail, c'est assez rare de voir un stagiaire de M1 prendre son sujet avec autant de sérieux et avec le souci de toujours bien faire. Je te souhaite bon courage pour la recherche de thèse que tu entreprends et j'espère que tu garderas un bon souvenir de ton passage au LSB. N'oublie pas que j'ai une revanche à prendre à Smallworld... Je remercie également tous les autres stagiaires, la belle Ségolène qui en plus de sa bonne humeur constante nous avez comblé de cadeaux le jour de son départ. A très bientôt et bon courage pour ta dernière année de thèse, j'attends ton invitation avec impatience pour te voir briller le jour de ta soutenance. Un grand merci à Michal, le gentil petit grec qui a beaucoup galéré et à qui je souhaite pleins de bonnes choses, merci à Juan, l'espagnol fêtard du labo, et au petit Nabil, le chimiste devenu commercial.

Mes remerciements s'adressent également à tous les autres membres des labos voisins. Pour commencer, la deuxième équipe Beau, située à Gif, avec Stéphanie, François-Didier

(humour dévastateur lui aussi), Aurélie, Victor et Arnaud. Mention spéciale à l'un des plus grands bosseurs que j'ai rencontré, Jean-François, à qui je souhaite de briller dans sa future carrière de chimiste (nul doute qu'il y arrive en continuant sur cette lancée). Les LSOM avec Sandrine, Sylvie, Nicolas, Valérie, Luis (qui m'avait accueilli en stage de DUT), Xavier, Amandine et Nisrine. Spéciale dédicace à Matthieu (surnommé « Mathieu », ou « sans mollet », ou encore « le papy ») ainsi qu'à ses deux douces chattes : Aubade la tigresse et l'énergique et émotive Audrey. A très bientôt pour de nouvelles aventures au pays des chats autour d'une traditionnelle soirée bières-pizzas-jeux-foot-blagues pourries. Les COM (mais pas tous) avec Yasmine, Yaël, Pauline, Jean et Marc. Je n'oublie pas de remercier la très joyeuse Aurélie B qui fut un temps une LSB. Merci de penser à ramener ton traditionnel Malibu-coca durant les soirées, pour tous les moments passés dans et en dehors du labo, les délires jeux (incontournable avec la plupart des étudiants du LSB) et pour tes essais culinaires réussis durant les vacances. Les LCBB avec Laurent (bon courage pour ton prochain marathon et merci beaucoup pour tout ce que tu as fait pour mes enseignements), Florence, Hélène, Clotilde, Stéphanie, Ludi et Johanna. Les LCI avec Katell (vive la fête de la science), Antoine et Véronique. Les LCM avec Caroline, Sophie, Richard, Anaïs et Audrey sans oublier la petite mais très émotive Myriam. Les éternels débats sur les supporters du PSG, les journées shopping chaussures-sac à main avec Nath et les traditionnelles soirées bières-pizzas se poursuivront très prochainement. Les LCPSN avec Valérie, Guillaume, Annie, Didier, Fabien. Gros remerciements aux autres spécimen pour toutes leurs soirées à thèmes (pull, aquagym, broderie, béton...) avec Francelin (pour tous les bons moments passés depuis l'IUT et pour son concert privé des Gipsy King, « jobi joba » dans sa belle caravane au fond du jardin), Gilles (qui nous a fait découvrir de nombreux plaisirs guadeloupéens, et je ne parle pas que du rhum, bon courage pour la suite mec, tu le mérites) , Raphaël (le haut-normand mais qui est quand même pote avec Florian, la classe !!! Merci pour tes invitations à Thionville la magnifique et à Avignon), Nicoló (le petit italien fan du Milan AC et persuadé que la Sicile est un pays indépendant) et Pierre (bon courage pour cette dernière année...). Un énorme merci à tout le labo de RMN qui m'a accueilli à bras ouverts lors de mon stage de M1 et qui a toujours été disponible au cours de cette thèse pour m'aider dans mes analyses. Merci donc à Jacques et Denis pour leur encadrement durant mon stage de M1 et leurs conseils tout au long de cette thèse, Philippe Lesot (Zoute pour les intimes, à l'humour piquant bien à lui), Philippe Berdagué (avec qui j'ai bien rigolé en TP), Patrick (pour tous ses conseils et toutes les discussions que nous avons eues), Jean-Pierre Bayle (à l'humour très piquant, c'est décidément une marque de fabrique du labo), Jean-Pierre Baltaze (pour sa grande disponibilité, sa bonne humeur permanente, les longues discussions du vendredi soir et pour toute l'aide qu'il m'a apportée), Amandine (pour sa grande disponibilité, et oui elle aussi !!!), et bien entendu Laetitia et Stéphanie (pour leurs bonnes humeurs et leurs gentillesse permanentes). Je remercie tout particulièrement Abdel pour la confiance qu'il m'a témoignée lors de mes enseignements et pour les lettres de recommandation qui, j'en suis persuadé, ont permis de faire pencher la balance en ma faveur lors des recrutements de PRAG. Je n'oublierai pas de remercier tout le service de Masse avec notamment Delphine et Yannick (amateur de BD lui aussi), pour leur grande disponibilité, leur efficacité remarquable lorsque je ramenaient une petite vingtaine d'échantillons (à faire en urgence bien entendu), pour le suivi

en Masse qui m'a tant aidé lors de la recherche de ce cher mécanisme et pour tous les bons moments passés lors des soirées.

J'exprime toute ma gratitude à l'ensemble de ma famille, ma mère qui a eu beaucoup de mal à suivre mon parcours mais qui y est parvenue (trop d'études), à mon père, qui, à mon avis, n'aurait jamais imaginé qu'un de ces enfants puissent devenir docteur, à mon frère et à ma sœur, qui a été très brièvement l'une de mes étudiantes (deux TD je crois) lorsqu'elle a tenté le concours de médecine. Je remercie également tout le reste de la grande famille Attouche (beaucoup trop nombreux pour tous les citer). Je remercie également la famille Pierquet pour avoir, entre autres, mis au monde une petite blondinette très cher à mes yeux (enfin à mon œil pour être plus précis...).

Je remercie également mais trois fidèles compagnons remplis de tendresse, mon Guinness (considéré comme un chien aux yeux de Nath et non comme un chat, ce qui est, je dois l'avouer, un peu vrai), Chingatchouk (voyez avec Nath pour le choix du prénom) et la petite Chaussette à la splendide crinière (une vraie lionne !!!).

Je termine cette longue liste en remerciant naturellement ma ptite chérinounette adorée, Nath, qui est sans conteste ma plus belle rencontre de cette thèse. Merci infiniment pour ton soutien permanent si important, pour tes nombreux encouragements, pour toute la confiance que tu me témoignes et pour tout ce que tu fais quotidiennement (je ne parle pas de la bouffe, c'est moi qui suis derrière les fourneaux !!!). J'aimerais juste te dire à quel point tu comptes pour moi et te rappeler que je suis extrêmement fier de toi !!!

Bon ben c'est pas tout, la thèse c'était bien mais faudrait tout de même penser à passer aux choses sérieuses...

Sommaire

ABRÉVIATIONS	7
CHAPITRE I : LES COMPOSÉS SPIROCÉTALIQUES	9
I. Présentation des spirocétals	9
I.A. Définition	9
I.B. Aspect stéréochimique et conformationnel.....	10
I.B.1. Rappel sur l'effet anomère	10
I.B.2. Etude des spirocétals [6.5]	11
I.B.3. Etude des spirocétals [6.6]	12
II. Origine naturelle des spirocétals	14
II.A. Phéromones d'insectes	14
II.B. Végétaux	14
II.C. Micro-organismes	15
II.D. Origine Marine	17
III. Stratégie de synthèse des spirocétals [6.5] nonanomériques	19
III.A. Cyclisation en milieu acide	20
III.B. Cyclisation par insertion d'un carbène.....	23
III.C. Cyclisation par voie photochimique.....	23
III.D. Cyclisation par voie radicalaire.....	24
III.E. Cyclisation réductive.....	26
IV. Présentation du projet	27
CHAPITRE II : SÉLECTIVITÉ DES RÉACTIONS D'ADDITION ET D'ABSTRACTION D'HYDROGÈNE IMPLIQUANT DES RADICAUX ANOMÈRES	29
I. Les radicaux anomères de glycosyle	29
II. Les radicaux anomères acétaliques	33
III. Les radicaux anomères de O-glycosides	34
III.A. Stéréochimie des radicaux anomères de O-glycosides	34
III.B. Sélectivité des réactions impliquant les radicaux anomères de O-glycosides	35
III.B.1. Les réactions d'abstraction d'hydrogène.....	35
III.B.2. Les réactions d'additions.....	37
IV. Conclusion	39

CHAPITRE III : LES TRANSFERTS D'HYDROGÈNE INTRAMOLÉCULAIRES EN CHIMIE RADICALE..... 41

I. Principes généraux	41
II. Applications en synthèse	46
II.A. A partir de radicaux alkoxy	46
II.B. A partir de radicaux aryles	47
II.C. A partir de radicaux vinyliques	47
II.D. A partir de radicaux alkyles	48
III. Conclusion	49

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE DE SPIROCÉTALS [6.5] NONANOMÉRIQUES PAR VOIE RADICALE..... 51

I. Présentation de la cascade radicalaire	51
I.A. Approche envisagée	51
I.B. Etude bibliographique concernant la cascade radicalaire	52
I.B.1. Addition de dérivés stannylés	53
I.B.2. Addition de dérivés soufrés.....	53
I.B.3. Addition de dérivés phosphorés	56
I.C. Etude bibliographique concernant la formation d'un radical anomère acétalique <i>via</i> un radical vinylique par transfert d'hydrogène intramoléculaire	57
II. Mise au point de la méthodologie	58
II.A. Synthèse du substrat modèle	58
II.B. Etude de la cyclisation radicalaire.....	58
II.B.1. Utilisation de dérivés soufrés	58
II.B.2. Utilisation du tris-triméthylsilylsilane.....	62
II.B.3. Utilisation de dérivés phosphorés.....	63
II.B.3.a. Etude bibliographique	63
II.B.3.b. Utilisation du diméthylphosphite, essais préliminaires	66
II.B.3.c. Détermination de la stéréochimie du spirocétal 172	67
II.B.3.d. Optimisation des conditions expérimentales	69
II.B.3.d.i. Influence de l'initiateur.....	69
II.B.3.d.ii. Influence de la quantité des réactifs.....	70
II.B.3.d.iii. Influence du solvant.....	71
II.B.3.d.iv. Bilan sur les conditions opératoires utilisant le diméthylphosphite	72
II.B.3.e. Utilisation du diéthylphosphite	72
II.B.3.f. Utilisation du diéthylthiophosphite	73
II.B.3.g. Utilisation de l'oxyde de diphenylphosphine	74
II.B.3.g.i. Essai préliminaire	74
II.B.3.g.ii. Détermination des structures des spirocétals 180 , 181 et 182	74
• Etude du spirocétal 180	75
• Etude du spirocétal 181	76

• Etude du spirocétal 182	76
II.B.3.g.iii. Optimisation des conditions opératoires.....	77
II.B.3.g.iv. Initiation sous micro-ondes.....	78
II.B.3.g.v. Bilan sur les conditions opératoires utilisant l'oxyde de diphénylphosphine	79
III. Synthèses de dérivés homopropargyliques	79
III.A. Synthèse d'anomères β	79
III.A.1. En série glucose.....	79
III.A.1.a. Introduction de différents groupements protecteurs.....	79
III.A.1.b. Modification de la chaîne aglycone.....	81
III.A.1.b.i. Synthèse d'alcools homopropargyliques substitués.....	81
• En série racémique.....	81
• En série énantiomériquement pure.....	81
III.A.1.b.ii. Glycosylation avec des alcools homopropargyliques substitués.....	82
III.A.1.b.iii. Glycosylation impliquant l'acide 3-butynoïque.....	83
III.A.2. En série galactose.....	84
III.A.3. En série glucosamine.....	84
III.B. Synthèses d'anomères α	85
IV. Application de la cascade radicalaire	86
IV.A. Influence des groupements protecteurs en série glucose.	86
IV.A.1. Série Benzoyle.....	86
IV.A.1.a. Utilisation de l'oxyde de diphénylphosphine	86
IV.A.1.b. Utilisation du diméthylphosphite.	87
IV.A.2. Série Pivaloyle	88
IV.A.3. En série triméthylsilyle.....	89
IV.A.4. En série Benzyle.....	89
IV.A.5. Application de la cascade radicalaire sur le composé 192 présentant un groupement 4,6-O-benzylidène	90
IV.B. Influence de la stéréochimie de l'acétal de départ	91
IV.C. Influence de la substitution de la chaîne aglycone en série glucose peracétylé.....	92
IV.C.1. Réaction radicalaire sur le composé allénique 202	92
IV.C.2. Réaction radicalaire sur les composés 199 , 200 et 201	93
IV.D. Application de la réaction radicalaire en série galactose	94
IV.D.1. Utilisation de l'oxyde de diphénylphosphine.....	94
• Etude du spirocétal 244	95
• Etude du spirocétal 245	96
• Etude du spirocétal 246	97
• Bilan.....	97
IV.D.2. Utilisation du diméthylphosphite	98
IV.E. Application de la réaction radicalaire en série glucosamine.....	99
IV.E.1. Utilisation du diméthylphosphite	99
IV.E.2. Utilisation de l'oxyde de diphénylphosphine.....	100
V. Conclusion.....	103
VI. Perspectives.....	104

CHAPITRE V : DE LA SYNTHÈSE DE SPIROCÉTALS À UNE DÉBENZYLATION RÉGIOSÉLECTIVE PAR VOIE RADICALE..... 105

I. Présentation de la cascade radicalaire initiale..... 105

I.A. Approche envisagée 105

I.B. Etude bibliographique concernant les transferts d'hydrogène entre un radical situé sur un groupement présent en position 2 d'un sucre et le centre anomère..... 106

I.B.1. Activation de la position anomérique via un transfert 1,6 d'hydrogène..... 107

I.B.2. Activation de la position anomérique via un transfert 1,5 d'hydrogène..... 107

I.B.3. Bilan et comparaison avec notre approche..... 109

I.C. Etude bibliographique concernant les réactions radicalaires impliquant le transfert d'un groupement xanthate 109

I.D. Etude bibliographique concernant les réactions radicalaires impliquant un transfert d'hydrogène via un radical méthyle en α d'un atome de silicium. 111

II. Essais préliminaires..... 111

II.A. Synthèse du précurseur glucosidique..... 111

II.B. Réaction radicalaire à partir du glycoside **298**..... 112

III. Débenzylation régiosélective par voie radicalaire 113

III.A. Etude Bibliographique 114

III.B. Synthèse du substrat modèle 117

III.C. Optimisation des conditions opératoires 117

III.C.1. Influence de la concentration et des traitements 117

III.C.2. Influence de l'initiateur 118

III.C.3. Influence de la quantité d'initiateur..... 119

III.D. Etude mécanistique 119

III.E. Etude de la stabilité de l'acétal mixte **323** 121

III.F. Synthèses des précurseurs xanthates..... 122

III.G. Application de la réaction de débenzylation régiosélective..... 124

III.G.1. Débenzylation de monosaccharides 124

III.G.1.a. Débenzylation de la position 3 via la position 2..... 124

III.G.1.b. Débenzylation de la position 3 via la position 4..... 125

III.G.1.c. Débenzylation de la position 4 via la position 6..... 126

III.G.1.d. Débenzylation de la position 2 via la position 1..... 126

III.G.2. Débenzylation de disaccharides 127

III.G.2.a. En série maltose 127

III.G.2.b. En série tréhalose 127

III.H. Débenzylation et acétylation régiosélective successives 129

IV. Conclusion..... 131

V. Perspectives..... 131

CONCLUSION GÉNÉRALE 133

<i>EXPERIMENTAL SECTION</i>	135
I. General informations	135
II. Experimental section to chapter 4	137
II.A. Synthesis of homopropargyl alcohol.....	137
II.B. Synthesis of homopropargyl precursors.....	141
II.C. Synthesis of nonanomeric [6.5] spiroketals	161
III. Experimental section to chapter 5	204
III.A. Synthesis of α hydroxy benzyl precursors	204
III.B. Synthesis of silyl xanthate precursors	207
III.C. Synthesis of regioselective debenzylated glycosides.....	223
 <i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	 241
 <i>RÉSUMÉ / ABSTRACT</i>	 247

Abréviations

Ac : Acétyle	NOE : Nuclear Overhauser Effect
ACCN : Azo- <i>bis</i> -cyclohexanecarbonitrile	NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
AIBN : Azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile	Ph : Phényle
BDE : Bond Dissociation Energy	Phth : Phthalimido
Bn : Benzyle	Piv : Pivaloyle
Bu : Butyle	ppm : partie par million
Bz : Benzoyle	PPTS : Pyridinium <i>para</i> -toluènesulfonate
CSA : Acide camphrosulfonique	Pr : Propyle
DBB : Di- <i>tert</i> -butylbiphényle	PTX : Pectenotoxine
DBP : Peroxyde de benzoyle	P : groupement protecteur
DCE : Dichloroéthane	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
DIB : Diacétoxyiodobenzène	SOMO : Singly Occupied Molecular Orbital
DIBAL-H : Hydrure de di- <i>iso</i> -butylaluminium	T.A. : température ambiante
DLP : Peroxide de dilauroyle	TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium
DMAP : 4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine	TBDPS : <i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
DMDO : Diméthylidioxirane	TBS : <i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
DMF : Diméthylformamide	TES : Triéthylsilyle
DMSO : Diméthylsulfoxyde	Tf : Trifluorométhanesulfonyle
DTBP : Peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle	THF : Tétrahydrofurane
EDA : Ethylènediamine	THP : Tétrahydropyrane
EPHP : Hypophosphite d'éthylpipéridinium	TIBAL : Tri- <i>iso</i> -butylaluminium
éq : équivalent	TIPS : Tri- <i>iso</i> -propylsilyle
Et : Ethyle	TM : tamis moléculaire
HMPA : Héxaméthylphosphoramide	TMS : Triméthylsilyle
HOESY : Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy	Tol : Tolyle
Hz : Hertz	Tr : Triphénylméthyle
J : constante de couplage	Ts : <i>Para</i> -toluènesulfonyle
Me : Méthyle	TTBP : 2,4,6-tri- <i>tert</i> -butylpyrimidine
NIS : <i>N</i> -iodosuccinimide	V-501 : Acide 4,4-azo- <i>bis</i> -(4-cyanopentanoïque)

CHAPITRE I :

Les composés spirocétaliques

CHAPITRE I : Les composés spirocétaliques

Les composés présentant un motif spirocétalique sont abondamment répandus dans la nature et possèdent souvent une activité biologique intéressante. La diversité moléculaire rencontrée pour ces composés est impressionnante dans la mesure où leurs structures peuvent être simples ou très complexes. Cette richesse a naturellement conduit plusieurs groupes à s'intéresser à la synthèse de ce squelette.^{1,2,3,4}

Nous commencerons ce chapitre par une brève description des spirocétals en insistant notamment sur l'aspect stéréochimique. Illustrées par des exemples, nous présenterons ensuite les différentes familles de structures naturelles qui incorporent un tel motif. Enfin, nous terminerons par l'aspect synthétique où les différentes voies, générales et originales, seront abordées.

I. Présentation des spirocétals

I.A. Définition

Les spirocétals sont des acétals bicycliques dans lesquels chaque cycle contient l'un des deux oxygènes. Ces deux hétéroatomes sont eux-mêmes reliés à un centre commun, un carbone spiranique. Les cycles peuvent être de taille différente ou non et sont composés, de manière générale, de 5 ou 6 chaînons (Schéma 1). Des spirocétals contenant des cycles de tailles supérieures sont connus mais très peu répandus. Enfin, même si des systèmes tricycliques existent, nous ne les évoquerons que rarement dans ce manuscrit.

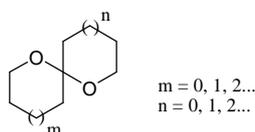


Schéma 1

Concernant la nomenclature de ce motif, les règles IUPAC seront remplacées par une nomenclature plus usuelle, adoptée par la plupart des chimistes. En effet, le système spirocyclique peut être classé et nommé selon la taille de chaque cycle constituant le spirocétal. Ainsi, les 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, 1,6-dioxaspiro[4.5]décane et 1,6-dioxaspiro[4.4]nonane seront respectivement appelés spirocétal [6.6], spirocétal [6.5] et spirocétal [5.5] (Schéma 2).

¹ T. L. B. Boivin, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3309.

² F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1617.

³ M. T. Fletcher, W. Kitching, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 789.

⁴ B. R. Raju, A. K. Saikia, *Molecules*, **2008**, 13, 1942.

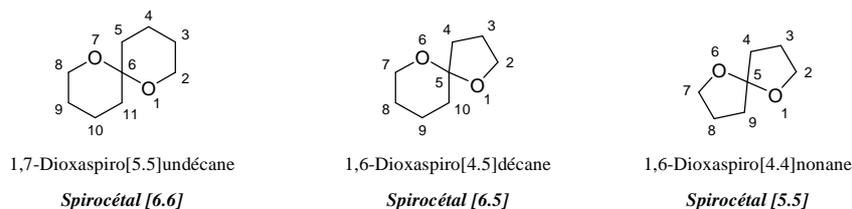


Schéma 2

Nous nous intéresserons principalement aux spirocétals [6.6] et [6.5] dans la suite de ce manuscrit.

I.B. Aspect stéréochimique et conformationnel

I.B.1. Rappel sur l'effet anomère

Malgré les interactions stériques défavorables, la conformation adoptée par un cycle tétrahydropyrane, dans lequel un substituant électro-négatif X est porté par le carbone en α de l'oxygène, sera celle où ce substituant est en position axiale (Schéma 3).

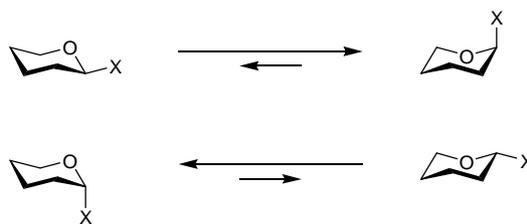


Schéma 3

Cette stabilisation, due à l'effet anomère,⁵ résulte d'une interaction stabilisante entre l'un des deux doublets libres de l'oxygène et l'orbitale antiliante σ^* de la liaison C-X. Le recouvrement est ainsi maximal lorsque le substituant X est en position axiale puisque l'un des deux doublets libre de l'oxygène est antipériplanaire à la liaison C-X (Schéma 4).

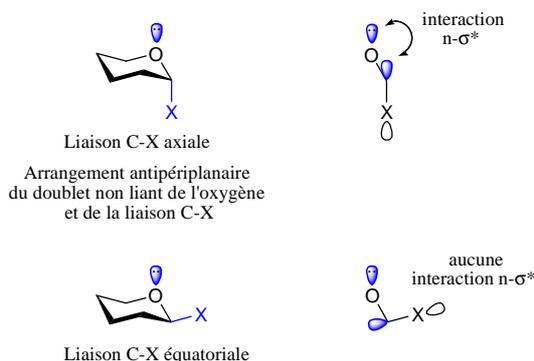


Schéma 4

⁵ Pour une revue, voir : E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5019.

Même si la contribution à l'énergie totale, apportée par la stabilisation de l'effet anomère est de l'ordre de 1.4 à 2.4 Kcal.mol⁻¹,⁶ des interactions stériques, des liaisons hydrogènes intramoléculaires et autres chélation influent sur la conformation et la configuration adoptées par les spirocétals.^{7,8}

I.B.2. Etude des spirocétals [6.5]

Dans le cas des spirocétals [6.5], deux configurations existent pour le centre spiranique. Dans la première, l'oxygène du cycle à cinq chaînons se place en position axiale et le composé bénéficie d'une stabilisation par effet anomère. Dans la deuxième, nommée configuration nonanomérique, aucune stabilisation particulière n'est présente (Schéma 5).

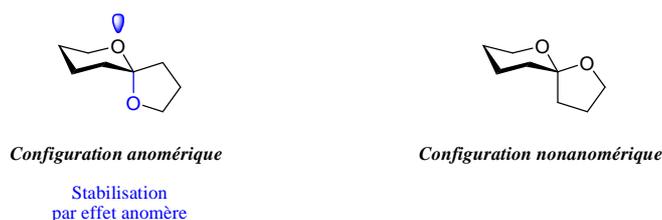


Schéma 5

Si nous analysons plus précisément le spirocétal [6.5] nonanomérique, il apparaît alors un équilibre conformationnel dans lequel le cycle tétrahydropyrane est inversé. Il s'ensuit alors la présence d'une stabilisation par effet anomère impliquant une nouvelle conformation privilégiée (Schéma 6).

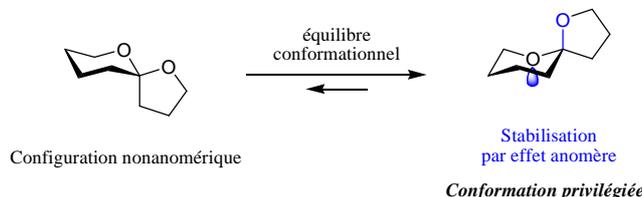


Schéma 6

Pour la synthèse d'un tel motif, il semble évident que cet équilibre doit être considéré. Un moyen simple pour bloquer la conformation en faveur de la configuration nonanomérique consiste à introduire un substituant équatorial en position 5. L'interaction 1,3 diaxiale générée est alors suffisante pour empêcher cette inversion de conformation (Schéma 7). De manière générale, un tétrahydropyrane substitué en position 5 adoptera préférentiellement la conformation dans laquelle le substituant est en position équatoriale.

⁶ P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, G. Sauve, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **1981**, 59, 1105.

⁷ P. Deslongchamps, N. Pothier, *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 597.

⁸ J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 4406.

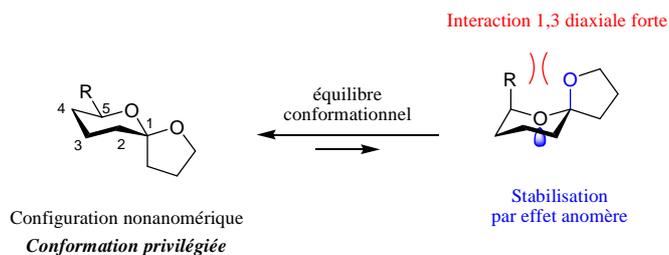


Schéma 7

En milieu acide, le spirocétal [6.5] nonanomérique s'isomérise en faveur du diastéréoisomère le plus stable, le spirocétal thermodynamique (Schéma 8).

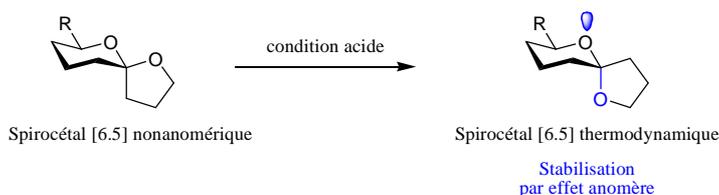


Schéma 8

I.B.3. Etude des spirocétals [6.6]

Dans le cas des spirocétals [6.6] disubstitués en α de chaque oxygène, quatre conformations sont observées (Schéma 9).

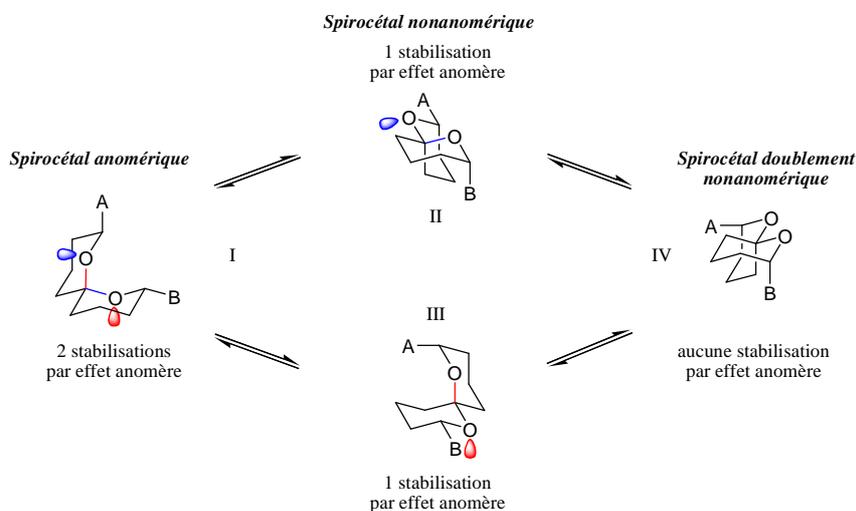


Schéma 9

La première conformation correspond à la configuration la plus stable. En effet, deux stabilisations par effet anomère sont présentes et l'encombrement stérique dû aux interactions 1,3 diaxiales est minimal puisque les deux substituants sont en position équatoriale. Pour les conformations II et III, seule une stabilisation par effet anomère et la présence d'un seul substituant en position équatoriale sont notées. Enfin, pour la dernière représentation, le système ne bénéficie d'aucune stabilité particulière.

Communément, la configuration et la conformation observées pour un spirocétal [6.6] seront celles dans lesquelles le nombre d'interactions stabilisantes par effet anomère est maximal et le nombre d'interactions stériques déstabilisantes est minimal. Un cas simple mais représentatif est la phéromone d'*Epeola crucifer* qui possède un groupement méthyle sur un centre de configuration S en α de l'oxygène de l'un des deux cycles. Une seule conformation, définissant ainsi la configuration du centre spirocétalique, permet à ce substituant de se positionner en équatorial et au système de bénéficier d'un double effet anomère (Schéma 10).

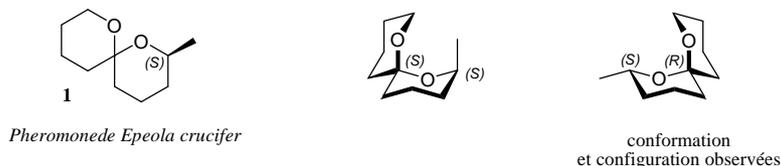


Schéma 10

Même si les motifs anomériques sont les plus courants dans les structures de produits naturels, il est important de noter que certains spirocétals [6.6] nonanomériques sont tout de même présents. Par contre, pour exister, le système doit disposer d'une certaine stabilité. Ainsi, des liaisons hydrogènes intramoléculaires, des chélations diverses ou encore des tensions de cycle, dues à des macrocycles, peuvent contribuer à la stabilisation de ces spirocétals. Le cas de l'Altohyrtine C est caractéristique.⁹ Cette macrolactone d'origine marine comporte deux unités spirocétaliques [6.6]. L'une d'entre elles jouit d'une double stabilisation par effet anomère tandis que l'autre n'en bénéficie que d'une seule. L'existence de ce motif nonanomérique proviendrait d'une contrainte conformationnelle du macrocycle couplée à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire (Schéma 11).

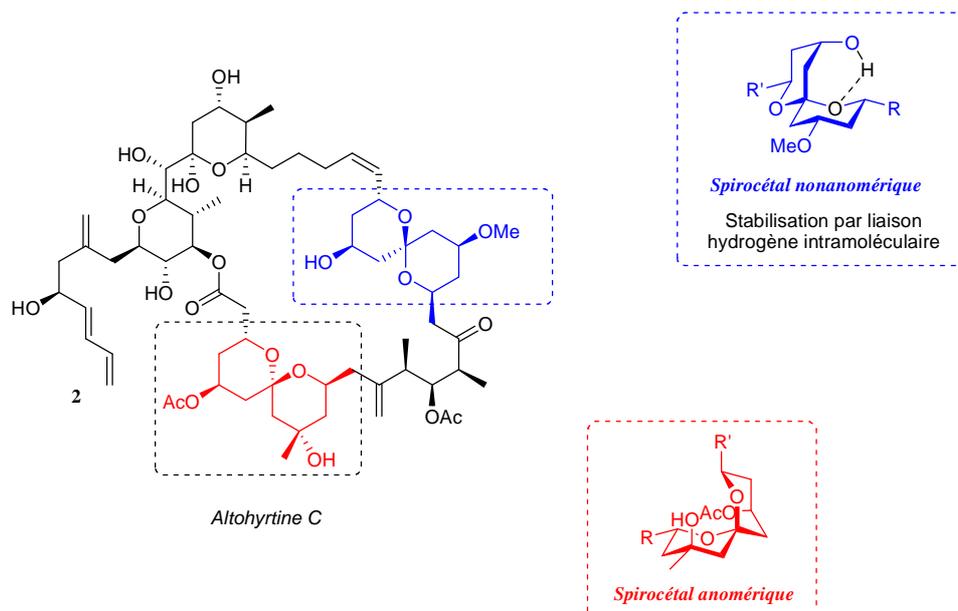


Schéma 11

⁹ D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 2738.

II. Origine naturelle des spirocétals.

Nous présenterons dans cette partie les différentes sources naturelles où l'on rencontre les molécules incorporant un/des spirocétal(s). Le nombre de composés étant bien entendu considérable, nous exposerons principalement les substrats récemment décrits dans la littérature et illustrant l'impressionnante diversité structurale observée. Pour chacun, les propriétés biologiques et la configuration du centre spiranique seront abordées.

II.A. Phéromones d'insectes

Plusieurs composés spirocétaliques, isolés de diverses espèces d'insectes volants, présentent une activité phéromonale importante.^{3,10} L'utilisation de telles substances est cruciale pour l'écologie et l'agriculture. A titre d'exemples, nous pouvons citer les pièges à phéromones, utiles pour étudier la répartition géographique des espèces et pour limiter la prolifération des plus nuisibles. Ces structures ont souvent une architecture simple dont le squelette spirocétalique est peu fonctionnalisé et se retrouve directement au cœur de la molécule. La stéréochimie est généralement en faveur du spirocétal anomérique (Schéma 12). En synthèse, elles constituent souvent des cibles privilégiées pour l'application de nouvelles méthodologies.

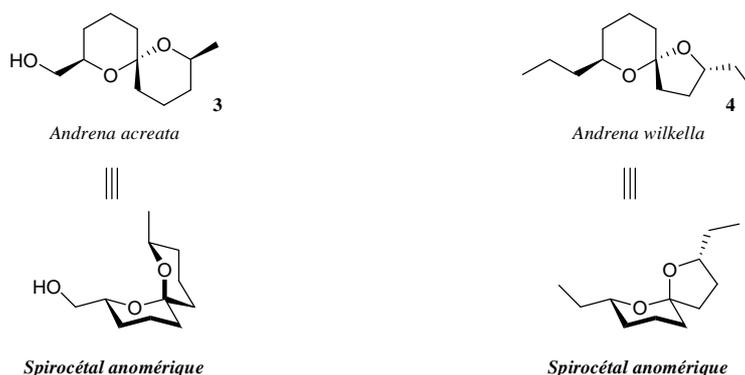


Schéma 12

II.B. Végétaux

Isolés de diverses plantes depuis 1930, les saponines, glycosides dont la partie aglycone est un stéroïde nommé sapogénine, figurent parmi les premiers produits naturels décrits dans la littérature incorporant un motif spirocétalique.² Certains composés de cette famille montrent des activités biologiques intéressantes.¹¹ Récemment, l'Orchidastroside A, isolé des racines de *Chlorophytum orchidastrum*, s'est révélé cytotoxique contre certaines cellules cancéreuses humaines du colon.¹²

¹⁰ Y. K. Booth, W. Kitching, J. J. De Voss, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, 26, 490.

¹¹ B. Zolfaghari, E. Barile, R. Capasso, A. A. Izzo, S. E. Sajadi, V. Lanzotti, *J. Nat. Prod.*, **2006**, 69, 191.

¹² D. Acharya, A. C. Mitaine-Offer, N. Kaushik, T. Miyamoto, T. Paululat, J. F. Mirjolet, O. Duchamp, M. A. Lacaille-Dubois, *J. Nat. Prod.*, **2010**, 73, 7.

Un autre exemple de produit naturel issu du règne végétal est celui de l'Attenol A (Schéma 13). Isolé de *Pinna attenuata* en 1999,¹³ son action antileucémique et sa structure relativement simple, dont le cœur présente un spirocétal [6.5] anomérique, lui ont permis d'être une cible de choix pour des études synthétiques.^{14,15,16,17}

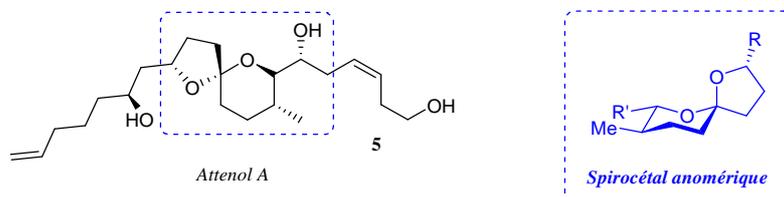


Schéma 13

Très récemment, le spirocétal EBC-23, isolé des fruits de *Cinnamomum laubatii* dans la forêt tropicale australienne, s'est révélé être un candidat de choix contre une large gamme de cancers.¹⁸ De manière plus significative, après xénogreffes de cellules cancéreuses humaines de la prostate chez des souris immunodéficientes, la croissance tumorale a été inhibée sans effet secondaire notable. Ces propriétés biologiques intéressantes laissent sérieusement à penser que le spirocétal EBC-23 est potentiellement actif contre des tumeurs résistantes chez les adultes. Sa structure, comme celle de l'Attenol A, est composée d'un spirocétal [6.5] anomérique (Schéma 14).

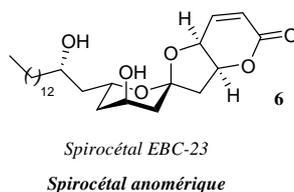


Schéma 14

II.C. Micro-organismes

Plusieurs métabolites microbiens, produits principalement par des souches du genre *Streptomyces*, comportent une ou plusieurs unités spirocétaliques anomériques et/ou nonanomériques. Leurs structures sont généralement complexes et certains groupes se sont fascinés pour leurs synthèses.

Les premières molécules que nous citerons sont les Spirofongiques A et B provenant de *Streptomyces violaceusniger*.¹⁹ Celles-ci ont montré une forte inhibition contre certaines levures pathogènes à l'homme, comme *Candida albicans*, et ont révélé une activité modérée

¹³ N. Takada, K. Suenaga, K. Yamada, S.-Z. Zheng, H.-S. Chen, D. Uemura, *Chem. Lett.*, **1999**, 1025.

¹⁴ K. Suenaga, K. Araki, T. Sengoku, D. Uemura, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 527.

¹⁵ P. Van De Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4105.

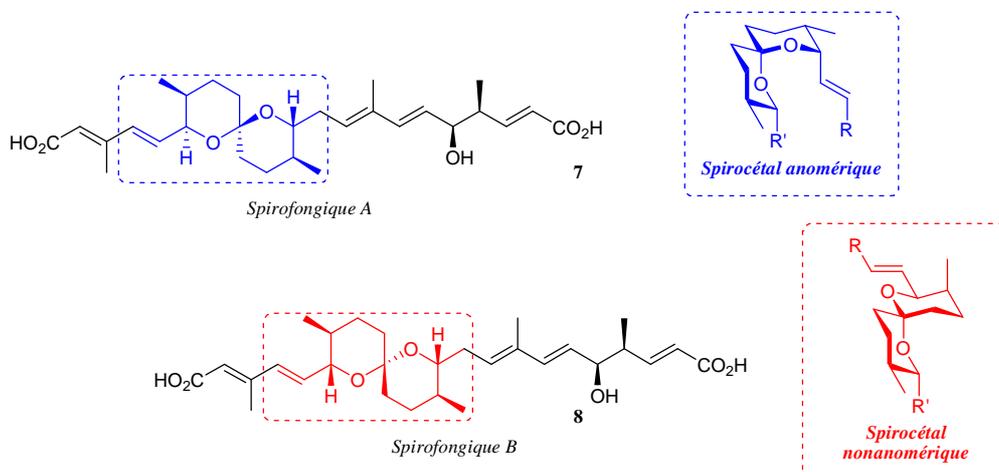
¹⁶ D. Enders, A. Lenzen, *Synlett*, **2003**, 14, 2185.

¹⁷ T. E. La Cruz, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2602.

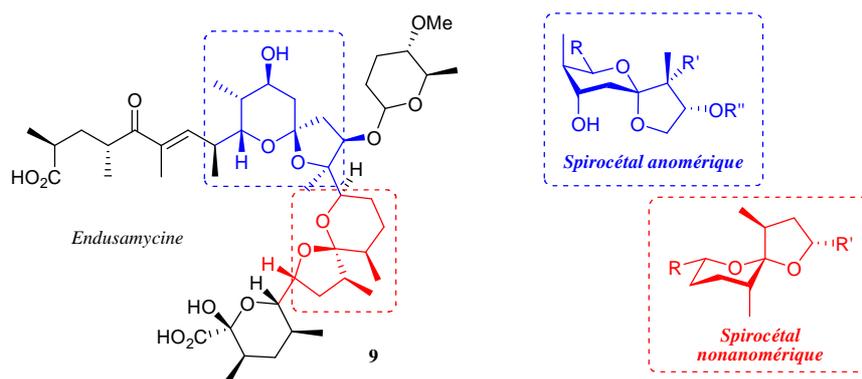
¹⁸ L. Dong, V. A. Gordon, R. L. Grange, J. Johns, P. G. Parsons, A. Porzelle, P. Reddell, H. Schill, C. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 15262.

¹⁹ A. Höltzel, C. Kempter, J. W. Metzger, G. Jung, *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 699.

contre certains champignons tels que *Botrytis cinerea* et *Mucos miehei*. Apparentées à la Reveromycine A,^{20,21} leurs structures d'origine présentaient également un squelette spirocétalique [6.6] anomérique. Cependant, la première étude synthétique, réalisée par l'équipe de Rizzacasa, révéla que le motif du Spirofungique B était nonanomérique (Schéma 15).²² Cette observation a ensuite été confirmée par le groupe de Dias.²³



L'Endusamycine appartient à une classe d'antibiotiques polyéthers ionophores, dont certaines des propriétés biologiques sont liées à leur capacité à transporter des ions à travers les membranes.^{24,8} Ce composé s'est révélé efficace contre un large spectre de bactéries à Gram positif et de nombreux organismes anaérobies tel que *Treponema hyodysenteriae*, importants dans le domaine de la santé animale. Sa structure présente deux spirocétals [6.5] dont l'un des deux est nonanomérique (Schéma 16). Aucune synthèse totale n'a encore été reportée.



²⁰ H. Osada, H. Koshino, K. Isono, *J. Antibiot.*, **1991**, *44*, 259.

²¹ H. Takahashi, H. Osada, H. Koshino, T. Kudo, S. Amano, S. Shimizu, M. Yoshihama, K. Isono, *J. Antibiot.*, **1992**, *45*, 1409.

²² S. D. Zanatta, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1041.

²³ L. C. Dias, L. G. De Oliveira, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2587.

²⁴ J. R. Oscarson, J. Bordner, W. D. Celmer, W. P. Cullen, L. H. Huang, H. Maeda, P. M. Moshier, S. Nishiyama, L. Presseau, R. Shibakawa, J. Tone, *J. Antibiot.*, **1989**, *42*, 37.

Pour finir, nous citerons les oligomycines qui présentent des propriétés cytotoxiques intéressantes.²⁵ Cette activité provient de leur capacité à inhiber la phosphorylation oxydative dans les mitochondries en empêchant la synthèse d'ATP. Ces antibiotiques, dont l'exemple de la Rutamycine B est représenté dans le Schéma 17, sont des macrolactones qui possèdent un spirocétal [6.6] anomérique comme fragment clé.²⁶

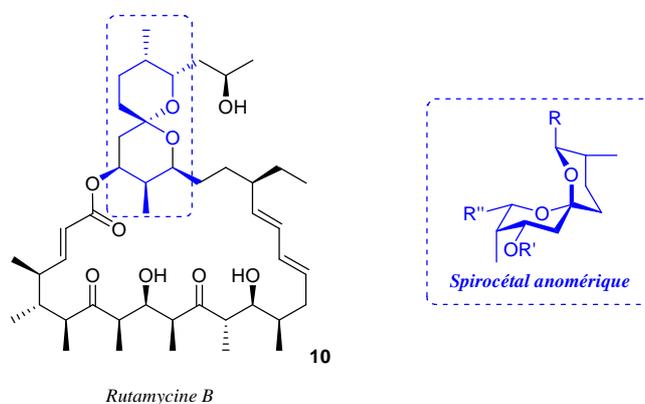


Schéma 17

II.D. Origine Marine

L'exemple de l'Altohyrtine C, composé issu du monde marin, a déjà été mentionné précédemment (I.B.3, Schéma 11). Dans la même catégorie que les altohyrtes, nous pouvons également citer les spongistatines²⁷ et les cinachyrolides²⁸ dont les structures de type macrolactone sont proches.

Extraites de *Patinopecten yessoensis*, les pectenotoxines (PTX) disposent d'une activité cytotoxique considérable contre plusieurs cellules cancéreuses du sein, du colon et des poumons.^{29,30} Pour la pectenotoxine 6 (PTX6), la structure comprend un spirocétal [6.5] nonanomérique (Schéma 18). Traité en milieu acide, ce composé conduit à PTX7 dont le motif [6.5] est anomérique.³¹ Compte tenu de cette isomérisation, nous pouvons considérer que PTX7 est un spirocétal thermodynamique. De plus, au cours de cette même réaction la formation d'un autre dérivé spirocétalique, attribué à PTX9, a été observée. Ce spirocétal [6.6] anomérique résulte d'une transacétalation *via* la réaction de l'hydroxyle en position 11 sur le centre anomérique (Schéma 18).

²⁵ K. Kobayashi, C. Nishino, J. Ohya, S. Sato, T. Mikawa, Y. Shinoba, M. Kodama, N. Nishimoto, *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 1053.

²⁶ J. S. Panek, N. F. Jain, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2747.

²⁷ G. R. Pettit, Z. A. Chicacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1302.

²⁸ N. Fusetani, K. Shinoda, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3977.

²⁹ T. Yasumoto, M. Murata, Y. Oshima, M. Sano, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1019.

³⁰ J. H. Jung, C. J. Sim, C.-O. Lee, *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 1722.

³¹ K. Sasaki, J. L. C. Wright, T. Yasumoto, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2475.

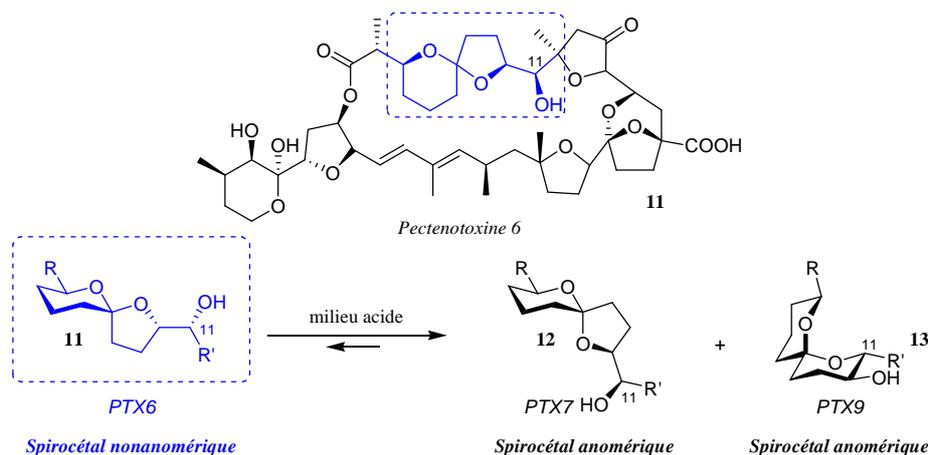


Schéma 18

Les rares exemples de produits naturels présentant un spirocétal [6.6] doublement nonanomérique sont ceux des aplysiatoxines, des ascillatoxines et de leurs dérivés.^{32,33} Pour ces composés, dont les structures sont fortement similaires, la stéréochimie observée provient d'une interaction 1,3 diaxiale forte entre deux substituants méthyles (Schéma 19).

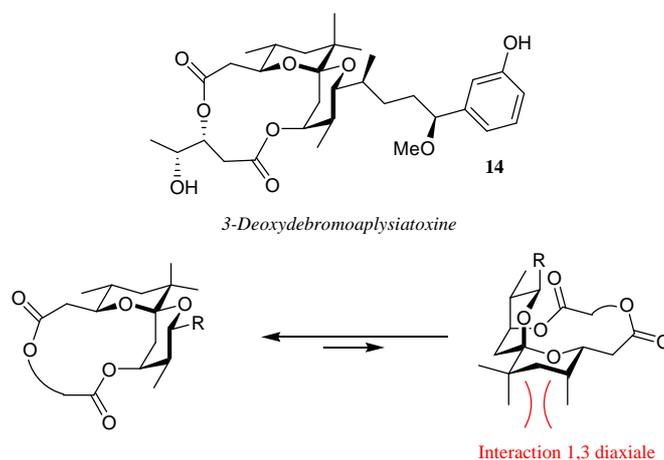


Schéma 19

Plus récemment, les spirastrellolides isolés de l'éponge marine *Spirastrella coccinea* se sont également montrés actifs contre plusieurs types de cellules cancéreuses.^{34,35,36} Leurs structures très similaires comportent un système tricyclique spirocétalique et un motif [6.6] anomérique. De nombreux groupes s'intéressent actuellement à leurs synthèses totales.^{37,38}

³² Y. Kato, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2245.

³³ M. Entzeroth, A. J. Blackman, J. S. Mynderse, R. E. Moore, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1255.

³⁴ D. E. Williams, M. Roberge, R. Van Soest, J. R. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 5296.

³⁵ K. Warabi, D. E. Williams, B. O. Patrick, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 508.

³⁶ D. E. Williams, R. A. Keyzers, K. Warabi, K. Desjardine, J. L. Riffell, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9842.

³⁷ I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, J. Genovino, P. Maltas, C. Moessner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 3016.

³⁸ G. W. O'Neal, J. Ceccon, S. Benson, M.-P. Collin, B. Fasching, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9940.

III. Stratégie de synthèse des spirocétals [6.5] nonanomériques

Plusieurs approches ont été développées pour la synthèse de systèmes spirocycliques. Parmi les plus générales, nous pouvons citer les hétérocycloadditions de Diels-Alder,^{39,40} les fermentures de cycle par métathèse,^{41,42,43} les hétéroadditions de Michael,^{44,45} ou encore les cyclisations catalysées par les métaux.^{46,47}

La stratégie la plus courante repose cependant sur une cyclisation en milieu acide d'une dihydroxycétone judicieusement fonctionnalisée (Schéma 20).^{1,2} Dans ces conditions thermodynamiques, le spirocétal le plus stable est majoritairement isolé en fin de réaction. Cette méthode est ainsi prépondérante pour la formation de spirocétals anomériques appelés alors spirocétals thermodynamiques.

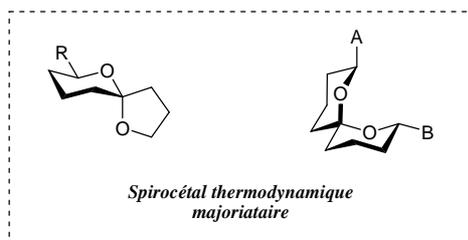
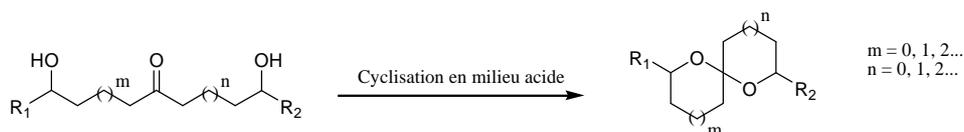


Schéma 20

La synthèse des composés nonanomériques est, quant à elle, beaucoup plus complexe et nécessite des approches différentes et non classiques.^{8,48} L'aspect synthétique abordé dans les sous-parties suivantes sera uniquement consacré à la synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques dans la mesure où la formation de ce squelette a constitué l'axe central de cette thèse. Une liste exhaustive ne pouvant pas être présentée, nous avons décidé de nous focaliser sur les méthodes les plus sélectives et dans lesquelles le centre spiranique est créé au cours de la réaction.

³⁹ H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 4487.

⁴⁰ M. A. Rizzacasa, A. Pollex, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 1053.

⁴¹ P. A. V. Van Hooft, F. El Oualid, H. S. Overkleeft, G. A. Van Der Marel, J. H. Van Boom, M. A. Leeuwenburgh, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1395.

⁴² R. Figueroa, R. P. Hsung, C. C. Guevarra, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4857.

⁴³ M. Lejkowski, P. Banerjee, J. Runsink, H.-J. Gais, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2713.

⁴⁴ I. Paterson, D. J. Wallace, K. R. Gibson, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8911.

⁴⁵ S. Nakamura, J. Inagaki, M. Kudo, T. Sugimoto, K. Obara, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 10353.

⁴⁶ C. V. Ramana, S. B. Suryawanshi, R. G. Gonnade, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2842.

⁴⁷ A. Aponick, C.-Y. Li, J. A. Palmes, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 121.

⁴⁸ S. Favre, P. Vogel, S. Gerber-Lemaire, *Molecules*, **2008**, 13, 2570.

III.A. Cyclisation en milieu acide

Même si la synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques en milieu acide est peu efficace, certains groupes ont développé des méthodes dans lesquelles ce motif est isolé en quantité non négligeable en fin de réaction.

En 2002, l'équipe de Lin a développé une séquence simple basée sur l'hydroboration oxydante d'un *exo*-glycal-diène dont l'intermédiaire réactionnel, traité par l'acide camphrosulfonique, permet d'isoler un mélange de spirocétals en proportion 3/1 en faveur du composé anomérique **16** (Schéma 21).⁴⁹

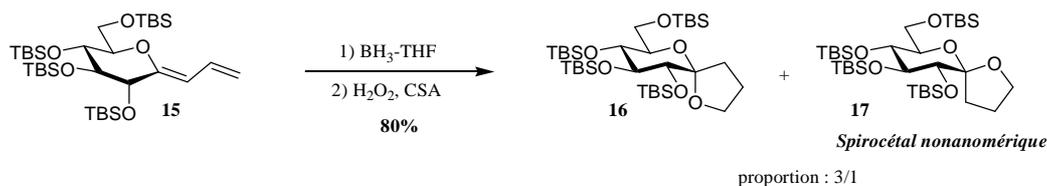


Schéma 21

Une approche similaire a été développée par Taylor *et coll.* la même année.⁵⁰ Dans celle-ci, la réaction intramoléculaire entre un alcool terminal et l'*exo*-glycal en présence de CSA dans le méthanol, conduit au mélange des deux spirocétals [6.5] dans lequel le composé nonanomérique reste minoritaire (Schéma 22).

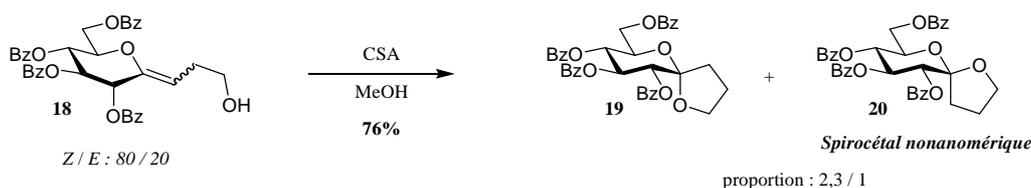


Schéma 22

Pour la synthèse du squelette nonanomérique des pectenotoxines (PTX1-3 et PTX6), le groupe de Pihko a eu recours à une transacétalation intramoléculaire catalysée par des acides de Brönsted.^{51,52} Les résultats montrent que la sélectivité de la réaction dépend à la fois du composé de départ, du solvant, de l'acide employé et de la durée de la réaction. Ainsi, une optimisation pour chaque produit engagé dans la spirocyclisation est nécessaire afin d'obtenir la meilleure diastéréosélectivité. Par exemple, dans le cas du dérivé **21**, un rendement maximal de 35% est obtenu pour 30 min d'agitation dans le dichlorométhane en présence de pyridinium paratoluènesulfonate. Par contre, pour le composé **24**, 24 h d'agitation dans un mélange THF/H₂O (4/1) en présence d'acide dichloroacétique sont nécessaires pour isoler 51% du spirocétal nonanomérique désiré (Schéma 23).

⁴⁹ C.-F. Chang, W.-B. Yang, C.-C. Chang, C.-H. Lin, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6515.

⁵⁰ D. E. Paterson, F. K. Griffin, M.-L. Alcaraz, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1323.

⁵¹ P. M. Pihko, J. E. Aho, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3849.

⁵² D. Castagnolo, I. Breuer, P. M. Pihko, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 10081.

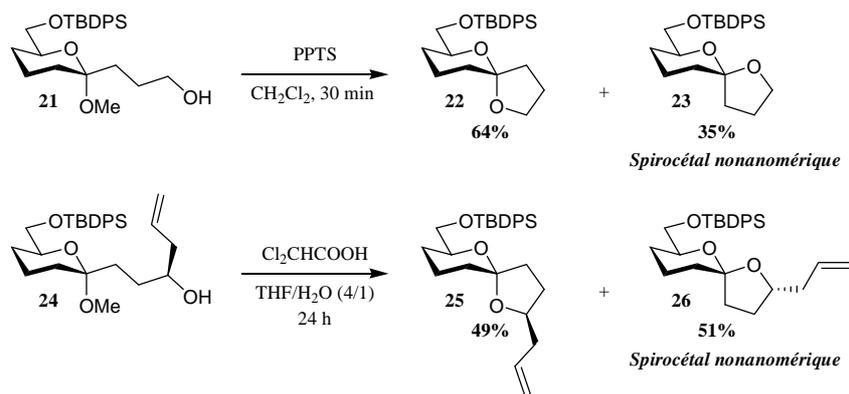


Schéma 23

Une méthode très efficace a été développée en 2006 par l'équipe de Tan dont la stratégie repose sur l'ouverture intramoléculaire d'époxyde.⁵³ Initialement réalisée pour la synthèse de spirocétal [6.6], la séquence réactionnelle est composée de deux étapes clés diastéréosélectives (Schéma 24). La première étape consiste à former le précurseur de la cyclisation par époxydation d'un *endo*-glycol en présence de diméthylidioxirane. Cette étape est totalement sélective et l'approche de l'oxydant est gouvernée par l'encombrement induit par l'éther silylé en position 3. Ensuite, une cyclisation spontanée, par simple agitation de l'époxyde intermédiaire dans le méthanol à -63°C , permet de synthétiser exclusivement le spirocétal nonanomérique avec un rendement de 86%. L'application de ces conditions pour la formation de spirocétals [6.5] nonanomériques a permis d'isoler les composés attendus avec également de très bons rendements (Schéma 24).

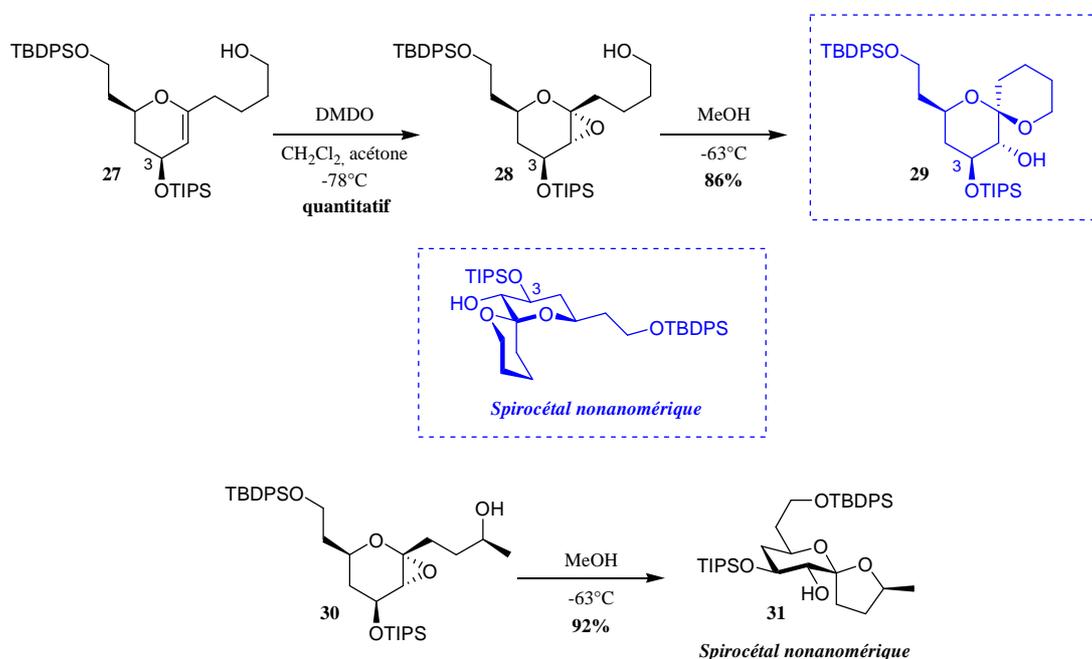


Schéma 24

⁵³ J. S. Potuzak, S. B. Moilanen, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13796.

Afin d'étudier le mécanisme de cette réaction, notamment le rôle du méthanol, la réaction a été entreprise sur le composé **32**, dans lequel la stéréochimie de l'époxyde et celle de l'éther silylé en position 3 sont inversées. Après réaction, seul le spirocétal thermodynamique est isolé (Schéma 25). Suite à cette observation, il semblerait que l'ouverture soit réalisée sur la face opposée à celle de l'époxyde (ouverture *anti*).

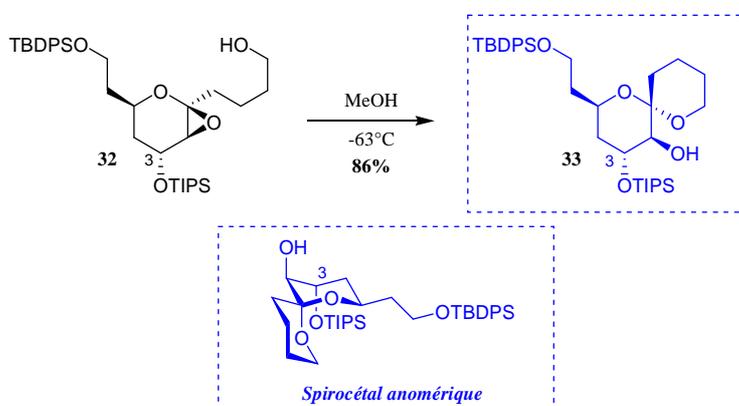


Schéma 25

Une alternative utilisant un acide de Lewis pour catalyser la réaction a permis d'isoler le spirocétal [6.6] nonanomérique désiré avec un excellent rendement à partir de ce même précurseur **32**.⁵⁴ La sélectivité observée proviendrait alors d'une chélation entre le groupement hydroxyle et l'oxygène de l'époxyde qui permettrait, après formation de l'oxycarbénium intermédiaire, une approche de l'alcool sur cet électrophile selon la même face que celle de l'époxyde (Schéma 26).

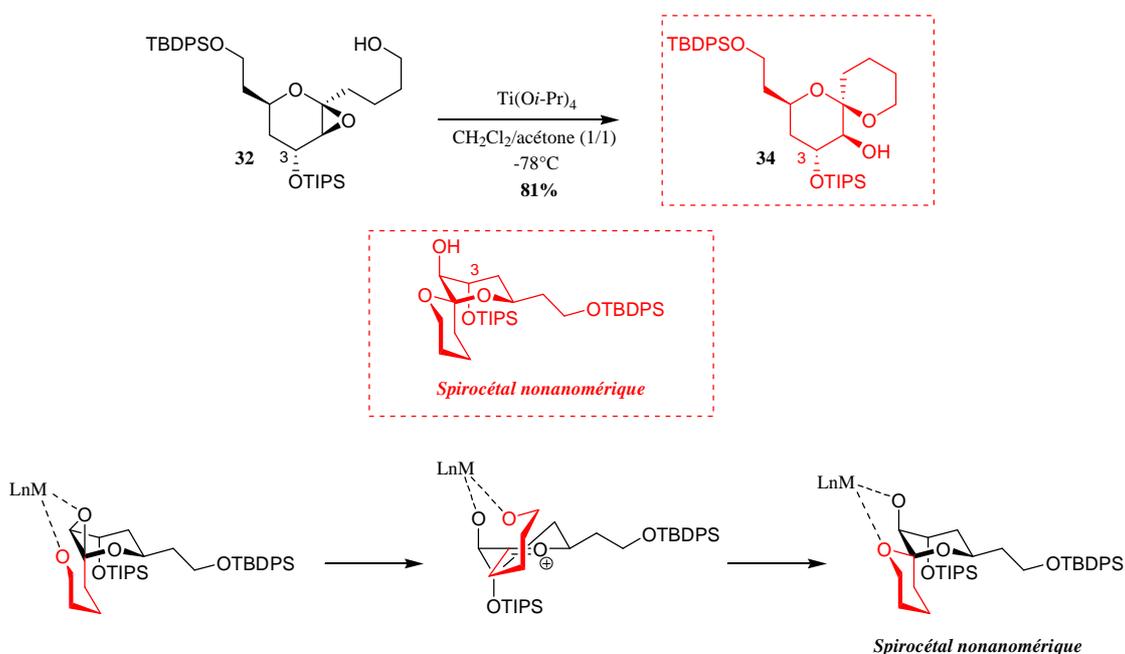


Schéma 26

⁵⁴ S. B. Moilanen, J. S. Potuzak, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1792.

L'emploi de ces mêmes conditions a également été appliqué avec succès pour la synthèse de spirocétals [6.5] cinétiques (Schéma 27).^{54,55}

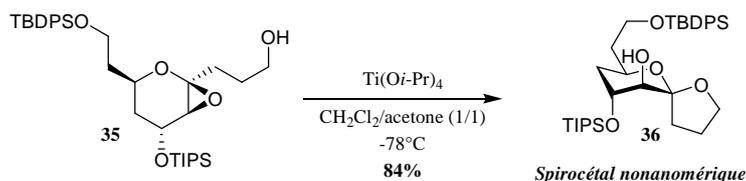


Schéma 27

III.B. Cyclisation par insertion d'un carbène

La synthèse de spirocétals par insertion 1,5 d'un carbène méthyldène, généré *in situ* par réaction entre le triméthylsilyldiazométhane de lithium et la fonction carbonyle de 2-oxopropyl pyranosides, a été publiée par le groupe de Wardrop en 2002.^{56,57} Les différents exemples présentés montrent que cette réaction est totalement stéréospécifique puisque la stéréochimie du spirocétal obtenu dépend directement de la configuration du centre anomérique du glycoside de départ. Ainsi, les réactions appliquées aux anomères β mènent aux spirocétals nonanomériques et celles réalisées à partir d'anomères α conduisent aux dérivés anomériques (Schéma 28).

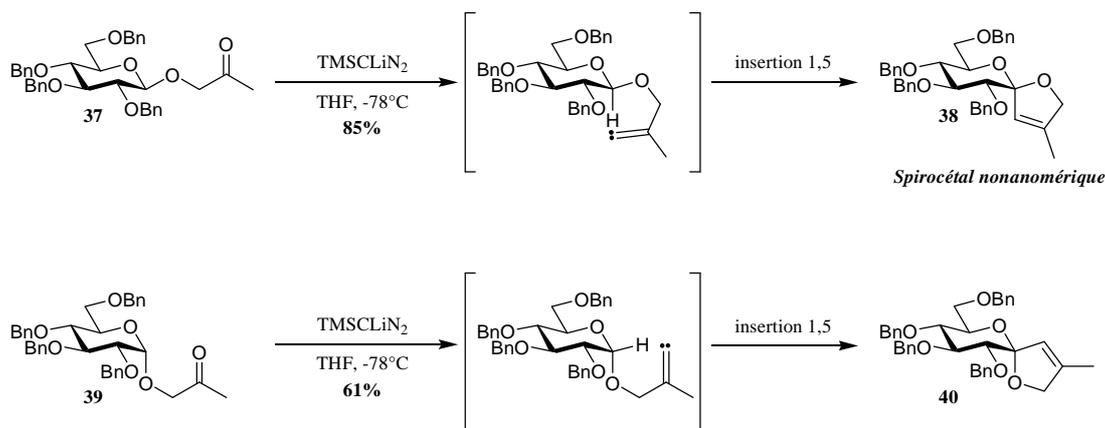


Schéma 28

III.C. Cyclisation par voie photochimique

Descotes *et coll.* ont utilisé une réaction photochimique de type Norrish II pour convertir des (3-oxobutyl)-glycosides en spirocétals correspondants.^{58,59} La photolyse, réalisée en solution benzénique, permet de générer une espèce intermédiaire biradicalaire qui conduit, après cyclisation, au spirocétal désiré avec des rendements moyens. Dans le cas du composé β -tétraacétyl **41**, 40h d'irradiation ont permis d'obtenir 44% d'un mélange de deux

⁵⁵ G. Liu, J. M. Wurst, D. S. Tan, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3670.

⁵⁶ D. J. Wardrop, W. Zhang, J. Fritz, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 489.

⁵⁷ D. J. Wardrop, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5389.

⁵⁸ G. Remy, L. Cottier, G. Descotes, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *21*, 1847.

⁵⁹ G. Remy, L. Cottier, G. Descotes, *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 2660.

spirocétals nonanomériques. Une diastéréosélectivité de 3 pour 1 a alors été constatée pour le second centre asymétrique créé (Schéma 29). Pour cette réaction, le contrôle de la sélectivité du centre spiranique serait dû à une géométrie non plane du radical anomère pour lequel la SOMO s'orienterait préférentiellement en faveur de la position axiale.

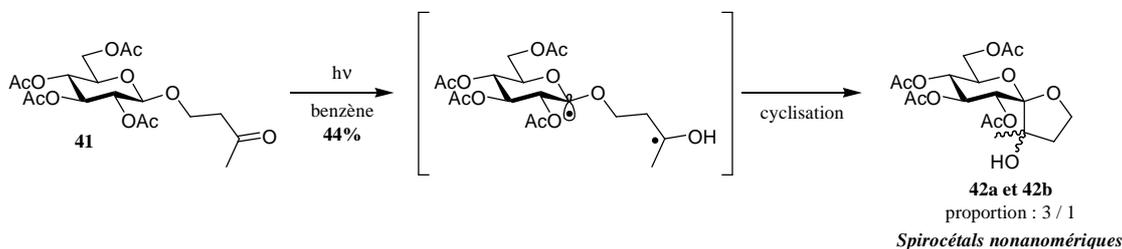


Schéma 29

L'application de cette réaction à d'autres structures, de type glycosidique ou non, a généralement conduit à un mélange de spirocétals anomériques et nonanomériques en proportions variées avec des rendements souvent modestes.^{60,61,62,63}

III.D. Cyclisation par voie radicalaire

Les rares stratégies consacrées à l'élaboration de spirocétals par voie radicalaire, avec création du centre spiranique, font intervenir une cascade impliquant la formation d'un radical alkoxy suivi d'un transfert d'hydrogène intramoléculaire.

L'une de ces approches est basée sur l'utilisation d'iode moléculaire couplé à un oxydant pour initier la réaction radicalaire et générer le radical alkoxy. Cette méthode a déjà été employée par plusieurs groupes pour former divers systèmes spirocycliques.⁶⁴ Par contre, les seules synthèses de motifs [6.5] nonanomériques ont été décrites par l'équipe de Suárez^{65,66,67} qui emploie le diacétoxyiodobenzène en présence d'iode pour convertir, après irradiation, un alcool terminal en radical alkoxy correspondant. L'étape suivante est un transfert 1,5 d'hydrogène produisant alors un radical en position anomérique. Après oxydation puis cyclisation, 51% et 17% de spirocétals nonanomériques et thermodynamiques sont respectivement isolés à partir du glycoside **43** (Schéma 30). Cette sélectivité est étonnante puisqu'après formation de l'oxycarbénium une addition majoritaire de l'hydroxyle *via* la position axiale aurait été attendue.

⁶⁰ T. Kozluk, L. Cottier, G. Descotes, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1875.

⁶¹ G. Remy, L. Cottier, G. Descotes, *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 434.

⁶² C. Bernasconi, L. Cottier, G. Descotes, J.-P. Praly, G. Remy, *Carbohydr. Res.*, **1983**, 115, 105.

⁶³ F. Cottet, L. Cottier, G. Descotes, *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 1251.

⁶⁴ J. Sperry, Y.-C. Liu, M. A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 29.

⁶⁵ A. Martin, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 25, 4489.

⁶⁶ A. Martin, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3999.

⁶⁷ R. L. Dorta, A. Martin, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2251.

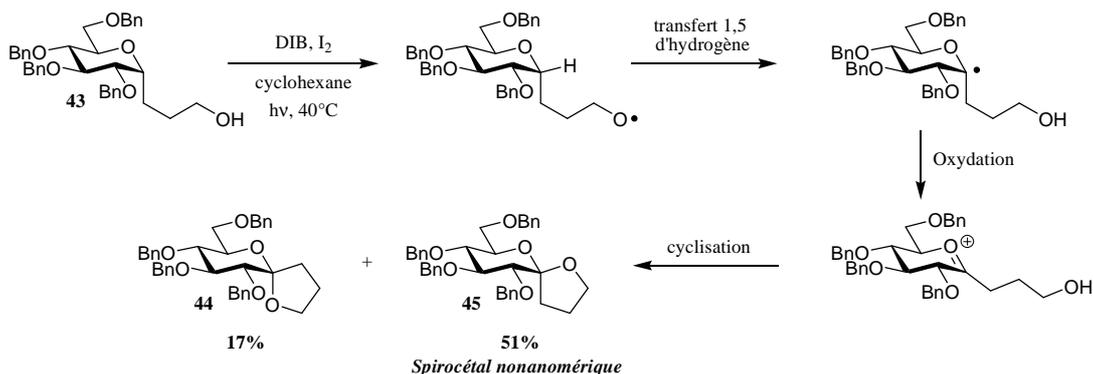


Schéma 30

L'autre voie de synthèse, développée par Ferrier *et al.* en 1992, s'appuie sur une cascade radicalaire originale impliquant un précurseur glycosidique, dont la partie aglycone comporte un α -iodoépoxyde, siège de la réaction (Schéma 31).⁶⁸ La formation du spirocétal commence par l'abstraction de l'atome d'iode par un radical stannylé, initialement généré, puis est suivie de l'ouverture de l'époxyde. Après un transfert 1,5 d'hydrogène, le radical anomère ainsi formé s'additionne sur la double liaison *via* une cyclisation 5-*exo-trig*. La cascade radicalaire se termine par la réduction du radical méthyle exocyclique par l'hydruire de tributylétain régénérant alors le radical stannylé de départ.

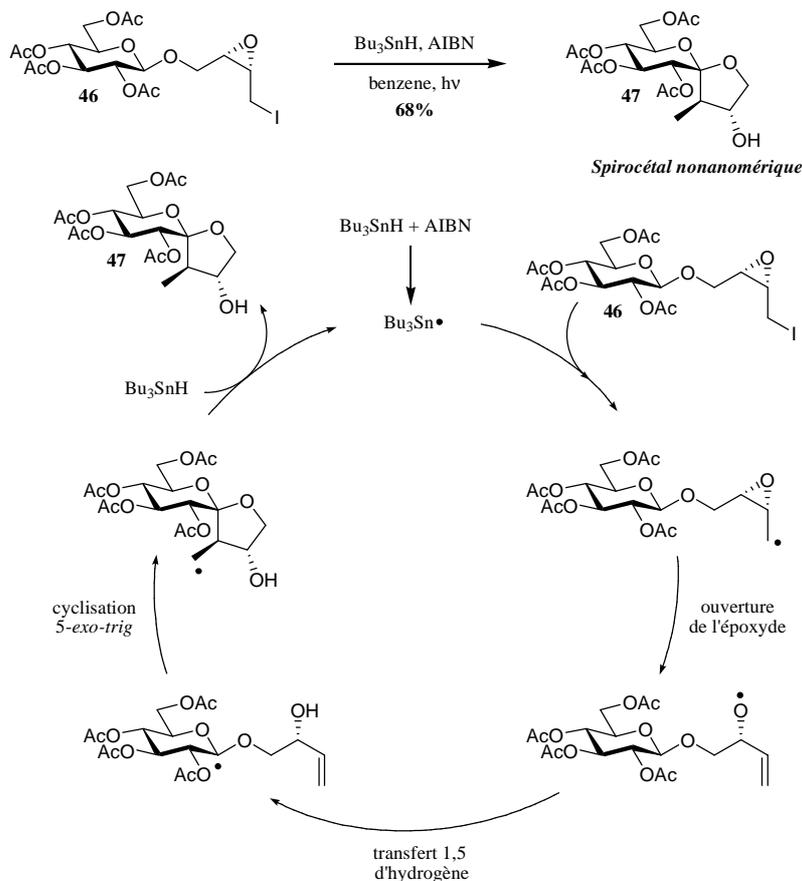


Schéma 31

⁶⁸ R. J. Ferrier, D. W. Hall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 3029.

Au cours de cette réaction, la stéréochimie des deux centres asymétriques créés proviendrait d'une conformation privilégiée du sucre, due à une liaison hydrogène intramoléculaire. Dans cette conformation, la géométrie du radical anomère serait alors pyramidale avec la SOMO dirigée selon la position axiale et la double liaison s'orienterait à l'opposé de la liaison hydrogène afin de minimiser les effets stériques. La stéréochimie du radical anomère assurerait ainsi la sélectivité au niveau du centre spiranique et l'orientation de la double liaison permettrait de contrôler la stéréochimie du second centre asymétrique. (Schéma 32).

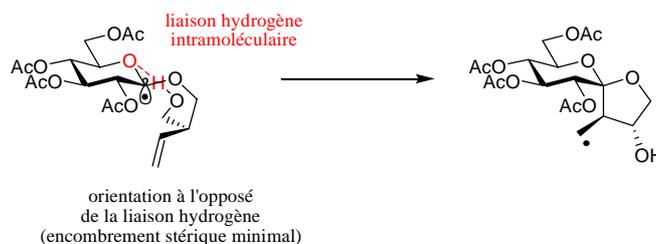


Schéma 32

III.E. Cyclisation réductive

La méthode, sans doute, la plus efficace pour la synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques a été décrite par Rychnovsky.⁶⁹ L'étape clé repose sur une réduction d'acétals de cyanotétrahydropyranes par le di-tert-butylbiphényllithium suivie d'une cyclisation. Plusieurs substrats ont été engagés et dans chaque cas un excellent rendement et une très bonne sélectivité sont obtenus (Schéma 33).

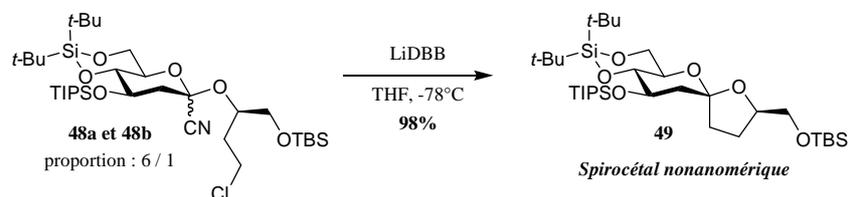


Schéma 33

La stéréosélectivité de cette réaction est liée à la géométrie du radical acétalique obtenu après la première réduction monoélectronique. Des calculs théoriques⁷⁰ ont effectivement montré qu'à basse température et quelle que soit la stéréochimie du composé de départ, ce radical adoptait une géométrie légèrement tétraédrique en faveur d'une position axiale et que la deuxième réduction monoélectronique s'effectuait avec rétention de configuration. L'organolithien intermédiaire ainsi généré, permet d'obtenir, après cyclisation, le motif désiré (Schéma 34).

⁶⁹ L. R. Takaoka, A. J. Buckmelter, T. E. LaCruz, S. C. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 528.

⁷⁰ S. D. Rychnovsky, J. P. Powers, T. J. Lepage, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8375.

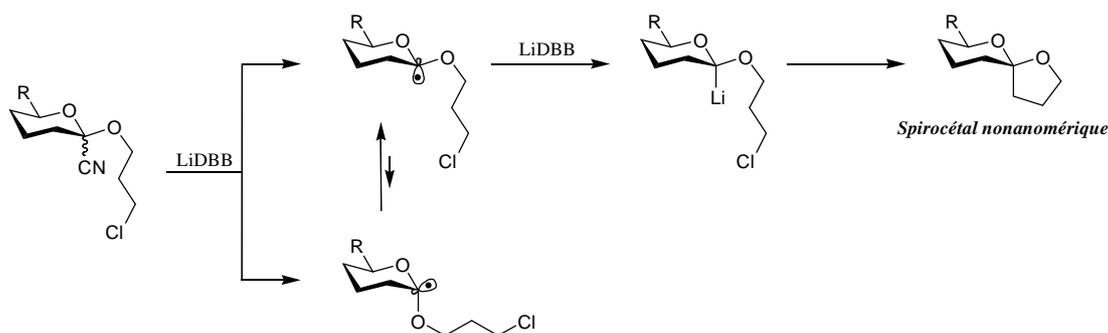


Schéma 34

Cette stratégie, également applicable pour la synthèse de spirocétals [6.6] nonanomériques, a été employée pour la synthèse totale de l'Attenol A¹⁷ et pour l'élaboration du système spirocyclique présent dans certaines pectenotoxines⁷¹ et dans la Spirofongin B⁷².

IV. Présentation du projet

Les spirocétals sont des motifs très répandus dans les structures de produits naturels dont les propriétés biologiques sont souvent intéressantes. Compte tenu de la difficulté, peu de groupes se sont intéressés à la synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques. De plus, les rares méthodes décrites, sont largement limitées par le nombre d'étapes, souvent considérable, nécessaires pour l'élaboration des précurseurs.

L'objectif de cette thèse a consisté à développer de nouvelles voies d'accès, rapides et efficaces, pour la synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques. La présence d'un substituant en position 5 étant indispensable pour bloquer la conformation du cycle à 6 chaînons (I.B.2, Schéma 7), nous avons décidé de réaliser ces méthodologies dans le domaine de la chimie des sucres (Schéma 35).

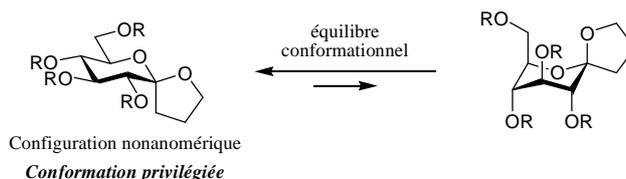


Schéma 35

Pour conduire au motif désiré, nous avons envisagé deux cascades radicalaires sans étain. Pour chacune, un transfert d'hydrogène intramoléculaire permettrait d'activer le centre anomère en générant un radical acétalique, et une cyclisation de type 5-*exo* conduirait au squelette spirocétalique (Schéma 36). Pour ces deux approches, la stéréochimie du centre spiranique serait assurée au cours de la cyclisation.

⁷¹ D. Vellucci, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 711.

⁷² T. E. LaCruz, S. C. Rychnovsky, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1873.

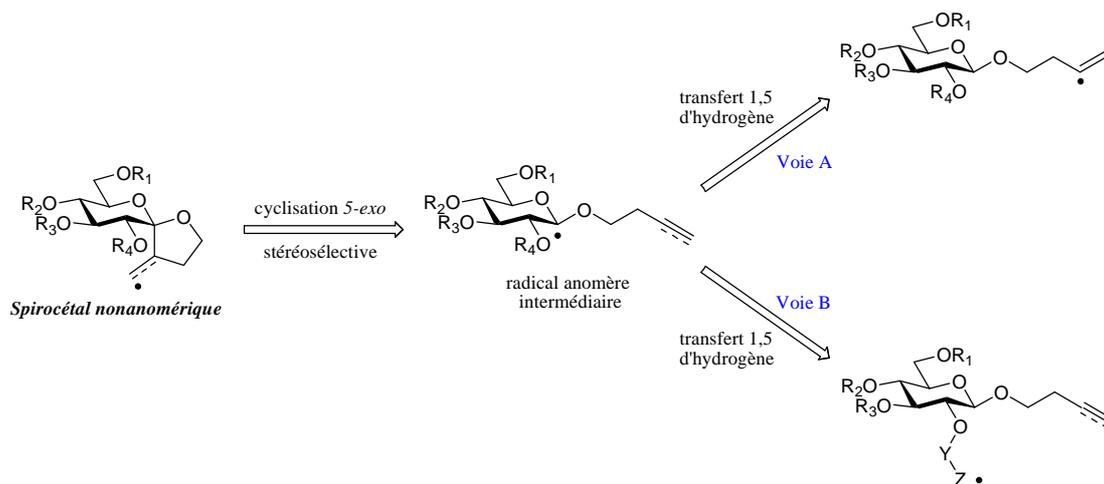


Schéma 36

Certaines approches décrites dans la littérature, pour la synthèse de ce même motif bicyclique, reposaient également sur l'activation de la position anomérique par chimie radicalaire suivie d'une cyclisation.^{59,68,69} Dans la mesure où les interprétations étaient différentes quant à l'origine de la stéréosélectivité observée au cours de la cyclisation et dans le but de conforter nos approches, le chapitre suivant sera consacré à la stéréosélectivité des réactions d'addition et d'abstraction d'hydrogène impliquant un radical anomère de *O*-glycoside. Un dernier chapitre bibliographique dédié aux réactions radicalaires, dans lesquelles un transfert d'hydrogène intramoléculaire intervient, sera abordé. Nos résultats seront ensuite présentés sous la forme de deux chapitres indépendants traitant chacun de l'une des deux approches proposées. Nous précisons qu'une réaction inattendue de débenzylation régiosélective a été observée et amplement développée au cours de la deuxième étude méthodologique (voie B).

CHAPITRE II :

***Sélectivité des réactions d'addition et
d'abstraction d'hydrogène impliquant des
radicaux anomères***

CHAPITRE II : Sélectivité des réactions d'addition et d'abstraction d'hydrogène impliquant des radicaux anomères

Les radicaux anomères sont des intermédiaires réactionnels clés fréquemment rencontrés en synthèse organique. En glycochimie par exemple, l'emploi de radicaux anomères de glycosyle constitue l'une des stratégies reconnues concernant la synthèse diastéréosélective de *C*-glycosides. Malheureusement, l'utilisation de radicaux anomères de *O*-glycosides, présentée dans ce chapitre, est peu décrite dans la littérature. L'origine de la sélectivité des réactions d'addition et d'abstraction d'hydrogène les impliquant est donc peu connue. Néanmoins, les travaux menés sur les radicaux anomères de glycosyle couplés à ceux consacrés aux radicaux anomères acétaliques de tétrahydropyranes,⁷³ pourront nous donner plusieurs indications quant à la validité des stratégies envisagées.

Ce chapitre s'articulera donc autour de trois axes principaux. Les deux premières parties porteront sur les études réalisées sur les radicaux anomères de glycosyle d'une part et acétaliques de tétrahydropyranes d'autre part. La troisième partie sera dédiée aux réactions impliquant les radicaux anomères de *O*-glycosides.

I. Les radicaux anomères de glycosyle

Décrit par Giese en 1983, le premier *C*-glucoside synthétisé *via* un radical anomère a permis de mettre en évidence la remarquable diastéréosélectivité des réactions impliquant cet intermédiaire.⁷⁴ En effet, après irradiation de l' α -bromo-glucopyranoside **50** en présence d'hydruure de tributylétain et d'acrylonitrile, l' α -*C*-glucoside **51** a été isolé avec un rendement de 72% (Schéma 37).

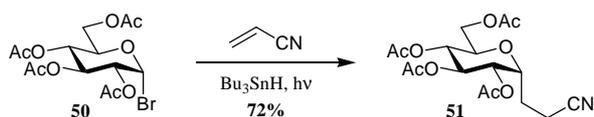


Schéma 37

De manière générale, quelle que soit la stéréochimie de l'halogénure de glucosyle de départ, le radical anomère est essentiellement piégé par la face axiale, que ce soit pour une réaction d'addition sur un alcène ou une réaction d'abstraction d'hydrogène (Schéma 38).^{75,76}

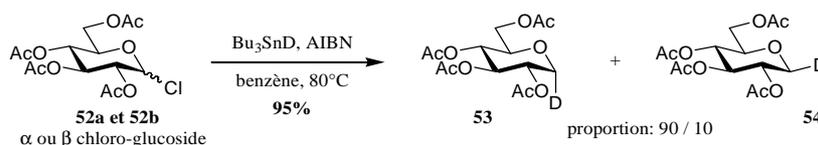


Schéma 38

⁷³ J.-P. Praly, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2000**, 56, 65.

⁷⁴ B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 622.

⁷⁵ J.-P. Praly, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3075.

⁷⁶ B. Giese, J. Dupuis, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1349.

Pour interpréter cette sélectivité, une extension de l'effet anomère a d'abord été proposée.^{74,76,77} La géométrie du centre radicalaire était supposée pyramidale et l'orientation axiale était favorisée grâce au recouvrement entre l'un des deux doublets libres de l'oxygène et la SOMO (Schéma 39).

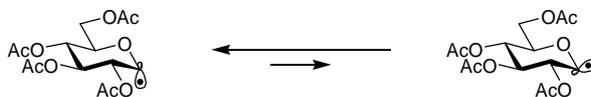


Schéma 39

Cependant, les études de RPE, menées par Giese et Sustmann, ont infirmé cette première théorie.^{78,79,80} Le centre radicalaire doit, en effet, être considéré comme quasiment plan puisque l'angle de pyramidalisation n'est que de 3,9°. De plus, une fois le radical généré, la conformation du glucopyranose bascule de la forme chaise 4C_1 à une forme proche de celle d'un bateau de type $B_{2,5}$ (Schéma 40),^{78,79,80} considérée comme une conformation croisée de type 1S_5 par Sinaÿ⁸¹.

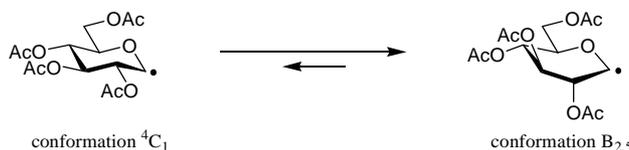


Schéma 40

Basée sur la théorie des Orbitales Moléculaires Frontières, Sustmann a proposé une interprétation quant à l'origine de cet équilibre conformationnel. Dans ce modèle, le recouvrement entre l'orbitale semi occupée et le doublet n_π libre de l'oxygène du cycle permettrait à la SOMO d'être suffisamment haute en énergie pour interagir avec l'orbitale antiliante σ^* de la liaison C-O voisine. Cet effet, appelé effet quasi-anomère, permet effectivement d'expliquer la conformation privilégiée, apparentée à un bateau de type $B_{2,5}$, adoptée par le glucopyranose puisque les trois orbitales concernées sont quasiment parallèles. Le recouvrement est alors suffisamment important pour compenser la déstabilisation engendrée par le passage du substituant 2 en position axiale (Schéma 41).

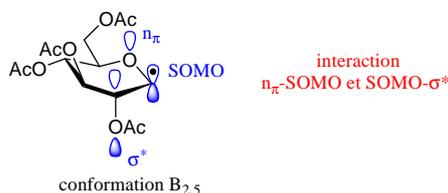


Schéma 41

⁷⁷ F. Baumberger, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 2210.

⁷⁸ J. Dupuis, B. Giese, D. Rügge, H. Fischer, H.-G. Korth, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 896.

⁷⁹ H.-G. Korth, R. Sustmann, J. Dupuis, B. Giese, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1986**, 1453.

⁸⁰ R. Sustmann, H.-G. Korth, *J. Chem. Soc. Faraday, Trans. I*, **1987**, 83, 95.

⁸¹ T. Chiba, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.*, **1986**, 151, 379.

Finalement, plusieurs facteurs pourraient être à l'origine de la sélectivité observée au cours des réactions d'addition et d'abstraction d'hydrogène. Tout d'abord, Giese a montré en 1987⁸² qu'une certaine proximité existait entre le radical anomère et le substituant 3 situé en position quasi axiale dans la conformation B_{2,5} proposée. Suite à cette observation, nous pourrions envisager qu'un encombrement stérique provoqué par ce substituant empêcherait l'approche du réactif par la face β du sucre. Ensuite, même si le degré de pyramidalisation n'est que de 3,9°, celui-ci pourrait être suffisant pour induire une approche du réactif par la face α du glucopyranose. Ces arguments sont bien entendu limités par le fait que la RPE permet d'évaluer le conformère le plus stable, qui n'est pas forcément le conformère le plus réactif. Enfin, une récente et intéressante suggestion a été formulée par Matsuda et Shuto en 2001.^{83,84} Cette proposition complémentaire suppose un retour à une conformation chaise ⁴C₁ dans l'état de transition avec une pyramidalisation importante du centre anomérique. Le conformère réactif serait alors celui possédant la SOMO en position axiale, due à une interaction stabilisante entre le doublet libre de l'oxygène et l'orbitale antiliante σ* de la liaison en cours de formation (Schéma 42). En considérant cette dernière hypothèse, la sélectivité devrait donc être identique quelle que soit la série du sucre et peu influencée par les groupements protecteurs.

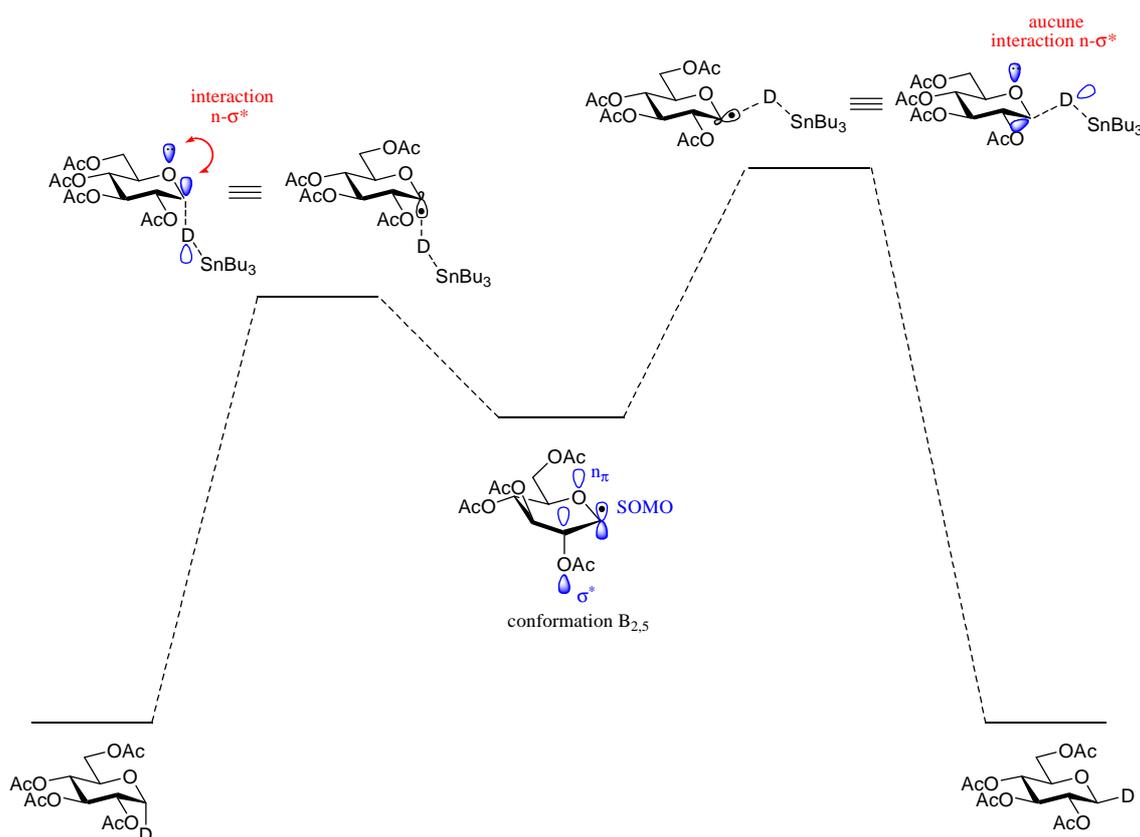


Schéma 42

⁸² K. S. Gröninger, K. F. Jäger, B. Giese, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 731.

⁸³ H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11870.

⁸⁴ H. Abe, M. Terauchi, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7439.

Ainsi, nous terminerons cette partie en étudiant l'influence de la série glycochimique et des groupements protecteurs. Les réactions d'addition d'un radical anomère sur divers accepteurs de Michael en série galactose,⁸⁵ mannose⁸⁶ et glucosamine⁸⁷ ont clairement révélé que la diastéréosélectivité était inchangée par rapport à celle du glucose (Schéma 43).

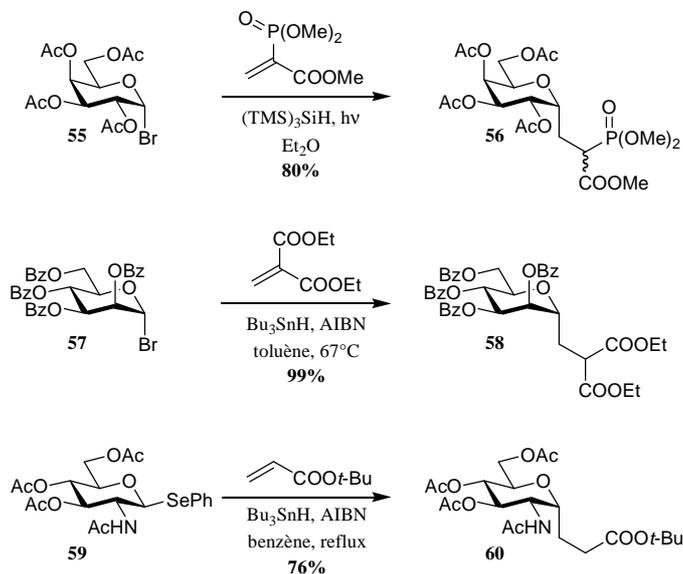


Schéma 43

L'interprétation de cette sélectivité n'est cependant pas si simple puisque certaines hypothèses émises précédemment deviennent contestables. En effet, des études de RPE ont indiqué que la conformation des radicaux de glycosyle dépendait à la fois des groupements protecteurs et du sucre considéré.^{73,79,88,89} En série glucose par exemple, la présence d'un groupement 4,6-*O*-benzylidène n'a aucune influence sur la conformation adoptée par le cycle. Par contre, dans le cas d'un radical galactosyle la conformation se rapproche de celle d'une chaise aplatie avec un centre anomère vraisemblablement plan. Pour un radical mannosyle, glucosaminyle ou encore celui d'un 2-déoxyglucopyranosyle, une conformation chaise ${}^4\text{C}_1$ est retrouvée, renforçant ainsi le caractère pyramidal du radical (Schéma 44).

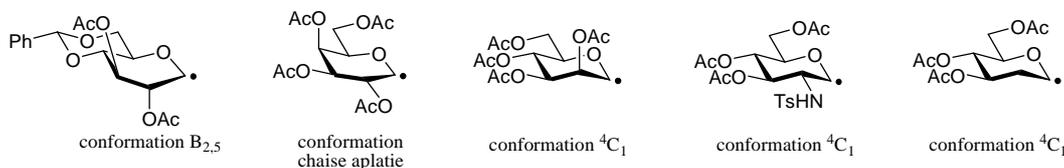


Schéma 44

Ainsi, dans le cas où la conformation du cycle pyranosique adopterait une conformation proche d'un bateau de type $\text{B}_{2,5}$ ou d'une chaise ${}^4\text{C}_1$, il semble assez évident qu'une sélectivité similaire à celle du glucose serait observée. Toutes les hypothèses

⁸⁵ H.-D. Junker, N. Phung, W.-D. Fessner, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7063.

⁸⁶ B. Giese, T. Linker, R. Muhn, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 935.

⁸⁷ L. Grant, Y. Liu, K. E. Walsh, D. S. Walter, T. Gallagher, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4623.

⁸⁸ B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 969.

⁸⁹ H.-G. Korth, R. Sustmann, B. Giese, B. Rückert, K.S. Gröninger, *Chem. Ber.*, **1990**, 123, 1891.

formulées précédemment resteraient donc valables. Par contre, le cas du galactose semblerait confirmer l'hypothèse proposée par Matsuda et Shuto puisqu'un simple raisonnement sur la conformation du radical anomère n'aurait, à priori, pas permis d'expliquer l'excellente et identique sélectivité de la réaction.

II. Les radicaux anomères acétaliques

Les analyses de RPE menés par Malatesta *et coll.* sur les radicaux acétaliques de 2-alkoxytétrahydropyranes,⁹⁰ ont montré qu'un radical commun non plan était formé après irradiation photochimique des couples d'épimères **61/62** et **63/64** en présence de peroxyde de di-*tert*-butyle (DTBP). De plus, corroborées par des calculs théoriques,⁹¹ ces études de RPE ont confirmé l'orientation privilégiée de la SOMO en faveur de la position axiale (Schéma 45). Cette observation est cruciale dans la mesure où la stabilisation par effet anomère aurait pu fixer le substituant alkoxy en position axiale et orienter, de ce fait, la SOMO en équatoriale. Enfin, contrairement aux radicaux anomères de glycosyle, un angle de pyramidalisation appréciable de 11° a été évalué.⁷³

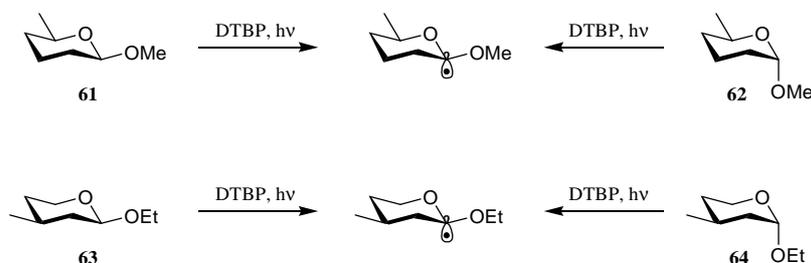


Schéma 45

Au cours d'études photochimiques complémentaires, McKelvey *et coll.* ont également constaté que la vitesse d'abstraction d'hydrogène dépendait directement de la stéréochimie de l'acétal de départ.^{92,93} En effet, selon le composé étudié, la formation du radical est accélérée, d'un facteur compris entre 10 et 16 à température ambiante, lorsque l'hydrogène se situe en position axiale. D'après les auteurs, la présence ou non de recouvrements orbitaux au sein des états de transition serait à l'origine de la différence de cinétique observée. Contrairement aux auteurs, nous éclaircirons cette supposition à l'aide d'un diagramme énergétique (Schéma 46). Dans l'état de transition relatif au substrat **61**, des interactions entre l'orbitale antiliante σ^* de la liaison en cours de rupture avec l'un des deux doublets libre de l'oxygène du cycle et de l'oxygène exocyclique sont présentes. Ces recouvrements permettent de stabiliser cet état de transition par rapport à celui relatif au composé **62**, qui ne bénéficie que d'une seule de ces deux interactions. Dans la mesure où le dérivé **62** est stabilisé par effet anomère, la réaction sera cinétiquement favorisée dans le cas du tétrahydropyran **61** puisque la différence d'énergie entre l'état de transition et le composé pris dans son état initial est minimale.

⁹⁰ V. Malatesta, R. D. McKelvey, B. W. Babcock, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1872.

⁹¹ A. R. Gregory, V. Malatesta, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 122.

⁹² K. Hayday, R. D. McKelvey, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2222.

⁹³ R. D. McKelvey, H. Iwamura, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 402.

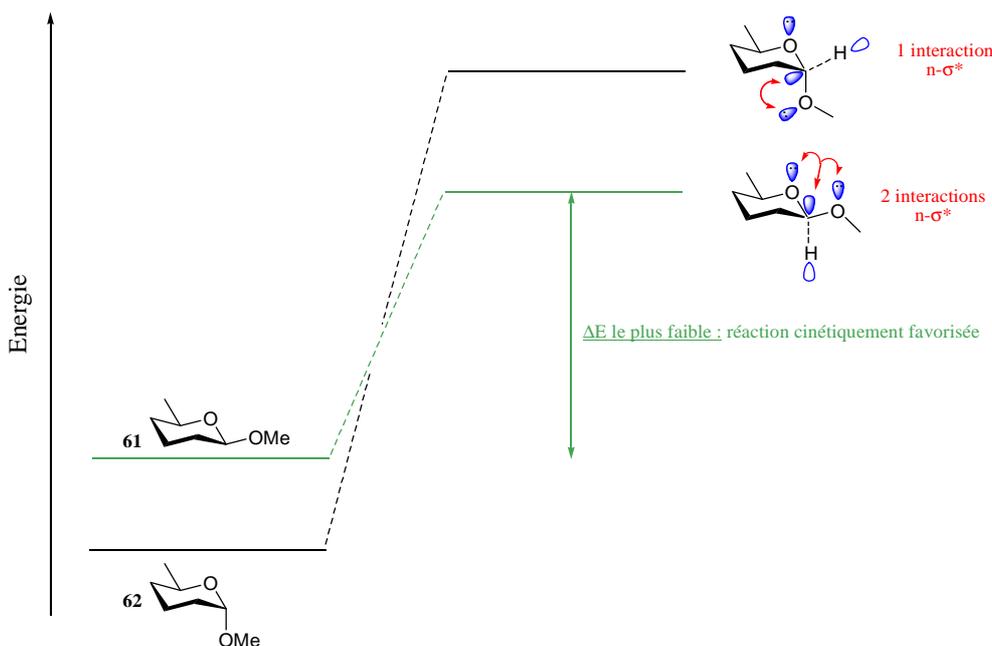


Schéma 46

III. Les radicaux anomères de *O*-glycosides

III.A. Stéréochimie des radicaux anomères de *O*-glycosides

Aucune étude RPE n'a été publiée en ce qui concerne la géométrie des radicaux anomères de *O*-glycosides. Dans la mesure où ces radicaux s'apparentent à la fois aux radicaux acétaliques de tétrahydropyranes et aux radicaux anomères de glycosyle, il semblerait qu'une intéressante stéréosélectivité soit envisageable au cours de réactions d'addition et d'abstraction d'hydrogène.

Tout d'abord, les études RPE menées sur les radicaux acétaliques ont clairement indiqué que le substituant alkoxy anomérique ne s'orientait pas en position axiale. Nous pouvons alors raisonnablement penser que cette observation soit similaire pour les radicaux anomères de *O*-glycosides. De plus, en tenant compte de l'influence des substituants sur la conformation du cycle pyranosyle, nous pouvons vraisemblablement envisager qu'un substituant équatorial en position 2 engendrerait, sans doute, un aplatissement du centre anomérique pour augmenter le recouvrement de l'orbitale semi occupée avec non seulement l'orbitale antiliante σ^* de la liaison C-O voisine mais également avec l'un des deux doublets libre de chaque oxygène (Schéma 47). La conformation adoptée par les radicaux anomères de *O*-glycosides et leur réactivité devraient donc être similaires à celles des radicaux de glycosyle. Ainsi, quelle que soit la série du sucre et les groupements protecteurs, les radicaux anomères de *O*-glycosides devraient être piégés, *via* la position axiale, que ce soit pour une réaction d'addition ou d'abstraction d'hydrogène. Pour finir, comme pour les radicaux acétaliques, nous pourrions également considérer que la formation d'un radical anomère de *O*-glycoside serait cinétiquement favorisée par abstraction de l'hydrogène situé en position axiale.

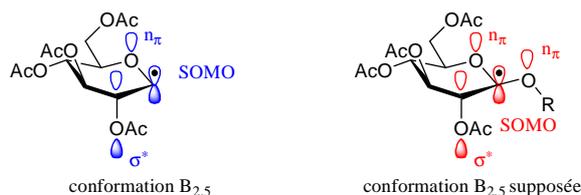


Schéma 47

Pour vérifier ces hypothèses, nous présenterons dans les sous-parties suivantes les réactions décrites dans la littérature portant sur la réactivité des radicaux anomères de *O*-glycosides en synthèse en vérifiant notamment si la sélectivité observée est compatible avec notre projet.

III.B. Sélectivité des réactions impliquant les radicaux anomères de *O*-glycosides

III.B.1. Les réactions d'abstraction d'hydrogène

Les radicaux anomères de *O*-glycosides ont été utilisés par l'équipe de Kahne, pour la synthèse stéréosélective de β -méthylglycosides.⁹⁴ La réaction se déroule en deux étapes et commence par la formation du radical anomère en irradiant un thio-orthoester précurseur en présence de tributylétain et d'AIBN. La réduction de cet intermédiaire par ce même dérivé stannylé permet ensuite de former le β -glycoside attendu. La sélectivité obtenue dans chaque cas étudié est remarquable et montre clairement que le radical anomère a été piégé *via* la position axiale du sucre. En effet, quelle que soit la série engagée, la réaction s'effectue avec une importante diastéréosélectivité allant de 6/1 à 18/1 en faveur de l'anomère β (Schéma 48). De plus, dans la mesure où chaque précurseur synthétisé présentait le groupement méthoxy en position axiale et compte tenu des études mentionnées précédemment, nous pouvons raisonnablement envisager la formation initiale d'un radical σ équatorial puis son isomérisation en faveur d'un radical σ axial. Cette dernière hypothèse ne tient bien entendu pas compte de la conformation adoptée par le cycle.

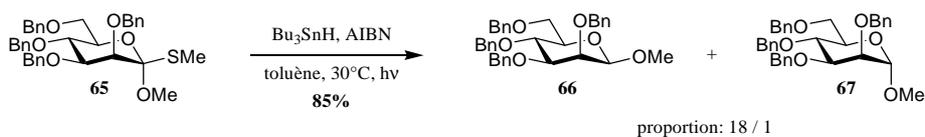


Schéma 48

L'étude méthodologique a également révélé que la proportion des deux glycosides, obtenus après réaction radicalaire, dépendait de la température. En série glucose par exemple, l'irradiation à 30°C du thio-orthoester **68** conduit au mélange de méthylglucosides en proportion 12/1 en faveur de l'anomère β **69**. Par contre, lorsque la réaction est réalisée sous initiation thermique à 80°C et 110°C, la proportion diminue respectivement à 9/1 et 7/1 mais reste tout de même élevée (Schéma 49, Tableau 1).

⁹⁴ D. Kahne, D. Yang, J. L. Lim, R. Miller, E. Paguaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8716.

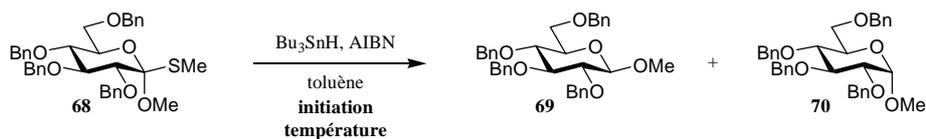


Schéma 49

Entrée	Initiation	Température	Proportion β/α (69/70)
1	Photochimique	30°C	12/1
2	Thermique	80°C	9/1
3	Thermique	110°C	7/1

Tableau 1

Toujours dans le but de synthétiser des β-O-glycosides, Crich a employé une décarboxylation de Barton⁹⁵ pour générer des radicaux anomères de O-glycosides. Sensibles à la lumière, les esters thiohydroxamiques, synthétisés à partir d'acides ulosoniques, sont engagés *in situ* dès leurs formations, par simple irradiation en présence d'un donneur d'hydrogène. Cette stratégie s'est révélée efficace puisqu'une sélectivité similaire à celle présentée précédemment a été observée à la fois en série glucose^{96,97}, en série mannose⁹⁸, en série 2-déoxyglucopyranose⁹⁹ et même dans le cas d'un disaccharide¹⁰⁰ pour lequel une isomérisation majoritaire des deux positions anomériques a été réalisée (Schéma 50).

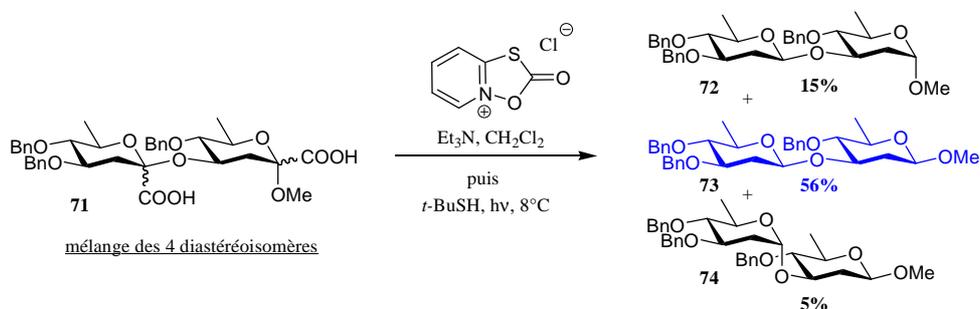


Schéma 50

Une dernière méthode axée sur l'isomérisation spécifique d'α-mannopyranosides en anomère β a été développée. Le principe consiste à activer la position anomérique par transfert d'hydrogène intramoléculaire, *via* un radical généré initialement sur un groupement présent sur la position 2 de l'α-mannoside de départ. Le radical acétalique ainsi formé,

⁹⁵ D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3901.

⁹⁶ D. Crich, L. B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 2209.

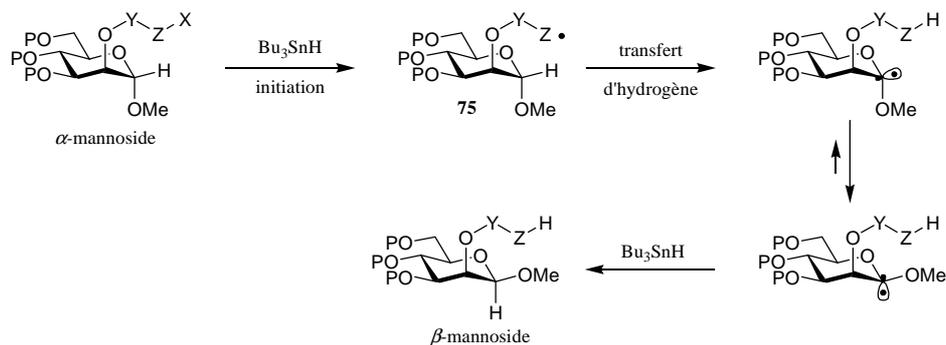
⁹⁷ D. Crich, L. B. L. Lim, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2565.

⁹⁸ D. Crich, J.-T. Hwang, H. Yuan, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6189.

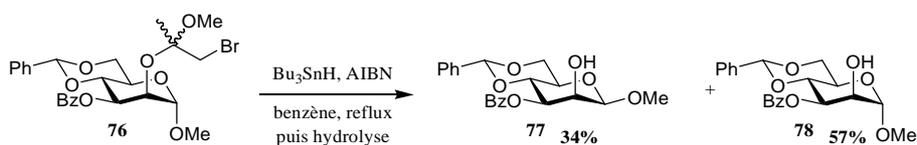
⁹⁹ D. Crich, T. J. Ritchie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1461.

¹⁰⁰ D. Crich, F. Hermann, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3385.

réagirait stéréosélectivement avec un donneur d'hydrogène, en général l'hydruire de tributylétain, pour former le β -mannopyranoside désiré (Schéma 51).



Les études menées en parallèle par Crich^{101,102} et Curran¹⁰³, ont donné des résultats moyens, dus essentiellement à l'étape de transfert d'hydrogène intramoléculaire, démontrée comme étant limitante par les auteurs. Par exemple, l'équipe de Crich a isolé le β -mannopyranoside **77** avec un rendement maximal de 34% après réaction du composé **76** en présence d'hydruire de tributylétain et d'AIBN (Schéma 52).¹⁰² Par contre l'emploi d'hydruire de tributylétain deutérié durant cette étude a tout de même montré qu'à chaque fois que le radical anomère se formait, l'abstraction de deutérium avait lieu selon la position axiale. L'obtention de l' α -mannopyranoside **78** proviendrait donc de la réduction directe de l'intermédiaire radicalaire **75** suivie de l'hydrolyse de l'acétal situé en position 2. Ces travaux confirment donc l'excellente stéréosélectivité observée jusqu'à présent dans les réactions d'abstraction d'hydrogène impliquant les radicaux anomères de glycosides et même lorsqu'un groupement 4,6-*O*-benzylidène est présent.



III.B.2. Les réactions d'additions

Seuls des travaux concernant les réactions d'addition intramoléculaire ont été décrits dans la littérature. Ces différents exemples ont déjà été présentés dans le premier chapitre puisqu'ils se réfèrent à la synthèse de spirocétals. Nous rappellerons donc brièvement la sélectivité observée au cours de ces réactions.

La réaction photochimique de type Norrish II développée par Descotes *et coll.* a été présentée précédemment.^{58,59,60,61,62,63} En dehors de la stéréosélectivité déjà exposée, les résultats montrent qu'un radical commun est formé quand l' α -glucopyranose **80** et son

¹⁰¹ J. Brunckova, D. Crich, Q. Yao, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6619.

¹⁰² D. Crich, S. Sun, J. Brunckova, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 605.

¹⁰³ N. Yamazaki, E. Eichenberger, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6623.

anomère β **79** sont engagés dans la réaction. En effet, après cyclisation, la stéréochimie du carbone anomère s'est révélée identique pour chaque substrat isolé en fin de réaction. De plus, la réaction photochimique s'est révélée plus rapide dans le cas de l'anomère β puisque 30 h d'irradiation ont suffi pour obtenir une conversion totale, alors que 80 h ont été nécessaires pour l'anomère α (Schéma 53).⁵⁹

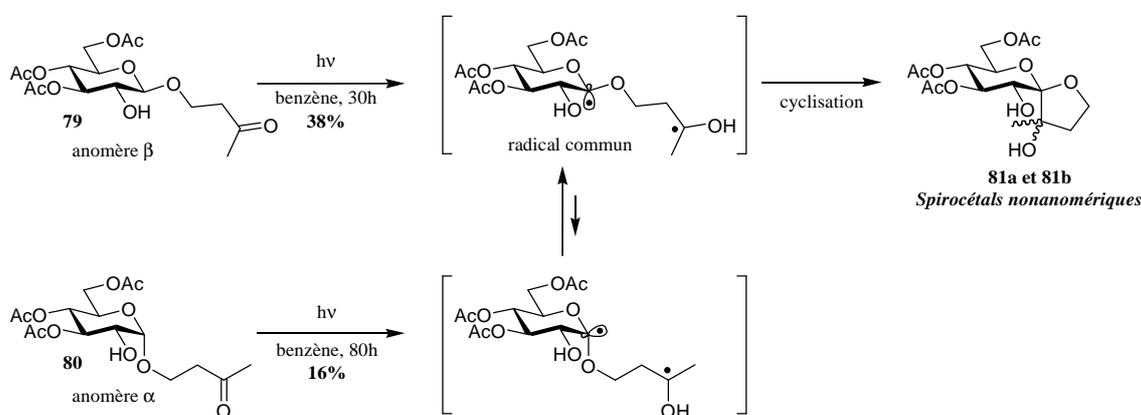


Schéma 53

La stéréosélectivité de cette cyclisation est similaire avec celle observée dans les réactions d'abstraction d'hydrogène et suggère la formation d'un radical pyramidal axial quelle que soit la stéréochimie de l'acétal de départ. De plus, la conversion plus rapide de l'anomère β confirme les études théoriques menées sur les 2-alkoxytétrahydropyranes où la formation du radical anomère était également cinétiquement favorisée lorsque l'hydrogène se situait en position axiale. Par contre, cette sélectivité n'est pas toujours systématique étant donné qu'un mélange de spirocétales anomériques et nonanomériques est souvent isolé après réactions impliquant des composés de types glucopyranosides, déoxyglucopyranosides et de substrats non glycosidiques.^{60,61,62,63}

De même, au cours des travaux de Ferrier, la cascade radicalaire appliquée au dérivé **46** a conduit à la formation d'un seul spirocétales.⁶⁸ Même si l'interprétation de cette sélectivité repose sur la formation privilégiée d'un conformère par liaison hydrogène, l'existence d'un radical anomère pyramidal axial n'est pas exclue. En revanche, l'extrapolation de cette réaction au précurseur **82** a conduit, de manière très surprenante, à un mélange de quatre diastéréoisomères en proportion 1/2,4/1,3/1,5 (Schéma 54).

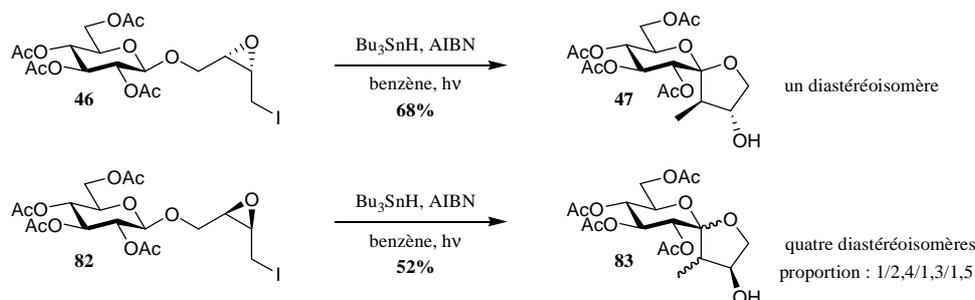


Schéma 54

Pour terminer, les études concernant la réduction d'acétals de cyanotétrahydropyranes par le di-tert-butylbiphényllithium, développées par Rychnovsky, indiquent la formation d'un radical anomère unique à -78°C .^{69,71,72,17} De plus, contrairement aux travaux de Descotes et de Ferrier, aucun contre-exemple n'a été décrit puisque tous les substrats engagés ont conduit au produit désiré avec une diastéréosélectivité quasi totale. Enfin, les calculs théoriques utilisés pour expliquer cette sélectivité renforcent les diverses études présentées jusqu'à maintenant et confortent donc la formation d'un radical pyramidal avec une orientation axiale de la SOMO.⁷⁰

IV. Conclusion

Les études bibliographiques menées sur les radicaux anomères de glycosyle et d'acétals de tétrahydropyranes nous ont donné plusieurs indications concernant les radicaux anomères de *O*-glycosides. Nous avons effectivement noté que quelle que soit la série du sucre, la température, et les groupements protecteurs, ces intermédiaires étaient piégés majoritairement *via* la position axiale. De plus, les observations cinétiques nous ont indiqué que la formation du radical anomère était favorisée par abstraction de l'hydrogène situé en position axiale. Ces différentes études confirment considérablement les stratégies que nous avons proposées pour la synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques avec de sérieux espoirs d'obtenir la stéréochimie désirée en ce qui concerne le centre spiranique.

CHAPITRE III :

Les transferts d'hydrogène intramoléculaires en chimie radicalaire

CHAPITRE III : Les transferts d'hydrogène intramoléculaires en chimie radicalaire

En chimie radicalaire, les transferts d'hydrogène intramoléculaires étaient souvent à l'origine de réactions indésirables en synthèse.^{104,105,106} D'un autre côté, ces réactions sont remarquables dans la mesure où elles permettent d'activer des liaisons C-H généralement considérées comme non réactives. Au fil des années, plusieurs groupes se sont naturellement intéressés à ces étapes d'abstractions, en convertissant notamment ces réactions peu appréciées en outil puissant pour la chimie organique. Dorénavant, l'usage de réactions impliquant un transfert d'hydrogène intramoléculaire est de plus en plus fréquent pour le développement de nouvelles méthodologies et particulièrement pour la formation de nouveaux synthons clés.^{107,108,109} Malgré ces avancées, les transferts d'hydrogène restent délicats à contrôler et les réactions sont souvent loin d'être quantitatives.

Dans la mesure où nos rétrosynthèses reposent sur une réaction impliquant un transfert d'hydrogène intramoléculaire pour générer des radicaux anomères de *O*-glycosides suivie d'une cyclisation, nous présenterons dans ce chapitre quelques principes généraux susceptibles de favoriser ces étapes souvent limitantes. Nous exposerons également quelques récentes et élégantes réactions dans lesquelles un transfert d'hydrogène intramoléculaire constitue l'étape clé.

I. Principes généraux

Pour induire un transfert d'hydrogène intramoléculaire, il est important d'initier un radical très réactif, appelé « radical abstracteur », et de disposer d'un site relativement stabilisant pour le radical nouvellement formé. En effet, un transfert d'hydrogène s'effectue toujours à partir d'un radical hautement réactif vers un radical moins réactif. Ainsi, les radicaux aryles, alkoxy, vinyliques et mêmes certains alkyles peuvent être la source d'un transfert d'hydrogène (Schéma 55). Cette réaction est d'autant plus efficace qu'une colinéarité existe dans l'état de transition entre le radical et la liaison C-H à rompre. Ainsi, les transferts 1,5 sont les plus courants suivis des transferts 1,6 d'hydrogène, mais la simple proximité des deux sites considérés peut suffire à engendrer un transfert d'hydrogène plus éloigné.



Schéma 55

¹⁰⁴ R. C. Petter, D. G. Powers, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 659.

¹⁰⁵ D. J. Hart, J. A. Mckinney, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2611.

¹⁰⁶ D. L. J. Clive, A. Khodabocus, M. Cantin, Y. Tao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1755.

¹⁰⁷ J. Robertson, J. Pillai, R. K. Lush, *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, 30, 94.

¹⁰⁸ F. Dénès, F. Beaufile, P. Renaud, *Synlett*, **2008**, 2389.

¹⁰⁹ Z. Cekovic, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8073.

Pour étudier les différents paramètres influant sur les transferts d'hydrogène intramoléculaires, nous utiliserons comme exemple une cascade radicalaire très utilisée pour la synthèse de cycles à 5 chaînons et dont les travaux menés par Curran^{110,111} nous apportent de solides informations. Cette cascade commence par l'abstraction d'un dérivé halogéné vinylique par un radical stannylé, initialement généré, et est suivie d'un transfert 1,5 d'hydrogène. Le radical nouvellement formé réagit ensuite sur l'oléfine précédemment obtenue *via* une cyclisation 5-*exo-trig*. La réaction se termine par la réduction du radical alkyl final par l'hydrure de tributylétain (Schéma 56).

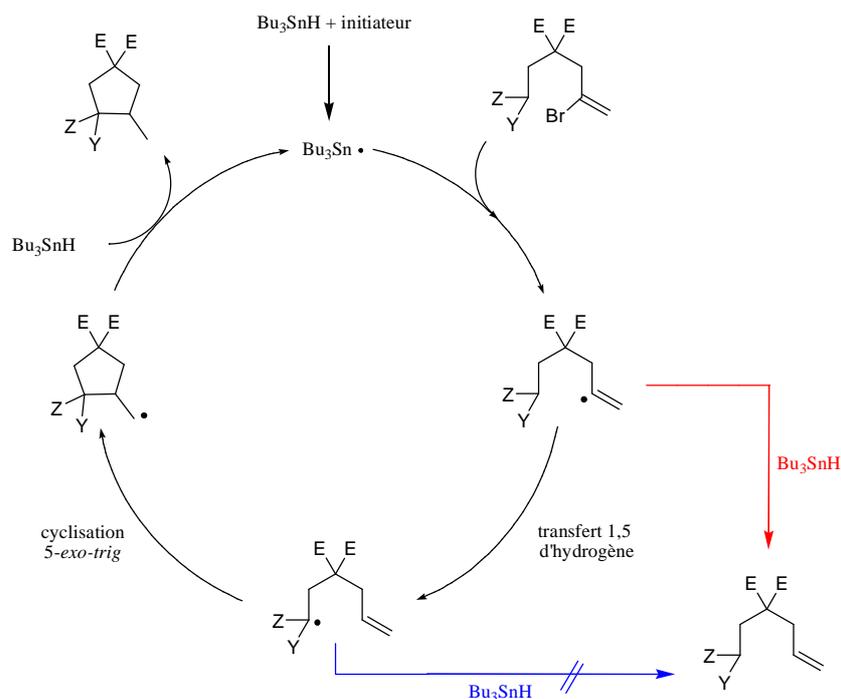


Schéma 56

Au cours de cette cascade, la réduction non souhaitée du radical vinylique avant le transfert d'hydrogène et celle du radical avant la cyclisation peuvent avoir lieu. Cependant, en réalisant cette réaction à forte concentration en présence d'hydrure de tributylétain deutérié, Curran a montré que la réduction du radical avant cyclisation n'avait a priori pas lieu puisque cet intermédiaire évoluait systématiquement vers la formation du cycle à 5 chaînons.¹¹¹ Ainsi, pour favoriser le transfert d'hydrogène intramoléculaire, il est important de restreindre la réduction directe du radical vinylique.

La manière la plus évidente de limiter cette réaction parasite est de diminuer la concentration en hydrure de tributylétain. Nous pouvons pour cela soit travailler à haute dilution et/ou additionner l'hydrure sur plusieurs heures en utilisant un pousse seringue, soit utiliser les conditions de Stork basées sur l'utilisation d'une quantité catalytique d'halogénure de tributylétain et une quantité stœchiométrique d'un réducteur (NaBH_3CN) afin de générer, *in situ*, l'hydrure au cours de la réaction. Par contre, une diminution trop importante de la

¹¹⁰ D. P. Curran, D. Kim, H. T. Liu, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5900.

¹¹¹ D. P. Curran, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6051.

concentration en hydrure de tributylétain peut provoquer une rupture de la propagation de la chaîne. Ainsi, si la réaction est initiée par dégradation thermique d'une quantité catalytique d'un promoteur de radicaux, il est alors nécessaire d'ajouter des quantités importantes de cet initiateur tout au long de la réaction. L'influence de ces différents paramètres sur le composé **84** (Schéma 57) est résumée dans le Tableau 2.

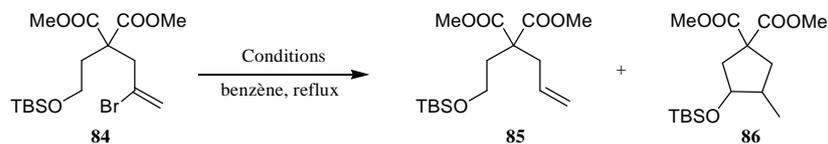


Schéma 57

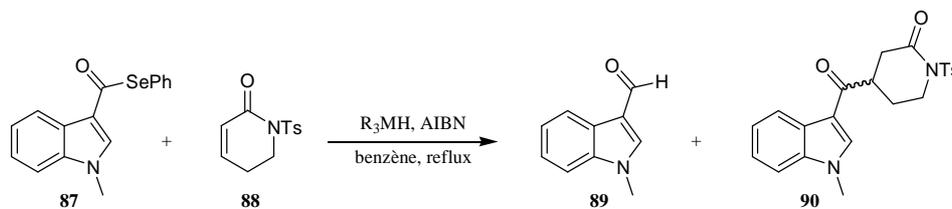
Entrée	Conditions	Concentration (mol.L ⁻¹)	Proportion 85/86
1	Bu ₃ SnH / AIBN	0.01	20/80
2	Bu ₃ SnH / AIBN (addition sur 8h)	0.01	6/94
3	Bu ₃ SnCl (cat) /NaBH ₃ CN	0.01	9/91
4	Bu ₃ SnCl (cat) /NaBH ₃ CN	0.003	5/95
5	Bu ₃ SnCl (cat) /NaBH ₃ CN	0.1	43/57

Tableau 2

Une autre façon de limiter la réduction du radical vinylique est d'utiliser un composé moins bon donneur d'hydrogène que l'hydrure de tributylétain. Par exemple, le tributylgermanium ou le tris-triméthylsilylsilane peuvent être de bons candidats dans la mesure où les liaisons Ge-H et Si-H sont plus difficiles à rompre que la liaison Sn-H.¹¹² Par contre, comme précédemment, si la vitesse d'abstraction d'hydrogène devient trop faible, la propagation de la chaîne sera également interrompue. Pour illustrer ce principe, nous présenterons l'étude développée récemment par Bennasar *et coll.* bien qu'aucun transfert d'hydrogène ne soit présent.¹¹³ Ainsi, au cours de leurs travaux, les auteurs ont montré que l'utilisation du tris-triméthylsilylsilane, par rapport à l'hydrure de tributylétain, favorisait considérablement la réaction d'addition intermoléculaire d'un radical acyle sur un accepteur de Michael. En effet, la formation du composé **89**, issu de la réduction non souhaitée du radical acyle intermédiaire par le donneur d'hydrogène, n'a pas été observée en présence du silane après réaction du composé **87** avec le dérivé **88** (Schéma 58, Tableau 3).

¹¹² C. Chatgililoglu, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 2310.

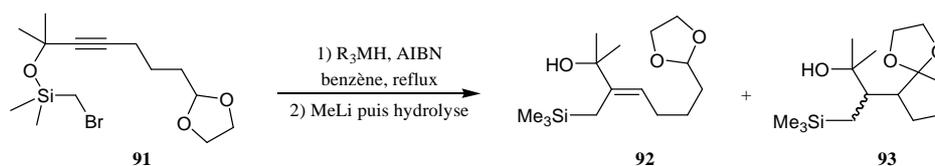
¹¹³ M.-L. Bennasar, T. Roca, R. Griera, M. Bassa, J. Bosch, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6268.


Schéma 58

Entrée	R ₃ MH	Rdt 89 (%)	Rdt 90 (%)
1	Bu ₃ SnH	15-25	43
2	(TMS) ₃ SiH	Non observée	64

Tableau 3

Néanmoins, lorsque le tris-triméthylsilylsilane est utilisé comme donneur d'hydrogène, des facteurs stériques peuvent également être à l'origine de la différence de réactivité observée. Un exemple intéressant a été décrit par Malacria *et coll.* lors de la synthèse du cyclopentane **93** *via* une cascade radicalaire suivie d'une réaction impliquant le méthyllithium.^{114,115} Comme précédemment, l'utilisation du tris-triméthylsilylsilane a permis d'éviter la formation du composé éthylénique **92** provenant de l'addition du radical alkyle sur la triple liaison suivie de la réduction directe du radical vinylique (Schéma 59, Tableau 4). La cascade radicalaire évoluerait donc, dans ce cas, systématiquement en faveur du transfert d'hydrogène, étape nécessaire à l'obtention du cyclopentane **93**. De plus, une excellente diastéréosélectivité a également été constatée en utilisant le silane comme donneur d'hydrogène.


Schéma 59

Entrée	R ₃ MH	Rdt 92 (%) (alcène Z)	Diastéréosélectivité (%)	Rdt 93 (%)
1	Bu ₃ SnH	6	80	92
2	(TMS) ₃ SiH	Non observée	>98	92

Tableau 4

¹¹⁴ S. Bogen, M. Journet, M. Malacria, *Synlett*, **1994**, 958.

¹¹⁵ L. Fensterbank, A.-L. Dhimane, S. Wu, E. Lacôte, S. Bogen, M. Malacria, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11405.

Pour expliquer l'absence de ce sous-produit **92**, les auteurs supposent un encombrement stérique important entre l'espèce radicalaire intermédiaire **94** et le dérivé silicié, favorisant ainsi le transfert d'hydrogène (Schéma 60). La réduction de ce même intermédiaire **94** par l'hydrure de tributylétain serait à l'origine de la formation stéréosélective de l'alcène Z. Des facteurs stériques ont également été évoqués pour interpréter la différence de diastéréosélectivité observée.

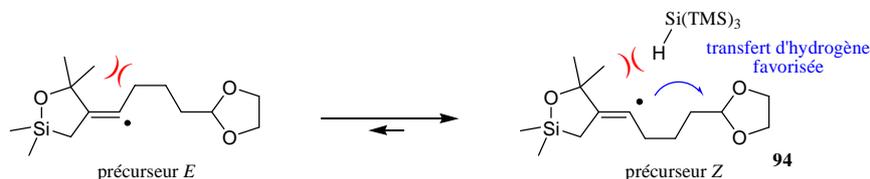


Schéma 60

Pour finir, les transferts d'hydrogène sont nettement accélérés si deux substituants *géminaux* sont présents sur la chaîne carbonée reliant les deux sites réactionnels. Cet effet, souvent appelé effet Thorpe-Ingold, permet également de faciliter d'autres types de processus comme les cyclisations intramoléculaires radicalaires. Connu depuis près d'un siècle, plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène.¹¹⁶ La première interprétation, proposée par Thorpe et Ingold en 1915, repose sur une compression angulaire engendrée par la répulsion des deux groupements *géminaux* provoquant ainsi un rapprochement des deux sites réactionnels considérés (Schéma 61).

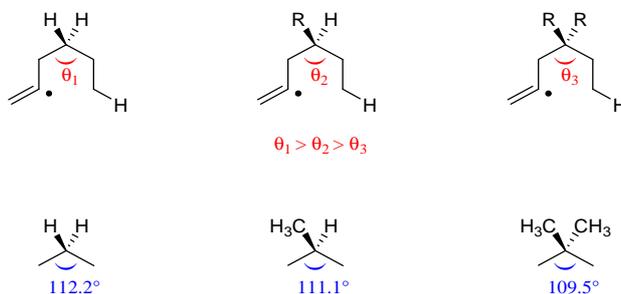


Schéma 61

La seconde explication, basée sur le concept du rotamère réactif, a été formulée par Bruice et Pandit en 1960¹¹⁷ puis récemment affinée par Jung *et coll.*¹¹⁸. Pour l'expliquer, les projections de Newman, pour la conformation *anti* et pour la conformation *gauche* des précurseurs radicalaires avec ou sans substituants *géminaux*, ont été représentées (Schéma 62). Pour susciter le transfert d'hydrogène, une rotation de la liaison centrale est indispensable afin de déplacer l'équilibre en faveur de la forme *gauche* puisqu'il s'agit du conformère réactif. Dans le cas d'un système ne présentant aucun substituant, l'équilibre conformationnel est considérablement déplacé vers la forme la plus stable, le conformère *anti*. Au contraire, la présence de deux substituants *géminaux* implique autant d'interactions stériques dans chaque

¹¹⁶ M. E. Jung, G. Piizi, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1735.

¹¹⁷ T. C. Bruice, U. K. Pandit, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5858.

¹¹⁸ M. E. Jung, *Synlett*, **1990**, 186.

conformère permettant à une plus forte densité de population de disposer des deux sites réactionnels correctement placés pour induire l'abstraction d'hydrogène.

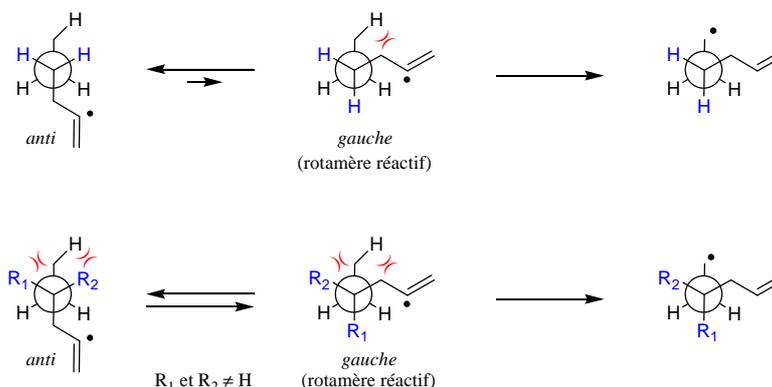


Schéma 62

Pour finir, des critères purement thermodynamiques ont été proposés d'abord par Allinger et Zalkow en 1960¹¹⁹ puis approfondis par des calculs théoriques par Dolata et Parrill.^{120,121} D'après leurs observations, un effet Thorpe-Ingold permet de diminuer et d'augmenter respectivement l'enthalpie et l'entropie d'activation, diminuant alors l'énergie d'activation.

Ainsi, selon Curran, la vitesse d'un transfert d'hydrogène dépend directement de la géométrie globale de la molécule. L'ordre de réactivité est représentée ci-dessous (Schéma 63).¹¹¹

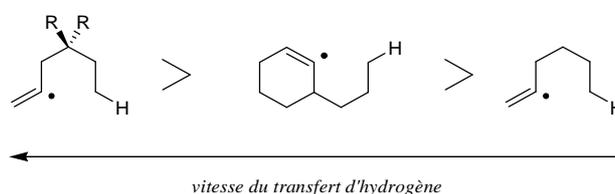


Schéma 63

II. Applications en synthèse

II.A. A partir de radicaux alkoxy

L'équipe de Suarez étudie et utilise considérablement les transferts d'hydrogène à partir de radicaux O-centrés dans le domaine de la glycochimie. Même si quelques exemples ont déjà été abordés dans le premier chapitre,^{65,66,67} d'autres méthodologies méritent d'être citées comme la synthèse d'anhydroglycosides,¹²² la formation de bis-C,C-glycosides¹²³ ou encore la synthèse de spiroaminals.¹²⁴

¹¹⁹ N. L. Allinger, V. Zalkow, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 701.

¹²⁰ A. L. Parrill, D. P. Dolata, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7319.

¹²¹ A. L. Parrill, D. P. Dolata, *J. Mol. Struct.*, **1996**, 370, 187.

¹²² C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7439.

Un travail très appréciable a été publié en 2009 par Sammis *et coll.* pour la synthèse d'hétérocycles.¹²⁵ La cascade se déroule en quatre étapes avec la formation du radical alkoxy, un transfert 1,5 d'hydrogène, une cyclisation intramoléculaire sur une double ou triple liaison puis la réduction du radical final par un donneur d'hydrogène. Plusieurs cycles à 5 chaînons ont été obtenus dont certains composés hétérocycliques azotés ou oxygénés. L'un des fragments clés de la (-)-Amphidinolide K a également été obtenu *via* cette méthodologie avec un rendement correct de 64% et une bonne diastéréosélectivité (Schéma 64).

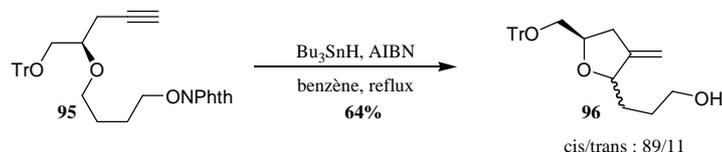


Schéma 64

II.B. A partir de radicaux aryles

Les transferts d'hydrogène générés *via* un radical aryle sont fréquents dans la littérature.^{126,127} Un exemple original, n'utilisant pas la chimie de l'étain, a été publié par Undheim *et coll.* sur l'alkylation d'hétérocycles azotés. La réaction commence par la formation d'un radical aryle par réaction entre le dérivé **97** et le diiodure de samarium. Après abstraction intramoléculaire d'un des hydrogènes en α de l'azote, l'intermédiaire radicalaire alors généré réagit de nouveau avec le SmI_2 pour former un organosamarium qui s'additionne enfin sur l'électrophile (Schéma 65).¹²⁸

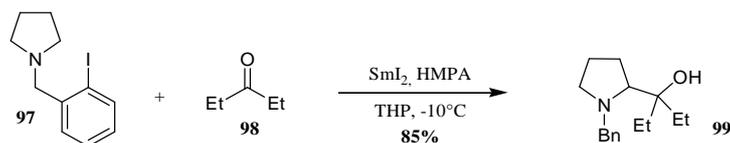


Schéma 65

II.C. A partir de radicaux vinyliques

En dehors des exemples cités précédemment concernant les transferts d'hydrogène impliquant les radicaux vinyliques, Renaud *et al.* ont développé une réaction basée sur une abstraction d'hydrogène intramoléculaire diastéréosélective.¹²⁹ L'étude a été réalisée à partir d'acétals chiraux composés de deux hydrogènes diastérotopes conduisant après transfert d'hydrogène puis cyclisation à deux intermédiaires potentiels **100** et **101** (Schéma 66).

¹²³ A. Martin, I. Perez-Martin, L. M. Quintanal, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5179.

¹²⁴ A. Martin, I. Perez-Martin, E. Suárez, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6147.

¹²⁵ H. Zhu, J. G. Wickenden, N. E. Camptorkbell, J. C. T. Leung, K. M. Johnson, G. M. Sammis, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2019.

¹²⁶ C. E. Schwartz, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9272.

¹²⁷ C. Imboden, F. Villar, P. Renaud, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 873.

¹²⁸ S. E. Booth, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3665.

¹²⁹ P. Renaud, F. Beaufils, L. Feray, K. Schenk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4230.

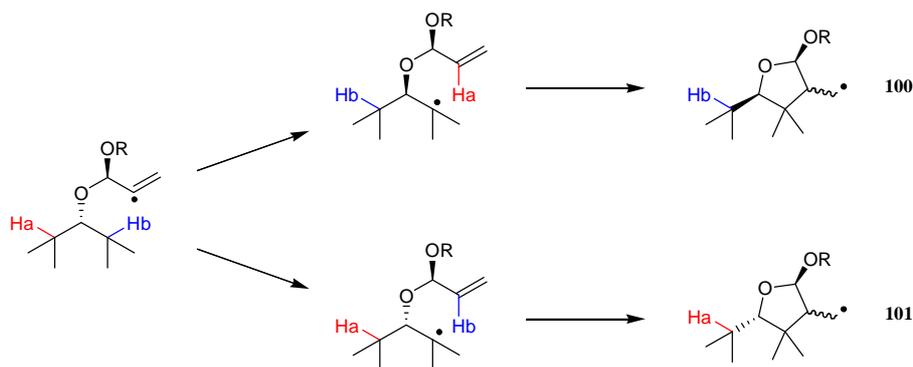


Schéma 66

Plusieurs substrats racémiques ont été engagés et convertis avec de bons rendements en utilisant les conditions de Stork. De plus, une excellente diastéréosélectivité, allant jusqu'à 95/5 dans les meilleurs exemples, a été observée en ce qui concerne l'étape d'abstraction d'hydrogène. Un état de transition pseudo-chaîse a été proposé afin d'expliquer l'origine de cette sélectivité (Schéma 67).

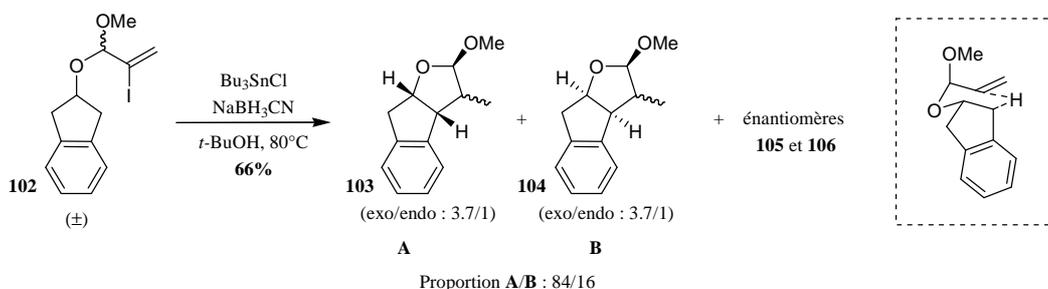


Schéma 67

II.D. A partir de radicaux alkyles

L'utilisation de radicaux alkyles pour susciter un transfert d'hydrogène est peu rencontrée dans la littérature et les rares exemples concernent les radicaux alkyles primaires non stabilisés.¹⁰⁷ Une élégante cascade radicalaire a été développée par Rawal *et coll.* pour la synthèse de systèmes bicycliques.¹³⁰ La réaction débute par l'addition d'un radical stannylé sur le groupement carbonyle et est suivie de l'ouverture du cyclopropyle aboutissant à un radical méthyle. Après transfert d'hydrogène, une cyclisation 5-*exo-trig* puis une élimination permettent d'obtenir le composé bicyclique désiré (Schéma 68).

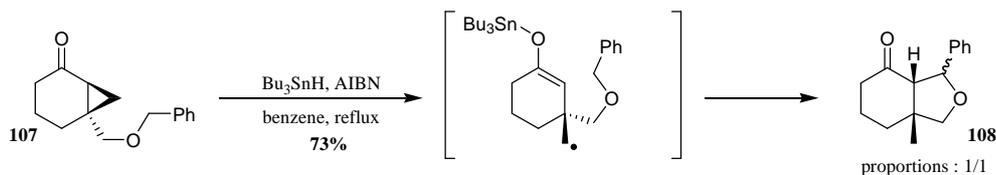


Schéma 68

¹³⁰ G. Chambournier, V. Krishnamurthy, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6313.

III. Conclusion

Les réactions impliquant un transfert d'hydrogène occupent une place importante en chimie radicalaire. Même si plusieurs facteurs structuraux et expérimentaux peuvent contribuer à favoriser ces étapes d'abstraction, leurs utilisations en synthèse restent parfois délicates à contrôler et à généraliser. De plus, compte-tenu de l'utilisation massive de dérivés stannylés toxiques et des rendements rarement quantitatifs, plusieurs améliorations restent encore à entreprendre.

CHAPITRE IV :

Synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques par voie radicalaire

CHAPITRE IV : Synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques par voie radicalaire

Ce chapitre résume la mise en place d'une nouvelle méthodologie pour la synthèse stéréosélective de spirocétals [6.5] nonanomériques. Pour cela, nous avons envisagé une cascade radicalaire sans étain dont l'étape clé serait un transfert 1,5 d'hydrogène entre un radical vinylique, situé sur la partie aglycone d'un sucre, et le centre anomère.

Pour commencer, nous présenterons en détail la cascade radicalaire considérée puis nous développerons l'essentiel des résultats obtenus à la fois en ce qui concerne l'optimisation des conditions opératoires mais également en ce qui concerne l'application de cette méthodologie sur divers substrats.

I. Présentation de la cascade radicalaire

I.A. Approche envisagée

L'approche proposée par le laboratoire s'appuie sur une cascade radicalaire n'impliquant aucun dérivé de l'étain et constituée de quatre étapes successives à partir de saccharides homopropargyliques. Ainsi, après rupture homolytique de la liaison YH, la première étape serait l'addition du radical $Y\cdot$ sur le carbone terminal de la triple liaison. La cascade se poursuivrait par un transfert 1,5 d'hydrogène entre le radical vinylique précédemment formé et la position anomérique. Après cyclisation 5-*exo-trig*, l'intermédiaire radicalaire obtenu serait finalement réduit par le donneur d'hydrogène YH de départ pour conduire au spirocétal [6.5] nonanomérique désiré (Schéma 69).

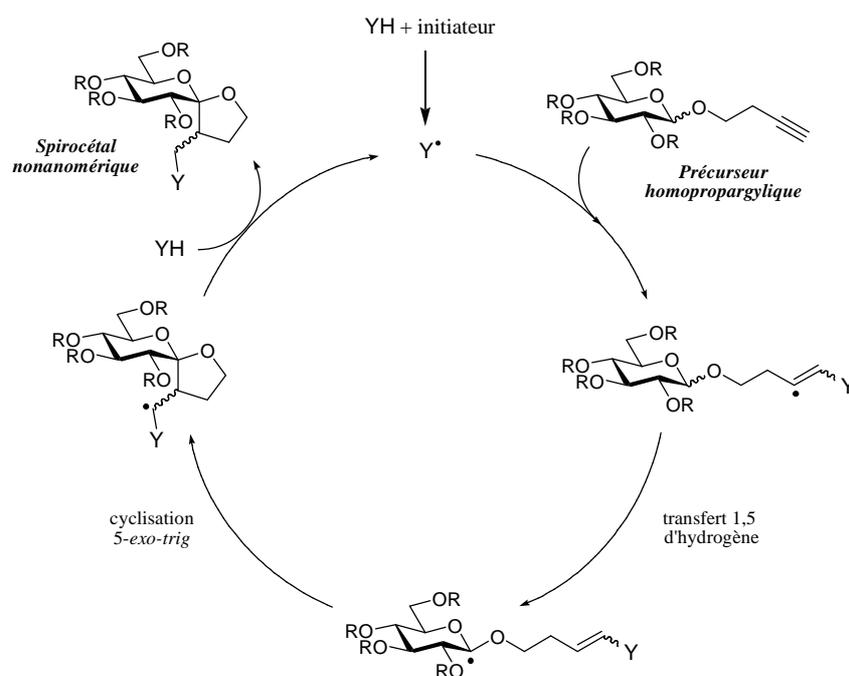


Schéma 69

Au cours de cette réaction, deux nouveaux centres asymétriques sont créés : le carbone spiranique et le carbone trisubstitué du cycle à 5 chaînons. Etant donné qu'un radical anomère de *O*-glycoside est essentiellement piégé *via* la position axiale, la stéréochimie du centre spiranique devrait être contrôlée et être en faveur d'un composé spirocétalique nonanomérique. La stéréosélectivité de ce centre stéréogène devrait donc être indépendante de la stéréochimie de l'acétal de départ. De plus, d'après les travaux de Ferrier⁶⁸ et de Rychnovsky,⁶⁹ présentés au premier chapitre, une certaine sélectivité pourrait être envisagée pour le second centre asymétrique. En effet, une diastéréosélectivité totale a été observée par ces auteurs lors de la formation d'un centre asymétrique similaire après cyclisation (Schéma 70). Par contre, dans ces mêmes exemples, la stéréochimie relative constatée pour ce carbone asymétrique est opposée, rendant toute prévision délicate dans notre cas.

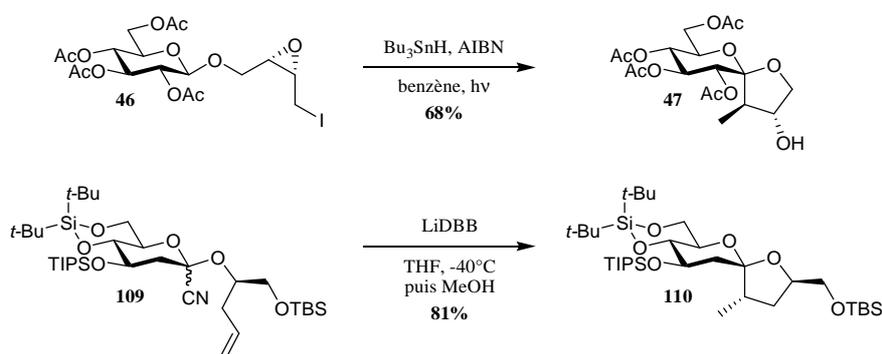


Schéma 70

La cascade radicalaire que nous envisageons a déjà été utilisée pour la synthèse de divers composés cycliques, synthèses que nous développerons ci-dessous.

I.B. Etude bibliographique concernant la cascade radicalaire

Le premier exemple a été publié en 1966 par Heiba et Dessau, qui ont utilisé l'addition de $\text{Cl}_3\text{C}\cdot$, généré par réaction entre le tétrachlorure de carbone et le peroxyde de benzoyle à 77°C , pour convertir l'heptyne **111** en dérivé cyclique **112** avec un rendement modeste de l'ordre de 20% (Schéma 71).¹³¹



Schéma 71

Ensuite, ce n'est qu'à partir des années 1990 que cette cascade radicalaire a été à nouveau décrite dans la littérature. L'addition de radicaux stannylés, soufrés et phosphorés sur la triple liaison a alors été utilisée.

¹³¹ E.-A. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1589.

I.B.1. Addition de dérivés stannylés

Bachi *et coll.* ont utilisé cette cascade radicalaire pour former des lactames bicycliques.¹³² Malgré une concentration faible de 3 mmol.L⁻¹ et une addition lente d'un mélange de tributylétain et d'AIBN, un rendement faible de 19% a été obtenu pour le composé **116** désiré (Schéma 72). De plus, un essai réalisé en présence de l'analogue deutérié du dérivé stannylé a indiqué que le transfert d'hydrogène constituait l'étape limitante puisque 78% du composé issu de la simple addition du radical stannylé sur la triple liaison ont été isolés en fin de réaction.

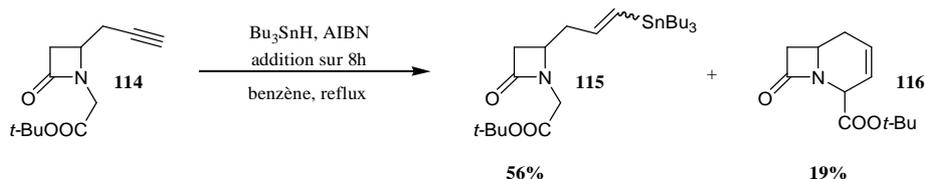


Schéma 72

L'initiation de cette cascade radicalaire a également été réalisée en additionnant des dérivés soufrés.

I.B.2. Addition de dérivés soufrés

Tout d'abord, l'équipe de Murphy s'est intéressée à la synthèse de composés cycliques et bicycliques en irradiant un alcyne précurseur en présence de diphenyl disulfure dans le benzène.¹³³ Malheureusement, les rares substrats convertis avec succès ont été isolés avec des rendements quasi-nuls. A titre d'exemple, après réaction du dérivé **117**, le spirocétal **118** a été obtenu avec un rendement très faible de 1,2% (Schéma 73). Ces résultats, peu encourageants pour notre projet, sont néanmoins discutables puisqu'aucun donneur d'hydrogène, pourtant indispensable lors de l'étape de terminaison, n'est présent dans le milieu réactionnel.

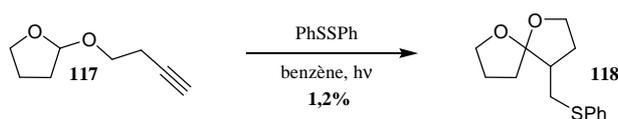


Schéma 73

Une remarquable amélioration a ensuite été apportée par Burke *et al.* lors de la synthèse de tétrahydrofuranes.¹³⁴ En effet, même si le protocole expérimental est peu détaillé et que seuls deux substrats ont été engagés, les résultats obtenus sont particulièrement intéressants puisqu'une addition lente du thiophénol a permis de privilégier le transfert d'hydrogène par rapport à la réduction directe du radical vinylique intermédiaire. De plus, en dehors des bons rendements obtenus, une excellente diastéréosélectivité a également été observée au cours de cette réaction et plus précisément pour le centre asymétrique en β du groupement soufré (Schéma 74). Enfin, les auteurs ont montré que la présence de deux

¹³² E. Bosch, M. D. Bachi, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5581.

¹³³ J. Griffiths, J. A. Murphy, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5543.

¹³⁴ S. D. Burke, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5837.

substituants *géminaux* sur les substrats de départ n'est pas indispensable pour obtenir une bonne conversion.

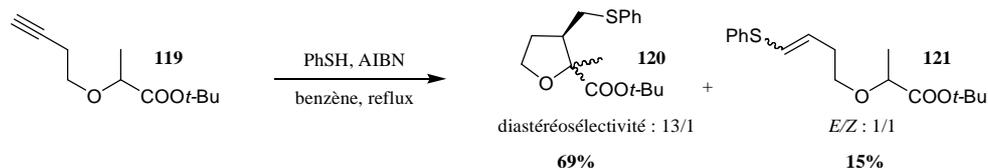


Schéma 74

Ces travaux, basés sur l'utilisation du thiophénol, ont ensuite été considérablement approfondis par Renaud.^{135,136,137,138} Les contributions sont majeures et concernent à la fois les conditions opératoires et la sélectivité de la réaction.

Pour commencer, la formation de sous-produits, due à la réaction parasite entre le radical vinylique et le benzène, a conduit Renaud à employer préférentiellement le *t*-butanol comme solvant. Après optimisation, une addition séparée sur 20 heures du thiophénol et de l'AIBN sur le précurseur porté à reflux du solvant a permis d'obtenir d'excellents rendements (Schéma 75).¹³⁵ Par contre, l'utilisation optimale de deux équivalents de thiophénol et de deux équivalents d'AIBN montre clairement que la cascade radicalaire décrite n'est pas un processus en chaîne.

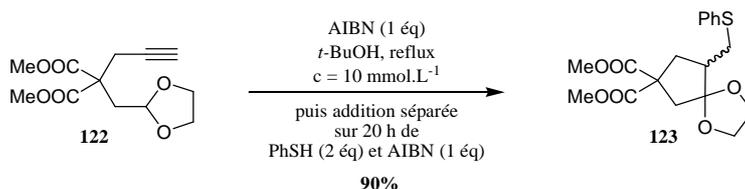


Schéma 75

Hormis l'utilisation de *t*-butanol, le cyclohexane et le méthanol se sont révélés être tout aussi efficaces. De même, d'autres conditions d'initiation ont été testées avec succès comme l'irradiation photochimique à température ambiante ou encore la dégradation thermique du V-501 (Schéma 76, Tableau 5).¹³⁷ Ces différents exemples sont relativement intéressants pour notre projet dans la mesure où un composé spirocyclique est isolé en fin de réaction.

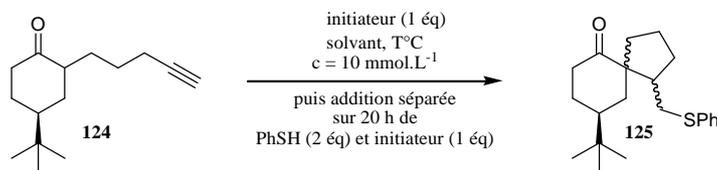


Schéma 76

¹³⁵ F. Beaufils, F. Dénès, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2563.

¹³⁶ F. Beaufils, F. Dénès, B. Becattini, P. Renaud, K. Schenk, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1587.

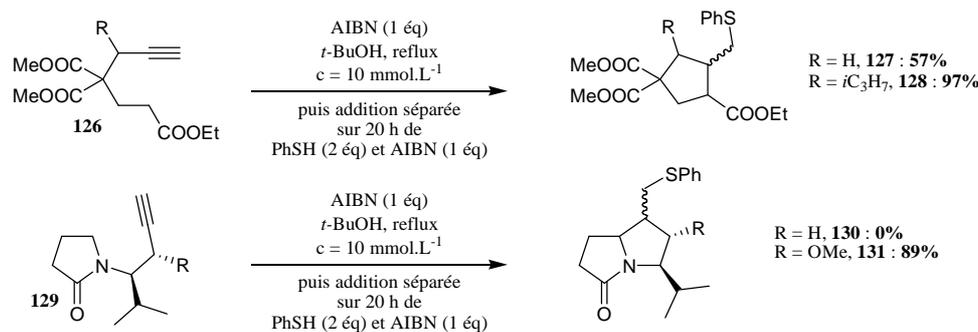
¹³⁷ M. Lachia, F. Dénès, F. Beaufils, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4103.

¹³⁸ F. Dénès, F. Beaufils, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4375.

Entrée	Solvant	Initiateur	Conditions d'initiation	Rendement 125 (%)
1	<i>t</i> -BuOH	AIBN	Thermique 85°C	90
2	MeOH	V-501	Thermique 65°C	85
3	MeOH/H ₂ O	V-501	Thermique 90°C	70
4	Cyclohexane	AIBN	Thermique 80°C	92
5	Cyclohexane	AIBN	Photochimique 25°C	80

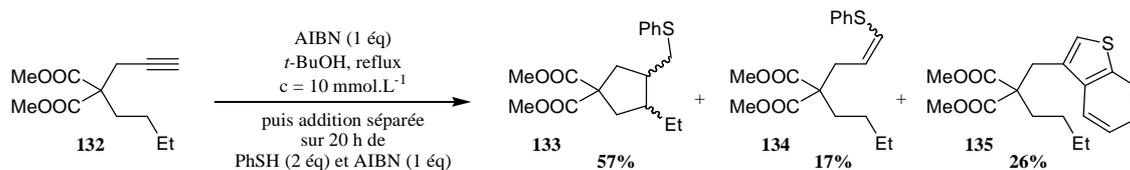
Tableau 5

Même si les substrats engagés disposaient souvent de deux substituants *géminaux*, les auteurs ont démontré qu'un effet Thorpe-Ingold n'était pas indispensable. Néanmoins, l'ajout d'un substituant sur la chaîne carbonée, reliant la triple liaison et le centre siège du transfert d'hydrogène, améliorerait considérablement le rendement de la réaction (Schéma 77).^{135,136,138}


Schéma 77

En ce qui concerne la sélectivité du centre asymétrique en β du groupement soufré, les divers résultats indiquent qu'aucune diastéréosélectivité significative n'a été observée.^{136,137,138}

Pour finir, l'efficacité de cette cascade radicalaire est fortement diminuée quand le radical obtenu après transfert d'hydrogène est peu stabilisé.^{135,136} La réaction réalisée sur le substrat **132** est extrêmement représentative. En effet, malgré la forte dilution, l'addition lente du thiophénol et la présence d'un effet Thorpe-Ingold, 17% du dérivé éthylénique **134** et 26% du benzothiophène **135** provenant de l'addition du radical vinylique intermédiaire sur le cycle aromatique, ont également été obtenus (Schéma 78).


Schéma 78

Cependant, une alternative très intéressante a été développée par Renaud pour éviter la formation de ces deux sous-produits.¹³⁹

I.B.3. Addition de dérivés phosphorés

L'utilisation du diméthylphosphite ou du diéthylphosphite à la place du thiophénol ont permis d'améliorer considérablement les résultats précédents (Schéma 79). De plus, le protocole opératoire est relativement simplifié puisqu'une addition lente du dérivé phosphoré est inutile et que 6h d'agitation à reflux suffisent pour obtenir une conversion totale. Par contre, cette cascade radicalaire n'est toujours pas un processus en chaîne puisque, malgré un milieu réactionnel 10 fois plus concentré qu'auparavant, 5 équivalents de phosphite et un équivalent d'initiateur sont nécessaires pour obtenir de bons rendements.

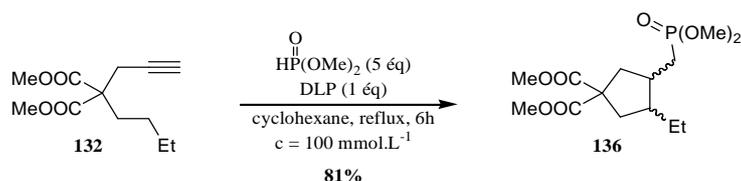


Schéma 79

Ces différentes observations peuvent aisément s'expliquer par le fait que les dérivés phosphorés sont nettement moins bons donneurs d'hydrogène que l'hydrure de tributylétain et le thiophénol. Les vitesses de réduction d'un radical alkyle par le diéthylphosphite,¹⁴⁰ l'hydrure de tributylétain¹⁴¹ et le thiophénol,¹⁴² données à titre d'exemple, ont respectivement été évaluées à $1,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, $2,3 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ et $1,3 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Pour terminer, cette méthodologie a été efficacement appliquée à la synthèse de plusieurs composés bicycliques. De plus, même si la plupart des substrats engagés dans cette réaction bénéficiaient d'un effet Thorpe-Ingold, la présence de deux substituants *géminaux* ne semble pas indispensable pour favoriser le transfert d'hydrogène (Schéma 80).

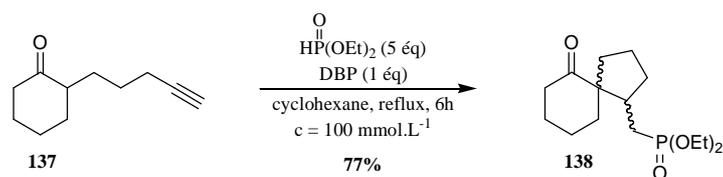


Schéma 80

Bien que ces travaux semblent nettement conforter notre approche, il nous reste encore à évaluer si un transfert d'hydrogène, entre un radical vinylique et le centre anomérique d'un sucre, est réalisable.

¹³⁹ F. Beaufils, F. Dénès, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5273.

¹⁴⁰ C. Chatgililoglu, V. I. Timokhin, M. Ballestri, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1327.

¹⁴¹ C. Chatgililoglu, M. Newcomb, *Adv. Organomet. Chem.*, **1999**, *44*, 67.

¹⁴² J. A. Franz, B. A. Bushaw, M. S. Alnajjar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 268.

I.C. Etude bibliographique concernant la formation d'un radical anomère acétalique *via* un radical vinylique par transfert d'hydrogène intramoléculaire

Les travaux publiés par Simpkins sur la synthèse de spirocétals nous apportent plusieurs éléments de réponse.¹⁴³ En effet, une approche radicalaire basée également sur un transfert d'hydrogène, entre un radical vinylique et un acétal anomérique, a été développée. Les réactions, réalisées sur des dérivés tétrahydrofuraniques et tétrahydropyraniques simples, ont donné des résultats relativement moyens mais ont tout de même montré que le radical anomère était suffisamment stabilisé pour favoriser le transfert d'hydrogène. De plus, comme précédemment, l'ajout d'un substituant sur la chaîne homoallylique a permis d'améliorer considérablement le rendement de la réaction (Schéma 81).

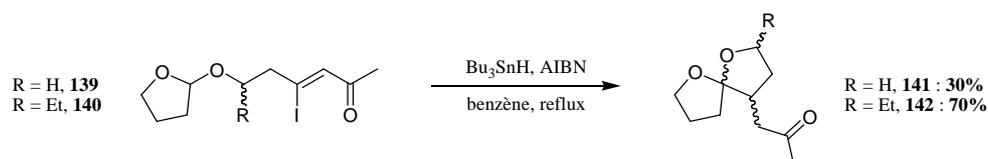


Schéma 81

Malheureusement, aucun aspect stéréochimique n'a été discuté au cours de ces travaux et aucun détail concernant le protocole opératoire n'a été donné. De plus, l'application des mêmes conditions sur le dérivé perbenzylé du glucose **143** n'a pas permis d'isoler le spirocétal **144** souhaité (Schéma 82). D'après les auteurs, cette observation serait due à un encombrement stérique plus important induit par le saccharide, limitant ainsi le transfert d'hydrogène et/ou la cyclisation.

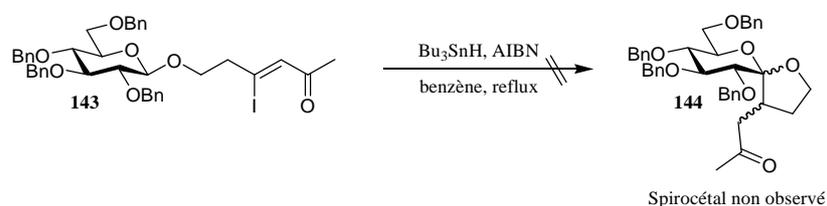


Schéma 82

Même si cet exemple remet sérieusement en cause la possibilité d'un transfert d'hydrogène entre un radical vinylique et la position anomérique d'un sucre, notre projet n'est pas remis en question dans la mesure où cette interprétation, basée sur un encombrement stérique induite par le glucose, reste discutable. En effet, des spirocétals [6.5] glucosidiques ont déjà été synthétisés par l'équipe de Ferrier⁶⁸ et celle de Suárez^{65,66,67} *via* une cascade radicalaire, composée d'un transfert d'hydrogène suivi d'une cyclisation. De plus, étant donné que les hydrogènes benzyliques sont susceptibles d'être réactifs en chimie radicalaire, la présence des éthers de benzyle pourrait être à l'origine de ce résultat négatif. L'utilisation d'autres groupements protecteurs, comme des acétates, pourraient éventuellement être plus appropriés pour cette réaction radicalaire.

¹⁴³ C. D. S. Brown, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 131.

II. Mise au point de la méthodologie

II.A. Synthèse du substrat modèle

En nous appuyant sur les structures glycosidiques utilisées par Ferrier,⁶⁸ nous avons décidé de développer notre méthodologie en série glucose peracétylé. Un substrat simple a donc été synthétisé en une seule étape *via* une réaction de glycosylation, à partir de réactifs commerciaux peu coûteux. Ainsi, la réaction entre le β -glucose peracétylé **145** et l'alcool homopropargylique en présence d'éthérate de trifluorure de bore a permis d'obtenir exclusivement le β -glycoside correspondant avec un excellent rendement de 90% (Schéma 83). La diastéréosélectivité de la réaction est assurée grâce à la présence du groupement participant en position 2.

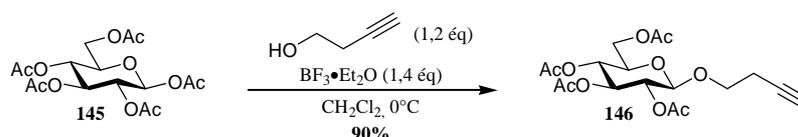


Schéma 83

L'étude de la cascade radicalaire sur ce substrat modèle est d'autant plus intéressante qu'aucun substituant n'est présent sur la chaîne homopropargylique. Nous vérifierons donc si la présence d'un effet Thorpe-Ingold est indispensable ou non.

II.B. Etude de la cyclisation radicalaire

II.B.1. Utilisation de dérivés soufrés

L'utilisation de dérivés soufrés n'a pas conduit à la formation des composés spirocétaliques désirés. Ainsi, seuls les principaux résultats seront exposés dans ce manuscrit.

Pour commencer, l'étude méthodologique a été réalisée en utilisant le thiophénol comme donneur d'hydrogène et en employant les conditions opératoires développées par Renaud.¹³⁶ Ainsi, une concentration de 10 mmol.L^{-1} a été fixée et le mélange réactionnel, composé du glycoside **146** et d'un équivalent d'initiateur en suspension dans le solvant, a été porté à reflux. Ensuite, 1 nouvel équivalent d'initiateur et 2 équivalents de dérivé soufré, tous deux dilués dans le cyclohexane, ont été ajoutés séparément mais simultanément sur une période de 20 heures à l'aide de deux pousses seringues (Schéma 84, Tableau 6). Des essais préliminaires ont montré que la nature de l'initiateur (AIBN ou DLP) avait peu d'influence sur le rendement de la réaction. Par contre, en ce qui concerne le solvant, l'addition du radical soufré sur la triple liaison s'est révélée plus efficace en utilisant un mélange cyclohexane / AcOEt (7/1) plutôt que le *t*-butanol ou le cyclohexane. Cependant, en utilisant le DLP comme initiateur et ce mélange de solvant, 55% d'un mélange équimolaire d'alcènes *Z* (**147a**) et *E* (**147b**) non séparables a été isolé en fin de réaction (entrée 1). Dans la mesure où ce mélange d'alcènes provenait probablement de la réduction directe du radical vinylique intermédiaire, nous avons supposé que l'utilisation de dérivés soufrés moins réactifs que le thiophénol (BDE

plus élevée),^{144,145} pourrait favoriser le transfert d'hydrogène. Le thiocyclohexyle a ainsi été utilisé mais malheureusement, aucun spirocétal n'a été observé (entrée 2). De même, l'emploi d'un thiol aromatique encombré, susceptible de réduire la vitesse de réduction du radical vinylique, ne s'est pas avéré plus efficace (entrée 3). Nous précisons également que plusieurs sous-produits, dont les structures n'ont pas pu être identifiées, ont également été obtenus au cours de ces deux dernières réactions. Les analyses RMN ont cependant révélé qu'il ne pouvait pas s'agir de dérivés spirocétaliques puisque le proton anomérique était systématiquement présent.

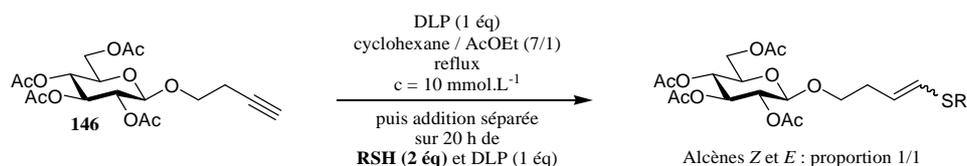


Schéma 84

Entrée	Dérivé sulfuré	Conversion	Alcènes Z et E (proportion 1/1)
1		70%	147a et 147b 55%
2		72%	148a et 148b 34%
3		73%	149a et 149b 35%

Tableau 6

Malgré la présence d'un excès de DLP, une rupture de la chaîne radicalaire a systématiquement été observée pour ces réactions. En effet, dans chaque cas, environ 30% de glycoside **146** de départ a été récupéré après chromatographie sur gel de silice. De plus, l'obtention systématique d'un mélange équimolaire d'alcènes Z et E laisse supposer la formation d'un radical vinylique plan avec une approche équiprobable du donneur d'hydrogène sur chaque face.

Des essais supplémentaires ont été réalisés en augmentant la dilution et en ajoutant le dérivé sulfuré et l'initiateur sur une plus longue durée. Malheureusement, une perte de réactivité a été observée et seuls les alcènes Z et E ont été isolés. Des résultats similaires ont été obtenus en réalisant la réaction sur le sucre totalement déprotégé.

¹⁴⁴ Y.-R. Luo, *Handbook of bond dissociation energies in organic compounds*, **2003**.

¹⁴⁵ F. G. Bordwell, X.-M. Zhang, A. V. Satish, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6605.

Ces résultats sont non seulement décevants mais ne permettent pas non plus de savoir quelle étape de la cascade radicalaire, entre le transfert d'hydrogène et la cyclisation, n'a pas eu lieu. D'après les études de Curran^{110,111} présentées au chapitre précédent, la formation de ces composés éthyléniques proviendrait toutefois de la réduction du radical vinylique intermédiaire et non de celle du radical anomère, obtenu après transfert d'hydrogène. Pour s'en assurer, la réaction a été réalisée en présence de la sulfone **150**, piège à radicaux qui nous a été généreusement donné par Philippe Renaud. En effet, selon les produits isolés en fin de réaction, la formation ou non du radical anomère attendu pourra être discutée (Schéma 85). Ainsi, après initiation, le radical soufré devrait, comme précédemment, s'additionner sur la triple liaison pour conduire au radical vinylique. Si cet intermédiaire réagit directement sur la sulfone de départ, le composé éthylénique **151** devrait être obtenu. Par contre, si le transfert 1,5 d'hydrogène a lieu, la réaction du radical anomère avec cette même sulfone conduirait cette fois-ci au composé **152**. Bien entendu, si la cyclisation se produit, le spirocétal **153** serait finalement obtenu.

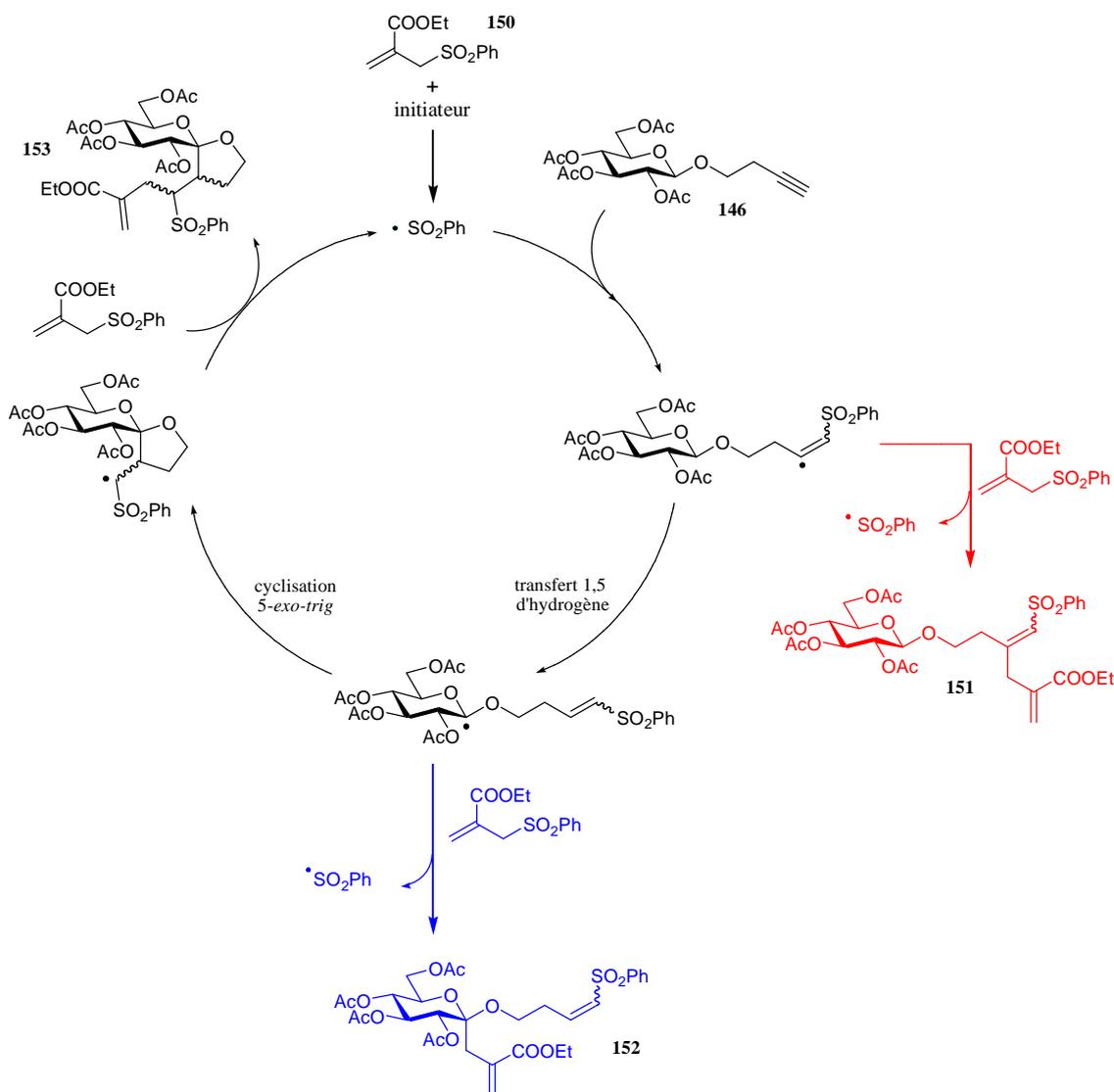


Schéma 85

Le premier essai a été effectué selon le protocole opératoire joint par Renaud. Ainsi, après avoir ajouté intégralement la sulfone **150** sur le glycoside **146**, en suspension dans le cyclohexane et en présence d'AIBN, le milieu réactionnel a été porté à reflux. Dans ce cas, 35% de glycoside **146** de départ et 28% d'alcène **151** ont été isolés après chromatographie sur gel de silice (Schéma 86).

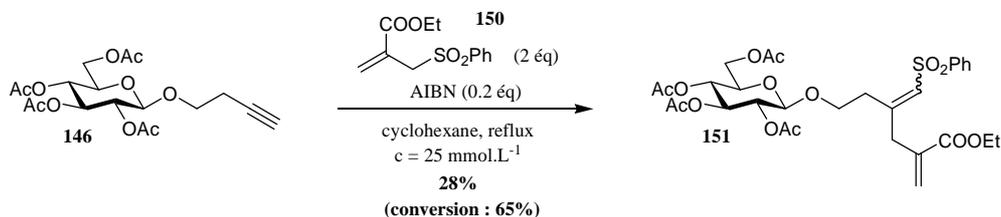


Schéma 86

Même si ces résultats semblent révéler qu'aucun transfert d'hydrogène n'a eu lieu, nous avons préféré réitérer la réaction en utilisant, cette fois-ci, nos propres conditions opératoires. Malheureusement, malgré une addition lente de ce piège à radicaux, les résultats sont très similaires à ceux obtenus précédemment (Schéma 87). D'autres sous-produits, dont les structures n'ont pas pu être identifiées, ont également été isolés. Les analyses RMN ont cependant révélé la présence de tous les protons du sucre et plus particulièrement celle du proton anomérique. Ces observations sont donc en accord avec les travaux publiés par Curran^{110,111} puisqu'elles indiquent clairement que l'étape d'abstraction d'hydrogène intramoléculaire est l'étape limitante de la cascade radicalaire.

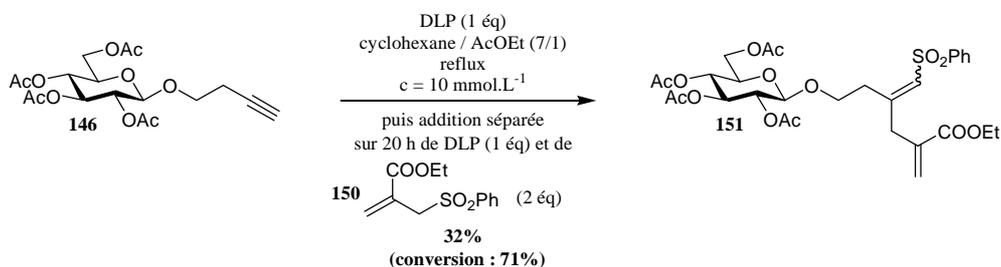


Schéma 87

Pour conclure, cette étude réalisée avec les dérivés soufrés n'a permis d'isoler aucun composé spirocétalique. De plus, nos résultats semblent rejoindre ceux de Simpkins¹⁴³ puisque l'encombrement stérique, induit par le sucre, pourrait effectivement empêcher le rapprochement entre la partie aglycone et le centre anomérique, critère indispensable pour induire le transfert d'hydrogène. L'introduction de deux groupements *géminaux* sur la chaîne homopropargylique a alors été envisagée mais pour des raisons synthétiques, celle-ci n'a pas été réalisée. En effet, la synthèse des précurseurs serait relativement difficile dans la mesure où elle comprendrait, entre autres, une réaction de glycosylation impliquant un accepteur très encombré : un alcool tertiaire.

Pour la suite de notre projet, nous nous sommes orientés vers l'utilisation du tris-triméthylsilylsilane à la place des dérivés soufrés.

II.B.2. Utilisation du tris-triméthylsilylsilane

L'utilisation du tris-triméthylsilylsilane présente un double intérêt. Tout d'abord, l'encombrement stérique induit par les trois groupements TMS pourrait gêner l'approche d'une nouvelle molécule de silane, ralentissant ainsi la vitesse de réduction du radical vinylique. De plus, dans la mesure où la liaison SiH est plus forte que la liaison SH, cette même étape pourrait également être limitée. Il n'est cependant pas à exclure qu'un encombrement stérique entre le groupement silicié et le sucre puisse aussi défavoriser le transfert d'hydrogène.

Pour cette étude, l'azo-bis-cyclohexanecarbonitrile (ACCN) a été choisi comme initiateur radicalaire.¹⁴⁶ En extrapolant les conditions précédemment détaillées dans le cas des dérivés soufrés, la réaction a conduit à la formation exclusive de l'alcène *E* **154** avec un rendement de 74% (Schéma 88).

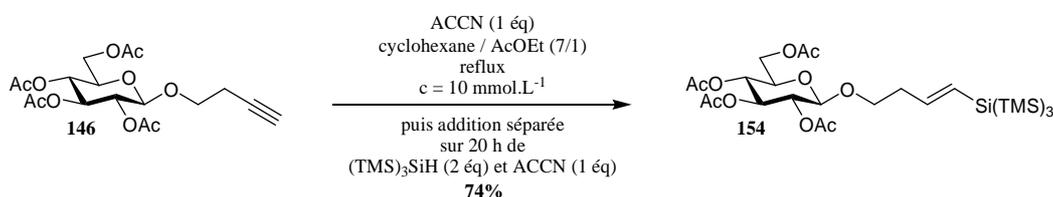


Schéma 88

En nous basant sur les travaux de Curran,^{110,111} nous pouvons raisonnablement penser qu'aucun transfert d'hydrogène n'a eu lieu. Pour expliquer, la stéréochimie de l'alcène **154** obtenu, nous supposons un encombrement stérique entre le groupement silicié et la chaîne aglycone, déplaçant ainsi l'équilibre en faveur du radical σ **156** (Schéma 89). La réduction de ce radical vinylique **156** conduirait alors à la formation stéréosélective de l'alcène *E*.

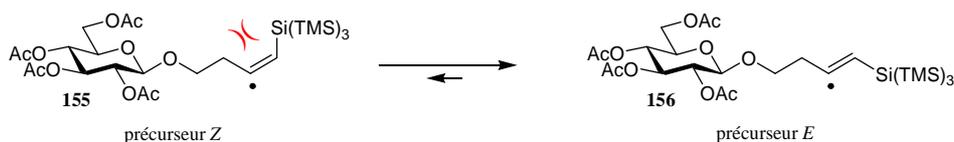


Schéma 89

La formation du dérivé éthylénique *E* est tout de même surprenante dans la mesure où un encombrement stérique important entre le silane, donneur d'hydrogène, et le groupement silicié dans l'intermédiaire radicalaire **156** aurait plutôt conduit à l'alcène *Z* (Schéma 90).

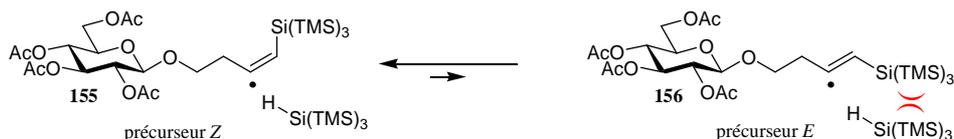


Schéma 90

¹⁴⁶ A. Postigo, S. Kopsov, C. Ferreri, C. Chatgililoglu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5159.

Suite à ces résultats infructueux, les dérivés phosphorés ont été employés pour continuer cette étude.

II.B.3. Utilisation de dérivés phosphorés

L'utilisation des dérivés phosphorés en chimie radicalaire est peu répandue dans la littérature. Nous commencerons donc cette partie par une courte étude bibliographique concernant l'emploi de réactifs phosphorés en chimie radicalaire et plus particulièrement sur les réactions concernant l'addition d'un radical phosphoré sur une double ou une triple liaison et sur celles impliquant un transfert d'hydrogène intramoléculaire.

II.B.3.a. Etude bibliographique

Bien que les radicaux phosphorés aient été employés dès les années 1960, très peu de groupes se sont intéressés à ces intermédiaires réactionnels durant les 20 années qui suivirent. Ensuite, grâce à l'émergence de nouveaux réactifs, utiles en chimie radicalaire, leur utilisation en synthèse est devenue de plus en plus fréquente. Ils constituent désormais une alternative très intéressante aux dérivés toxiques de l'étain.¹⁴⁷

L'oxydation rapide de ces réactifs et de certains produits obtenus font des phosphines (HPR₂) les dérivés phosphorés les moins utilisés en chimie radicalaire. L'un des rares exemples a été décrit par Simpkins *et coll.* en 1994 pour la formation de composés cycliques organophosphorés.¹⁴⁸ La réaction est constituée de trois étapes, une addition radicalaire de la diphenylphosphine sur une double ou une triple liaison, une cyclisation 5-*exo-trig* puis la réduction du radical final. Plusieurs substrats ont été engagés avec succès mais les rendements obtenus sont relativement moyens et n'excèdent pas 66% (Schéma 91).

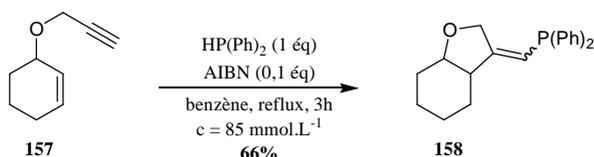


Schéma 91

L'utilisation d'hypophosphites (H₂P(O)OR) est beaucoup plus répandue. Cependant, ces dérivés et plus particulièrement les sels d'hypophosphites sont plus familièrement rencontrés pour initier des réactions radicalaires par abstraction d'atome ou groupe d'atomes et/ou comme simples donneurs d'hydrogène. Par exemple, compte tenu de son emploi possible en milieu aqueux et en milieu organique, de sa très faible toxicité et de son élimination aisée, l'hypophosphite d'éthylpipéridinium (EHP) s'est avéré être un substitut intéressant à l'hydru de tributylétain.^{149,150,151,152,153} Ainsi, hormis quelques

¹⁴⁷ D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 858.

¹⁴⁸ J. E. Brumwell, N. S. Simpkins, N. K. Terrett, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 13533.

¹⁴⁹ D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5367.

¹⁵⁰ H. Nambu, G. Anilkumar, M. Matsugi, Y. Kita, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 77.

¹⁵¹ G. Martin, J. A. Murphy, C. R. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1833.

¹⁵² C. Chevet, T. Jackson, B. Santry, A. Routledge, *Synlett*, **2005**, 477.

¹⁵³ G. J. Rowlands, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **2006**, 102, 17.

exemples,^{154,155,156} les hypophosphites restent assez peu impliqués dans les réactions d'addition. Une intéressante étude a tout de même été développée très récemment par Parsons. Celui-ci a utilisé l'acide hypophosphoreux pour réaliser des doubles additions radicalaires sur différents composés diéniques pour former des bis-systèmes cycliques pontés par le phosphore.¹⁵⁷ Plusieurs exemples ont été décrits avec d'excellents rendements dont la synthèse de bis-pyrolidines (Schéma 92).

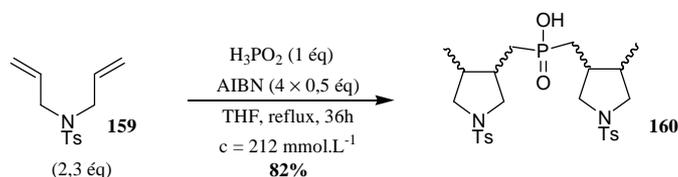


Schéma 92

Les phosphites (HP(O)(OR)₂) et les thiophosphites (HP(S)(OR)₂) sont les dérivés phosphorés les plus employés en chimie radicalaire en ce qui concerne les réactions d'addition.^{158,159,160,161,162} Contrairement aux phosphites, les thiophosphites sont beaucoup plus réactifs puisque des quantités stœchiométriques suffisent généralement pour obtenir une conversion totale et de bons rendements (Schéma 93). Une comparaison de la réactivité de ces dérivés phosphorés a d'ailleurs été décrite par Piettre et par Parsons.^{163,164}

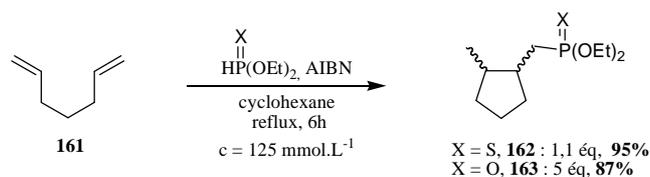


Schéma 93

Les oxydes de phosphines (HP(O)R₂) et les thiooxydes de phosphines constituent les dernières familles de dérivés phosphorés pouvant être employées dans des réactions d'addition radicalaire.^{159,165,166,167,168} Bien qu'ils disposent d'intéressantes caractéristiques, ces réactifs ont été très peu étudiés. En effet, non seulement leur réactivité est comparable, voire supérieure, aux thiophosphites¹⁶³ mais des réactions d'addition radicalaire en milieu aqueux sont également envisageables pour les oxydes de phosphines. Les travaux récents de

¹⁵⁴ S. Deprèle, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6745.

¹⁵⁵ M. I. Antczak, J.-L. Montchamp, *Synthesis*, **2006**, 3080.

¹⁵⁶ O. Dubert, A. Gautier, E. Condamine, S. R. Piettre, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 359.

¹⁵⁷ A. F. Parsons, A. Wright, *Synlett*, **2008**, 2142.

¹⁵⁸ T. F. Herpin, W. B. Motherwell, B. P. Roberts, S. Roland, J.-M. Weibel, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 15085.

¹⁵⁹ M. Jessop, A. F. Parsons, A. Routledge, D. J. Irvine, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 479.

¹⁶⁰ C. M. Jessop, A. F. Parsons, A. Routledge, D. J. Irvine, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5095.

¹⁶¹ M. P. Healy, A. F. Parsons, J. G. T. Rawlinson, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1597.

¹⁶² M. P. Healy, A. F. Parsons, J. G. T. Rawlinson, *Synlett*, **2008**, 329.

¹⁶³ A. Gautier, G. Garipova, O. Dubert, H. Oulyadi, S. R. Piettre, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5673.

¹⁶⁴ C. M. Jessop, A. F. Parsons, A. Routledge, D. J. Irvine, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1547.

¹⁶⁵ P. Rey, J. Taillades, J. C. Rossi, G. Gros, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6169.

¹⁶⁶ A. F. Parson, D. J. Sharpe, P. Taylor, *Synlett*, **2005**, 2981.

¹⁶⁷ T. Hiari, L.-B. Han, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 53.

¹⁶⁸ S.-I. Kawaguchi, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 624.

Parsons¹⁶⁴ couplés à ceux de Jang¹⁶⁹ illustrent parfaitement ces deux propriétés. Tout d'abord, en ce qui concerne la réactivité, Parsons a engagé simultanément deux dérivés phosphorés dans une réaction compétitive d'addition radicalaire sur l'octène **164**. En étudiant ainsi le ou les adduits obtenus, il a pu établir un ordre de réactivité pour ces divers réactifs phosphorés. De plus, Parsons a montré que ce classement dépendait directement de l'énergie de dissociation de la liaison PH puisque les dérivés phosphorés les plus et les moins réactifs étaient ceux qui possédaient respectivement la liaison PH la plus faible et la plus forte (Schéma 94, Tableau 7).

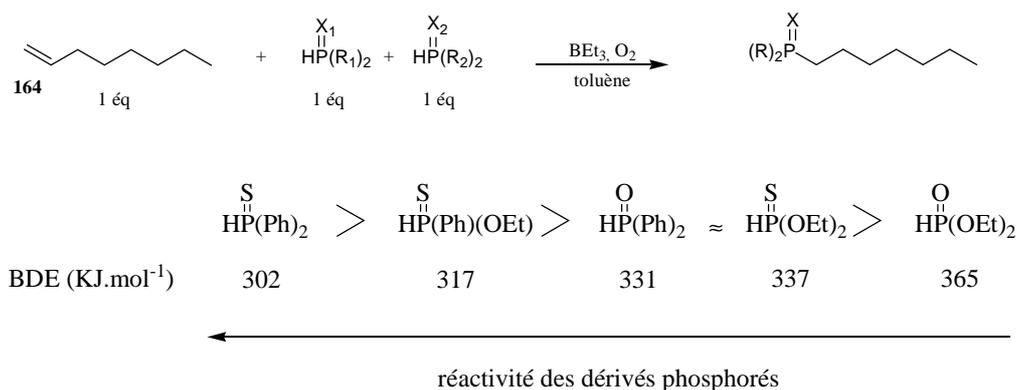


Schéma 94

Entrée	HP(X ₁)(R ₁) ₂	HP(X ₂)(R ₂) ₂	Proportion du (des) adduit(s) phosphoré(s)
1	HP(O)(OEt) ₂	HP(S)(OEt) ₂	(X = O, R = OEt) / (X = S, R = OEt) (0 / 100)
2	HP(O)(OEt) ₂	HP(O)(Ph) ₂	(X = O, R = OEt) / (X = O, R = Ph) (0 / 100)
3	HP(O)(Ph) ₂	HP(S)(OEt) ₂	(X = O, R = Ph) / (X = S, R = OEt) (35 / 65)
3	HP(S)(OEt) ₂	HP(S)(OEt)(Ph)	(X = S, R = OEt) / (X = S, R = OEt, Ph) (33 / 66)
3	HP(S)(OEt)(Ph)	HP(S)(Ph) ₂	(X = S, R = OEt, Ph) / (X = S, R = Ph) (21 / 79)

Tableau 7

Les travaux de Jang impliquent quant à eux l'addition radicalaire en milieux aqueux d'oxydes de phosphine sur différents composés éthyléniques. Les résultats obtenus sont dans l'ensemble excellents, mais connotent cependant une perte de réactivité, due probablement à un problème de solubilité, puisque 3 équivalents de dérivés phosphorés ont été nécessaires pour obtenir une conversion totale. L'ajout d'un agent de transfert de phase a d'ailleurs été indispensable dans le cas de l'oxyde de diphenylphosphine (Schéma 95).

¹⁶⁹ D. H. Cho, D. O. Jang, *Synlett*, **2005**, 59.

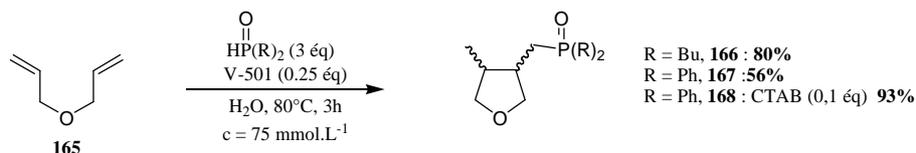


Schéma 95

Pour finir, en dehors des travaux de Renaud¹³⁹ déjà évoqués précédemment, seul le groupe de Murphy a eu recours aux dérivés phosphorés dans des réactions radicalaires impliquant un transfert d'hydrogène.^{170,171} Par exemple, dans le but de synthétiser des indolones, une cascade radicalaire en milieux aqueux a été développée. La réaction est basée sur l'abstraction d'un atome d'iode, un transfert 1,5 d'hydrogène et une addition du radical final sur un cycle aromatique. L'EPHP a d'abord été étudié mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'oxyde de diéthylphosphine en présence de V-501 (Schéma 96). Une faible réactivité, due probablement à un problème de solubilité, est tout de même à souligner étant donné que vingt équivalents du dérivé phosphoré, un équivalent d'initiateur et plusieurs jours d'agitation à 80°C ont été nécessaires.

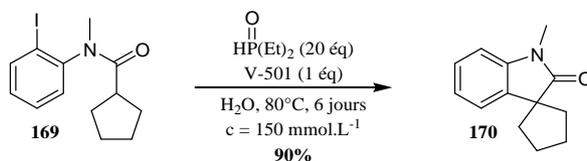


Schéma 96

Ainsi, d'un point de vue expérimental, les dérivés phosphorés possèdent également quelques avantages. Ils sont compatibles avec plusieurs solvants comme le tétrahydrofurane, le toluène, le méthanol, le cyclohexane ou encore l'eau pour les oxydes de phosphines. De même, une large gamme d'initiateurs peut être employée pour générer le radical P• tel que le triéthylborane, l'AIBN, ou encore des peroxydes.

II.B.3.b. Utilisation du diméthylphosphite, essais préliminaires

En nous inspirant des travaux de Renaud,¹³⁹ la réaction radicalaire a été réalisée en employant le diméthylphosphite. Pour commencer, les mêmes conditions opératoires ont été utilisées hormis la quantité d'initiateur radicalaire qui a été diminuée de moitié. Ainsi, le peroxyde de benzoyle et le diméthylphosphite ont été ajoutés sur le glycoside **146**, en suspension dans le cyclohexane, puis le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant cinq heures (Schéma 97, Tableau 8). En utilisant les conditions de dilution de Renaud (100 mmol.L⁻¹), un mélange complexe de composés non séparables a malheureusement été isolé (entrée 1). Cette expérience a tout de même montré que 0,5 équivalent de DBP était suffisant pour convertir intégralement le précurseur **146**. A notre très grande satisfaction, en diluant le milieu réactionnel d'un facteur 4, la conversion a également été totale et un composé spirocétalique **172** a été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement

¹⁷⁰ T. A. Khan, R. Tripoli, J. J. Crawford, C. G. Martin, J. A. Murphy, *Org. Lett.*, **2003**, 7, 2971.

¹⁷¹ J. A. Murphy, R. Tripoli, T. A. Khan, U. W. Mali, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3287.

respectable de 62% (entrée 2). Enfin, une dilution supplémentaire a entraîné une forte diminution du rendement, liée à une conversion partielle puisque 35% de glycoside de départ ont été récupérés après chromatographie sur gel de silice (entrée 3).

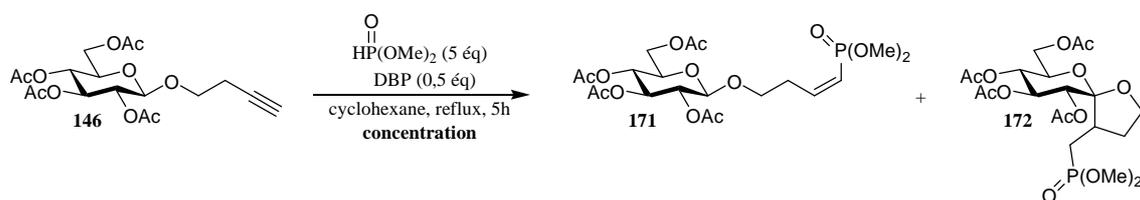


Schéma 97

Entrée	Concentration (mmol.L ⁻¹)	Conversion (%)	Alcène Z 171 (%)	Spirocétal 172 (%)
1	100	100	-	-
2	25	100	5	62
3	12,5	65	<5	34

Tableau 8

Une analyse fine du spectre RMN ¹H du spirocétal **172** a néanmoins révélé des traces d'un deuxième composé qui n'a malheureusement pas pu être caractérisé. Malgré plusieurs purifications, ce composé n'a pas pu être éliminé. Une séparation à partir des produits totalement déprotégés a alors été envisagée, mais malheureusement, une dégradation a été observée lors de l'étape de déprotection par transestérification ou saponification.

Au cours de ces réactions, un alcène Z **171**, issu vraisemblablement de la réduction directe du radical vinylique intermédiaire, a également été isolé avec un très faible rendement. L'obtention stéréosélective de l'alcène Z n'est cependant pas expliquée.

Ces premiers résultats sont particulièrement intéressants puisqu'ils apportent déjà plusieurs informations fondamentales. En effet, ces essais préliminaires indiquent clairement qu'un transfert d'hydrogène intramoléculaire entre un radical vinylique et la position anomérique d'un sucre est possible et qu'un effet Thorpe-Ingold n'est finalement pas indispensable pour convertir un glycoside selon cette cascade radicalaire. Notre projet étant axé sur la synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques, la stéréochimie du composé **172** a ensuite été étudiée.

II.B.3.c. Détermination de la stéréochimie du spirocétal **172**.

Plusieurs paramètres nous ont permis d'évaluer la stéréochimie du centre spiranique du spirocétal **172**.

Tout d'abord, l'analyse approfondie du spectre RMN ¹H, et plus précisément des constantes de couplage entre les différents protons du sucre, a indiqué que le cycle à 6

chaînon avait quitté sa conformation chaise 4C_1 pour adopter une forme croisée de type 1S_5 . En effet, les valeurs relevées entre les protons H₃-H₄ ($J_{3,4} = 8.4$ Hz) et H₄-H₅ ($J_{4,5} = 10.0$ Hz) mais surtout celle mesurée entre les protons H₂-H₃ ($J_{2,3} = 5.2$ Hz), se traduisent, dans le cas d'un glucose, par un aplatissement local de la structure au niveau du centre anomère. En nous basant sur les travaux de Descotes⁵⁹ et de Ferrier,⁶⁸ dans lesquels une conformation similaire a été observée dans le cas de spirocétals glucosidiques nonanomériques peracétylés, nous pouvons raisonnablement envisager une stéréochimie identique pour le centre spiranique du composé **172** (Schéma 98). Pour expliquer ce changement de conformation, nous supposons un encombrement stérique entre le substituant et/ou l'hydrogène porté par le carbone axial C_{3'} du cycle à 5 chaînons et les groupements et/ou hydrogènes du glucose.

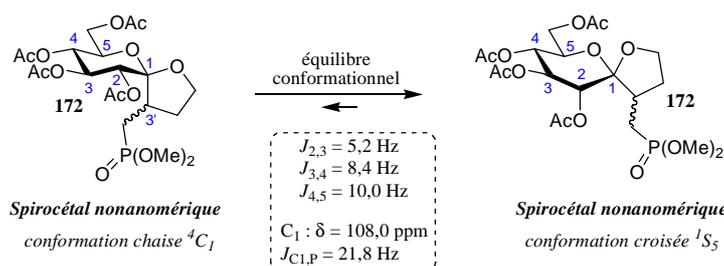


Schéma 98

Des expériences NOESY et HOESY (${}^{13}C$ - 1H et ${}^{31}P$ - 1H) ont ensuite été réalisées. Deux effets nucléaires Overhauser forts ont été observés avec l'expérience NOESY : le premier entre les protons H₃ et H_{4'} et le deuxième entre les protons H₅ et H_{3'}. Connaissant globalement la conformation du cycle pyranosique, ces deux interactions dipolaires ont non seulement corroboré la présence d'un spirocétal nonanomérique mais ont également permis de déduire la stéréochimie du second centre stéréogène, en faveur d'une configuration (*R*) (Schéma 99). Les corrélations obtenues avec les deux expériences HOESY n'ont donné aucune information significative.

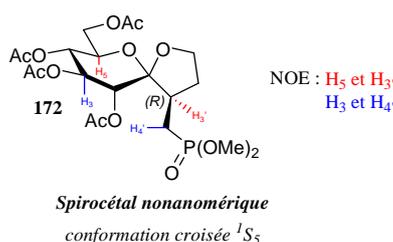


Schéma 99

Pour finir, l'isomérisation du spirocétal **172** a été étudiée. Après optimisation, 1,2 équivalents d'éthérate de trifluorure de bore et 12 heures d'agitation à 0°C dans le dichlorométhane ont été indispensables pour convertir intégralement le substrat de départ. L'étude des spectres RMN 1H et ${}^{13}C$ du nouveau spirocétal **173**, isolé avec un excellent rendement de 93%, a été en faveur du composé thermodynamique souhaité, confirmant ainsi que le spirocétal **172** était bien nonanomérique (Schéma 100). En effet, une analyse fine des constantes de couplage entre les différents protons du sucre a révélé un retour à une conformation chaise 4C_1 pour le cycle pyranosique. Cette observation, conforme avec la

littérature, est due à la présence de l'oxygène en position axiale qui n'induit aucune interaction stérique susceptible de modifier la conformation chaise du sucre. De plus, l'évolution de la valeur du déplacement chimique du carbone C₁ entre le spirocétal **172** et **173** est en accord avec la formation d'un spirocétal thermodynamique. Au cours d'une récente publication, l'équipe de Werz a effectivement constaté une valeur systématiquement plus faible pour le déplacement chimique du carbone anomère dans le cas des spirocétals thermodynamiques glycosidiques.¹⁷²

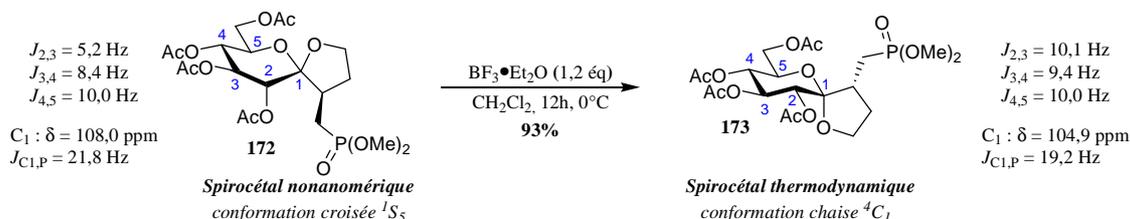


Schéma 100

Après cette étape d'isomérisation, le spectre RMN ¹H du dérivé **173** ne révélait aucune trace du composé décelé avec le spirocétal nonanomérique. La formation, même minoritaire, d'un deuxième diastéréoisomère lors de la cyclisation radicalaire n'est donc pas à exclure.

Les résultats obtenus au cours de cette étude analytique sont très appréciables puisqu'ils révèlent la formation d'un spirocétal nonanomérique avec une excellente diastéréosélectivité. Cet exemple semble donc confirmer notre stratégie de synthèse puisque le radical anomère, obtenu après transfert 1,5 d'hydrogène, a été piégé *via* la position axiale du sucre comme nous l'envisagions.

Fort de ces résultats, nous avons décidé de poursuivre l'optimisation des paramètres expérimentaux sur notre substrat modèle **146**.

II.B.3.d. Optimisation des conditions expérimentales

II.B.3.d.i. Influence de l'initiateur

Dans la mesure où plusieurs types d'initiateurs peuvent être utilisés pour générer un radical phosphoré, l'AIBN et le DLP ont été testés (Schéma 101, Tableau 9). Les résultats ont été très similaires avec le DBP et le DLP (entrées 1 et 2) mais dans le cas de l'AIBN, la quasi-totalité du glycoside de départ a été obtenu en fin de réaction, traduisant ainsi une initiation radicalaire inefficace (entrée 3). Ce résultat est étonnant et reste pour le moment inexplicable.

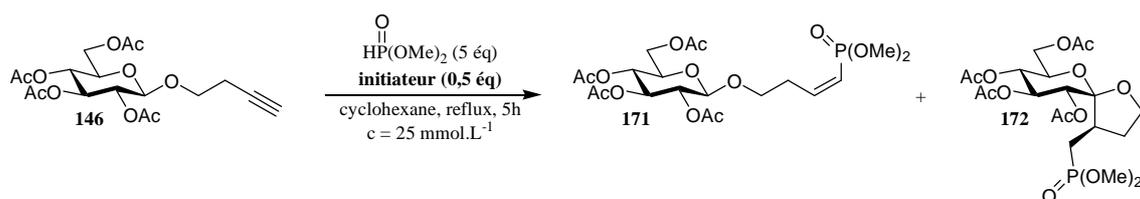


Schéma 101

¹⁷² C. Brand, G. Rauch, M. Zanoni, B. Dittrich, D. B. Werz, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8779.

Entrée	Initiateur	Conversion (%)	Alcène Z 171 (%)	Spirocétal 172 (%)
1	DBP	100	5	62
2	DLP	100	<5	65
3	AIBN	<10	-	-

Tableau 9

Pour la suite de notre projet, le peroxyde de dilauroyle a été conservé comme initiateur radicalaire.

II.B.3.d.ii. *Influence de la quantité des réactifs*

Dans le but d'obtenir une cascade radicalaire en chaîne, la diminution de la quantité de diméthylphosphite et celle de l'initiateur radicalaire a été envisagée (Schéma 102, Tableau 10). En diminuant la quantité d'initiateur à 0,1 équivalent, une chute de rendement a été observée due essentiellement à une rupture de la chaîne radicalaire (entrée 2). Par contre, la proportion du donneur d'hydrogène peut être abaissée à 2 équivalents sans perte significative de rendement avec toujours une conversion totale (entrées 3 et 4). Malheureusement, une nouvelle interruption de la réaction radicalaire semble être observée pour 1,5 équivalents de diméthylphosphite (entrée 5).

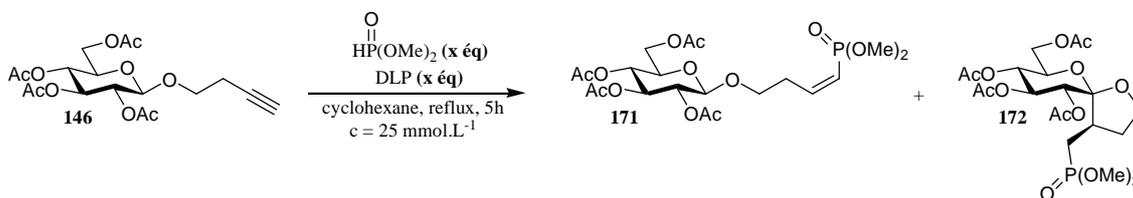


Schéma 102

Entrée	HP(O)(OMe) ₂ (x éq)	DLP (x éq)	Conversion (%)	Alcène Z 171 (%)	Spirocétal 172 (%)
1	5	0,5	100	<5	65
2	5	0,1	60	<5	30
3	3	0,5	100	<5	60
4	2	0,5	100	<5	57
5	1,5	0,5	75	5	44

Tableau 10

Même si un processus en chaîne n'est pas encore atteint, nous avons, par rapport aux travaux de Renaud,¹³⁹ réduit de moitié la quantité d'initiateur et diminué à 2 équivalents la proportion de diméthylphosphite.

II.B.3.d.iii. *Influence du solvant*

Le glycoside **146** n'étant pas complètement soluble à reflux dans le cyclohexane, d'autres solvants, usuellement utilisés avec les radicaux phosphorés, ont également été testés (Schéma 103, Tableau 11). Malheureusement, l'emploi de THF, de toluène, de DMF, de dichloroéthane et de méthanol s'est révélé être un échec total étant donné qu'aucune conversion n'a été observée (entrées 2 à 6). Néanmoins, en réalisant la réaction dans l'acétate d'éthyle, 22% du spirocétal **172** a été isolé après chromatographie sur gel de silice, révélant que ce solvant était, quant à lui, compatible pour cette réaction (entrée 7). Ainsi, conformément à notre attente, une solubilité totale a été observée en utilisant un mélange cyclohexane / AcOEt (7/1) qui s'est, d'ailleurs, révélé être le meilleur système de solvant en terme de conversion et de rendement en spirocétal (entrée 8).

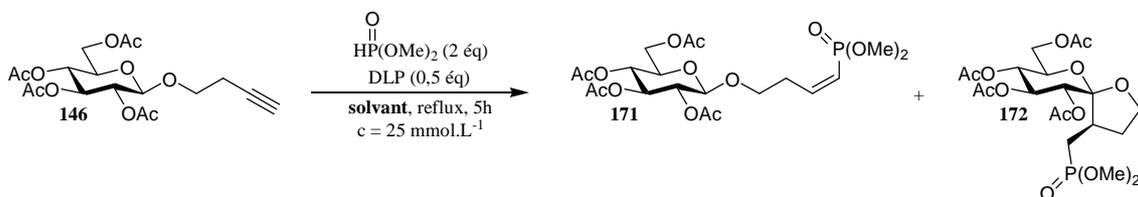


Schéma 103

Entrée	Solvant	Conversion (%)	Alcène Z 171 (%)	Spirocétal 172 (%)
1	cyclohexane	100	5	57
2	THF	0	-	-
3	Toluène	0	-	-
4	DMF	0	-	-
5	DCE	0	-	-
6	MeOH	0	-	-
7	AcOEt	50	13	22
8	Cyclohexane / AcOEt (7/1)	100	9	65

Tableau 11

La gamme de solvants utilisables étant limitée, l'application de cette réaction à des glycosides plus polaires, comme des sucres totalement déprotégés, semble délicate.

II.B.3.d.iv. Bilan sur les conditions opératoires utilisant le diméthylphosphite

Après optimisation des conditions opératoires, nous avons pu isoler 65% du spirocétal nonanomérique **172** avec une excellente diastéréosélectivité, tout en diminuant les quantités des réactifs et sans bénéficier d'effet Thorpe-Ingold (Schéma 104).

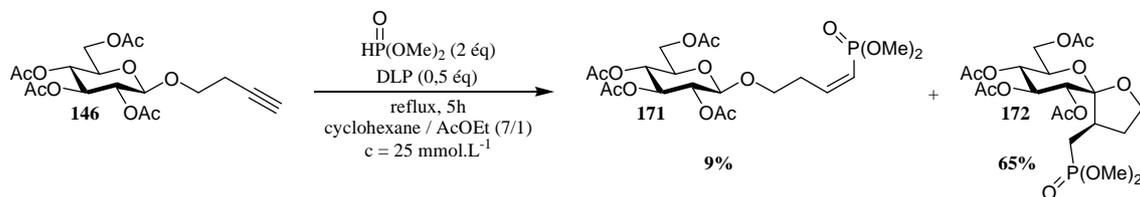


Schéma 104

De plus, les expériences menées jusqu'à présent étant réalisées à partir de 150 milligrammes de glycoside, nous avons appliqué ces conditions à l'échelle du gramme. La réaction a été reproductible puisque le spirocétal **172** a été isolé avec un rendement de 63%.

A la suite de cette optimisation, l'application de cette réaction impliquant d'autres dérivés phosphorés a été envisagée.

II.B.3.e. Utilisation du diéthylphosphite

Pour commencer, le diéthylphosphite a été employé dans cette cascade radicalaire puisque sa réactivité est similaire à celle du diméthylphosphite. En utilisant les conditions optimisées précédemment, le composé spirocétalique **174** a été isolé avec un rendement de 53% et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 105). En effet, l'analyse du spectre RMN ^1H a indiqué la présence d'un spirocétal largement majoritaire en présence toutefois de traces d'un second composé. L'absence de protons éthyléniques pour ce substrat indique qu'un second diastéréoisomère spirocétalique est envisageable. De plus, malgré plusieurs purifications, ce composé secondaire n'a pas pu être éliminé. En ce qui concerne la stéréochimie du spirocétal, les analyses RMN ont clairement révélé qu'il s'agissait d'un spirocétal nonanomérique puisqu'une conformation croisée de type 1S_5 a été déduite après étude des constantes de couplage. De plus, un NOE fort a été observé entre les protons H_5 et H_3' renforçant ainsi cette hypothèse et démontrant aussi que la stéréochimie du second centre asymétrique était similaire à celle du spirocétal **172** (Schéma 105).

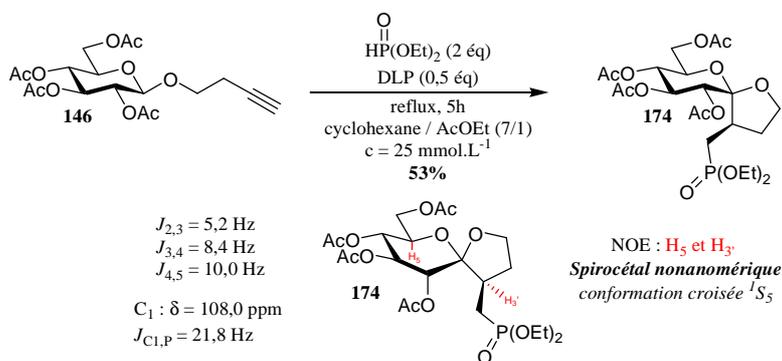


Schéma 105

L'isomérisation du spirocétal **174** a également été réalisée avec un excellent rendement de 97% (Schéma 106). Comme précédemment, les analyses RMN ont considérablement conforté la présence d'un spirocétal thermodynamique puisqu'une conformation chaise 4C_1 est à nouveau adoptée par le cycle pyranosique et qu'une valeur plus faible a été mesurée pour le déplacement chimique du carbone anomère (Schéma 106).

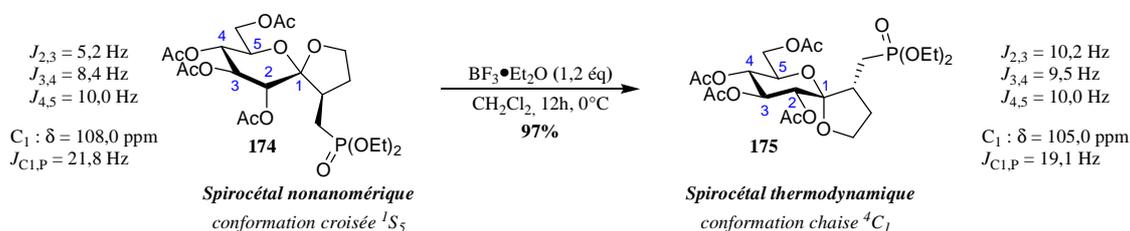


Schéma 106

Malgré la légère chute de rendement observée, les résultats obtenus avec le diéthylphosphite sont très satisfaisants puisque la sélectivité est en tout point similaire à celle obtenue avec le diméthylphosphite.

Pour la suite de notre méthodologie, nous avons décidé d'employer un dérivé phosphoré plus réactif, le diéthylthiophosphite.

II.B.3.f. Utilisation du diéthylthiophosphite

N'étant pas commercial, le diéthylthiophosphite **177** a été synthétisé en une étape, avec un rendement de 93%, par réaction entre le diéthylphosphite **176** et le réactif de Lawesson¹⁷³ (Schéma 107).

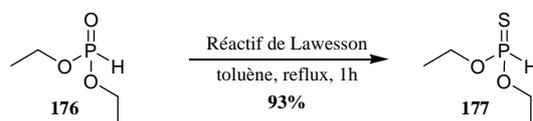


Schéma 107

Contrairement à nos attentes, la réaction impliquant ce donneur d'hydrogène a conduit à la formation du spirocétal **178** avec un rendement moyen de 44% (Schéma 108). De plus, la RMN ${}^1\text{H}$ a révélé la présence d'un second composé en faible proportion qui, malgré plusieurs purifications, n'a pas pu être éliminé. Même si la structure de ce composé parasite n'a pas été déterminée, les analyses semblent indiquer qu'il ne peut s'agir ni d'un alcène issu de la simple addition du diéthylthiophosphite ni d'un composé spirocétalique. Heureusement, en ce qui concerne la stéréochimie du spirocétal **178**, une importante analogie a été observée entre son spectre RMN ${}^1\text{H}$ et ceux des spirocétals **172** et **174**. Ainsi, même si les expériences NOE n'ont pas été concluantes, nous pouvons raisonnablement envisager que la stéréochimie de ce composé soit identique à celle des spirocétals précédents.

¹⁷³ T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5210.

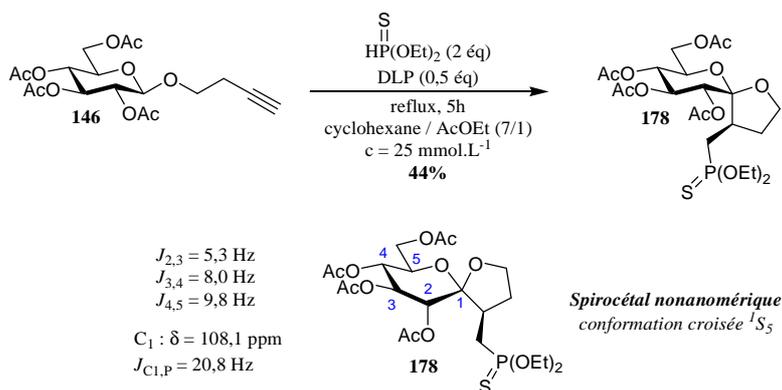


Schéma 108

Le dernier dérivé phosphoré employé au cours de cette étude a été l'oxyde de diphénylphosphine.

II.B.3.g. Utilisation de l'oxyde de diphénylphosphine

II.B.3.g.i. Essai préliminaire

Les conditions précédentes appliquées à l'oxyde de phosphine ont conduit à la formation de 35% d'alcène *E* **179** et à 58% d'un mélange non séparable de trois dérivés spirocétaliques diastéréoisomères **180**, **181** et **182**. La proportion, évaluée respectivement à 10/2/1, a été déterminée en calculant le rapport des intégrations relevées sur le spectre RMN ^1H (Schéma 109). La réactivité plus importante de l'oxyde de phosphine par rapport au diméthylphosphite (BDE plus faible)¹⁶⁴ permet d'expliquer l'augmentation du rendement en composé éthylénique puisque le transfert d'hydrogène intramoléculaire a été, dans ce cas, défavorisé par rapport à la réduction du radical vinylique. Par contre, la formation stéréosélective de l'alcène *E* n'est pas expliquée.

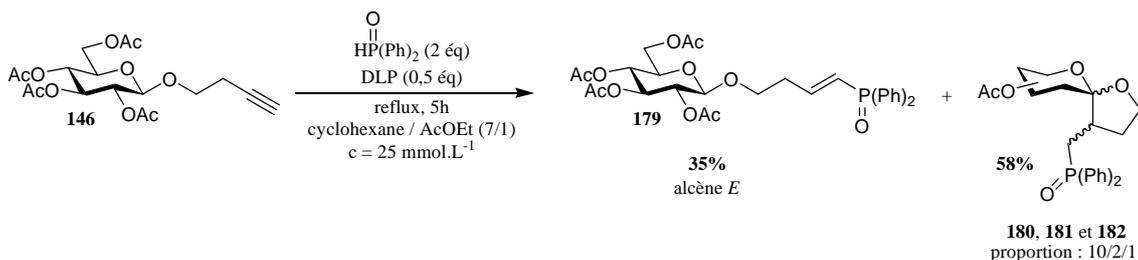


Schéma 109

L'obtention de trois composés spirocétaliques étant inattendue, nous nous sommes efforcés à élucider la structure de chacun.

II.B.3.g.ii. Détermination des structures des spirocétals 180, 181 et 182

L'analyse RMN concernant le mélange de ces trois spirocétals s'est révélée être relativement complexe. Ainsi, pour identifier la structure de chacun, une séparation préalable, réalisée sur les sucres déprotégés, a été indispensable. Les spirocétals ont donc été solubilisés dans un mélange THF / eau puis traités avec la lithine. Malgré une séparation difficile, chaque

spirocétal déprotégé a pu être partiellement isolé. Chaque substrat a ensuite été acétylé afin de faciliter l'analyse. Bien que la caractérisation de chaque spirocétal soit discutée dans les sous-parties suivantes, leurs structures ont été représentées dans le schéma suivant.

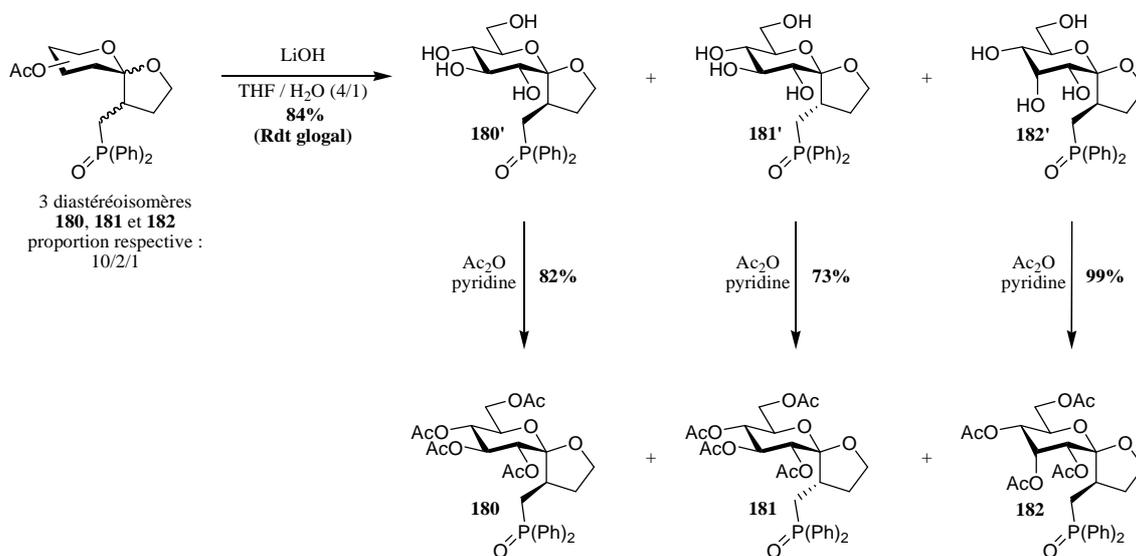


Schéma 110

- Etude du spirocétal **180**

Comme précédemment, la même démarche analytique a été réalisée pour déterminer la structure du spirocétal **180**. Ainsi, après analyse des constantes de couplage entre les différents protons pyranosiques, expériences NOE et isomérisation en milieu acide, la stéréochimie du spirocétal majoritaire **180** s'est révélée être la même que celle obtenue dans les cas précédents (Schéma 111).

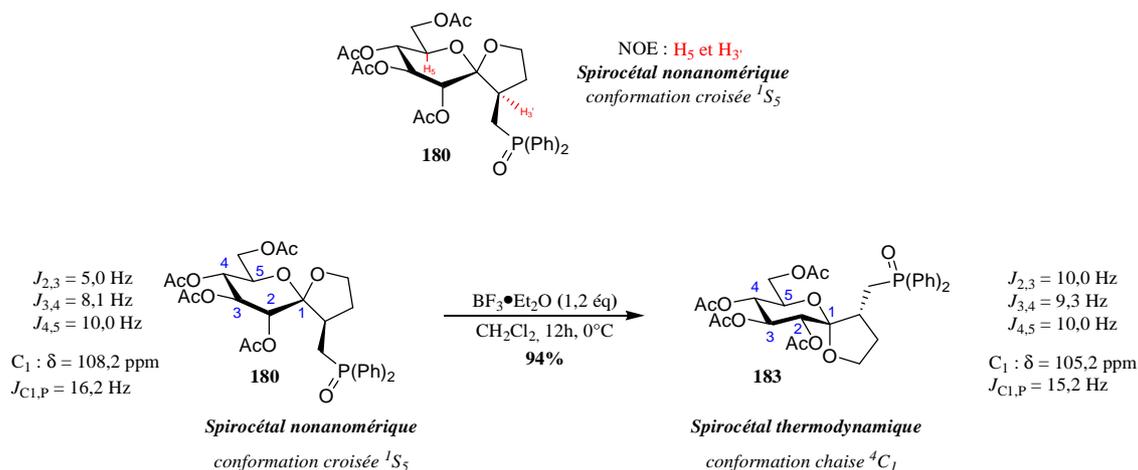


Schéma 111

Après recristallisation, la stéréochimie des deux centres stéréogènes du spirocétal **180** a pu être confirmée par diffraction des rayons X. De même, la structure cristalline révèle une conformation croisée de type ¹S₅ conforme à celle que nous avons proposée précédemment. La conformation est donc similaire en solution et à l'état solide (Schéma 112).

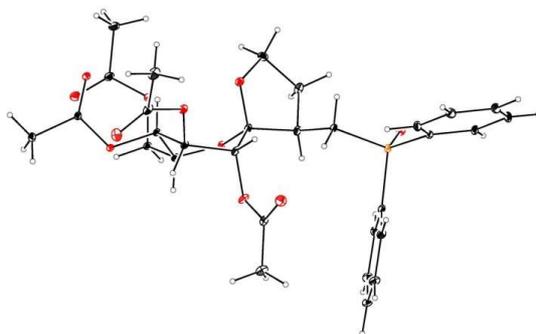


Schéma 112

Cette analyse cristallographique est d'autant plus appréciable qu'elle permet également de conforter notre démarche analytique concernant la détermination structurale et conformationnelle des spirocétals.

- Etude du spirocétal **181**

De manière similaire, en étudiant les constantes de couplage avant et après isomérisation en milieu acide, le spirocétal **181** s'est révélé être un spirocétal nonanomérique. Bien que les expériences NOE n'aient pas été concluantes, d'après la stéréochimie avérée du spirocétal **180** précédent, nous pouvons raisonnablement envisager qu'il s'agisse de l'épimère dans lequel le centre asymétrique en β du groupement phosphoré est inversé (Schéma 113).

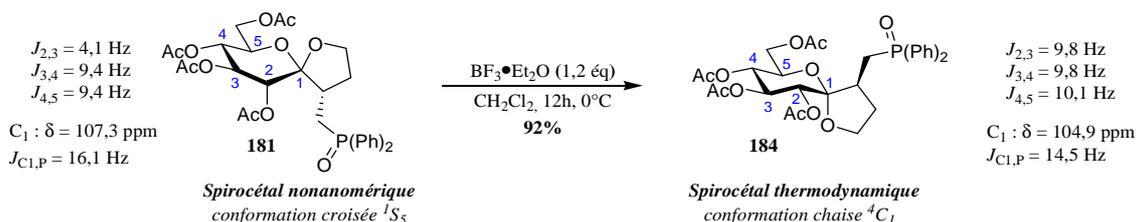


Schéma 113

- Etude du spirocétal **182**

Dans le cas du spirocétal **182**, la détermination structurale a été plus difficile et l'isomérisation en milieu acide du composé a été indispensable. En effet, les trois faibles valeurs des constantes de couplage $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ et $J_{4,5}$ relevées sur le spectre ^1H n'ont pas été suffisantes pour caractériser à la fois la conformation du sucre pyranosique et la stéréochimie du centre spiranique. A l'inverse, elles ont considérablement remis en question la configuration des différents centres asymétriques du cycle à 6 chaînons. Ainsi, en considérant que seul le centre spiranique peut être inversé en milieu acide, l'obtention d'un nouveau composé après isomérisation indique clairement que le spirocétal **182** est nonanomérique. L'évolution du déplacement chimique du carbone C_1 semble également confirmer cette hypothèse. En tenant compte, cette fois-ci, du fait que le cycle pyranosique d'un spirocétal thermodynamique adopte une conformation chaise 4C_1 , les faibles constantes de couplage entre les protons $\text{H}_2\text{-H}_3$ ($J_{2,3} = 2,9 \text{ Hz}$) et $\text{H}_3\text{-H}_4$ ($J_{3,4} = 3,8 \text{ Hz}$) semble indiquer que la configuration du centre C_3 du glucose a été inversée (Schéma 114).

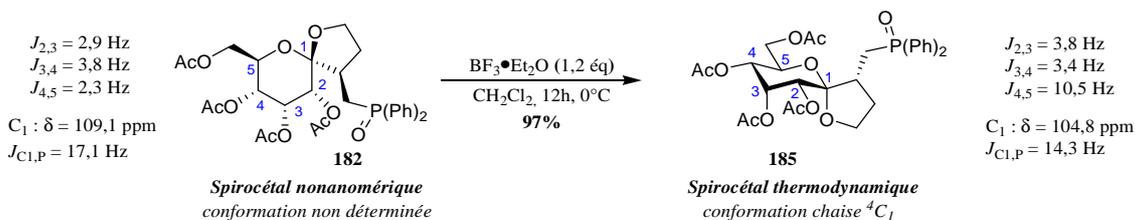


Schéma 114

Pour expliquer cette inversion de configuration, nous supposons un transfert 1,5 d'hydrogène entre le radical intermédiaire **186** et l'hydrogène H₃ du sucre. Le radical nouvellement obtenu réagirait ensuite avec le dérivé phosphoré de départ pour conduire au spirocétal **180** par réduction par la face axiale ou au spirocétal **182** par réduction par la face équatoriale. Ce transfert d'hydrogène intramoléculaire est d'autant plus probable que la proximité spatiale entre les protons H₃ et H_{4'} avait été observée pour le spirocétal **172** par effet nucléaire Overhauser (Schéma 115).

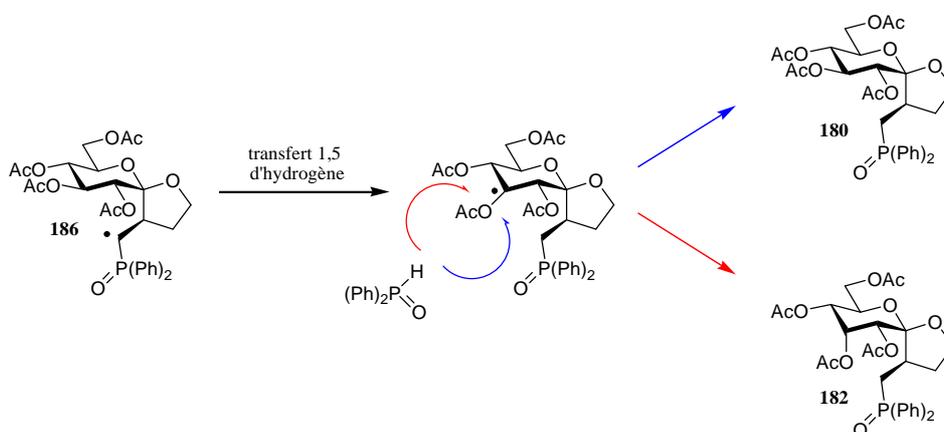


Schéma 115

A la suite de ces résultats, nous avons décidé d'optimiser à nouveau les conditions opératoires dans le cas de l'oxyde de diphenylphosphine.

II.B.3.g.iii. *Optimisation des conditions opératoires*

Compte tenu de sa réactivité plus importante par rapport aux autres dérivés phosphorés employés, une dilution et une diminution des quantités de réactifs ont été envisagées afin de diminuer d'une part la proportion d'alcène et d'obtenir d'autre part une réaction radicalaire en chaîne (Schéma 116, Tableau 12). En abaissant respectivement la proportion d'initiateur et celle du donneur d'hydrogène à 0,2 et 1,2 équivalents, une conversion totale a systématiquement été observée avec un rendement maximal de 63% (entrées 1, 2 et 3). Par contre, pour une diminution supplémentaire de la quantité des réactifs (entrée 4) ou une augmentation de la dilution (entrée 5), la conversion a été légèrement diminuée, due essentiellement à une interruption de la chaîne radicalaire (entrées 4 et 5). D'autres réactions, dans lesquelles l'initiateur et le dérivé phosphoré seraient introduits lentement *via* un pousse seringue, pourraient éventuellement conduire à une diminution du rendement en produit

éthylénique tout en augmentant ceux des composés spirocétaliques. Faute de temps, ces derniers essais n'ont pas pu être réalisés.

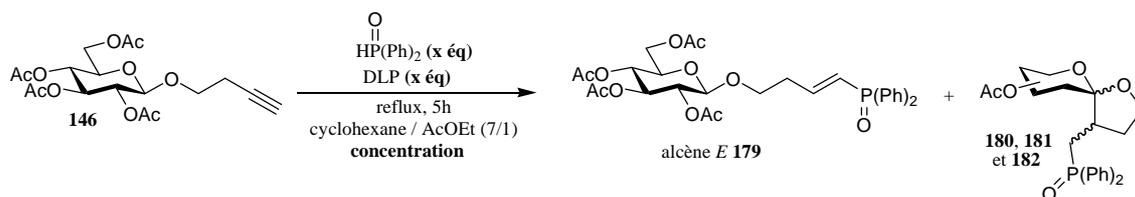


Schéma 116

Entrée	Concentration (mmol.L ⁻¹)	DLP (x éq)	HP(O)(Ph) ₂ (x éq)	Conversion (%)	Alcène E 179 (%)	Spirocétals 180, 181 et 182 (%)
1	25	0,5	2	100	35	58
2	25	0,3	1,5	100	34	60
3	25	0,2	1,2	100	30	63
4	25	0,1	1,1	92	28	56
5	12,5	0,2	1,2	93	18	62

Tableau 12

Pour finir, en appliquant les conditions optimales, soit 1,2 équivalents d'oxyde de diphenylphosphine et 0,2 équivalent de DLP pour une concentration de 25 mmol.L⁻¹, sur 750 milligrammes de glycoside de départ, un rendement similaire de 60% a été obtenu pour ce même mélange spirocétalique.

Même si le dérivé éthylénique est toujours présent, les quantités des réactifs ont été amplement diminuées. Ainsi, contrairement aux travaux de Renaud, grâce à l'utilisation de l'oxyde de diphenylphosphine une cascade radicalaire en chaîne est enfin avérée.

II.B.3.g.iv. Initiation sous micro-ondes

Pour finir, la cascade radicalaire a été réalisée en remplaçant le chauffage thermique par une irradiation sous microondes. Malheureusement, la formation des dérivés éthyléniques Z et E a été favorisée dans ces conditions (Schéma 117).

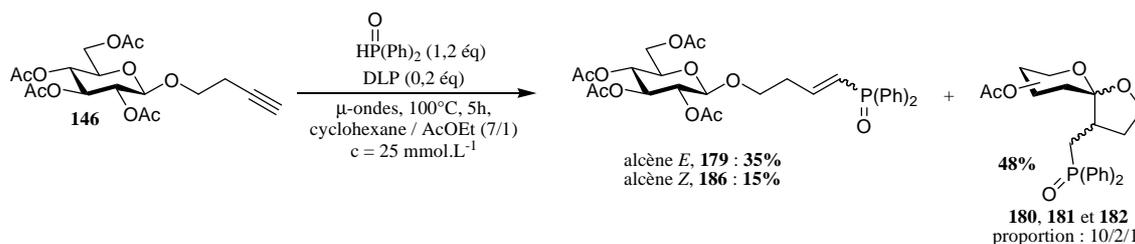


Schéma 117

Une optimisation des conditions opératoires en diluant notamment le milieu réactionnel pourrait à l'avenir être réalisée.

II.B.3.g.v. Bilan sur les conditions opératoires utilisant l'oxyde de diphénylphosphine

Après optimisation des conditions opératoires, un mélange de trois spirocétals nonanomériques a pu être isolé avec un rendement de 63%. Malgré la présence, très minoritaire, d'un composé dans lequel la configuration du centre C₃ a été inversée, une intéressante diastéréosélectivité a été observée au cours de la réaction. De plus, une cascade radicalaire en chaîne a enfin été démontrée puisque 0,2 équivalent d'initiateur et 1,2 équivalents de dérivé phosphoré suffisent pour obtenir une conversion totale (Schéma 118).

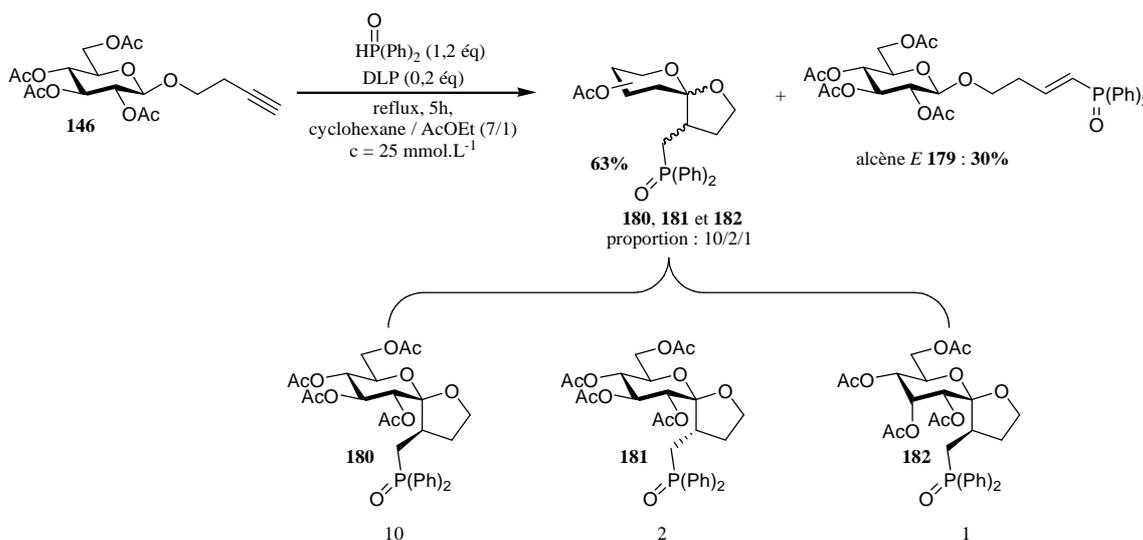


Schéma 118

A la suite de cette étude, deux dérivés phosphorés ont été particulièrement efficaces, le diméthylphosphite et l'oxyde de diphénylphosphine. Fort de ces résultats, d'autres dérivés glycosidiques homopropargyliques ont été synthétisés afin d'étudier l'influence de la nature des groupements protecteurs, de la série osidique, de la stéréochimie de l'acétal de départ et l'impact de substituants sur la chaîne aglycone dans cette cascade radicalaire.

III. Synthèses de dérivés homopropargyliques

III.A. Synthèse d'anomères β

III.A.1. En série glucose

III.A.1.a. Introduction de différents groupements protecteurs

Afin d'étudier l'influence de la nature des groupements protecteurs, plusieurs précurseurs homopropargyliques ont été synthétisés. Le choix s'est porté sur des groupements ester, triméthylsilyle, benzyle et un glycoside présentant un acétal de 4,6-O-benzylidène.

Pour commencer, les fonctions alcools du glycoside **146** ont été déprotégées selon les conditions de Zemplén,¹⁷⁴ avec un rendement quantitatif, par transestérification dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de méthanolate de sodium. Des réactions de benzylation et de pivaloylation ont été réalisées, avec des rendements quantitatifs, par réaction avec le chlorure d'acide correspondant en présence d'une quantité catalytique de 4-*N,N*-diméthylaminopyridine dans la pyridine à 80°C. Une déprotonation des fonctions alcools du glycoside **187** par l'hydrure de sodium suivie d'une substitution nucléophile sur le bromure de benzyle dans le diméthylformamide à 0°C a conduit au composé perbenzylé **190** avec un rendement de 98%. Enfin, Le glycoside **191** a été isolé avec un rendement de 94%, sans purification sur gel de silice, après réaction entre le sucre déprotégé **187** avec le chlorure de triméthylsilyle dans la pyridine. (Schéma 119).

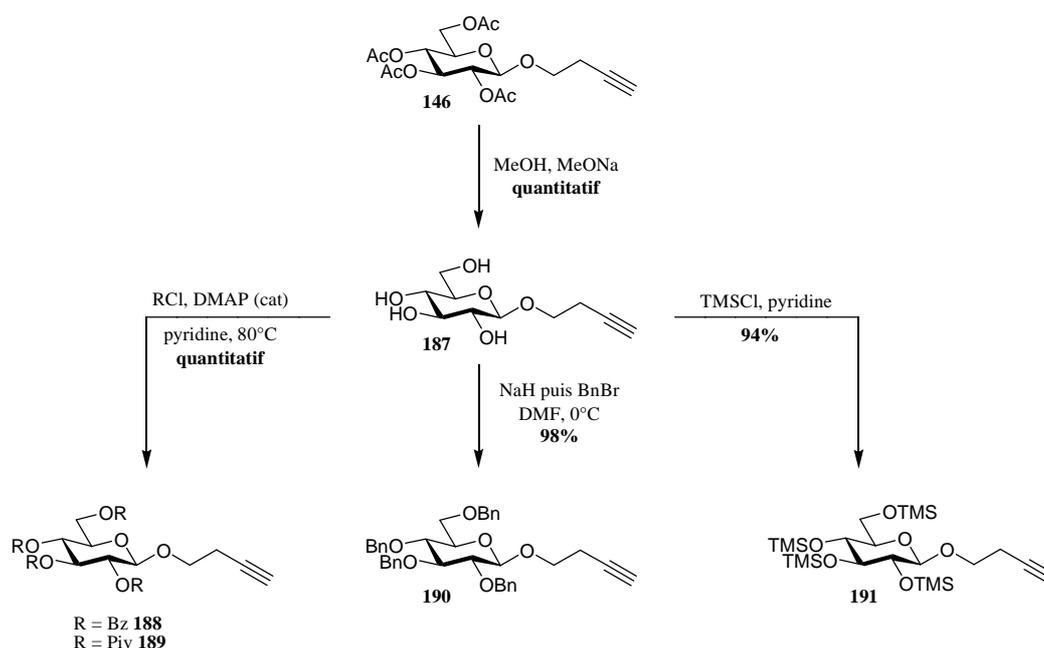


Schéma 119

Le composé persilylé **191** a été utilisé comme substrat de départ afin d'obtenir un glycoside homopropargylique orthogonalement protégé par un acétal de 4,6-*O*-benzylidène et par deux groupements acétates. Ainsi, les réactions successives d'acétalation et d'acétylation par catalyse tandem initiée par le triflate de cuivre(II)¹⁷⁵ ont conduit au dérivé **192** désiré avec un bon rendement de 86% (Schéma 120).

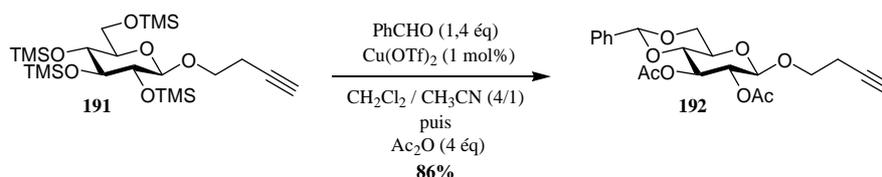


Schéma 120

¹⁷⁴ G. Zemplén, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, 60, 1205.

¹⁷⁵ A. Français, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8662.

III.A.1.b. Modification de la chaîne aglycone

L'introduction de deux substituants *géminaux* étant difficile, nous avons décidé de synthétiser des précurseurs disposant d'un unique substituant. Pour commencer, la synthèse d'alcools homopropargyliques non commerciaux a été réalisée.

III.A.1.b.i. Synthèse d'alcools homopropargyliques substitués

- En série racémique

Les alcools homopropargyliques α -substitués ont été synthétisés par ouverture nucléophile d'époxydes avec l'acétylure de lithium complexé à l'éthylènediamine dans le DMSO.^{176,177} Ainsi, après réaction, l'oxyde de styrène et le glycidol sont convertis en alcools correspondants avec des rendements respectifs non optimisés de 84% et 47% (Schéma 121). Le rendement modeste dans le cas du glycidol est dû à une solubilité partielle du composé en phase aqueuse lors des traitements.

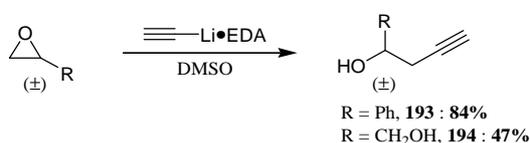


Schéma 121

Dans le cas des alcools **194**, la fonction alcool primaire a été protégée sous la forme d'éther de *t*-butyldiméthylsilyle et d'éther de *t*-butyldiphénylsilyle par action du chlorosilane correspondant dans le dichlorométhane en présence d'imidazole (Schéma 122).

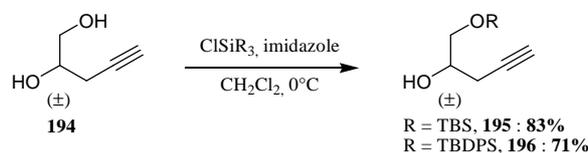


Schéma 122

- En série énantiomériquement pure

Le (*R*) et le (*S*)-glycidol ont été soumis aux mêmes conditions que précédemment puis la fonction alcool primaire de chaque composé, ainsi obtenu, a été protégée sous forme d'éther de *t*-butyldiméthylsilyle (Schéma 123).

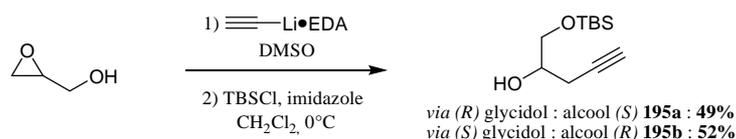


Schéma 123

¹⁷⁶ T. C. Berg, L.-L. Gundersen, A. B. Eriksen, K. E. Malterud, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4988.

¹⁷⁷ I. Paterson, F. A. Mühlthau, C. J. Cordier, M. P. Houdsen, P. M. Burton, O. Loiseleur, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 353.

III.A.1.b.ii. Glycosylation avec des alcools homopropargyliques substitués

Les réactions de glycosylation ont été réalisées par réaction entre le trichloroacétimidate **197** et l'alcool considéré en présence de triflate de triméthylsilyle et de tamis moléculaire 4Å dans le dichlorométhane (Schéma 124, Tableau 13).^{178,179}

Dans le cas du mélange d'alcools racémique **195**, un mélange de glycosides **198** et **199** non séparables a été isolé avec un rendement moyen quelle que soit la température (entrées 1 et 2). La proportion non équimolaire obtenue pour ce mélange glycosidique semble indiquer qu'un des deux alcools est beaucoup moins réactif.

Dans le cas du mélange d'alcools racémique **193**, seuls des composés de dégradation ont été observés (entrées 3,4 et 5). Les réactions de glycosylation n'ont pas été poursuivies dans ce cas.

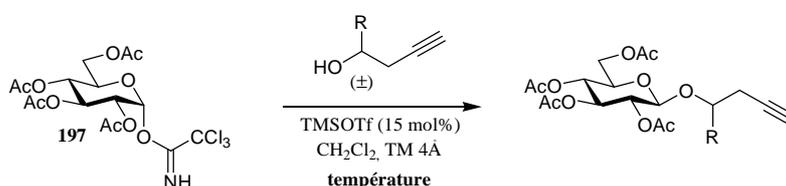


Schéma 124

Entrée	Température	Alcools (1,2 éq) (racémique)	Rdt (%)	Proportion des glycosides
1	-20°C	R = CH ₂ OTBS 195	65	198 / 199 : 2,2/1
2	-40°C	R = CH ₂ OTBS 195	67	198 / 199 : 2/1
3	-20°C	R = Ph 193	dégradation	-
4	-40°C	R = Ph 193	dégradation	-
5	-55°C	R = Ph 193	dégradation	-

Tableau 13

Dans la mesure où la réaction radicalaire, appliquée sur un mélange de deux glycosides, conduirait à la formation de plusieurs produits potentiels non séparables et donc difficilement analysables par RMN, nous avons préféré réaliser les réactions de glycosylation avec les alcools énantiomériquement purs **195a** et **195b**. Les résultats obtenus ont été en accord avec l'étude précédente puisque les glycosides **198** et **199** ont été isolés avec des rendements respectifs de 81% et 49%, traduisant ainsi que l'alcool **195b** est peu réactif dans ces conditions (Schéma 125).

¹⁷⁸ R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 212.

¹⁷⁹ C. Mukherjee, A. K. Misra, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2008**, 19, 2746.

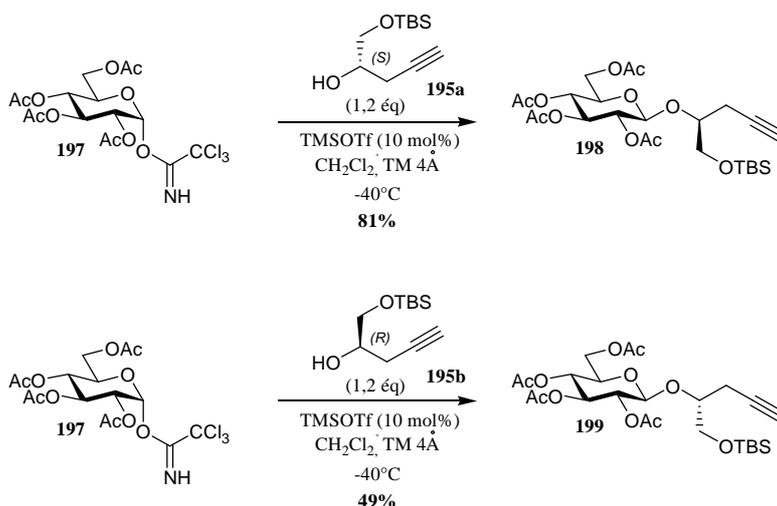


Schéma 125

Pour finir, les éthers de *t*-butyldiméthylsilyle de chaque composé ont été déprotégés par l'action d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium. Après purification, les glycosides **200** et **201** ont été respectivement isolés avec des rendements de 78% et 72% (Schéma 126).

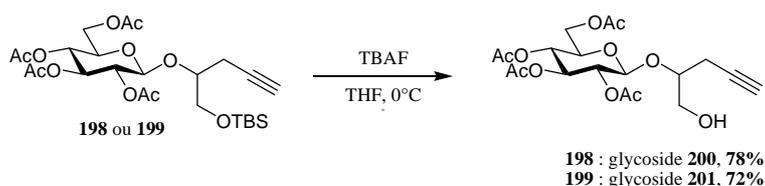


Schéma 126

III.A.1.b.iii. Glycosylation impliquant l'acide 3-butynoïque

La réaction de glycosylation a été réalisée, comme précédemment, par réaction du trichloroacétimidate **197** avec l'acide 3-butynoïque, préalablement synthétisé par oxydation de l'alcool homopropargylique. Après traitement puis chromatographie sur gel de silice, le dérivé allénique **202**, résultant de l'isomérisation de la triple liaison, a été isolé avec un rendement de 80% (Schéma 127). Bien que ce composé allénique ne fût pas souhaité, l'application de la réaction radicalaire sur ce substrat sera également discutée.

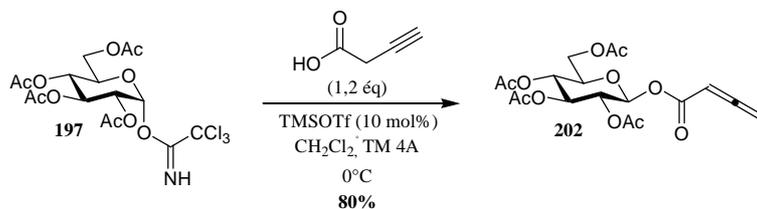


Schéma 127

Pour étudier l'influence de la nature du sucre, des dérivés homopropargyliques en série galactose et glucosamine ont été synthétisés.

III.A.2. En série galactose

La réaction entre le β -galactose peracétylé **203** et l'alcool homopropargylique en présence d'éthérate de trifluorure de bore permet d'isoler 81% de β -glycoside après chromatographie sur gel de silice (Schéma 128). La diastéréosélectivité de la réaction est assurée par la présence du groupement participant en position 2.

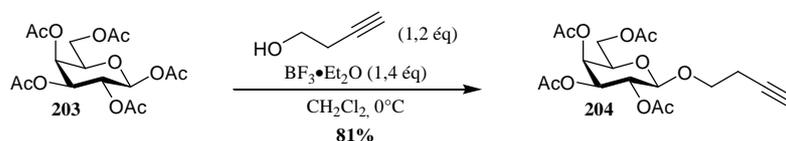


Schéma 128

III.A.3. En série glucosamine

La réaction entre l' α -*N*-acétylglucosamine peracétylée **205** et le triflate de triméthylsilyle conduit, après 20 heures d'agitation à reflux du dichlorométhane, à l'oxazoline **206**. Après ouverture de cette oxazoline par ajout de l'alcool homopropargylique dans le milieu réactionnel, le β -glycoside désiré a été isolé avec un rendement de 62% (Schéma 129).

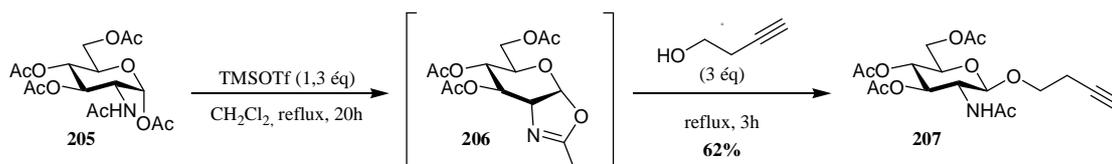


Schéma 129

L'introduction de substituants sur la partie aglycone a été réalisée *via* une méthodologie développée au laboratoire par Arnaud Stévenin. Celle-ci repose sur l'activation de la β -*N*-acétylglucosamine peracétylée **208** par le triflate de fer(III) sous irradiation micro-ondes. Après optimisation des conditions opératoires avec le mélange d'alcools racémique **196**, les glycosides **209** et **210**, séparables par chromatographie sur gel de silice, ont été obtenus avec un rendement global de 56%. L'ajout de la 2,4,6-tri-*tert*-butylpyrimidine (TTBP), base encombrée, a permis de limiter la réaction secondaire de désilylation. L'application de cette réaction en présence d'un des alcools énantiomériquement pur nous a permis de déduire la stéréochimie de chaque diastéréoisomère (Schéma 130).

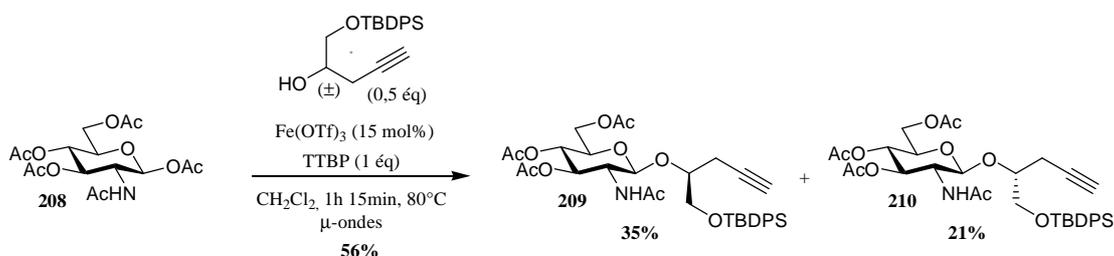


Schéma 130

III.B. Synthèses d'anomères α

D'après notre approche radicalaire, la stéréochimie du spirocétal devrait être indépendante de la configuration de l'acétal de départ. Ainsi plusieurs anomères α ont été synthétisés afin de vérifier cette hypothèse.

Une réaction de glycosylation dans les conditions de Fischer, impliquant l'alcool homopropargylique, a été envisagée pour la synthèse d'anomères α en série glucose, galactose et mannose.^{180,181,182}

Les conditions de Fisher ont d'abord été optimisées en série glucose (Schéma 131, Tableau 14). Le pyranose **211** en présence d'alcool homopropargylique et d'une quantité catalytique d'éthérate de trifluorure de bore a conduit à un mélange non séparable de glycosides α **212** et β **187** en proportion respectives 2,7/1 avec un rendement de 63% (entrée 1). Des résultats similaires ont été observés en remplaçant l'acide de Lewis par de la résine Dowex-50W (H^+) (entrée 2). Ce dernier catalyseur a été conservé puisqu'une simple filtration en fin de réaction permet de l'éliminer. Enfin, en remplaçant le chauffage thermique par une irradiation sous micro-ondes, le temps de réaction a été réduit à 40 minutes et un meilleur rendement de 82% a été obtenu (entrée 3). Ces dernières conditions ont été employées pour la suite.

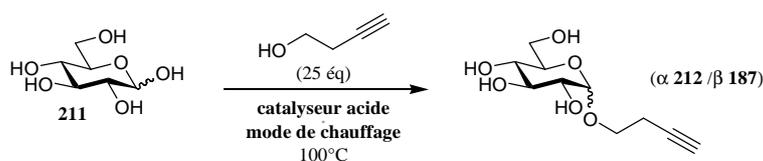


Schéma 131

Entrée	Catalyseur acide	Mode de chauffage	Temps de réaction	Rdt (%)	Sélectivité α 212 / β 187
1	$BF_3 \cdot Et_2O$	Thermique	12 h	63	2,7/1
2	Résine Dowex-50W (H^+)	Thermique	12 h	61	2,6/1
3	Résine Dowex-50W (H^+)	Micro-ondes (100W)	40 min	82	2,4/1

Tableau 14

L'application de ces conditions en série mannose a permis d'isoler exclusivement l'anomère α avec un rendement de 63%. Par contre, en série galactose, même si la sélectivité est similaire à celle obtenue en série glucose, une chute de rendement inexplicable a été observée (Schéma 132).

¹⁸⁰ B. Capon, *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 407.

¹⁸¹ L. F. Bornaghi, S.-A. Poulsen, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3485.

¹⁸² B. Roy, B. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3783.

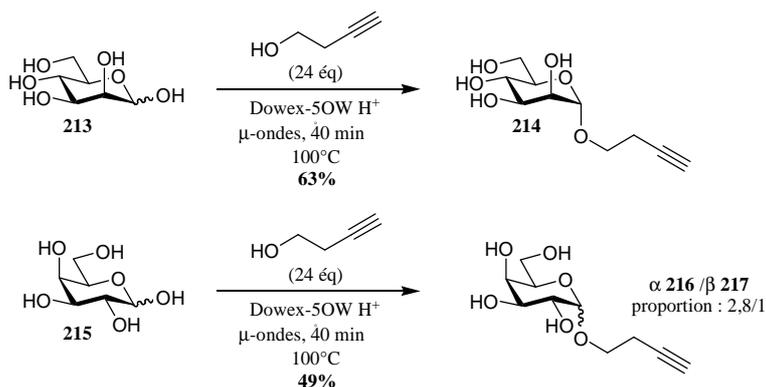


Schéma 132

Chaque mélange glycosidique a ensuite été acétylé en présence d'anhydride acétique dans la pyridine et chaque anomère a pu être séparé par chromatographie sur gel de silice (Schéma 133, Tableau 15).

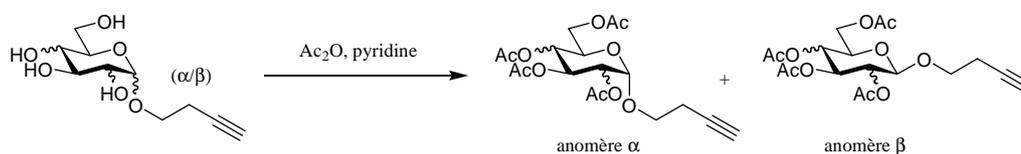


Schéma 133

Entrée	Série du sucre	Sélectivité α/β	Anomère α	Anomère β	Rdt global (%)
1	Glucose	2,4/1	218 66%	146 29%	95
2	Galactose	2,8/1	219 67%	204 24%	91
3	Mannose	1/0	220 93%	-	93

Tableau 15

IV. Application de la cascade radicalaire

Aux vu des résultats obtenus lors de l'optimisation des conditions opératoires, le diméthylphosphite en présence de DLP (respectivement 2 et 0,5 équivalents) et l'oxyde de diphenylphosphine en présence de DLP (respectivement 1,2 et 0,2 équivalents) ont été utilisés.

IV.A. Influence des groupements protecteurs en série glucose.

IV.A.1. Série Benzoyle

IV.A.1.a. Utilisation de l'oxyde de diphenylphosphine

La réaction entre le glycoside **188** et l'oxyde de diphenylphosphine a conduit à 77% d'un mélange de trois composés spirocétaliques **222**, **223** et **224** non séparables en proportion

1,4/1,3/1. Le dérivé éthylénique **221** de configuration *E* a également été isolé avec un rendement de 17% (Schéma 134).

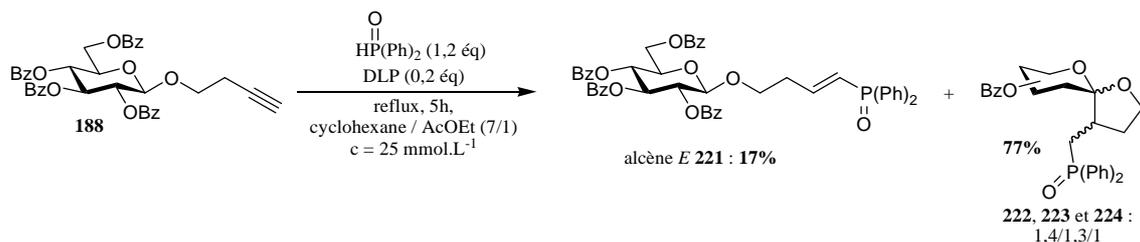


Schéma 134

Aux vu de ces résultats, nous avons envisagé que la nature de ces trois diastéromères pouvait être la même que ceux isolés en série acétate. Cette hypothèse a pu être vérifiée après saponification des groupements ester puis peracétylation des alcools libres puisqu'une remarquable analogie existait entre les spectres RMN ¹H et ¹³C du mélange ainsi formé avec ceux des spirocétals **180**, **181** et **182** connus (Schéma 135).

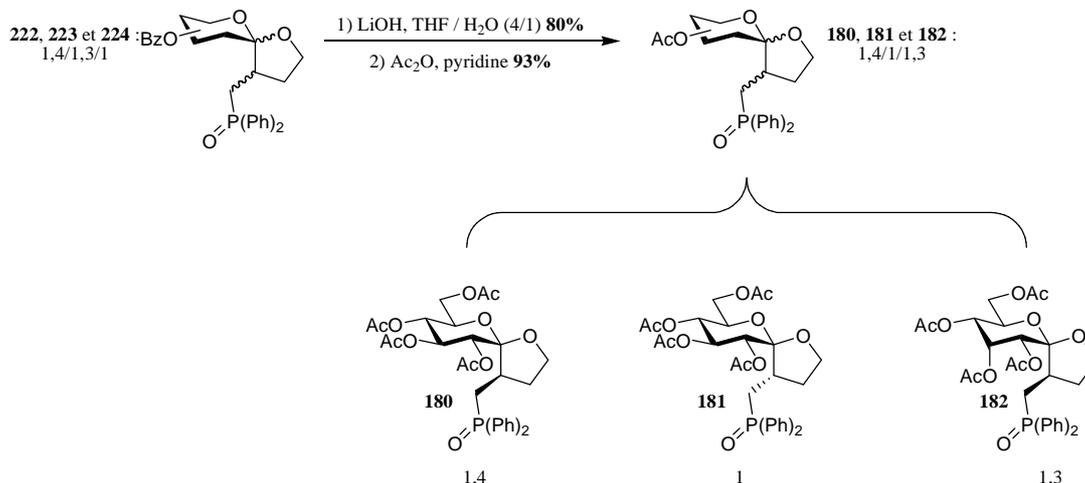


Schéma 135

IV.A.1.b. Utilisation du diméthylphosphite.

Dans le cas du diméthylphosphite, deux composés spirocétaliques nonanomériques **225** et **226** non séparables, en proportion 2/1, ont été isolés avec un rendement moyen de 45% (Schéma 136).

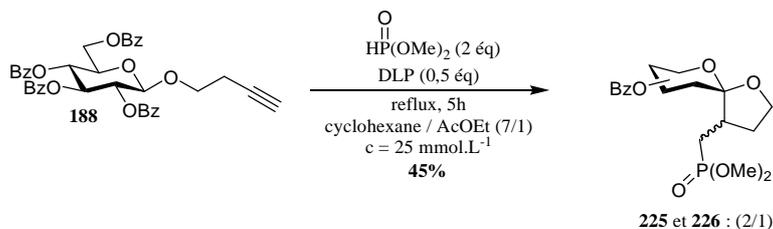


Schéma 136

Pour le spirocétal majoritaire, les constantes de couplage relevées entre les protons pyranosiques et le déplacement chimique du carbone C₁ semblent largement être en accord avec un spirocétal nonanomérique glucosidique attendu. Compte tenu de la stéréochimie des spirocétals **172** et **180** précédents, une configuration (*R*) pour le centre stéréogène en β du groupement phosphoré peut raisonnablement être envisagée. Par contre, pour le deuxième spirocétal, les analyses RMN, se rapprochent considérablement d'un composé nonanomérique dans lequel la configuration du carbone C₃ du glucose aurait été inversée (Schéma 137). Pour confirmer ces résultats, une séparation des composés à partir des sucres totalement déprotégés a alors été envisagée mais malheureusement, une dégradation a été observée lors de l'étape de déprotection par transestérification ou saponification.

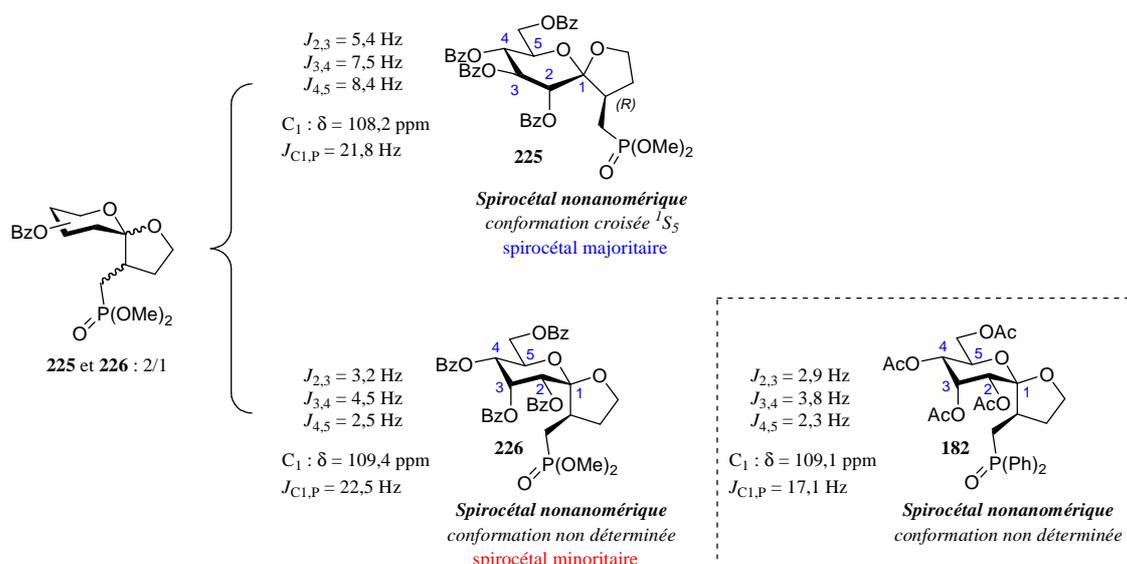


Schéma 137

IV.A.2. Série Pivaloyl

En série pivaloyl, 19% d'un dérivé éthylénique de configuration *E* **227** et 34% d'un mélange de trois spirocétals **228**, **229** et **230** non séparables en proportion 2,5/1,7/1 ont été isolés en utilisant l'oxyde de diphenylphosphine (Schéma 138). Pour expliquer ce rendement très modeste, l'encombrement stérique entre les groupements esters et la partie aglycone du sucre, limitant ainsi le transfert d'hydrogène et/ou la cyclisation, peut être supposé.

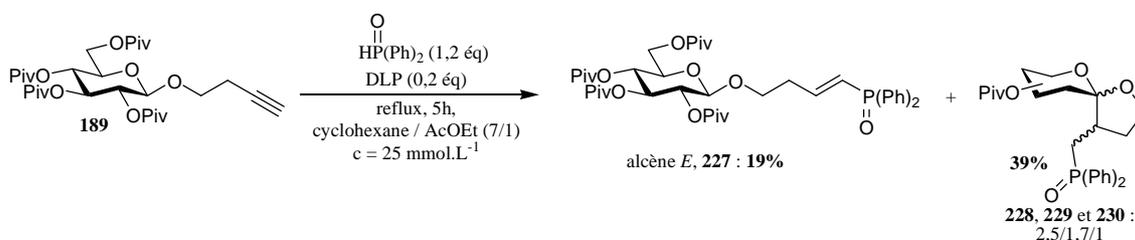


Schéma 138

Après déprotection des fonctions alcools puis peracétylation, les trois spirocétals se sont révélés être, comme précédemment, les composés **180**, **181** et **182** (Schéma 139).

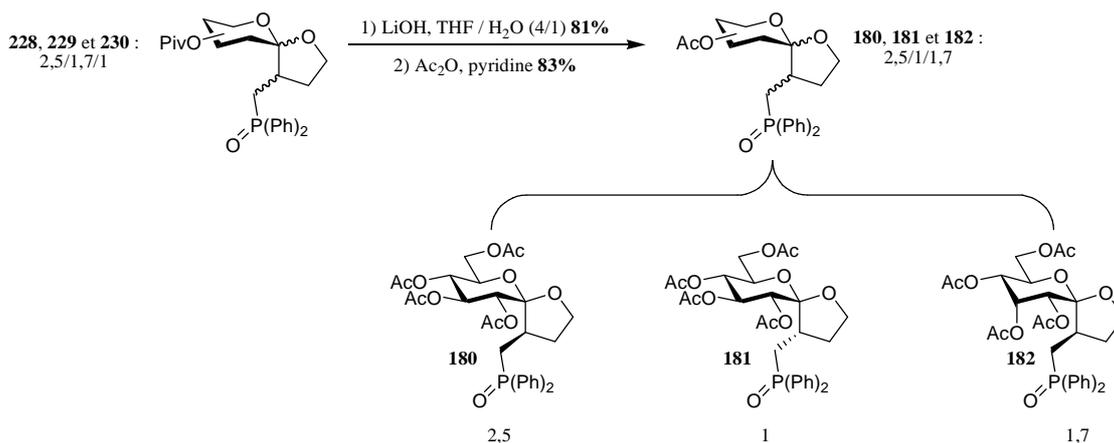


Schéma 139

IV.A.3. En série triméthylsilyle

La réaction a été réalisée en utilisant l'oxyde de diphenylphosphine comme dérivé phosphoré. Dans le cas du glycoside persilylé **191**, pour éviter une éventuelle déprotection des fonctions alcools au cours de la purification par chromatographie sur gel de silice, due à l'instabilité potentielle des éthers de triméthylsilyle, un traitement avec un excès de TBAF a été réalisé en fin de réaction. Après analyse du brut réactionnel par RMN ¹H, seules les présences des deux alcènes *Z* et *E* ainsi que du glycoside homopropargylique **187** ont été principalement observées (Schéma 140). Ces résultats sont décevants et indiquent clairement que l'addition du dérivé phosphoré est limitée et que l'étape d'abstraction d'hydrogène n'a pas eu lieu.

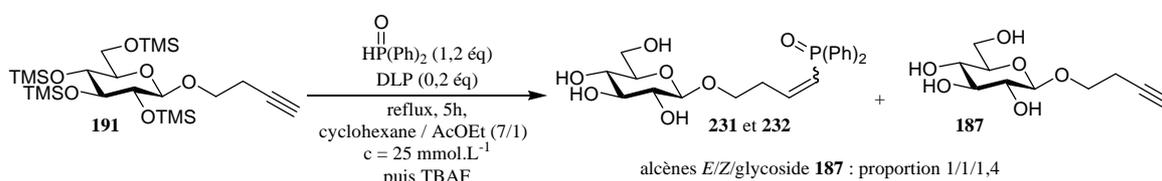


Schéma 140

IV.A.4. En série Benzyle

En série benzyle, un mélange complexe de plusieurs composés a été isolé en fin de réaction (Schéma 141). Une étude par spectrométrie de masse couplée à une étude par RMN a cependant montré qu'aucun composé spirocétalique n'a été formé. Ce résultat est finalement conforme aux travaux de Simpkins que nous avons cité précédemment. Nous rappelons qu'au cours de leur étude, Simpkins *et coll.*¹⁴³ n'avait pas pu convertir un glycoside perbenzylé en spirocétal *via* une cascade radicalaire impliquant un transfert d'hydrogène entre un radical vinylique et la position anomérique (Schéma 82). Par contre, compte tenu de nos observations précédentes, ce résultat s'expliquerait plutôt par l'instabilité des groupements éthers de benzyle au cours de ces réactions radicalaires et non par un encombrement stérique induit par le sucre comme l'avait proposé Simpkins *et coll.*

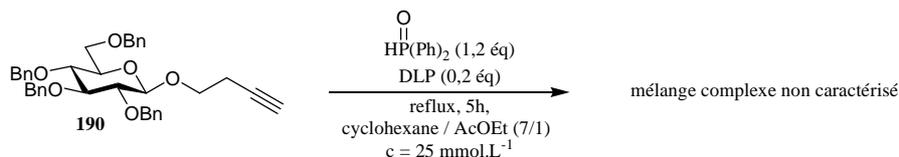


Schéma 141

IV.A.5. Application de la cascade radicalaire sur le composé **192** présentant un groupement 4,6-*O*-benzylidène

La réaction entre le glycoside **192** et l'oxyde de diphenylphosphine, a fourni, après chromatographie sur gel de silice, 27% d'alcène *Z*, 45% d'alcène *E* et 20% d'un mélange de deux composés spirocétaliques non séparables **235** et **236** en proportion 2,5/1 (Schéma 142).

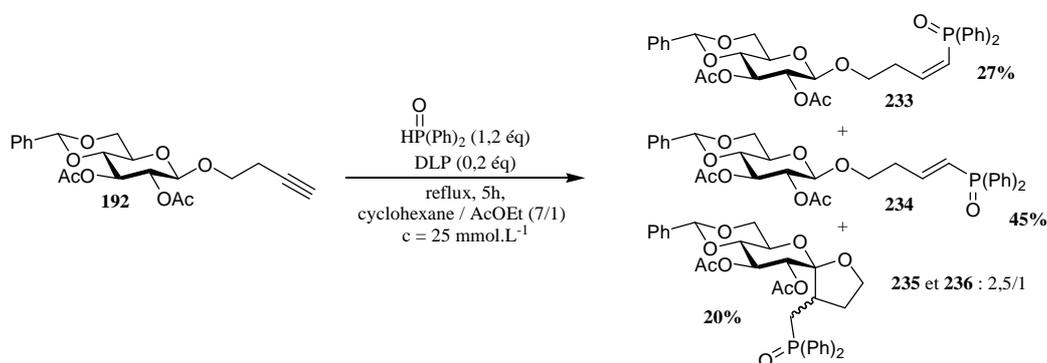


Schéma 142

Dans la mesure où les composés éthyléniques sont les constituants majoritaires, cette réaction montre que la présence d'un groupement 4,6-*O*-benzylidène sur le glycoside de départ, modifiant ainsi la conformation du pyranose par rapport à un composé peracétylé, défavorise considérablement le transfert d'hydrogène intramoléculaire. Par contre ce résultat reste appréciable puisque les analyses RMN ^1H révèlent la présence de deux spirocétals nonanomériques glucosidiques (Schéma 143). Le radical anomère intermédiaire a donc été exclusivement piégé *via* la position axiale.

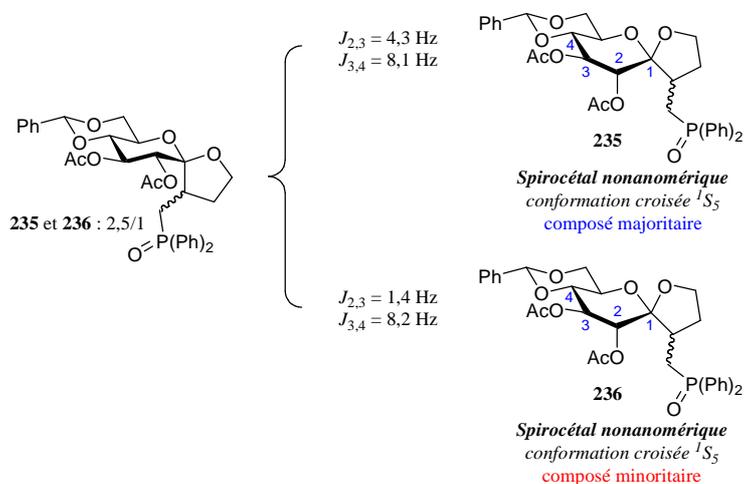


Schéma 143

IV.B. Influence de la stéréochimie de l'acétal de départ

L'étude méthodologique réalisée jusqu'à maintenant a été effectuée à partir de glycosides β . Pour chaque substrat converti avec succès, la stéréochimie du centre spiranique était constamment en faveur d'un spirocétal nonanomérique. La réaction radicalaire a ensuite été étendue aux anomères α puisque la configuration du centre spiranique devrait être indépendante de la stéréochimie de l'acétal de départ. Malheureusement, en appliquant nos conditions sur les anomères α en série glucose, mannose et galactose, les résultats ont été très frustrants puisqu'ils n'ont pas permis de discuter de l'influence de la configuration du glycoside de départ sur la stéréosélectivité de la cascade radicalaire comme nous le désirions (Schéma 144). En effet, pour chaque composé, la conversion a été totale et plusieurs mélanges de plusieurs composés ont été isolés en fin de réaction. Les seuls produits qui ont pu être caractérisés ont été les alcènes en série glucose et le composé bicyclique **239** en série mannose, issu d'un transfert 1,7 d'hydrogène entre la radical vinylique et l'hydrogène H₅ du sucre suivie d'une cyclisation.

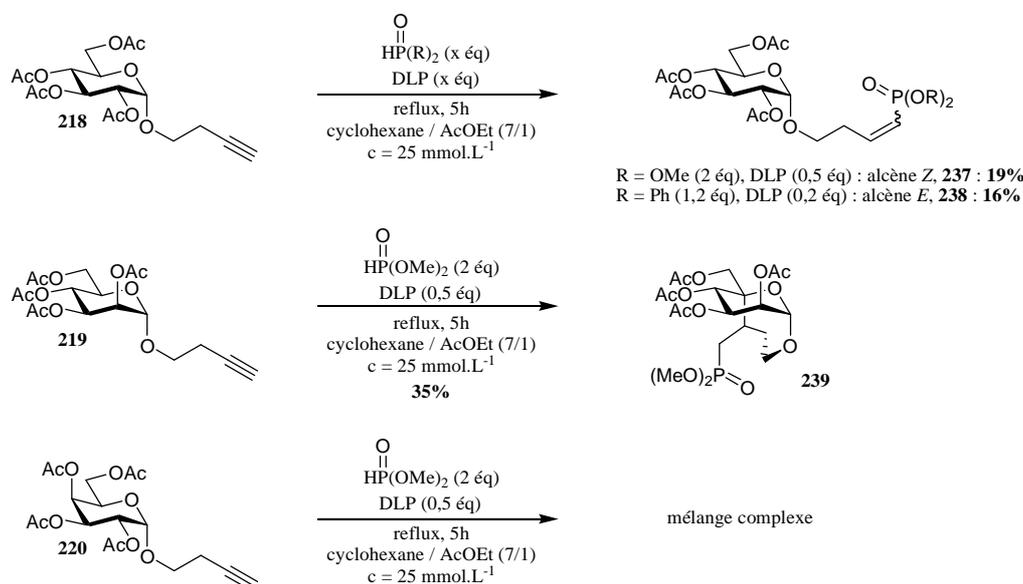


Schéma 144

En considérant que le transfert 1,5 d'hydrogène n'a pas eu lieu, deux hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ces résultats. Tout d'abord, le glycoside α adopterait probablement une conformation dans laquelle le radical vinylique et la position anomérique serait suffisamment éloignée pour empêcher ce transfert d'hydrogène. Le composé **239**, isolé en série mannose, semble renforcer cette première hypothèse. En effet, pour favoriser le transfert 1,7 d'hydrogène, indispensable pour la formation de ce composé, la chaîne homopropargylique a dû s'orienter principalement sous le cycle pyranosique, limitant ainsi le transfert 1,5 désiré. La deuxième hypothèse repose sur les travaux de McKelvey *et coll.*,^{92,93} présentés au chapitre 2. Au cours de leurs études, les auteurs avaient effectivement montré que l'abstraction d'un hydrogène anomère équatorial (glycoside α) était cinétiquement défavorisée par rapport à l'abstraction d'un hydrogène anomère axial (glycoside β), supposant ainsi que l'application de la cascade radicalaire aux glycosides α serait plus difficile.

Finalement, nos résultats rejoignent ceux décrits par Descotes *et coll.*^{59,60,61} dont les travaux ont déjà été mentionnés aux chapitres 1 et 2. En effet, lors de la synthèse de spirocétals glucosidiques peracétylés par voie photochimique, 40 heures d'irradiation ont permis de convertir intégralement le glycoside β en spirocétals nonanomériques correspondants, avec un rendement de 44%, alors que 100 heures d'irradiation ont été indispensables pour obtenir une conversion totale dans le cas du glycoside α tout en conduisant à la formation d'un mélange de composés non définis (Schéma 145).

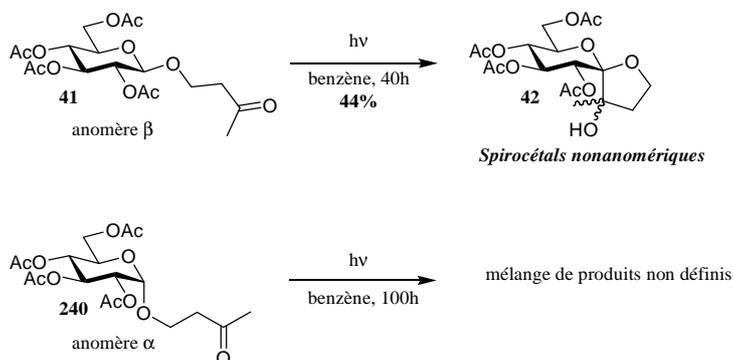


Schéma 145

IV.C. Influence de la substitution de la chaîne aglycone en série glucose peracétylé

L'étude de l'influence des groupements protecteurs et de la stéréochimie de l'acétal de départ ont permis de conclure qu'une configuration β était indispensable pour conduire aux motifs spirocétaliques désirés et que les groupements acétates se révélaient être les meilleurs groupements protecteurs. Ces deux paramètres ont donc été fixés pour étudier l'influence d'une substitution sur la chaîne aglycone.

IV.C.1. Réaction radicalaire sur le composé allénique 202

La réaction radicalaire entre le dérivé allénique **202** et l'oxyde de diphenylphosphine a conduit au composé **241** avec un rendement de 49% pour une conversion de 65% (Schéma 146). La formation de ce substrat proviendrait de la simple addition du dérivé phosphoré sur le carbone central de l'allène.

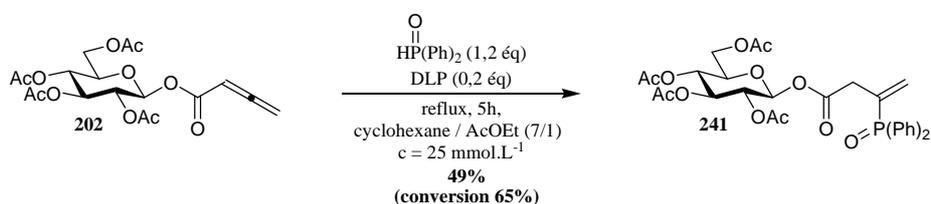


Schéma 146

Même si aucun composé spirocétaliique souhaité n'a été formé, cette réaction radicalaire semble être le premier exemple d'addition radicalaire d'un dérivé phosphoré sur un allène. Selon le dérivé phosphoré employé, cette stratégie pourra à l'avenir être développée pour la synthèse d'oxyde de vinylphosphine ou de vinylphosphonate. En ce qui concerne la

régiosélectivité de cette addition, même si une seule réaction a été réalisée, il semblerait qu'elle soit similaire à celle observée pour les radicaux soufrés,¹⁸³ sélénisés¹⁸⁴ et cétyles.¹⁸⁵

IV.C.2. Réaction radicalaire sur les composés **199**, **200** et **201**

Les conditions développées précédemment avec l'oxyde de diphenylphosphine ont été appliquées aux glycosides **199**, **200** et **201** dans lesquels un substituant fonctionnalisable est présent sur la chaîne homopropargylique.

Dans le cas du composé **199**, deux spirocétals nonanomériques **242** et **243** en proportion 3,4/1 ont été isolés avec un excellent rendement de 88%. Ce résultat est d'autant plus appréciable que chaque diastéréoisomère a pu être séparé par chromatographie sur gel de silice (Schéma 147).

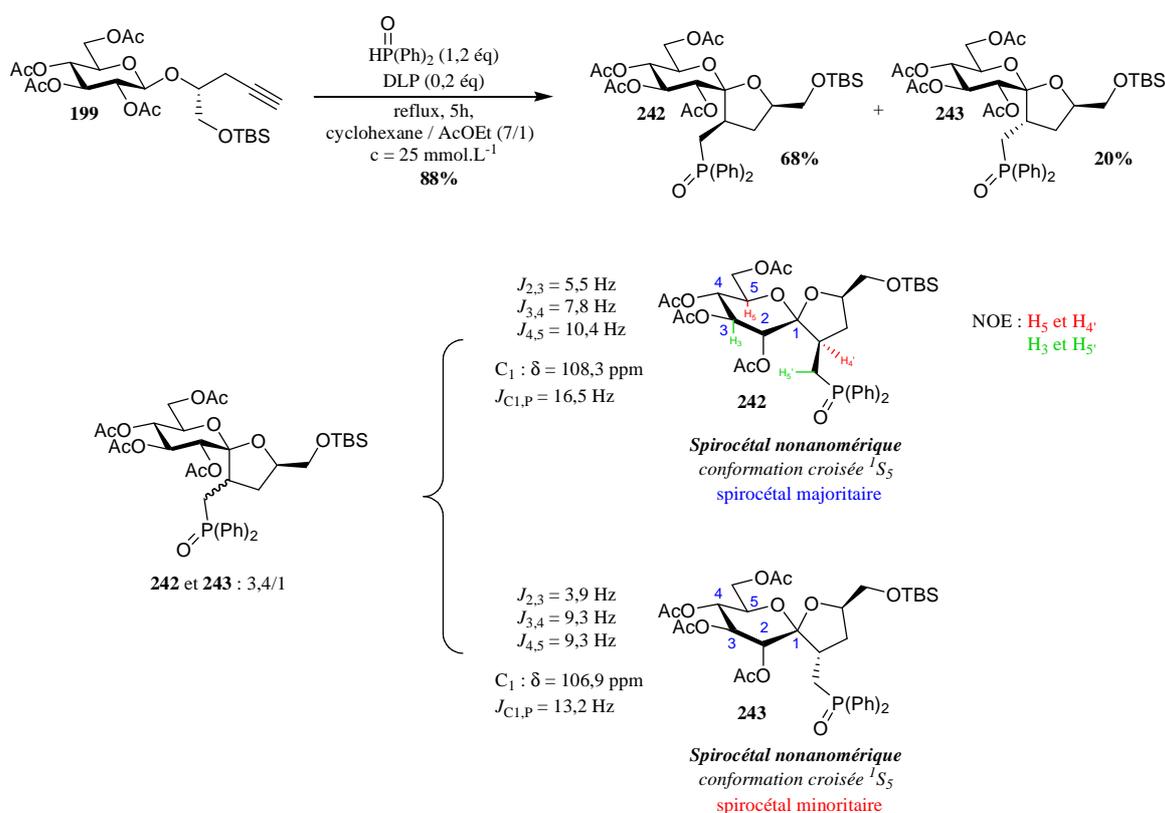


Schéma 147

En ce qui concerne la stéréochimie de chaque spirocétal, les analyses RMN ont clairement révélé qu'ils s'agissaient de deux spirocétals nonanomériques glucosidiques. Une conformation croisée de type ¹S₅ a, par exemple, été déduite pour les cycles pyranosiques de ces deux substrats après étude des constantes de couplage. De plus, pour le spirocétal majoritaire **242**, un NOE fort a été observé entre les protons H₅ et H_{4'} et entre les protons H₃ et H_{5'} nous permettant alors de déterminer la stéréochimie du second centre stéréogène.

¹⁸³ K. Griesbaum, A. A. Oswald, E. R. Quiram, W. Naegele, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1952.

¹⁸⁴ A. Ogawa, K. Yokoyama, H. Yokoyama, M. Sekiguchi, N. Kambe, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5931.

¹⁸⁵ A. Holemann, H.-U. Reibig, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 5493.

Connaissant cette configuration, celle du spirocétal minoritaire a été supposée (Schéma 147). Contrairement à plusieurs exemples précédents, ces analyses indiquent explicitement qu'aucun produit, dans lequel le centre C₃ du sucre aurait été inversé, et aucun dérivé éthylénique n'ont été formés au cours de cette réaction. Ainsi, conformément aux travaux de Renaud, l'ajout d'un unique substituant sur la chaîne carbonée, reliant la triple liaison et le centre siège du transfert d'hydrogène, a considérablement amélioré le rendement de la réaction.

En nous basant sur les travaux de Ferrier,⁶⁸ les dérivés homopropargyliques **200** et **201** ont ensuite été engagés dans cette réaction radicalaire. En effet, selon l'hypothèse formulée par l'auteur, la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupement hydroxyle libre et l'oxygène endocyclique pourrait améliorer la diastéréosélectivité de la réaction concernant le carbone asymétrique en β du groupement phosphoré (chapitre 1, schéma 32). Malheureusement, dans chaque cas, un mélange de plusieurs composés non séparables a été isolé (Schéma 148). Même si les réactions méritent d'être réitérées pour confirmer ces résultats, ces deux essais semblent indiquer que la présence d'un groupement hydroxyle sur le précurseur de départ serait incompatible dans nos conditions. Ainsi, l'application de la réaction radicalaire sur un sucre nu en milieu aqueux semble contrecarrée.

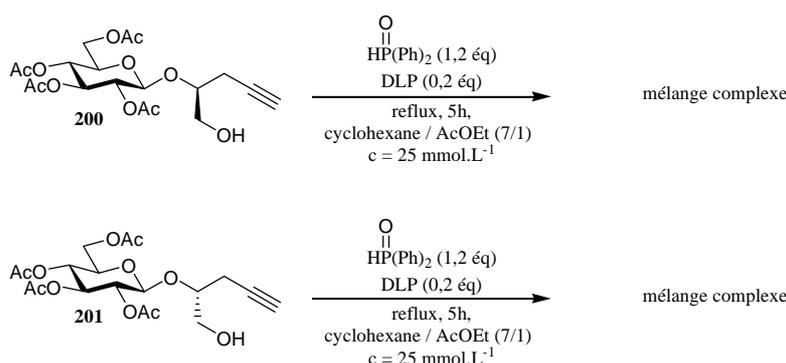


Schéma 148

Pour finir cette étude, la réaction radicalaire a été appliquée en série galactose et glucosamine.

IV.D. Application de la réaction radicalaire en série galactose

IV.D.1. Utilisation de l'oxyde de diphénylphosphine

En série galactose, la réaction radicalaire avec l'oxyde de diphénylphosphine a conduit à 19% d'alcène de configuration *E*, 1% d'alcène *Z* et 66% d'un mélange de trois dérivés spirocétaliques diastéréoisomères **244**, **245** et **246**, dont la proportion, évaluée respectivement à 2/2/1, a été déterminée en calculant le rapport des intégrations relevées sur le spectre RMN ¹H de ce mélange (Schéma 149). Après une séparation difficile par chromatographie sur gel de silice, une faible quantité de chaque composé spirocétalique a pu être obtenue. Bien que la caractérisation de chaque spirocétal soit discutée dans les sous-parties suivantes, leurs structures ont été représentées dans le Schéma 149.

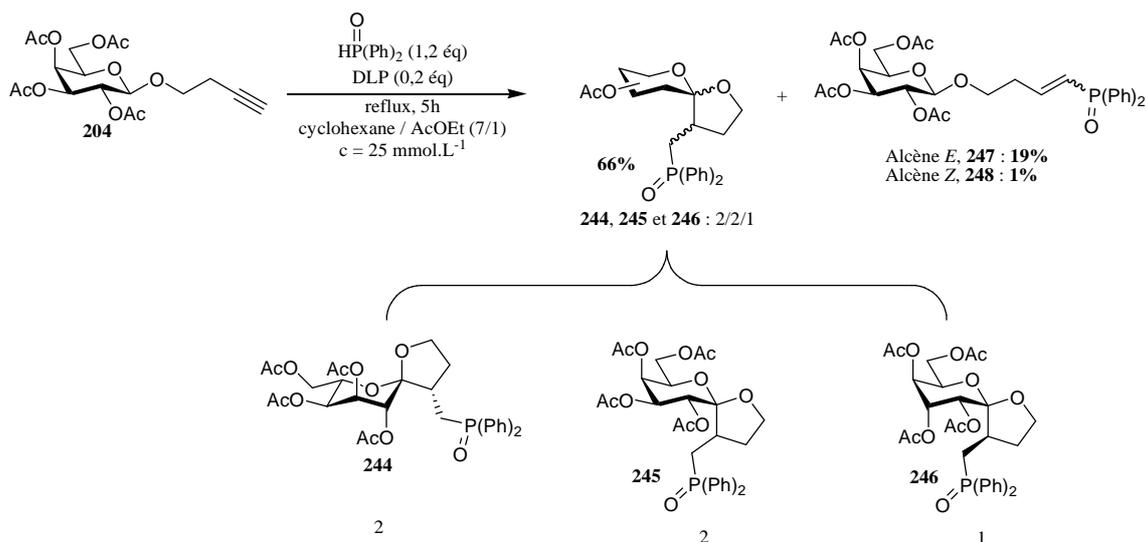


Schéma 149

La détermination des structures des spirocétals **244**, **245** et **246** a été relativement difficile et l'isomérisation en milieu acide de chaque composé a été indispensable.

- Etude du spirocétal **244**

Dans le cas du spirocétal **244**, l'étude des constantes de couplage a révélé une valeur étonnamment élevée entre les protons H₄ et H₅ ($J_{4,5} = 9.8$ Hz). Pour interpréter cette valeur nous avons d'abord envisagé que le spirocétal **244** était nonanomérique et que la conformation du pyranose avait, comme en série glucose, basculée de la forme chaise ⁴C₁ à une forme croisée. Malheureusement, les résultats observés lors de l'isomérisation en milieu acide ont infirmé cette supposition. En effet, après avoir traité ce composé par l'éthérate de trifluorure de bore, l'intégralité du spirocétal **244** a été récupéré en fin de réaction, démontrant ainsi qu'il s'agissait vraisemblablement d'un spirocétal thermodynamique. La valeur du déplacement chimique relevé pour le carbone anomère semble effectivement confirmer l'obtention d'un spirocétal thermodynamique (C1, $\delta = 104,5$ ppm).

L'hypothèse la plus probable pour expliquer les faibles constantes de couplage $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ mesurées serait une inversion du centre C₅ du pyranose entraînant un changement conformationnel en faveur d'une forme chaise ¹C₄. Cette inversion de configuration résulterait, quant à elle, d'un transfert 1,5 d'hydrogène entre le radical intermédiaire **247** et l'hydrogène H₅ du sucre. Le radical nouvellement formé réagirait ensuite avec le dérivé phosphoré de départ pour conduire au spirocétal **244** par réduction *via* la position équatoriale ou au spirocétal **248** par réduction *via* la position axiale (Schéma 150). Les travaux, concernant l'inversion du centre C₅ d'un sucre (glucose, galactose, etc...) *via* un transfert d'hydrogène intramoléculaire, décrits par Mesmaeker^{186,187,188} et Suárez^{189,190} confortent

¹⁸⁶ A. D. Mesmaeker, P. Hoffman, B. Ernst, P. Hug, T. Winkler, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6307.

¹⁸⁷ A. D. Mesmaeker, P. Hoffman, B. Ernst, P. Hug, T. Winkler, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6311.

¹⁸⁸ A. D. Mesmaeker, A. Waldner, P. Hoffman, P. Hug, B. T. Winkler, *Synlett*, **1992**, 285.

¹⁸⁹ C. G. Francisco, A. J. Herrera, A. R. Kennedy, D. Melián, E. Suárez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 856.

¹⁹⁰ A. Martin, L.M. Quintanal, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5507.

considérablement ce mécanisme. En effet, d'après leurs études, la réduction d'un centre radicalaire situé en position 5 d'un sucre s'effectuerait également soit selon la position axiale soit selon la position équatoriale.

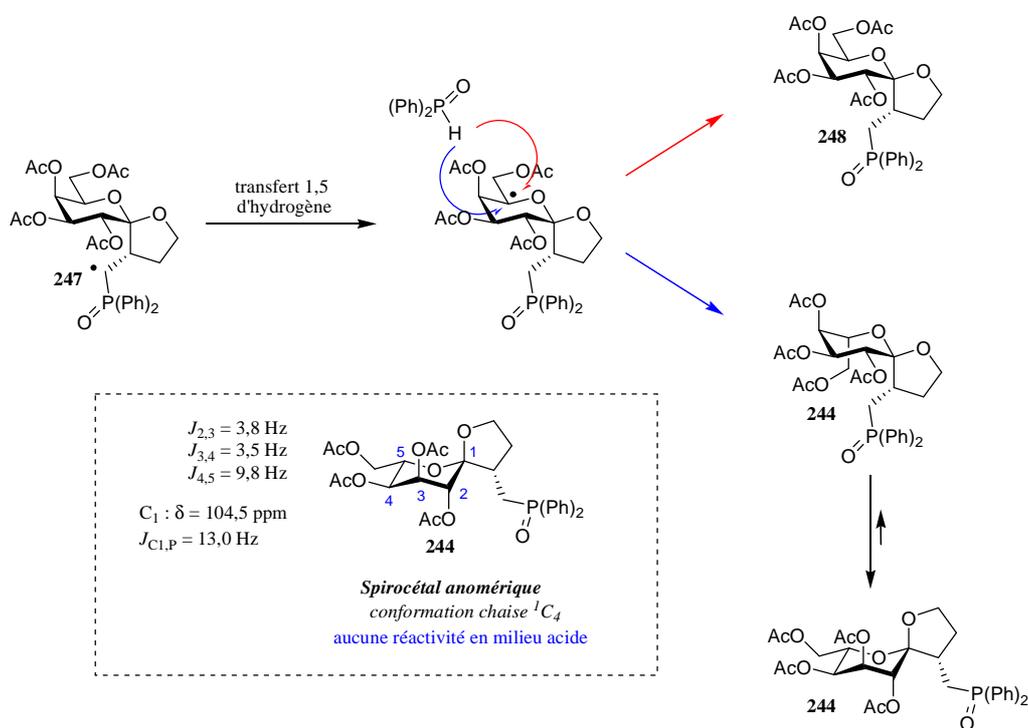


Schéma 150

L'obtention d'un spirocétal thermodynamique ne remet cependant pas en cause la sélectivité de la cascade radicalaire puisque le spirocétal **244** proviendrait, selon ce mécanisme, de l'intermédiaire radicalaire **247** qui est constitué d'un motif spirocétalique nonanomérique.

- Etude du spirocétal **245**

La démarche analytique déjà décrite auparavant a été réalisée pour déterminer la structure du spirocétal **245**. Ainsi, après analyse des constantes de couplages, expériences NOE et isomérisation en milieu acide, la stéréochimie du spirocétal **245** s'est révélée être un spirocétal nonanomérique galactosidique. Par contre, contrairement à la série glucose, les constantes de couplages relevées entre les protons pyranosiques ont indiqué que le cycle à 6 chaînons du spirocétal **245** adoptait une conformation chaise 4C_1 (Schéma 151).

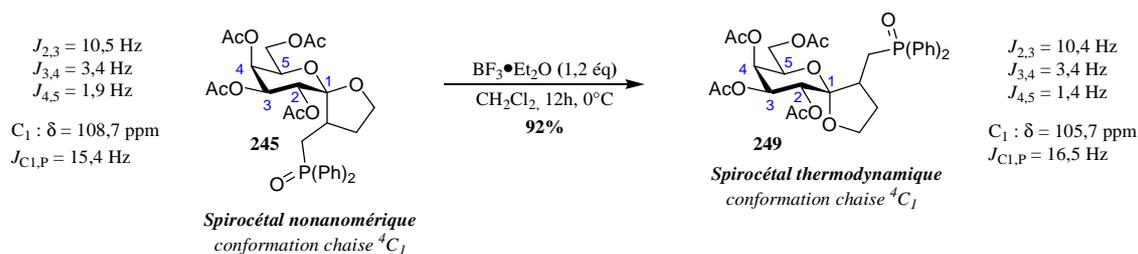


Schéma 151

• Etude du spirocétal **246**

De même, en étudiant l'évolution des constantes de couplage et du déplacement chimique du carbone anomère C₁, avant et après isomérisation en milieu acide du spirocétal **246**, un composé nonanomérique dans lequel le centre C₃ du galactose aurait été inversé a été déduit pour ce substrat. Dans la mesure où un spirocétal similaire a déjà été mis en évidence en série glucose, un mécanisme identique a été proposé pour sa formation (Schéma 152).

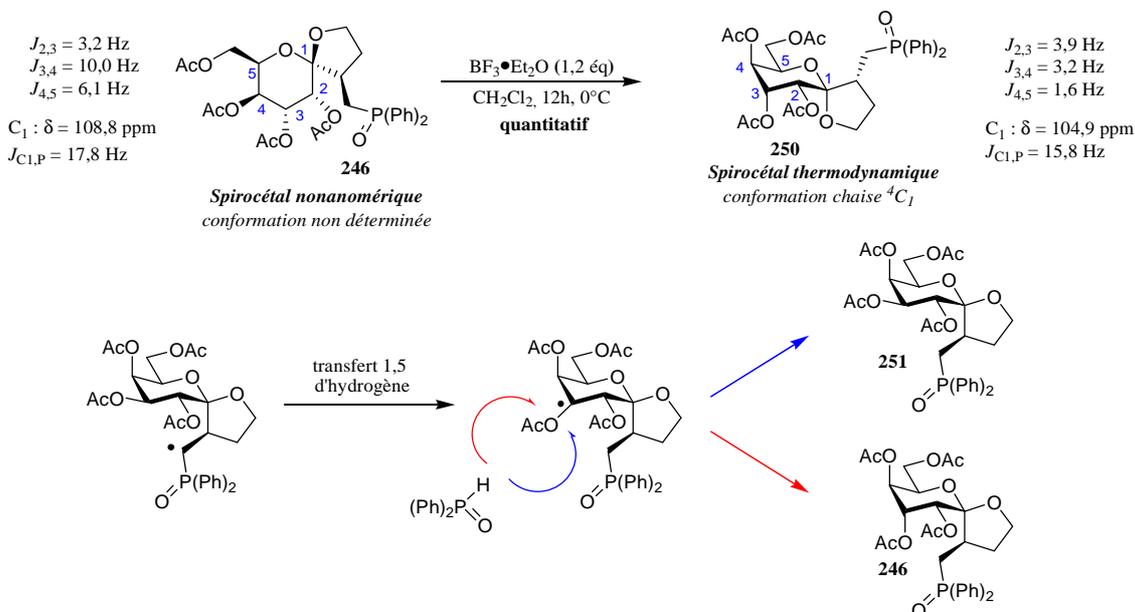


Schéma 152

• Bilan

En combinant les résultats obtenus en série glucose et en série galactose, nous avons mis en évidence que le radical anomère, obtenu après transfert 1,5 d'hydrogène, a systématiquement été piégé *via* la position axiale. De plus, nous avons montré qu'une inversion du centre C₃ ou du centre C₅ du cycle pyranosique, pouvait éventuellement avoir lieu au cours de cette réaction radicalaire. D'après les travaux de Ferrier, déjà mentionnés à plusieurs reprises, un mélange de quatre spirocétals, constitué d'après l'auteur des deux composés nonanomériques glucosidiques et de leurs analogues thermodynamiques, a été obtenu dans le cas du dérivé **82** (Schéma 153). Ainsi, même si nos résultats semblent en contradiction avec cette étude, le peu d'informations analytiques rapportés par l'équipe de Ferrier, concernant ce mélange spirocétalique, ne permet pas d'exclure que ce mélange soit plutôt composé des deux spirocétals nonanomériques glucosidiques désirés et des deux composés dans lesquels le centre C₃ ou le centre C₅ du glucopyranose aurait été inversé.

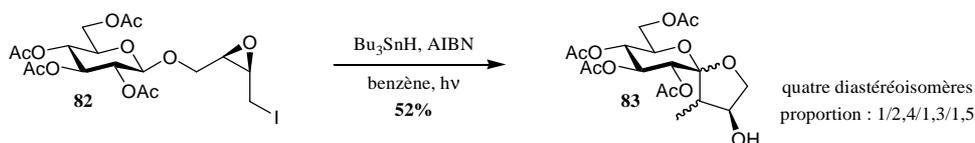


Schéma 153

IV.D.2. Utilisation du diméthylphosphite

En utilisant le diméthylphosphite comme donneur d'hydrogène, des résultats semblables à ceux observés avec l'oxyde de diphenylphosphine ont été obtenus. En effet, après chromatographie sur gel de silice, 54% d'un mélange de trois composés **252**, **253** et **254** non séparables, en proportions estimées à 2/2/1, a été isolé. Même si l'analyse RMN de ce mélange s'est révélée très complexe, une certaine analogie avec les spectres RMN ^1H des spirocétals **244** et 245 a été constatée pour les deux composés majoritaires de ce mélange. Par contre, compte tenu de la superposition des signaux, les valeurs des constantes de couplages n'ont pas pu être relevées pour le spirocétal **254** minoritaire. Néanmoins, nous pouvons raisonnablement envisager que sa structure soit similaire à celle du spirocétal **246** isolé précédemment (Schéma 154).

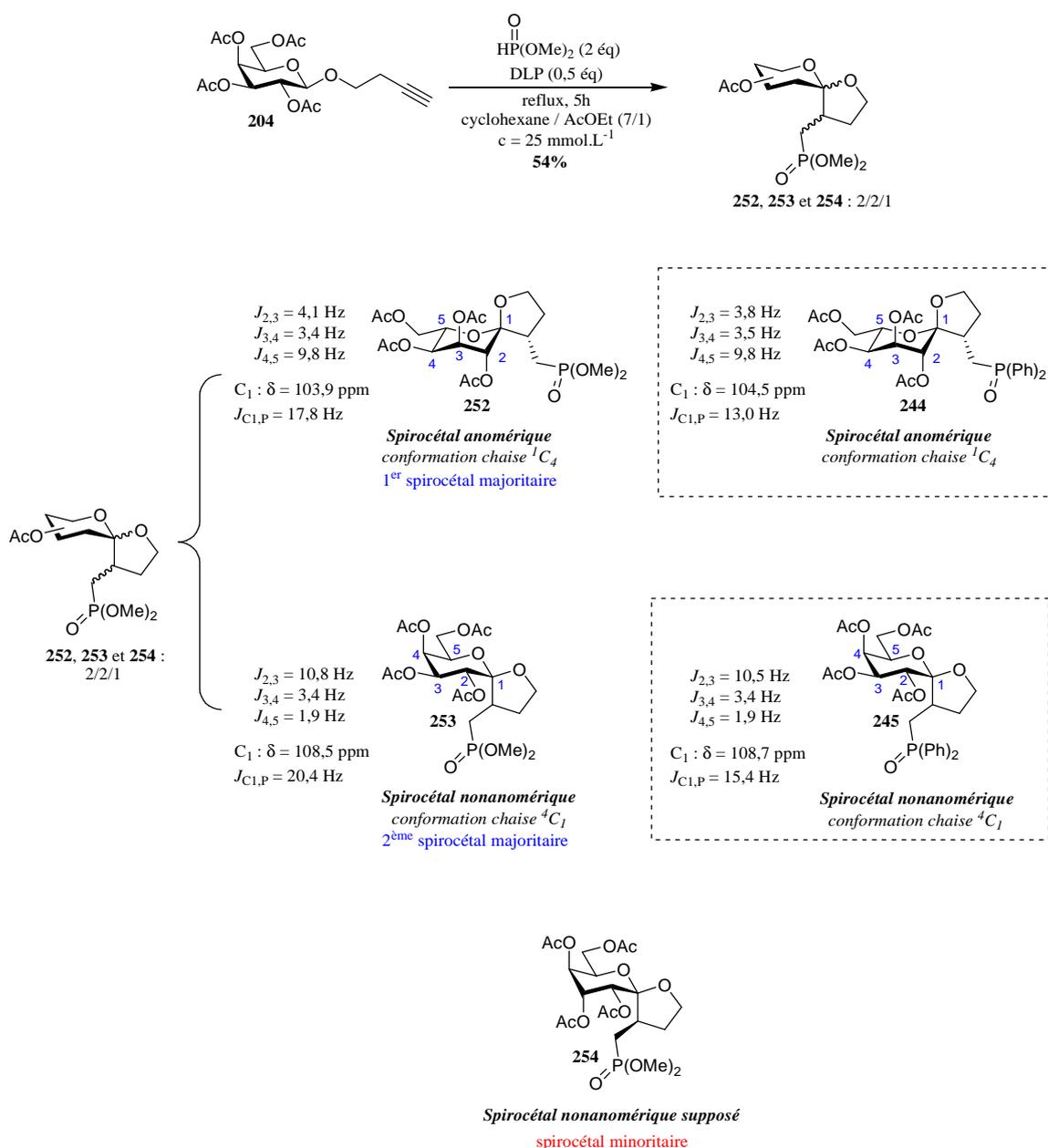


Schéma 154

Ces hypothèses ont nettement été renforcées après isomérisation de ce mélange spirocétalique puisque le composé **252** a été non réactif en milieu acide et que le composé **253** a conduit au spirocétal thermodynamique **255** correspondant. Le troisième composé n'a malheureusement pas pu être caractérisé et sa structure reste, une fois de plus, supposée (Schéma 155).

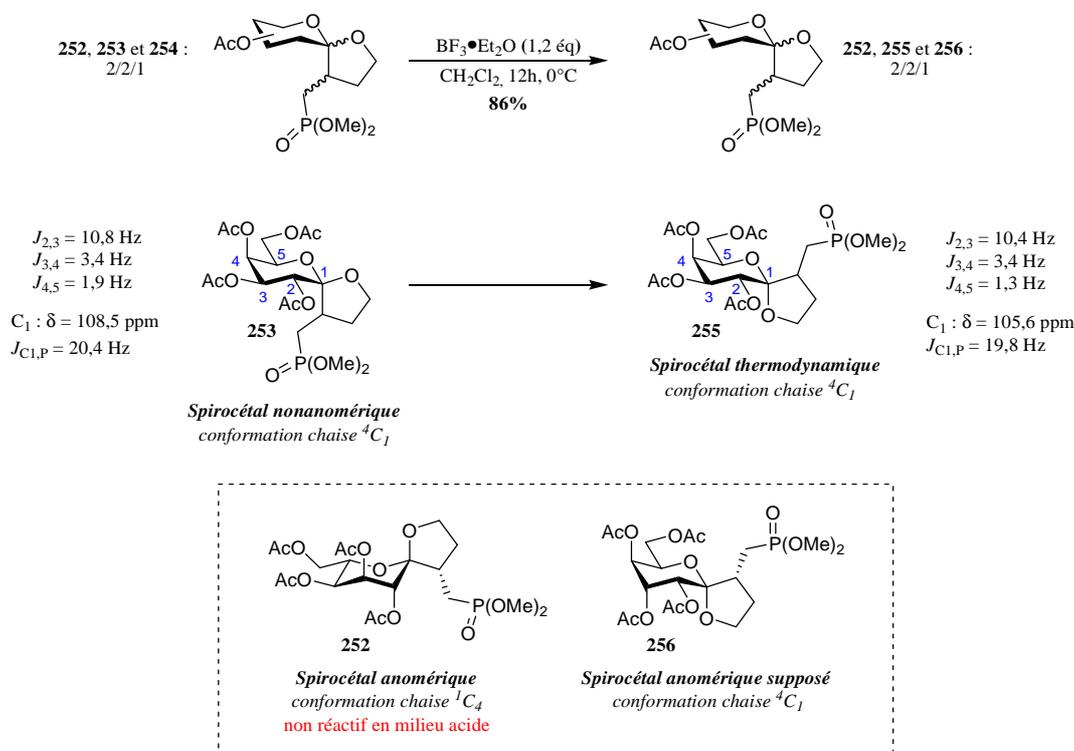


Schéma 155

IV.E. Application de la réaction radicalaire en série glucosamine

IV.E.1. Utilisation du diméthylphosphite

Le glycoside **207** n'étant pas soluble à reflux dans le mélange cyclohexane/AcOEt (7/1), la proportion d'AcOEt a été augmentée tout en conservant les conditions de dilution précédemment optimisées. Ainsi, la réaction entre le glycoside **207** et le diméthylphosphite en présence de DLP dans un mélange cyclohexane/AcOEt (5/3) a conduit, après 5 heures d'agitation à reflux, à un mélange de plusieurs composés qui n'ont malheureusement pas pu être séparés ni analysés (Schéma 156).

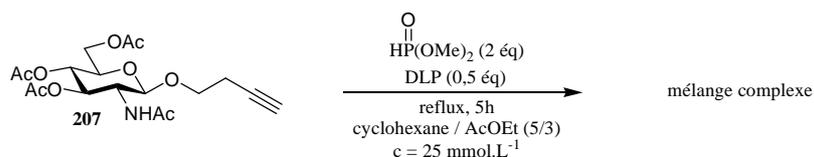


Schéma 156

Malgré ce résultat peu encourageant, la réaction a ensuite été testée avec l'oxyde de diphénylphosphine.

IV.E.2. Utilisation de l'oxyde de diphenylphosphine

Les résultats obtenus avec l'oxyde de diphenylphosphine ont été à l'opposé de ceux observés avec le diméthylphosphite. En effet, la réaction radicalaire appliquée sur le glycoside **207**, a conduit à deux composés spirocétaliques nonanomériques **257** et **258**, séparables par chromatographie sur gel de silice, avec un bon rendement de 72%. Un dérivé éthylénique de configuration Z a également été isolé avec un rendement de 12% (Schéma 157).

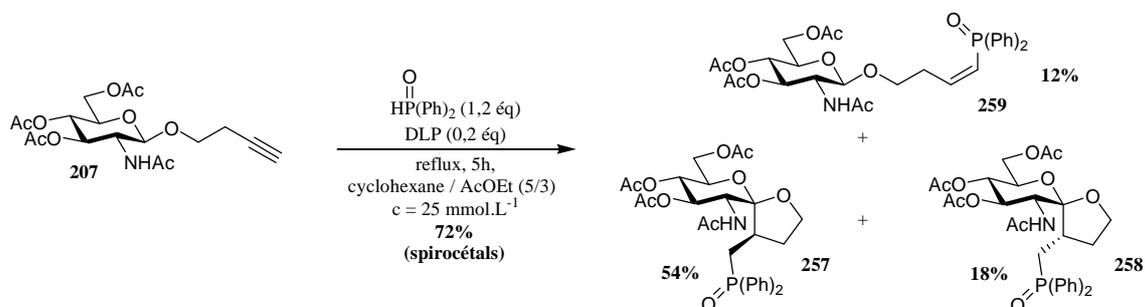


Schéma 157

Pour le spirocétal **258**, l'analyse des constantes de couplage a révélé que le cycle pyranosique adoptait une conformation croisée 1S_5 . Ainsi, d'après la valeur relevée pour le déplacement chimique du carbone anomère (C_1 , $\delta = 108,8 \text{ ppm}$), une structure spirocétalique nonanomérique a naturellement été proposée (Schéma 158). Dans le cas du spirocétal **257**, l'analyse du spectre RMN ${}^1\text{H}$ a cette fois-ci indiqué que le cycle pyranosique avait conservé une conformation proche d'une forme chaise 4C_1 . De plus, une valeur étonnamment élevée a été observée pour le déplacement chimique du proton acétamido (NH, $\delta = 8,6 \text{ ppm}$). Pour interpréter ce déblindage, une liaison hydrogène entre cet hydrogène et l'oxygène du groupement phosphoré a été supposée. Ainsi, dans la mesure où le déplacement chimique du carbone anomère est en accord avec un composé nonanomérique (C_1 , $\delta = 107,6 \text{ ppm}$) et qu'un NOE fort a été relevé entre les protons H_3 et H_4' , la structure **257**, dans laquelle le groupement phosphoré est orienté en direction du groupement acétamido, a été suggérée (Schéma 158).

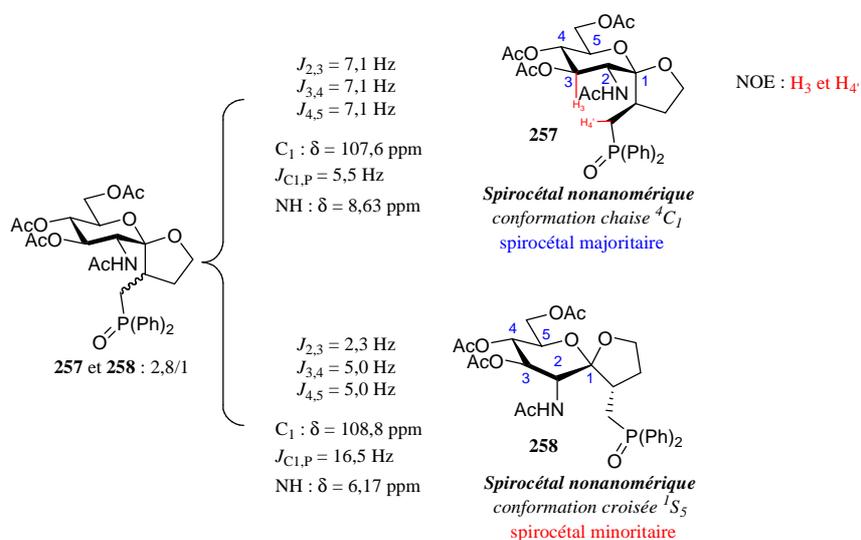


Schéma 158

Conformément à nos attentes, après isomérisation des spirocétals **257** et **258**, les composés thermodynamiques correspondants ont été isolés avec un excellent rendement. Cependant, contrairement aux exemples précédents, 5 jours d'agitation supplémentaires à température ambiante ont été nécessaires pour convertir intégralement le spirocétal **257** (Schéma 159). Il est important de noter qu'une valeur étonnamment élevée a été relevée pour le déplacement chimique du carbone anomère C₁ dans le cas du spirocétal thermodynamique **260** (C₁, δ = 108,2 ppm).

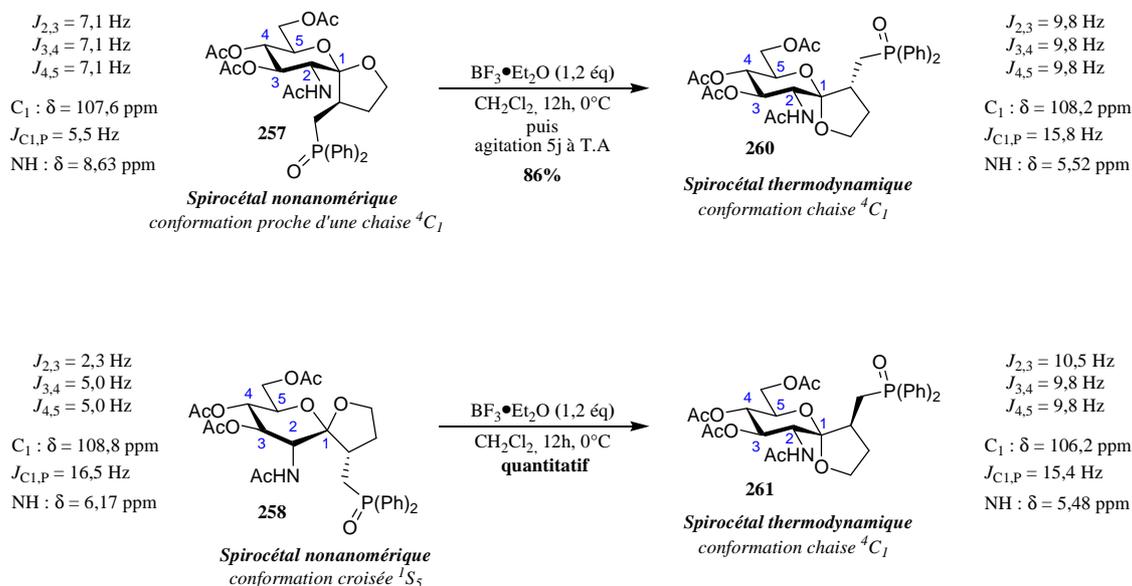


Schéma 159

Fort de ces résultats, les composés **209** et **210**, dans lesquels un substituant fonctionnalisable est présent sur la chaîne homopropargylique, ont été engagés à leur tour dans cette réaction radicalaire. Dans chaque cas, les rendements ont été excellents et les composés spirocétaliques nonanomériques ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice (Schéma 160).

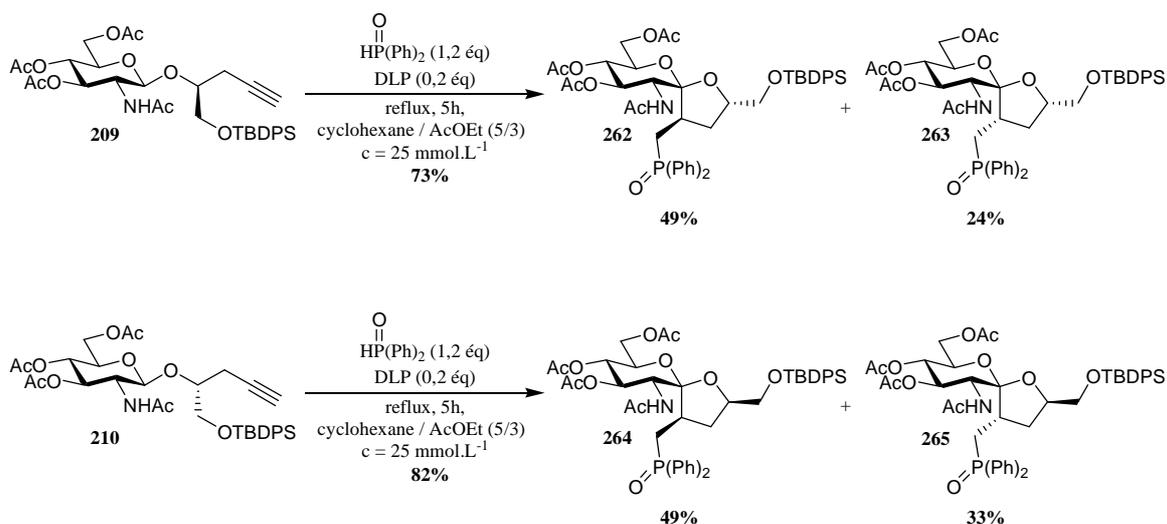


Schéma 160

Même si aucune isomérisation n'a été réalisée, les analyses RMN ont suffisamment été claires pour caractériser chaque composé. En effet, une remarquable analogie entre les spectres RMN des composés **257**, **262** et **264** puis entre les composés **258**, **263** et **265** a été observée. De plus, l'expérience NOESY réalisée sur le spirocétales **262** a indiqué que deux effets nucléaires Overhauser forts ont été observés entre les protons H₃ et H_{5'}, et entre les protons H₅ et H_{4'}, confirmant ainsi les structures de chaque composé (Schéma 161).

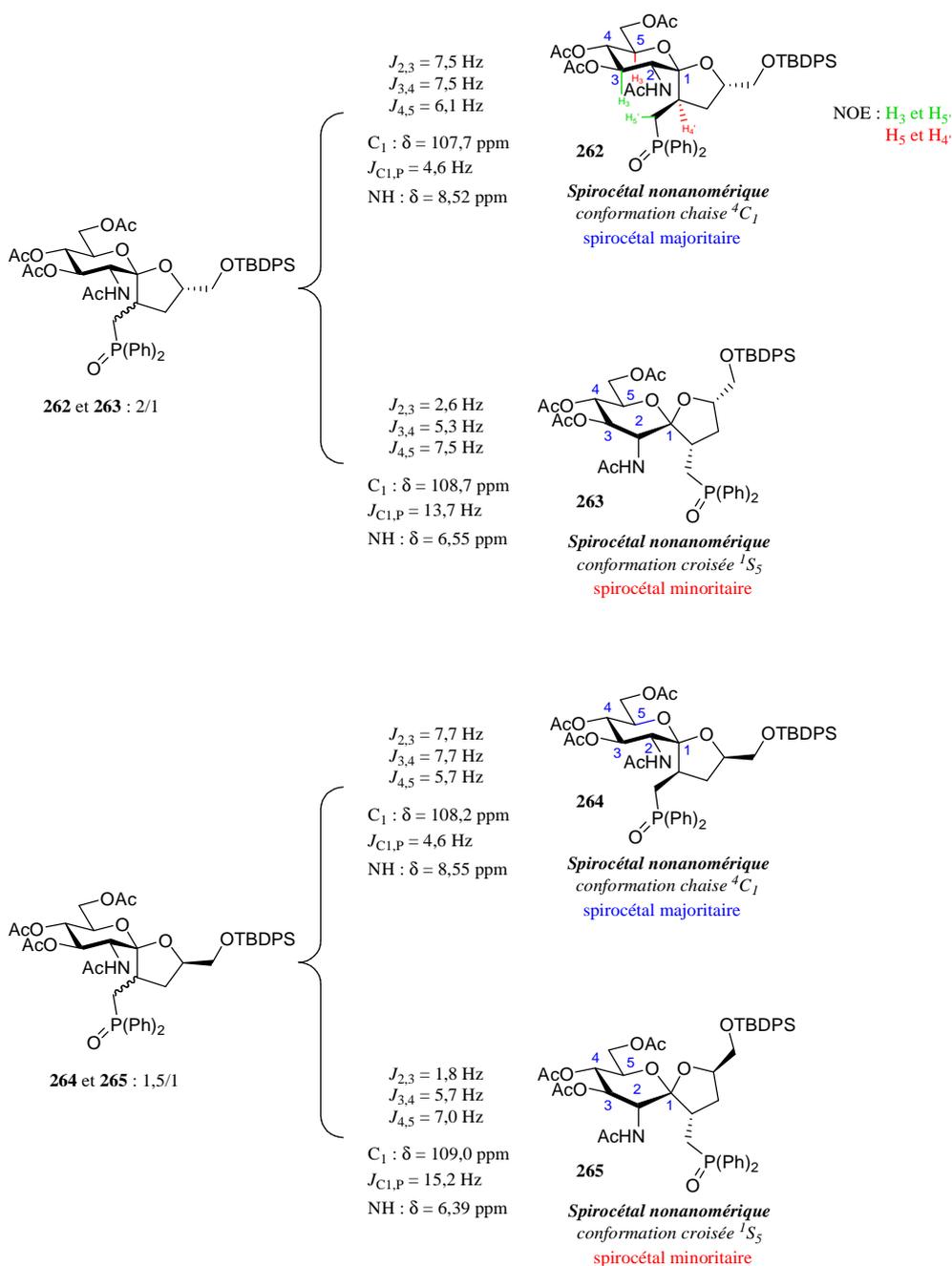


Schéma 161

Ces exemples confirment donc les résultats obtenus en série glucose où nous avons observé que l'ajout d'un substituant sur la chaîne carbonée, reliant la triple liaison et le centre siège du transfert d'hydrogène, améliorerait le rendement de la réaction.

V. Conclusion

Une nouvelle méthodologie, basée sur une cascade radicalaire impliquant des précurseurs homopropargyliques rapides et faciles d'accès et des dérivés phosphorés non toxiques, a été développée au laboratoire pour la synthèse stéréosélective de spirocétals [6.5] nonanomériques (Schéma 162).

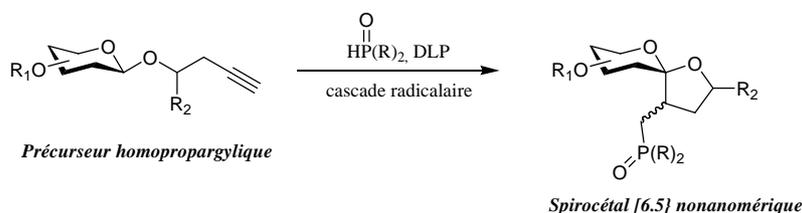


Schéma 162

Au cours de ces travaux, l'étude de plusieurs paramètres a permis d'apporter de solides informations quant à l'efficacité de cette cascade radicalaire, qui constitue d'ailleurs, le premier exemple concernant le transfert d'hydrogène intramolécule entre un radical vinylique et la position anomérique d'un sucre. L'excellente diastéréosélectivité obtenue pour le centre spiranique a également permis de mettre en évidence que le radical anomère acétalique intermédiaire avait systématiquement été piégé selon la position axiale.

Tout d'abord, cette stratégie, mise au point dans le domaine des sucres, a confirmé qu'un substituant, situé en position 5, était indispensable pour bloquer la conformation du cycle à 6 chaînons en faveur du spirocétal nonanomérique désiré. En effet, une forme croisée de type 1S_5 , qui aurait probablement évolué vers une forme chaise 1C_4 en l'absence du substituant équatorial en position 5, a généralement été observée pour le cycle pyranosique considéré (Schéma 163).

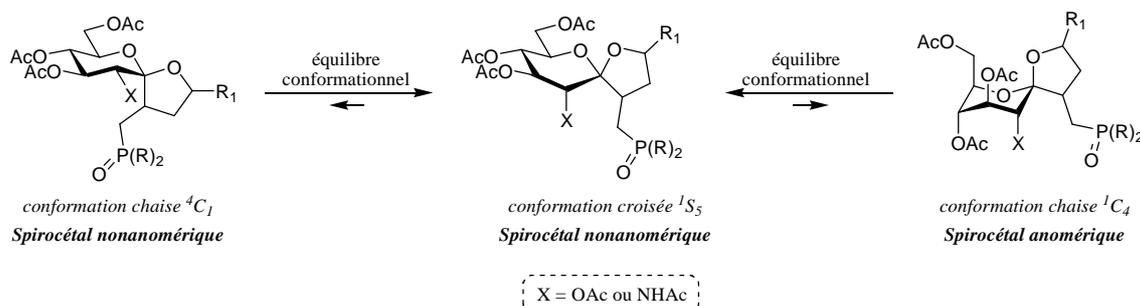


Schéma 163

De plus, parmi la gamme de groupements protecteurs utilisés, mêmes si plusieurs d'entre eux se sont montrés compatibles avec notre cascade radicalaire, les meilleurs résultats ont été obtenus en présence de groupements acétates.

Par contre, en étudiant l'influence de la stéréochimie de l'acétal de départ, une configuration β s'est révélée être indispensable pour convertir avec succès le précurseur radicalaire.

Ensuite, même si l'inversion du centre C₃ ou du centre C₅ du cycle pyranosique pouvait éventuellement avoir lieu, l'application de cette réaction radicalaire sur plusieurs glycosides a donné de bon résultats, notamment en série glucose et glucosamine. De plus, bien que l'ajout d'un substituant sur la chaîne aglycone du sucre a permis d'améliorer le rendement, nous avons montré qu'un effet Thorpe-Ingold n'était pas nécessaire pour générer le transfert 1,5 d'hydrogène, étape essentielle pour la synthèse du motif désiré.

Pour finir, cette cascade radicalaire, n'utilisant aucun dérivé de l'étain, s'est révélée être un processus en chaîne étant donné qu'1,2 équivalents d'oxyde de diphenylphosphine et 0,2 équivalent de DLP ont été suffisants pour convertir intégralement le composé homopropargylique de départ.

VI. Perspectives

La synthèse de C-glycosides par simple ouverture réductrice du spirocétal ou l'application de cette cascade radicalaire pour la formation de spiroaminals, de composés bicycliques de type **266** ou encore de motifs tricycliques de type **267** sont autant de perspectives qui pourraient, à l'avenir, être envisagées (Schéma 164).

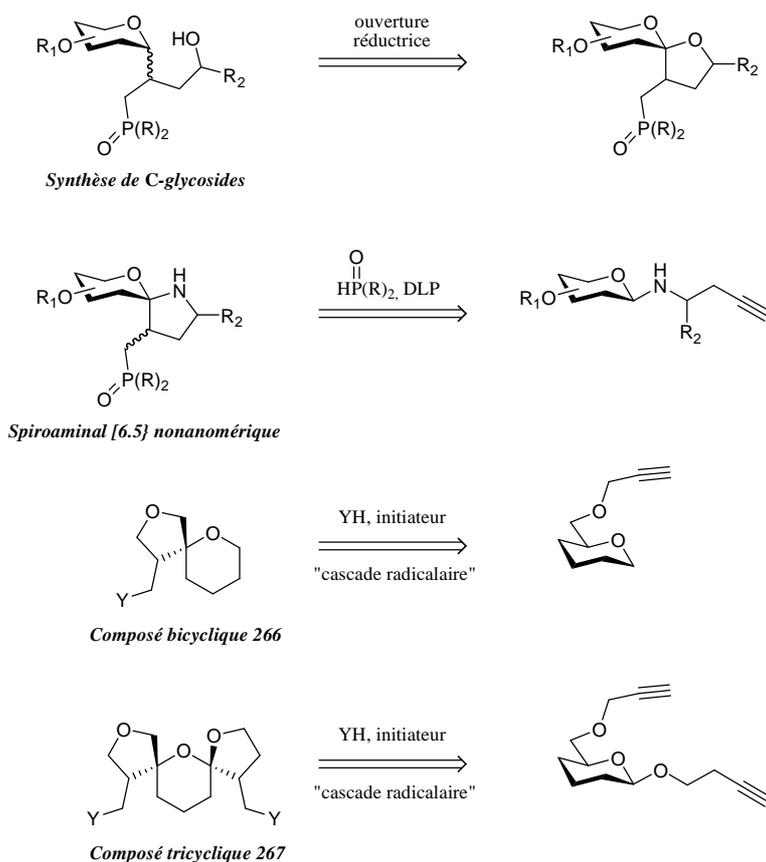


Schéma 164

CHAPITRE V :

***De la synthèse de spirocétals à une
débenzylation régiosélective par voie
radicalaire***

CHAPITRE V : De la synthèse de spirocétals à une débenzylation régiosélective par voie radicalaire

Ce dernier chapitre abordera la deuxième stratégie envisagée pour la synthèse stéréosélective de spirocétals [6.5] nonanomériques. Comme précédemment, une cascade radicalaire n'impliquant aucun dérivé de l'étain a été considérée. L'idée initiale consistait à former un radical anomère par transfert d'hydrogène intramoléculaire *via* un radical, généré initialement sur un groupement fonctionnel situé en position 2 du sucre. A notre grande surprise, une réaction inattendue de débenzylation a été observée. Curieux, nous avons alors décidé d'orienter nos recherches dans le but de comprendre l'origine de cette réaction secondaire. Finalement, une nouvelle réaction radicalaire, concernant une débenzylation régiosélective par proximité, a été développée.

Pour commencer, nous présenterons succinctement la cascade radicalaire qui a été initialement envisagée ainsi que les résultats préliminaires que nous avons obtenus. La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude méthodologique concernant la réaction de débenzylation régiosélective en abordant notamment l'optimisation des conditions opératoires, l'étude mécanistique et l'application de cette réaction à divers substrats glycosidiques.

I. Présentation de la cascade radicalaire initiale

I.A. Approche envisagée

L'approche initiale proposée par le laboratoire a consisté à utiliser la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe^{191,192} pour développer une nouvelle cascade radicalaire constituée de trois étapes successives n'impliquant aucun dérivé stannylé. Celle-ci serait réalisée à partir de précurseurs glucosidiques disposant d'un groupement silyle xanthate en position 2 et d'une chaîne homopropargylique ou homoallylique en position anomérique. Le cycle radicalaire débiterait par un transfert 1,5 d'hydrogène entre un radical méthyle, préalablement formé, et le centre anomère du sucre. Une cyclisation 5-*exo* suivie d'une terminaison par transfert du groupement xanthate conduirait ensuite au composé spirocétalique désiré tout en régénérant l'espèce propagatrice (Schéma 165). Comme nous l'avons observé lors du chapitre précédent, la stéréochimie du centre spiranique devrait être à nouveau contrôlée et être en faveur du composé spirocétalique nonanomérique souhaité. Hormis l'absence de dérivés stannylés, la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe présente, dans notre cas, deux autres avantages majeurs. En effet, elle permettrait à la fois de s'affranchir d'un éventuel donneur d'hydrogène susceptible de défavoriser l'étape d'abstraction d'hydrogène intramoléculaire, et à la fois d'aboutir à un spirocétal présentant un groupement xanthate fonctionnalisable sur le cycle à 5 chaînons.

¹⁹¹ S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 672.

¹⁹² S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 205.

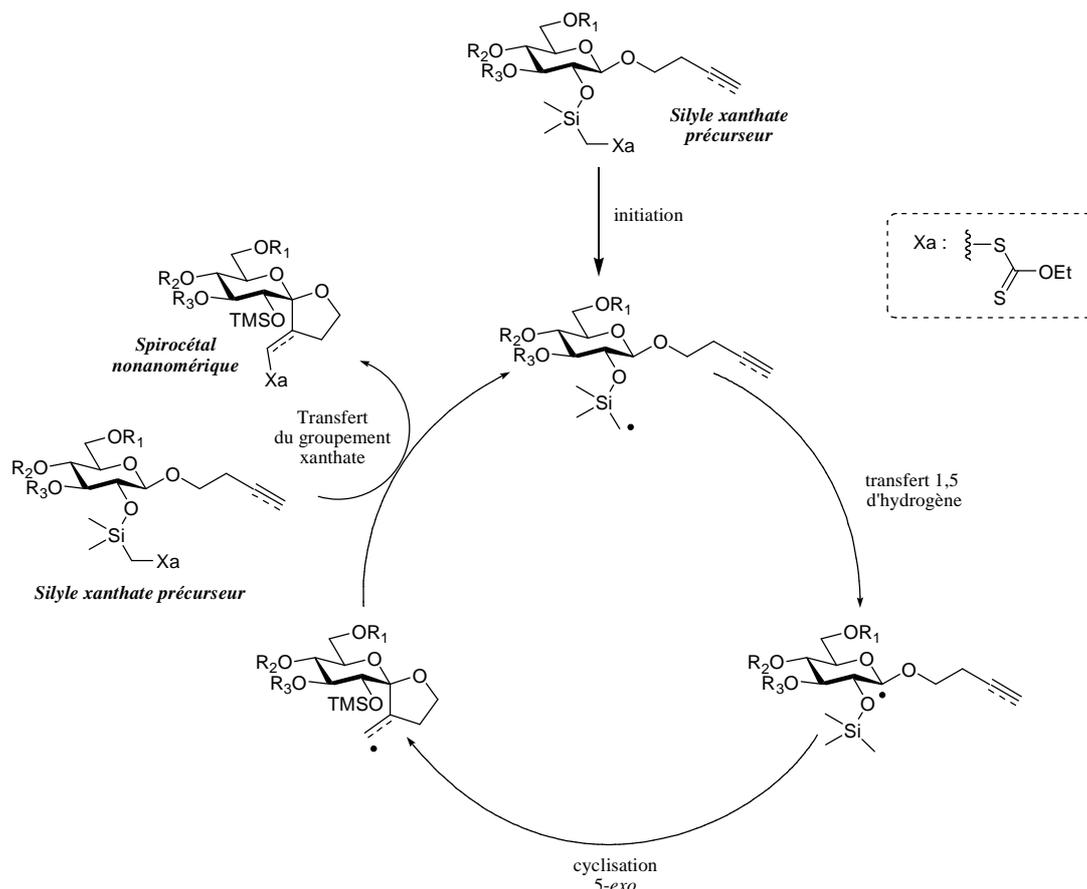


Schéma 165

Deux approches, basées également sur l'activation de la position anomérique par transfert d'hydrogène intramoléculaire 1,5 ou 1,6 *via* un radical situé sur un groupement en position 2 d'un sucre, ont été décrites dans la littérature.^{101,102,103}

I.B. Etude bibliographique concernant les transferts d'hydrogène entre un radical situé sur un groupement présent en position 2 d'un sucre et le centre anomère

Ces deux études, l'une développée par Crich^{101,102} et l'autre par Curran¹⁰³, ont concerné l'isomérisation d' α -mannopyranosides en anomères β (Schéma 166). Déjà mentionnées au cours du deuxième chapitre, nous les aborderons de manière plus détaillée en insistant notamment sur les groupements fonctionnels introduits en position 2.

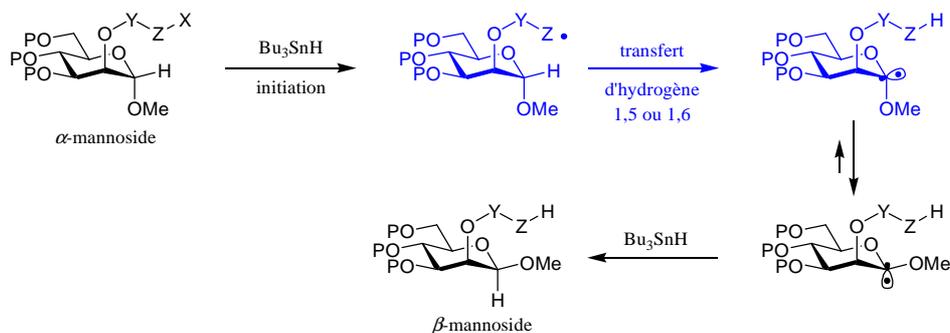


Schéma 166

I.B.1. Activation de la position anomérique via un transfert 1,6 d'hydrogène

Pour susciter un transfert 1,6 d'hydrogène, l'équipe de Curran a introduit un éther silylé substitué par un groupement aryle.¹⁰³ Les réactions ont été initiées par décomposition thermique d'une quantité catalytique d'AIBN en présence d'1,3 équivalents d'hydrure de tributylétain, ajoutés intégralement dès le début de la réaction. Plusieurs substrats ont été engagés mais les résultats sont restés assez moyens, dus essentiellement à deux autres étapes compétitives : la réduction directe du radical initial par l'hydrure de tributylétain conduisant au composé de type **269** et un transfert 1,5 d'hydrogène à l'origine de la formation du composé en série glucose **270** (Schéma 167). Par contre, ces résultats sont relativement intéressants dans la mesure où ils indiquent qu'un éther de benzyle situé en position 3 semble être compatible avec cette réaction radicalaire même si la présence d'un ester, comme le groupement benzoate, permet d'améliorer sensiblement le rendement global de la réaction (Tableau 16, entrées 1 et 2). De même, en introduisant des atomes de fluor sur le groupement aryle, le rendement global de la réaction augmente tout en favorisant nettement les transferts d'hydrogène 1,6 et 1,5 (entrées 2 et 3).

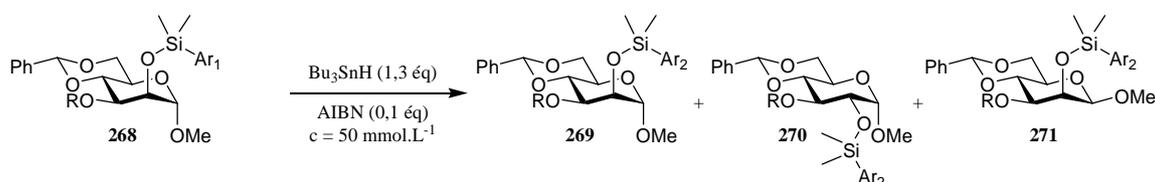


Schéma 167

Entrée	R	Ar ₁	Ar ₂	Rendement global (%)	Proportion (269/270/271)
1	Bn			58	33/41/26
2	Bz			68	28/24/48
3	Bz			82	0/50/50

Tableau 16

I.B.2. Activation de la position anomérique via un transfert 1,5 d'hydrogène

En utilisant les mêmes conditions opératoires que précédemment, l'équipe de Curran a montré qu'il était plus difficile d'activer la position anomérique du mannose *via* un transfert 1,5 d'hydrogène.¹⁰³ En effet, malgré la formation initiale d'un radical hautement réactif et quel que soit le groupement introduit en position 2 (éther, éther de silyle ou carbamate), aucune isomérisation de la position anomérique n'a été observée (Schéma 168). Les travaux

menés conjointement par Crich rejoignent également ceux de Curran puisque l'introduction d'un groupement éther de silyle a conduit à des résultats similaires, et ce malgré une addition lente de l'hydrure de tributylétain (Schéma 168).^{101,102} Ces divers résultats sont relativement surprenants dans la mesure où nous aurions pu penser qu'un transfert 1,5 d'hydrogène soit, dans cette stratégie, favorisé par rapport à un transfert 1,6 d'hydrogène.

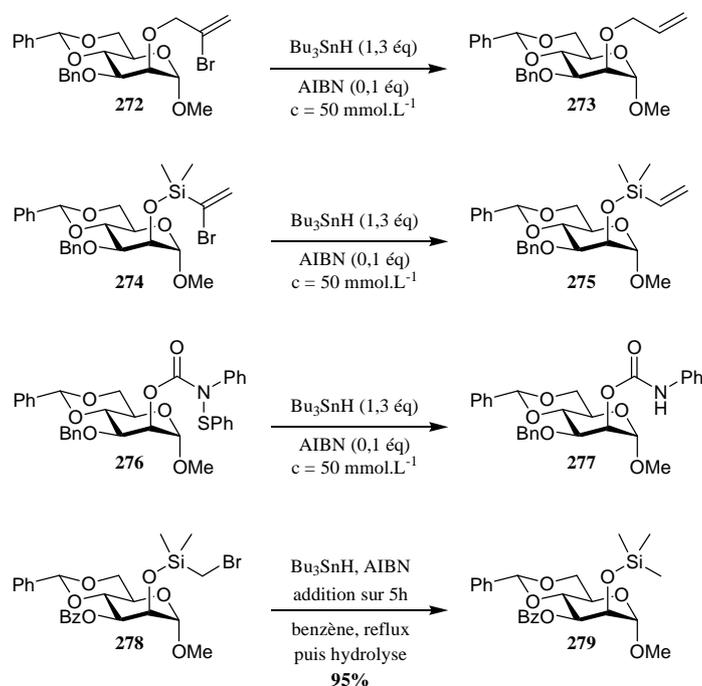


Schéma 168

Cependant, lorsque la réaction radicalaire a été appliquée au mannopyranoside **76**, disposant d'un groupement acétal en position 2, l'équipe de Crich a pu isoler, après traitement acide puis purification, 30% de l'anomère β **77** désiré (Schéma 169).¹⁰¹ L'obtention de l' α -mannopyranoside **78**, issu de la réduction directe du radical initial, et du dérivé **280**, provenant d'un transfert 1,4 d'hydrogène suivi d'une fragmentation, sont les deux sous-produits accompagnant cette réaction (Schéma 169).

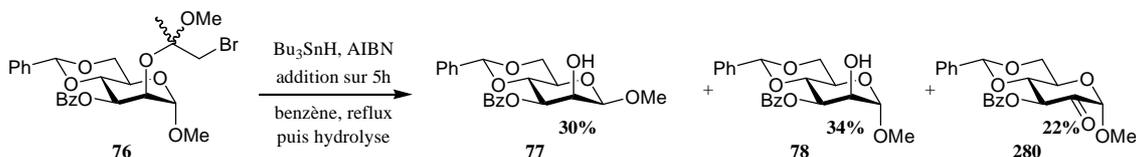


Schéma 169

Par contre, en appliquant ces conditions à d'autres substrats, la réaction ne s'est pas révélée généralisable. En effet, dans le cas du dérivé perbenzylé **281**, 74% de l' α -mannopyranoside **282** et 13% du dérivé **283**, issu d'un transfert 1,5 d'hydrogène puis d'une fragmentation ont été isolés (Schéma 170).¹⁰²

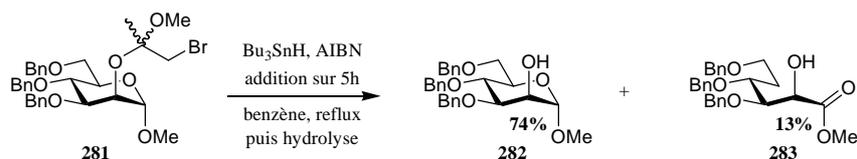


Schéma 170

I.B.3. Bilan et comparaison avec notre approche

D'après cette étude bibliographique, il semble assez difficile de générer un radical anomère, par transfert 1,5 d'hydrogène *via* la position 2 d'un sucre, dans la mesure où la réduction directe du radical de départ a été principalement observée. Cependant, d'après notre approche, deux facteurs devraient permettre de favoriser ce transfert d'hydrogène. Tout d'abord, contrairement aux travaux de Curran et Crich, la cascade radicalaire que nous proposons suppose l'abstraction d'un hydrogène anomère en position axiale qui devrait être, d'après les travaux de McKelvey *et coll.* présentés lors du chapitre 2,^{92,93} cinétiquement favorisée par rapport à l'abstraction d'un hydrogène anomère en position équatoriale. De plus, afin d'annihiler la réduction directe du radical méthyle de départ, la cascade radicalaire que nous suggérons n'implique aucun donneur d'hydrogène dans le milieu réactionnel. Pour cela, la chimie des xanthates devrait être un outil efficace puisque de nombreuses réactions radicalaires impliquent une terminaison basée sur le transfert de ce groupe d'atomes.

I.C. Etude bibliographique concernant les réactions radicalaires impliquant le transfert d'un groupement xanthate

La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe a considérablement été développée par Zard.^{191,192} A l'inverse de la réaction de Barton-McCombie,¹⁹³ ces réactions reposent sur la rupture sélective de la liaison C-S. Pour cela, il est impératif que le radical R₁•, issu de cette rupture, soit plus stable que les radicaux R• et R₂•, provenant respectivement de l'initiation radicalaire et de la rupture de la liaison C-O (Schéma 171). Pour cela, un substituant éthyle est généralement introduit sur l'oxygène du groupement xanthate étant donné que dans le cas de radicaux R₁• de type tertiaire, secondaire ou primaire stabilisé, la fragmentation de la liaison C-S désirée sera favorisée. Une fois le radical précurseur R₁• généré, deux évolutions sont alors possibles. Ce radical pourra soit s'additionner sur le xanthate de départ pour fournir, après fragmentation, ce même radical R₁•, rallongeant ainsi sa durée de vie, soit participer à une ou plusieurs transformations élémentaires pour conduire au radical R₃•. La réaction pourra alors se terminer par addition du radical R₃• sur le xanthate de départ conduisant, après fragmentation, au radical précurseur R₁• et au xanthate final désiré (Schéma 171). La propagation de la chaîne sera alors efficace si le radical R₁• est plus stable que le radical R₃•. En ce qui concerne les conditions opératoires, la réaction est généralement initiée par une quantité catalytique de peroxyde de dilauroyle dans le dichloroéthane à reflux.

¹⁹³ D. H. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 1574.

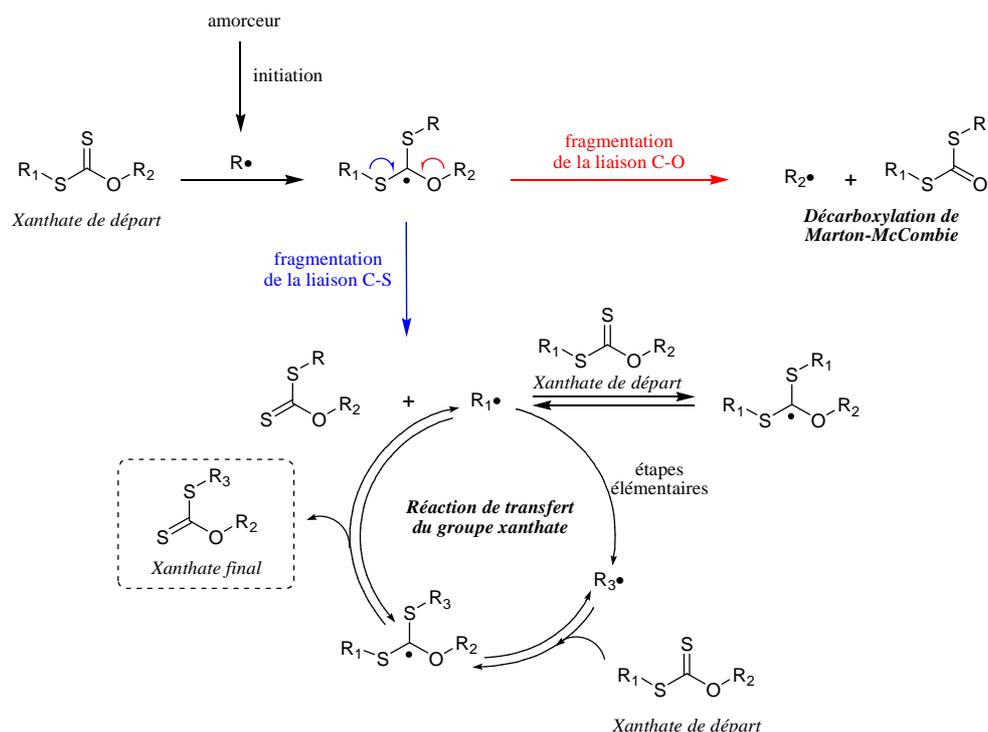


Schéma 171

Cette méthodologie s'est révélée efficace pour la préparation de plusieurs synthons clés^{194,195,196} notamment pour la synthèse de dihydroxycétones, précurseurs de spirocétals anomériques.¹⁹⁷ Dans cette approche, deux transferts successifs du groupement xanthate sur des dérivés d'alcools allyliques protégés conduisent aux précurseurs des dihydroxycétones. Une réduction des groupements xanthates suivie d'une déprotection et d'une cyclisation en milieu acide permettent d'isoler le spirocétal désiré (Schéma 172).

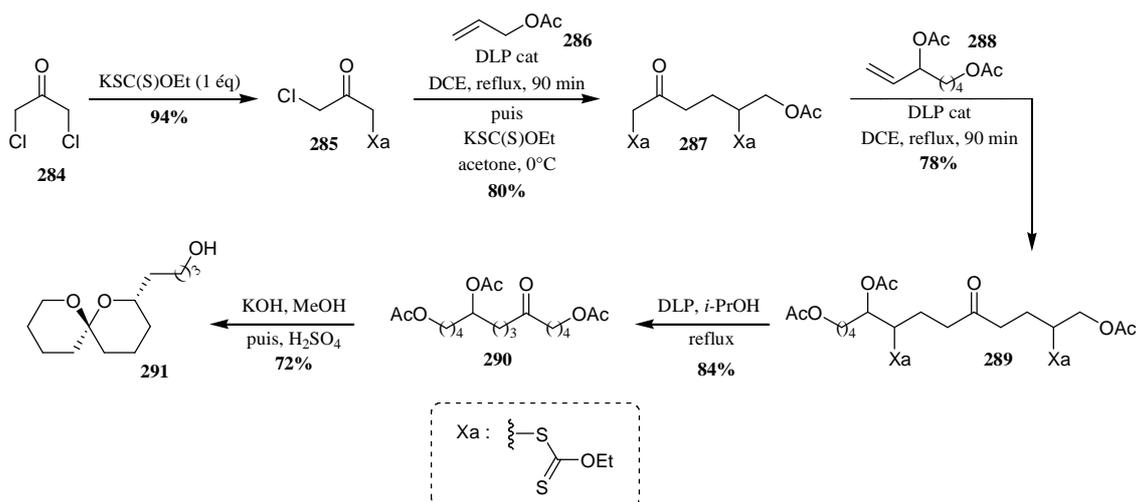


Schéma 172

¹⁹⁴ M. Corbet, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2861.

¹⁹⁵ F. Lebreux, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2844.

¹⁹⁶ B. Quiclet-Sire, G. Revol, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3554.

¹⁹⁷ M. D. Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1773.

Pour finir, dans la mesure où notre approche suppose un transfert d'hydrogène à partir d'un radical méthyle en α d'un atome de silicium, il nous reste à évaluer si une telle étape est envisageable.

I.D. Etude bibliographique concernant les réactions radicalaires impliquant un transfert d'hydrogène *via* un radical méthyle en α d'un atome de silicium.

Seuls les travaux de Fuchs *et al.*¹⁹⁸ mentionnent la formation d'un radical méthyle en α d'un atome de silicium suivie d'un transfert d'hydrogène. La réaction développée débute par la formation du radical méthyle par abstraction d'un atome de brome *via* un radical stannylé généré après décomposition thermique de l'AIBN. Un transfert 1,7 d'hydrogène, entre ce radical méthyle et l'un des hydrogènes situés en β de la sulfone, puis une fragmentation permettent d'obtenir le dérivé éthylénique désiré. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 80% (Schéma 173).

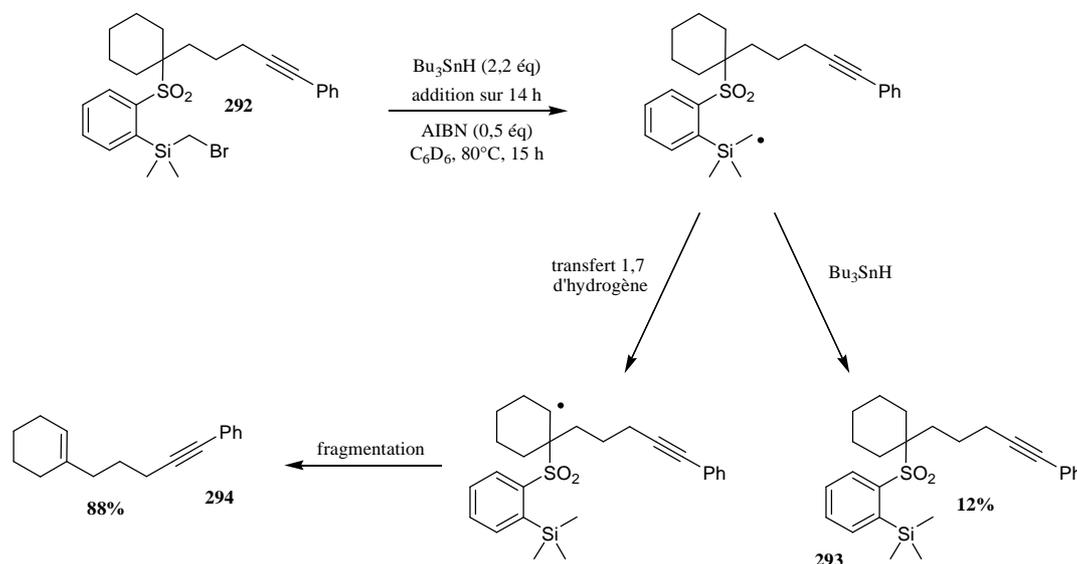


Schéma 173

Compte tenu des précurseurs de départ, de l'addition lente de l'hydruire de tributylétain et dans la mesure où aucun transfert d'hydrogène 1,5 et 1,6 ne peut avoir lieu, le transfert 1,7 d'hydrogène, peu commun, devient alors favorisé. Ainsi, contrairement aux travaux de Crich, ces résultats sont particulièrement intéressants pour notre projet puisqu'ils indiquent clairement que l'étape d'abstraction d'hydrogène que nous supposons est envisageable.

II. Essais préliminaires

II.A. Synthèse du précurseur glucosidique

Afin d'obtenir rapidement un glucoside présentant une fonction alcool sélectivement libre en position 2, nous avons utilisé une méthodologie récemment mise au point au laboratoire.¹⁷⁵ Celle-ci repose sur une réaction d'acétalation et d'éthérification réductrice, en

¹⁹⁸ P. C. Van Dort, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7142.

un seul pot, par catalyse tandem au triflate de cuivre(II) à partir de glucopyranoside persilylé. Ce protocole a été appliqué au glycoside **191**, dont la synthèse a été décrite au chapitre précédent, et a permis d'obtenir le dérivé homopropargylique **295** avec un rendement de 59% (Schéma 174).

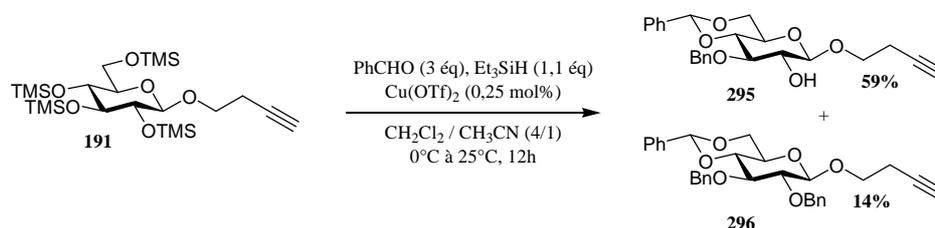


Schéma 174

La régiosélectivité de la réaction d'éthérisation réductrice a été confirmée grâce à l'étude du spectre RMN ¹H du composé acétylé correspondant (Schéma 175).

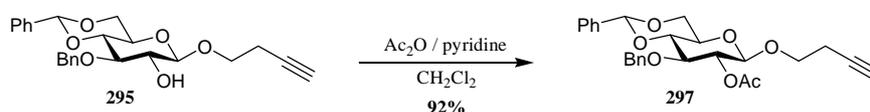


Schéma 175

Le dérivé silyle xanthate **298**, précurseur de la réaction radicalaire, a été synthétisé en deux étapes successives dans le même ballon et à l'abri de la lumière. La première étape a consisté à silyler l'alcool libre du sucre par le (bromométhyl)chlorodiméthylsilane en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le résidu a été repris dans l'acétone puis l'éthylxanthogénate de potassium a été ajouté. Une purification rapide par chromatographie a permis d'isoler le xanthate souhaité avec un très bon rendement de 98% (Schéma 176).

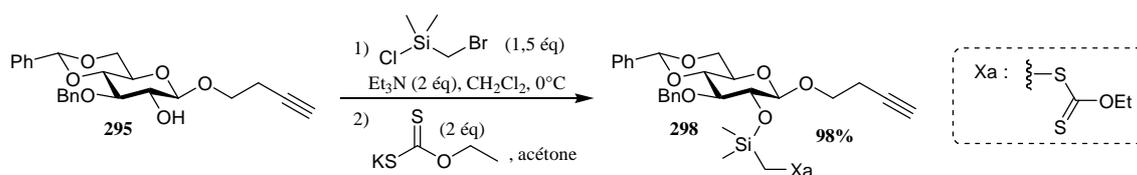


Schéma 176

II.B. Réaction radicalaire à partir du glycoside **298**

Conformément aux conditions opératoires développées par Zard,^{191,192,197} le premier essai de chimie radicalaire a été réalisé dans le dichloroéthane en employant une quantité catalytique de DLP afin de favoriser le transfert du groupe xanthate. Après deux heures d'agitation à reflux sous atmosphère d'argon, une chromatographie sur couche mince du milieu réactionnel couplée à une analyse par RMN ont révélé la présence de la quasi-totalité du glycoside de départ. Compte tenu de cette observation, la quantité d'initiateur radicalaire a alors été augmentée par addition successive de 0,1 équivalent toutes les heures. L'évolution des chromatogrammes ont clairement indiqué que le précurseur de départ **298** avait été

consommé en présence d'un équivalent de DLP. L'analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel a révélé la présence d'un composé majoritaire possédant un éther de triméthylsilyle et ne présentant aucun groupement éther de benzyle. Une réaction d'acétylation, *in situ* dans le tube RMN, a permis de confirmer qu'une réaction de débenzylation avait eu lieu lors de la réaction radicalaire (Schéma 177).

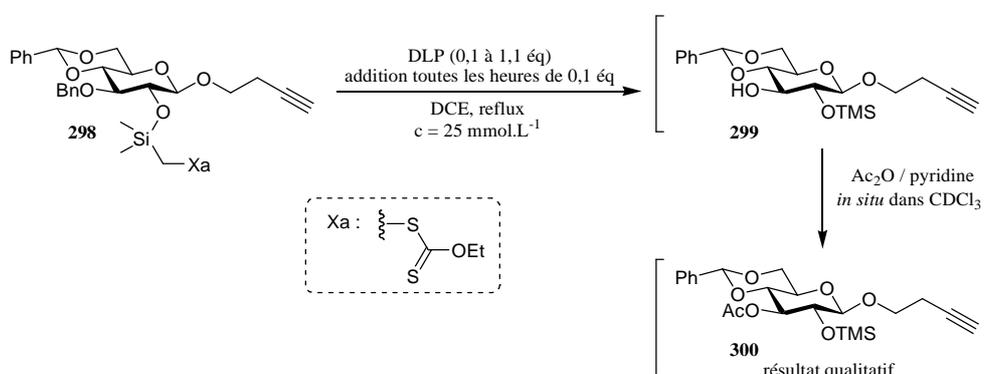


Schéma 177

Cette réaction de débenzylation nous a relativement surpris dans la mesure où aucune réaction de ce type n'avait été mentionnée par l'équipe de Curran¹⁰³ alors qu'un composé disposant d'un acétal et d'un éther de benzyle situé en position 3 avait été utilisé pour l'isomérisation radicalaire d' α -mannopyranosides en anomère β (I.B.I, Schéma 167, Tableau 16).

A la suite de cet essai, nous avons alors envisagé de modifier la structure du composé de départ en remplaçant l'éther benzyle de la position 3 par un autre groupement. Cette perspective n'a cependant pas été réalisée puisque ces observations qualitatives nous ont conduits à étudier cette réaction inattendue dans le but de développer une réaction de débenzylation régiosélective par voie radicalaire, susceptible d'être d'un intérêt majeur en glycochimie. Plusieurs objectifs ont alors été fixés comme l'optimisation des conditions opératoires, l'étude mécanistique et l'application de cette réaction sur divers substrats glycosidiques.

III. Débenzylation régiosélective par voie radicalaire

La synthèse de molécules biologiquement actives, dérivées d'hydrates de carbone, nécessite souvent la préparation de mono- ou oligosaccharides sélectivement protégés. Les stratégies employées reposent généralement sur de multiples séquences de protection-déprotection, rallongeant considérablement la durée des synthèses. Pour éviter ces étapes fastidieuses, plusieurs groupes se sont alors intéressés au développement de réactions de protection ou de déprotection sélectives des fonctions alcools.^{175,199} Compte tenu de son introduction aisée, de sa stabilité sous diverses conditions et du nombre de méthodes existantes pour le retirer, l'éther benzyle est l'un des groupements protecteurs les plus répandus. Ainsi, de nouvelles méthodologies basées sur la déprotection sélective d'un ou

¹⁹⁹ J. Li, Y. Wang, *Synthetic commun.*, **2003**, 34, 211.

plusieurs de ces groupements ont été développées en glycochimie. Nous commencerons donc cette partie par une courte étude bibliographique concernant l'accès à des glycosides partiellement protégés par des réactions de débenzylation sélectives.

III.A. Etude bibliographique

Plusieurs méthodes ont été développées pour déprotéger sélectivement un saccharide polybenzylé. L'une des premières stratégies décrites dans la littérature a consisté à employer une réaction sélective d'acétylse.²⁰⁰ Récemment, l'équipe de Vankar a utilisé le système $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ - NaI - Ac_2O pour acétyliser régiosélectivement un éther benzyle situé en position 6.²⁰¹ La réaction est cependant limitée à une faible gamme de substrats puisque l'utilisation d'un large excès d'anhydride acétique entraîne souvent l'acétylse des autres positions, notamment celle de la position anomérique. Par exemple, une simple modification de la série glycochimique entraîne des résultats très différents, difficiles à rationaliser (Schéma 178).

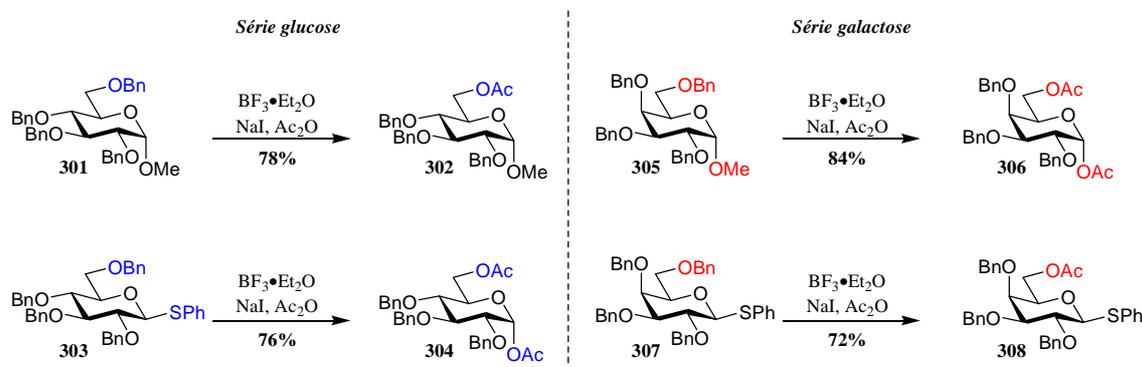


Schéma 178

Des débenzylation sélectives par hydrogénations catalytiques²⁰² ou par catalyse par transferts d'hydrogène^{203,204} ont également été décrites. Les résultats sont variables puisque la régiosélectivité, dépendant souvent de la série glycosidique et du substrat engagé, n'est généralement ni expliquée ni prévisible. De plus, pour chaque composé, une optimisation des conditions réactionnelles est généralement nécessaire pour éviter des réactions de débenzylation supplémentaires.

De multiples acides de Lewis, comme par exemple SnCl_4 ,²⁰⁵ BCl_3 ,²⁰⁶ ou encore CrCl_2/LiI ,²⁰⁷ ont également été utilisés. Selon la méthode employée, le rendement et la régiosélectivité sont très aléatoires. De plus, ces stratégies sont généralement limitées à une seule série glycochimique, restreintes aux monosaccharides, et sont très souvent incompatibles pour la réaction de débenzylation de dérivés thioglycosidiques. Néanmoins, un

²⁰⁰ R. Allerton, H. G. Fletcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1757.

²⁰¹ A. Brar, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5207.

²⁰² B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, G. F. Tutwiler, S. J. Benkovic, P. A. Benkovic, S. J. Pilgis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 7851.

²⁰³ C. Cruzado, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2497.

²⁰⁴ D. Beaupere, I. Boutbaiba, G. Demailly, R. Uzan, *Carbohydr. Res.*, **1988**, 180, 152.

²⁰⁵ H. Hori, Y. Nishida, H. Ohru, H. Meguro, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1346.

²⁰⁶ J. Xie, M. Menand, J.-M. Valery, *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340, 481.

²⁰⁷ J. R. Falck, D. K. Barma, S. K. Venkataraman, R. Baati, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 963.

nouveau système, récemment décrit par l'équipe de Li²⁰⁸ pour des déprotections-protections régiosélectives d'éthers de benzyle primaires en éthers de triéthylsilyle correspondants, s'est révélé particulièrement efficace sur une large gamme de substrats. Celui-ci est basé sur l'utilisation d'un complexe de cobalt, le $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, qui, en présence de triéthylsilane, conduirait, selon les auteurs, à l'espèce réactive $\text{Et}_3\text{SiCo}(\text{CO})_4$. Cet intermédiaire, dont l'atome de silicium présente un caractère acide de Lewis, se complexerait alors à l'oxygène de l'éther de benzyle primaire pour conduire à l'éther silylé correspondant. La réaction a été appliquée avec succès aux thio- et *O*-glycosides, et ce pour diverses séries glycochimiques (Schéma 179). De plus, l'application de ces conditions à plusieurs di- et trisaccharides a permis de réaliser une réaction de monodébenzylation avec une excellente et étonnante régiosélectivité.

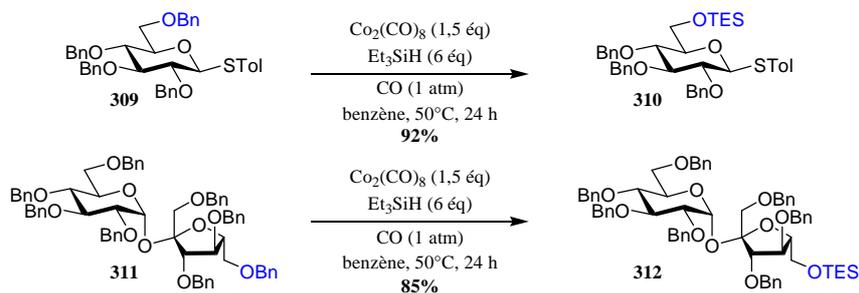


Schéma 179

Ces différentes méthodes présentent toutes de sérieuses limites dans la mesure où la régiosélectivité de la réaction est non seulement difficile à prévoir mais dépend également de la série glycochimique. De plus, ces approches nécessitent généralement une optimisation des conditions opératoires pour chaque substrat et sont souvent incompatibles avec les thio-glycosides et polysaccharides. Ainsi, plusieurs groupes ont développé de nouvelles stratégies basées sur une déprotection par proximité. Cette alternative s'avère potentiellement plus intéressante puisque la régiosélectivité de la réaction est, dans ce cas, bien mieux contrôlée. Ainsi, l'équipe de Sollogoub et Sinaÿ utilise le triisobutylaluminium (TIBAL) ou de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) comme réducteur d'éthers de benzyle.^{209,210,211,212,213} Dans le cas du TIBAL, une débenzylation sélective de la position 2 d'un méthylglycoside perbenzylé est observée. Par contre, cette réaction est limitée aux anomères α puisqu'une relation 1,2-*cis* est indispensable entre l'éther méthylique et l'éther benzylique à enlever (Schéma 180). En effet, ces deux oxygènes placés en *cis* peuvent alors se complexer à l'aluminium, assurant ainsi, la réduction régiosélective de l'éther de benzyle en position 2.^{209,211} L'utilisation du DIBAL-H s'est quant à lui révélé être un substitut peu intéressant au TIBAL dans la mesure où un mélange de plusieurs composés est généralement obtenu lors de débenzylation de mono- et disaccharides. Par contre, lorsque cet hydrure est employé en présence d' α - ou β -cyclodextrines perbenzylées, une remarquable réaction de bis-

²⁰⁸ Z.-J. Yin, B. Wang, Y.-B. Li, X.-B. Meng, Z.-J. Li, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 536.

²⁰⁹ M. Sollogoub, S. K. Das, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **1999**, *tome 2, Série II*, 441.

²¹⁰ A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3610.

²¹¹ T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2960.

²¹² C. Jia, Y. Zhang, L.-H. Zhang, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341*, 2135.

²¹³ E. Zaborova, Y. Blériot, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1254.

débenzylation des positions 6A et 6D a été observée (Schéma 180). Selon les auteurs, chaque déprotection serait indépendante et débiterait par une chélation de l'aluminium avec l'oxygène endocyclique du pyranose considéré. La proximité entre cet aluminium et l'oxygène de l'éther de benzyle primaire induirait alors une nouvelle chélation qui permettrait, après réduction, de déprotéger sélectivement la fonction alcool en position 6.²¹¹

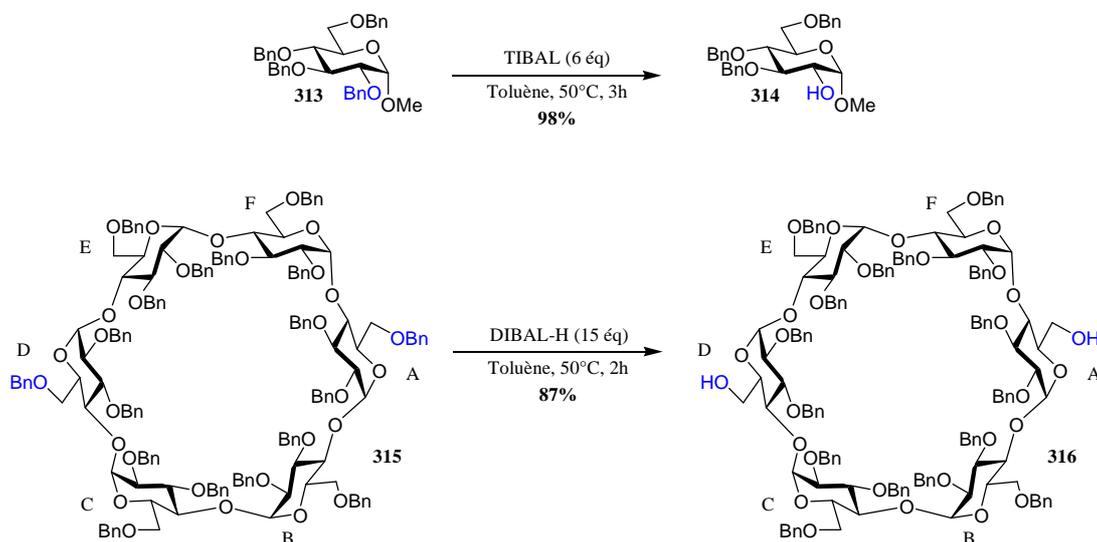


Schéma 180

Basée également sur une déprotection par proximité, l'approche radicalaire développée par le groupe de Bols, permet de convertir un éther de benzyle, situé en α ou en β d'un groupement hydroxyle, en acétal correspondant.^{214,215} Cette cascade radicalaire, constituée de quatre étapes, a déjà été présentée au cours du premier chapitre lors de l'étude bibliographique concernant la synthèse de spirocétals [6.5] nonanomériques par voie radicalaire (Chapitre 1, III.D, Schéma 30). Ainsi, après activation de la fonction alcool en radical alkoxy *via* l'utilisation de *N*-Iodosuccinimide (NIS) ou d'iode moléculaire couplé au diacétoxyiodobenzène (I_2 /DIB), un transfert d'hydrogène intramoléculaire permet de générer un radical benzylique. L'acétal désiré est ensuite formé après oxydation de cet intermédiaire radicalaire puis cyclisation (Schéma 181). Finalement, une simple hydrolyse acide de l'acétal obtenu pourrait conduire au dérivé glycosidique déprotégé désiré. Nous précisons qu'une stratégie similaire a également été développée par l'équipe de Suárez pour la formation d'acétals à partir d'éthers méthyliques en α ou en β d'un groupement hydroxyle.²¹⁶

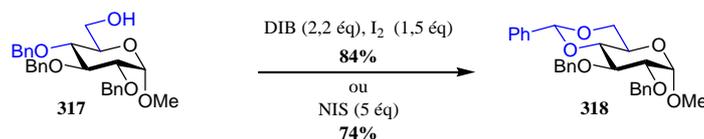


Schéma 181

²¹⁴ J. Madsen, M. Bols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3177.

²¹⁵ J. Madsen, C. Viuf, M. Bols, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1140.

²¹⁶ A. Boto, D. Hernandez, R. Hernandez, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1938.

III.B. Synthèse du substrat modèle

Pour développer notre méthodologie, le β -méthylglucoside tribenzylé **319** a été choisi comme substrat modèle. Celui-ci a été synthétisé en quatre étapes à partir du glucose selon un protocole classique.²¹⁷ Comme précédemment, le précurseur de la réaction radicalaire **320** a été synthétisé en deux étapes successives dans le même ballon, avec un excellent rendement de 92%, par action du (bromométhyl)chlorodiméthylsilane puis de l'éthylxanthogénate de potassium (Schéma 182).

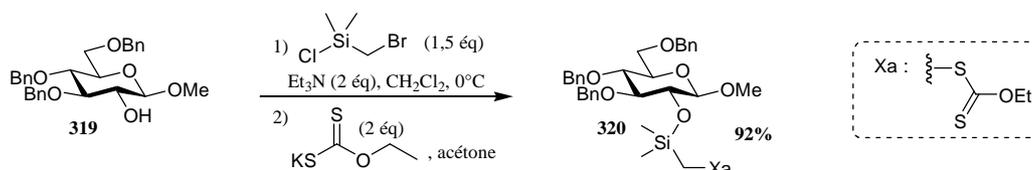


Schéma 182

III.C. Optimisation des conditions opératoires

III.C.1. Influence de la concentration et des traitements

Les essais de chimie radicalaire ont été réalisés, sous atmosphère d'argon, en portant le mélange réactionnel, composé du glycoside **320** et du DLP en solution dans le dichloroéthane, 12 h à reflux. Dans la mesure où une quantité stœchiométrique d'initiateur radicalaire a été nécessaire pour convertir intégralement le xanthate **298** précédent, la proportion de DLP a été fixée à 1,2 équivalents. Pour finir, un traitement au TBAF a été effectué en fin de réaction afin de déprotéger intégralement l'éther silylé de la position 2. Les principaux résultats sont représentés dans le Schéma 183, Tableau 17. Pour une concentration de 30 mmol.L⁻¹, 47% du glucoside monodébenzylé **321** attendu et 31% du dérivé **319**, issu de la simple désilylation de la position 2, ont été isolés (entrée 1). Des rendements similaires ont été obtenus en concentrant le milieu réactionnel (entrée 2). Au cours de ces deux premiers essais, la formation de sous-produits a également été observée. Dans un premier temps, nous avons essayé d'isoler ces composés mais ils se sont révélés instables lors de la purification par chromatographie sur gel de silice. Néanmoins, en réalisant une hydrolyse légèrement acide en fin de réaction, par ajout d'un mélange eau/acide acétique (1/1), suivi du traitement au TBAF, nous avons constaté la disparition de ces sous-produits en faveur du dérivé débenzylé **321** souhaité, obtenu alors avec un rendement correct de 62% (entrée 3). Suite à cette observation, nous avons raisonnablement conclu que ces sous-produits constituaient certainement des composés intermédiaires du dérivé débenzylé **321** attendu.

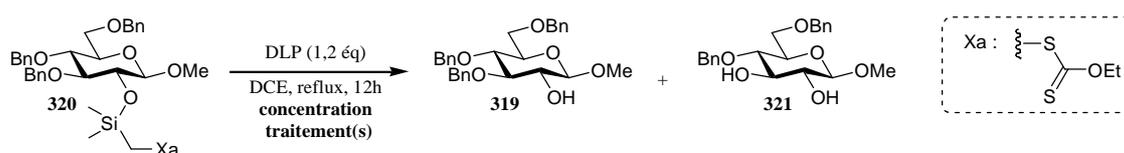


Schéma 183

²¹⁷ J. Beignet, J. Tierman, C. H. Woo, B. M. Kariuki, L. R. Cox, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69,6341.

Entrée	Concentration (mmol.L ⁻¹)	Traitements	Glucoside 319 (%)	Dérivé débenzylé 321 (%)
1	30	TBAF	31	47
2	60	TBAF	25	46
3	60	H ₂ O / AcOH puis TBAF	25	62

Tableau 17

La régiosélectivité de la réaction a, quant à elle, été confirmée grâce à l'étude du spectre RMN ¹H du composé diacétylé **322** correspondant (Schéma 184). Conformément à notre attente, seule la déprotection de l'éther benzylique situé en position 3 a été observée.

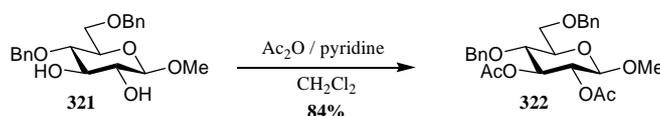


Schéma 184

Pour la suite de l'optimisation des conditions opératoires, une concentration de 60 mmol.L⁻¹ a été conservée.

III.C.2. Influence de l'initiateur

En remplaçant le DLP par l'AIBN ou l'ACCN, la formation du glucoside débenzylé **321** souhaité n'a pas été observée (Schéma 185, Tableau 18). Une analyse du brut réactionnel par CCM et par spectrométrie de masse a d'ailleurs révélé qu'aucune initiation radicalaire n'avait eu lieu. Ces résultats sont particulièrement étonnants notamment dans le cas de l'AIBN puisque celui-ci a déjà été utilisé pour générer un radical alkyle *via* un xanthate.²¹⁸

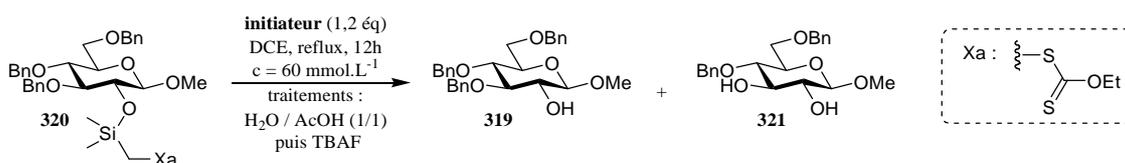


Schéma 185

Entrée	Initiateur	Glucoside 319 (%)	Dérivé débenzylé 321 (%)
1	DLP	25	62
2	AIBN	-	-
3	ACCN	-	-

Tableau 18

²¹⁸ B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 2864.

III.C.3. Influence de la quantité d'initiateur

En augmentant la quantité de DLP, une amélioration significative du rendement en dérivé débenzylé **321** souhaité a été observée (Schéma 186, Tableau 19). Pour 2 équivalents, un excellent rendement de 88% a été obtenu (entrée 3).

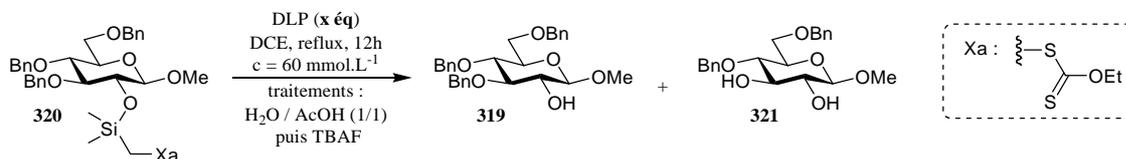


Schéma 186

Entrée	DLP (x éq)	Glucoside 319 (%)	Dérivé débenzylé 321 (%)
1	1,2	25	62
2	1,5	20	74
3	2	12	88

Tableau 19

Fort de ces conditions expérimentales, nous avons poursuivi cette méthodologie par une étude mécanistique de cette réaction de débenzylation régiosélective.

III.D. Etude mécanistique

Pour réaliser une réaction de débenzylation par voie radicalaire, la formation d'un radical benzylique semble incontournable. Compte tenu de l'excellente régiosélectivité de notre réaction, l'hypothèse la plus probable serait un transfert 1,7 d'hydrogène entre le radical méthyle initialement généré et l'un des hydrogènes benzyliques voisins. Les observations qualitatives précédentes semblent confirmer cette étape dans la mesure où un éther de triméthylsilyle en position 2 avait été mis en évidence (Schéma 177). A ce stade, les étapes élémentaires suivantes restent donc à déterminer ainsi que la structure des composés intermédiaires préalablement constatés (Schéma 187).

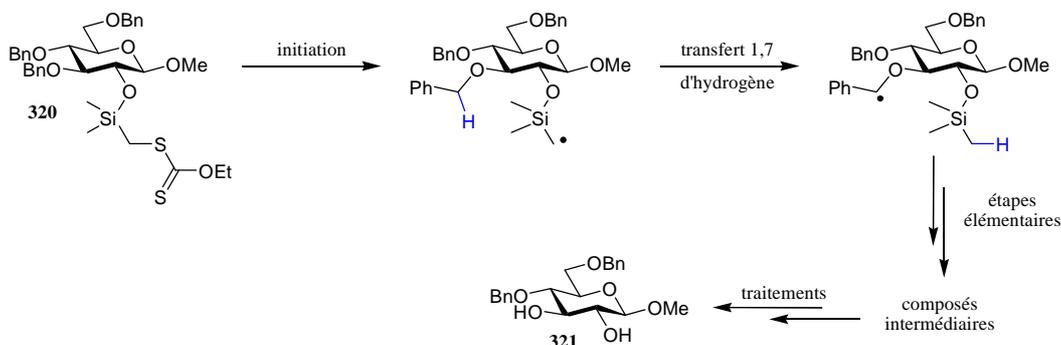


Schéma 187

Pour déterminer la structure des composés intermédiaires, un suivi cinétique de la réaction par spectrométrie de masse a été réalisé. Pour cela, la réaction a été réitérée en utilisant les conditions précédemment optimisées, et une faible quantité du milieu réactionnel a été prélevée sous argon et analysée toutes les 10 minutes, sur une période d'une heure, puis toutes les 20 minutes, sur une période de 2 heures. Le suivi cinétique a clairement indiqué la disparition du précurseur xanthate de départ **320** ($m/z = 679 [M+Na]^+$) et l'apparition progressive d'un substrat intermédiaire **323** ($m/z = 757 [M+Na]^+$). La réaction s'est avérée quasi-totale au bout de 45 minutes sans aucune évolution après deux heures d'agitation à reflux. Cet intermédiaire s'est révélé très instable puisqu'une simple agitation à l'air a conduit à un second composé intermédiaire **324** ($m/z = 469 [M+Na]^+$). Enfin, après un traitement au TBAF, ce deuxième intermédiaire a fourni le dérivé débenzylé souhaité **321** ($m/z = 397 [M+Na]^+$). Compte tenu de nos précédentes hypothèses et de ces observations, une structure pour chaque intermédiaire a pu être proposée (Schéma 188). De plus, chacune a pu être confirmée par spectrométrie de masse haute résolution.

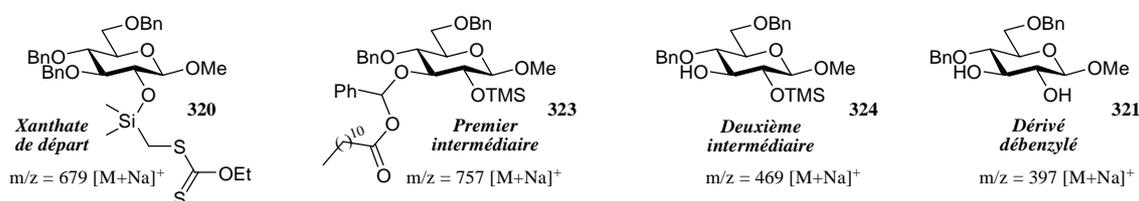


Schéma 188

La structure de chaque intermédiaire étant ainsi suggérée, un mécanisme complet a pu être proposé (Schéma 189). Comme nous l'avons déjà supposé, l'étape clé serait un transfert 1,7 d'hydrogène entre le radical méthyle, initialement généré, et l'un des hydrogènes benzyliques voisins. Le radical ainsi obtenu s'ajouterait alors sur le DLP pour conduire à l'acétal mixte **323**. Après hydrolyse de cet acétal, un traitement supplémentaire au TBAF permettrait de désilyler l'éther de la position 2 et d'obtenir finalement le dérivé monodébenzylé désiré **321**.

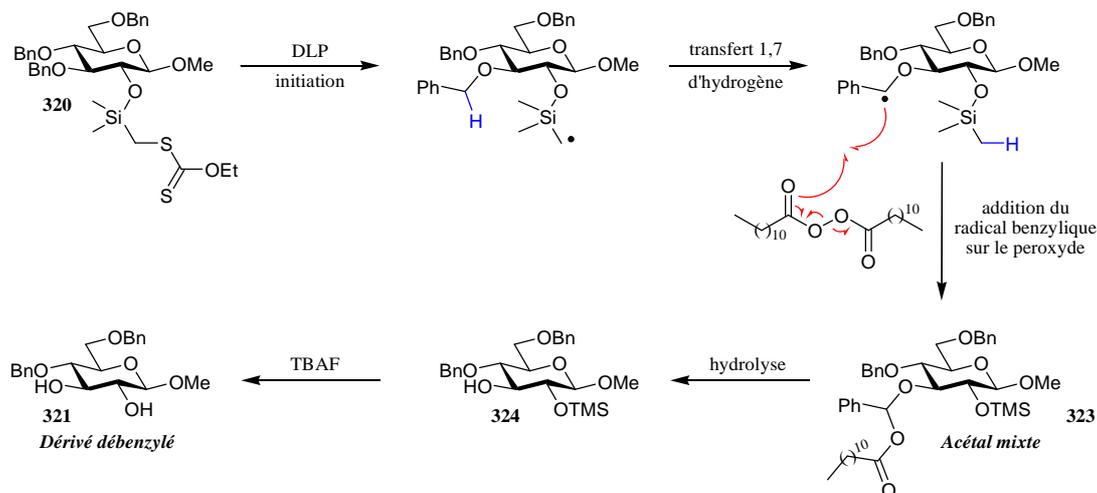


Schéma 189

III.E. Etude de la stabilité de l'acétal mixte 323

Plusieurs conditions d'hydrolyse ont été testées afin d'étudier la stabilité de l'acétal mixte intermédiaire **323** (Schéma 190, Tableau 20). Dans chaque cas, un traitement au TBAF a été réalisé afin de libérer complètement la position 2. Les résultats indiquent clairement qu'une hydrolyse douce par simple agitation à l'air était suffisante pour convertir intégralement cet intermédiaire même si 12 heures d'agitation à température ambiante ont été indispensables (entrée 3). Cependant, un traitement aqueux légèrement acide à 0°C a permis d'hydrolyser l'intégralité de l'acétal mixte en 30 minutes (entrée 1), durée pouvant être encore diminuée par l'ajout supplémentaire d'un équivalent d'éthérate de trifluorure de bore à cette même température (entrée 2). Pour cette dernière condition, la fonction alcool en position 2 a également été déprotégée dans sa quasi-totalité, indiquant que le traitement supplémentaire au TBAF n'était plus indispensable. Ces résultats sont encourageants pour la suite de notre étude puisque des conditions d'hydrolyse douces ou robustes peuvent être employées. L'application de cette réaction sur des dérivés disposant de groupements protecteurs sensibles en milieu acide semble donc envisageable.

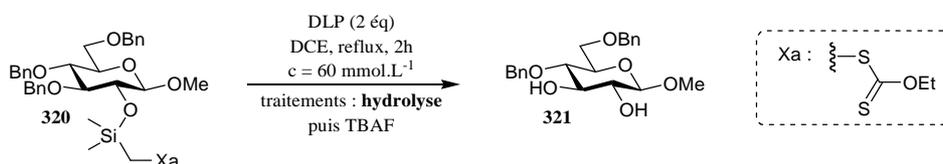


Schéma 190

Entrée	Hydrolyse	Température	Durée de l'hydrolyse	Dérivé débenzylé 321 (%)
1	H ₂ O /AcOH (1/1)	0°C	30 min	82
2	H ₂ O /AcOH (1/1) puis BF ₃ •Et ₂ O (1 équ)	0°C	< 5 min	85
3	Agitation à l'air	Température ambiante	12 h	83

Tableau 20

D'après le mécanisme que nous proposons, 1 équivalent de DLP devrait être suffisant pour convertir intégralement le glycoside de départ **320**. D'autres conditions ont alors été testées, comme par exemple une irradiation sous micro-ondes, mais malheureusement la quantité de DLP n'a pu être diminuée à 1,2 équivalents. D'autres essais sont actuellement en cours au laboratoire.

Pour compléter cette étude méthodologique, nous avons appliqué cette réaction radicalaire de débenzylation régiosélective à différents synthons clés. Pour cela, les synthèses de plusieurs précurseurs xanthates ont été réalisées.

III.F. Synthèses des précurseurs xanthates

Pour appliquer notre réaction de débenzylation régiosélective la préparation de plusieurs unités glycosidiques, contenant un ou plusieurs éthers de benzyle dont l'un est voisin d'une fonction alcool, a été préalablement nécessaire. Hormis la synthèse des dérivés du tréhalose **343** et **345**, effectuée au laboratoire par Aurélie Lemétais au cours de son doctorat, celle des autres glycosides a déjà été réalisée selon un protocole décrit dans la littérature. La présentation de ces synthèses étant d'un intérêt limité, celles-ci ne seront pas détaillées dans ce manuscrit. Une référence bibliographique concernant leur formation a cependant été mentionnée. La synthèse des précurseurs xanthates a quant à elle été réalisée par action du (bromométhyl)chlorodiméthylsilane puis de l'éthylxanthogénate de potassium, conformément au protocole décrit précédemment (Schéma 176, Schéma 182). L'intégralité des résultats est présentée dans le Tableau 21. Pour chaque substrat, un excellent rendement, parfois même quasi-quantitatif, a été obtenu. Nous précisons qu'en série galactose, les quantités de réactifs ont dû être doublées du fait de la faible réactivité de l'hydroxyle en position axiale. De même, la monosilylation du dérivé du tréhalose **343** a été réalisée à -78°C en présence d'1,1 équivalents de chlorosilane. Dans ce dernier cas, le dérivé **365**, issu d'une double silylation, a également été isolé avec un rendement de 11%. Le choix et l'intérêt de chaque substrat sera discuté dans la partie suivante.

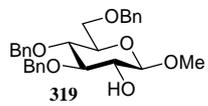
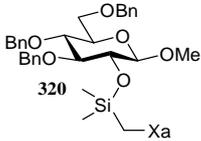
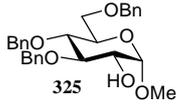
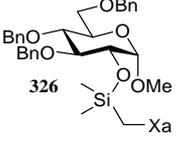
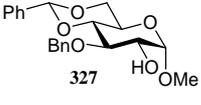
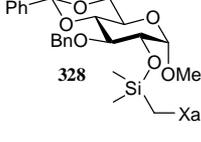
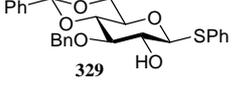
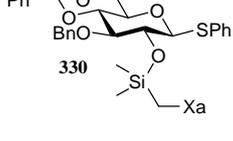
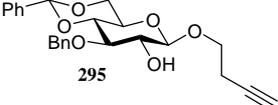
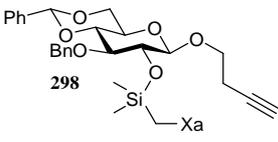
Entrée	Glycoside benzylé de départ	Référence bibliographique	Précurseur xanthate obtenu	Rendement (%)
1		217		92
2		209		87
3		175		94
4		175		99
5		-		98

Tableau 21

Entrée	Glycoside benzylé de départ	Référence bibliographique	Précurseur xanthate obtenu	Rendement (%)
6		219		96
7		220		75
8		221		97
9		217		88
10		222		94
11		209		89
12		-		75
13		-		98

Tableau 21

²¹⁹ A. Lipták, I. Jodál, P. Nánási, *Carbohydr. Res.*, **1975**, 44, 1.

²²⁰ P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Oscarson, *Carbohydr. Res.*, **1982**, 108, 97.

²²¹ N. Tanaka, I. Ogawa, S. Yoshigase, J. Nokami, *Carbohydr. Res.*, **2008**, 343, 2675.

²²² D. Tailler, J.-C. Jacquinet, A.-M. Noiret, J.-M. Beau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1992**, 23, 3163.

III.G. Application de la réaction de débenzylation régiosélective

Les réactions de débenzylation régiosélective ont été réalisées sous chauffage thermique en présence de 2 équivalents de DLP, conformément aux conditions optimisées précédemment (Schéma 190). Dans chaque cas, la régiosélectivité de la réaction a été vérifiée en étudiant le spectre RMN ^1H des composés acétylés correspondants.

III.G.1. Débenzylation de monosaccharides

III.G.1.a. Débenzylation de la position 3 *via* la position 2

En appliquant nos conditions à l' α -glucopyranoside **326**, des résultats semblables à ceux obtenus pour l'anomère β **320** ont été observés (Schéma 191). En effet, la régiosélectivité a été similaire et un très bon rendement de 81% a été obtenu. La configuration du centre anomère n'a donc aucune influence dans cette réaction. De même, l'acétal mixte intermédiaire s'est révélé très instable puisqu'une simple agitation à l'air a permis de l'hydrolyser.

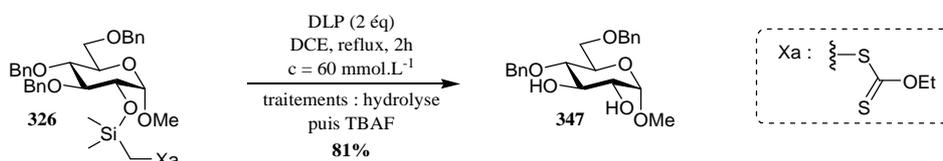


Schéma 191

Trois monosaccharides disposant d'un acétal de 4,6-*O*-benzylidène ont ensuite été engagés (Schéma 192). Pour chacun, un traitement aqueux réalisé à 0°C en présence d'un équivalent d'éthérate de trifluorure de bore a été nécessaire pour convertir quantitativement l'acétal mixte intermédiaire. Les bons rendements obtenus indiquent clairement que les acétals cycliques sont restés stables dans ces conditions. De plus, ces résultats ont montré que la triple liaison du dérivé **298**, potentiellement réactive en présence de radicaux, était restée inerte. De même cette réaction radicalaire peut être appliquée à des dérivés thioglycosidiques.

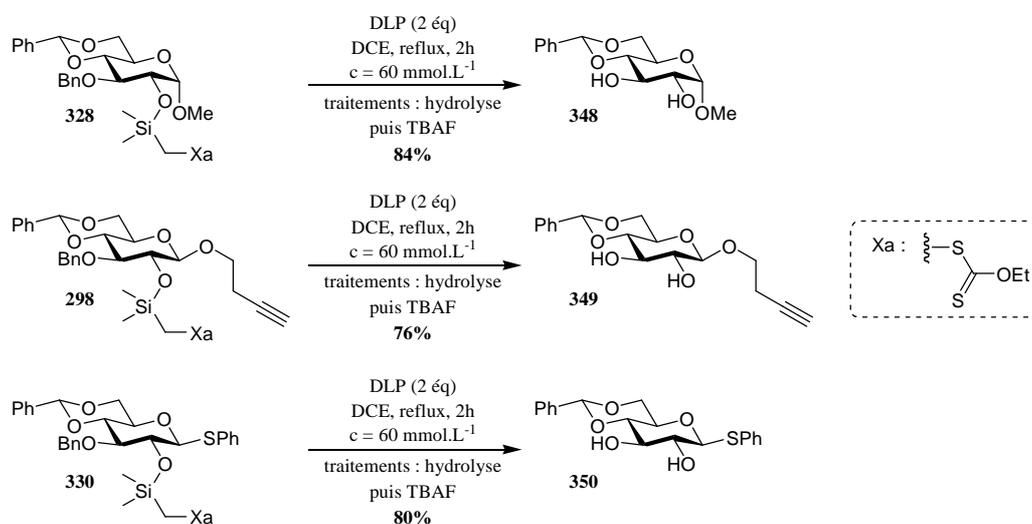


Schéma 192

Dans le cas du dérivé mannose **338**, dans lequel les positions 2 et 3 ont une relation *cis*, un excellent rendement de 86% a été obtenu (Schéma 193). La réaction radicalaire semble donc très efficace quelle que soit la relation existant entre les deux sites réactionnels.

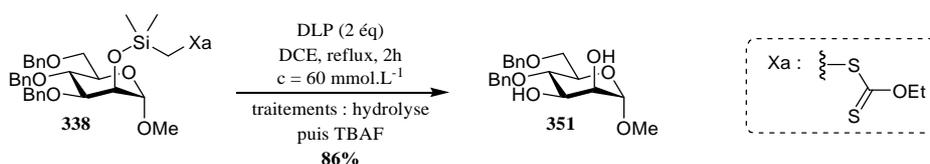


Schéma 193

III.G.1.b. Débenzylation de la position 3 *via* la position 4

La débenzylation de la position 3 *via* la position 4 a également été envisagée. Pour commencer, nos conditions réactionnelles ont été appliquées aux dérivés **334** et **336**. Malgré la présence de l'éther de benzyle en position 6, la débenzylation sélective de la position 3 a pu être réalisée (Schéma 194). Cette excellente résiogélectivité était cependant prévisible puisqu'un transfert 1,8 d'hydrogène, moins favorable vis-à-vis d'un transfert 1,7 d'hydrogène, était impliqué pour débenzyler la position 6. En série galactose, le dérivé débenzylé **353** a cependant été isolé avec un rendement moyen de 61%, contre 75% en série glucose. Le transfert 1,7 d'hydrogène, étape clé du mécanisme, est probablement légèrement défavorisé en série galactose à cause de la position axiale de l'éther de silyle. Des études de modélisation moléculaire pourraient nous aider à interpréter cette différence de réactivité en étudiant notamment la distance séparant les deux sites impliqués dans le transfert d'hydrogène. Ce rendement moyen de 61% reste tout de même étonnant d'autant qu'en série mannose, dans lequel le groupement silyle xanthate et l'éther de benzyle avaient une relation *cis*, un bon rendement avait été obtenu. Comme précédemment, les acétals mixtes intermédiaires se sont révélés instables puisqu'une simple agitation à l'air a permis de les hydrolyser.

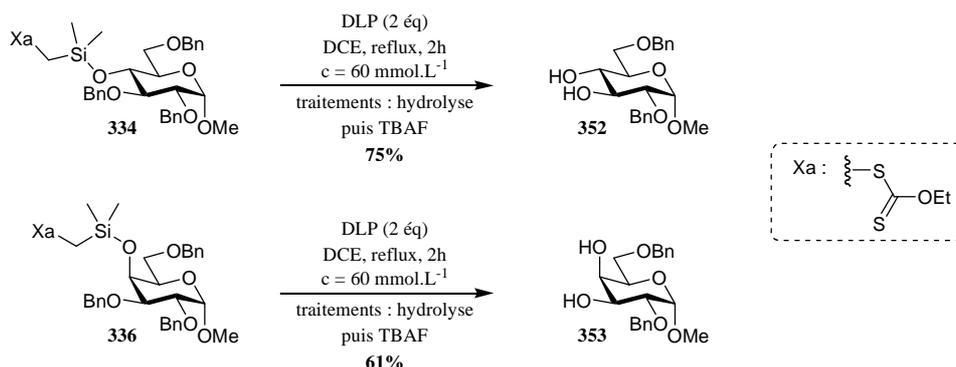


Schéma 194

Dans la mesure où sa structure est particulièrement intéressante, la réaction radicalaire a été testée sur le composé **340**. Ce dérivé 1,6 anhydro est en effet sensible en milieu acide aqueux et possède un groupement azido généralement réactif en chimie radicalaire. De plus, le transfert d'hydrogène pourrait s'avérer plus difficile étant donné la relation 1,2-*trans*-diaxiale entre les deux groupements impliqués dans cette étape. Ainsi, pour éviter toute

ouverture du 1,6 anhydro, une simple agitation à l'air a été choisie comme condition d'hydrolyse. Malheureusement, celle-ci n'a pas été suffisante et l'ajout d'un équivalent d'éthérate de trifluorure de bore a été indispensable. L'éther de triméthylsilyle s'étant révélé instable dans ces conditions, le milieu réactionnel a finalement été neutralisé à l'aide d'une résine basique Amberlyst A26 (OH). Après purification par chromatographie sur gel de silice, le dérivé débenzylé **354** a été isolé avec un rendement de 47% (Schéma 195), traduisant que les groupements azido et 1,6 anhydro pouvaient être tolérés. L'acétal s'étant partiellement hydrolysé au cours des traitements, une amélioration du rendement reste envisageable. Cette réaction est donc toujours en cours d'optimisation au laboratoire.

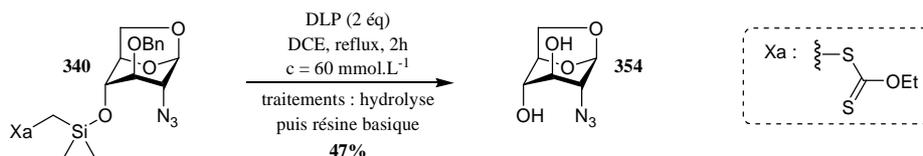


Schéma 195

III.G.1.c. Débenzylation de la position 4 *via* la position 6

La réaction de débenzylation de la position 4 *via* la position 6 a été étudiée bien qu'un transfert 1,8 d'hydrogène soit impliqué. Ainsi, en appliquant nos conditions au dérivé glucosidique **332**, le dérivé débenzylé **355** attendu a pu être isolé avec un rendement de 40% (Schéma 196). Ce rendement moyen est cependant appréciable compte tenu de l'éloignement avéré des deux sites participant au transfert d'hydrogène.

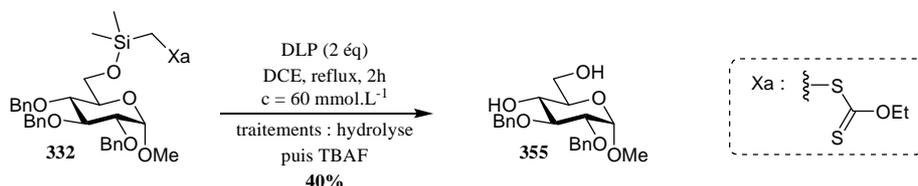


Schéma 196

A la vue de ce résultat, une étude en série galactose pourrait s'avérer intéressante. En effet, pour ce substrat, le transfert 1,8 d'hydrogène serait probablement favorisé puisque l'éther de benzyle en position 4, situé alors en axial, pourrait être plus proche de l'éther silylé. Faute de temps, cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée.

III.G.1.d. Débenzylation de la position 2 *via* la position 1

Dans le but de déprotéger sélectivement la position 2, le composé hémiacétalique tétrabenzylé **356** a préalablement été synthétisé selon une procédure classique.²¹⁷ La préparation du silyle xanthate, précurseur de la réaction radicalaire, a ensuite été envisagée mais l'éther silylé en position anomérique s'est révélé très instable lors d'une purification par chromatographie sur gel de silice ou d'alumine. Malgré l'instabilité du précurseur radicalaire, l'étude de la réaction de débenzylation a été poursuivie sans purification du silyle xanthate intermédiaire. En effet, un simple lavage aqueux a été effectué à la fin de la substitution nucléophile puis le brut réactionnel a directement été engagé dans l'étape radicalaire. En

suivant ce protocole, le dérivé débenzylé **357** attendu a pu être isolé, après ces trois étapes, avec un rendement global satisfaisant de 63% (Schéma 197).

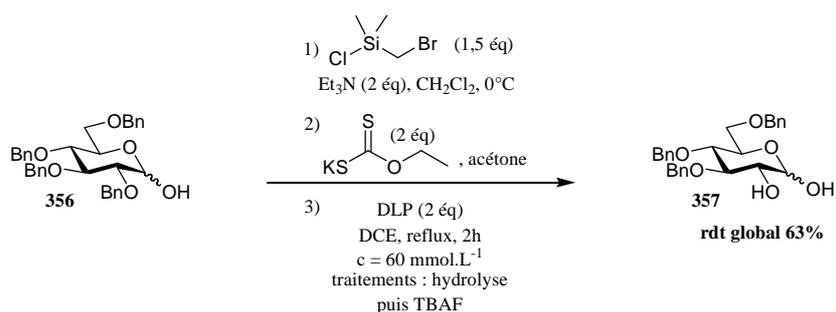


Schéma 197

En définitif, la réaction radicalaire appliquée à l'ensemble des monosaccharides précédents, s'est révélée particulièrement efficace pour la débenzylation régiosélective d'un éther de benzyle en α de l'éther silylé, et ce, quelle que soit la position à débenzyler, la série glycosidique engagée, les groupements fonctionnels étudiés et la relation (*cis* ou *trans*) existant entre les deux sites participant au transfert d'hydrogène. Pour compléter cette étude, divers disaccharides ont ensuite été testés. Faute de temps, seule la débenzylation de la position 3 *via* la position 2 a pu être abordée.

III.G.2. Débenzylation de disaccharides

III.G.2.a. En série maltose

L' α -méthylmaltoside **342**, possédant 6 éthers de benzyle, a conduit au dérivé sélectivement débenzylé en α de l'éther silylé avec un excellent rendement de 82% (Schéma 198). La réaction radicalaire de débenzylation que nous avons développée, s'applique donc sans difficulté à des disaccharides polybenzylés. De plus, comme pour la plupart des substrats précédents, l'acétal mixte intermédiaire s'est révélé très instable puisqu'une simple agitation à l'air a permis de l'hydrolyser entièrement.

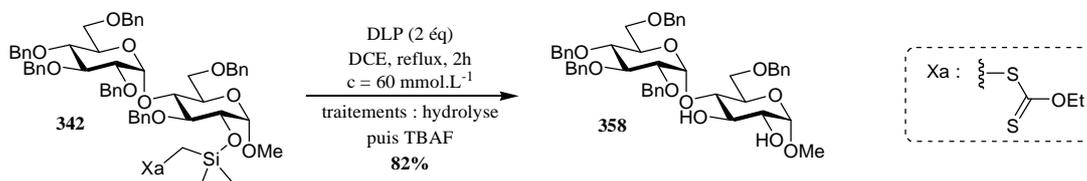


Schéma 198

III.G.2.b. En série tréhalose

La réaction radicalaire a ensuite été étendue à deux dérivés du tréhalose disposant chacun de deux acétals de 4,6-*O*-benzylidène et de deux éthers de benzyle. Pour le composé **344**, dont l'un des hydroxyles en position 2 est resté libre, la réaction de monodébenzylation envisagée a été réalisée avec succès avec un très bon rendement de 80% (Schéma 199). Pour

ce substrat, un traitement aqueux acide, réalisé à 0°C, a été indispensable pour hydrolyser quantitativement l'acétal mixte intermédiaire.

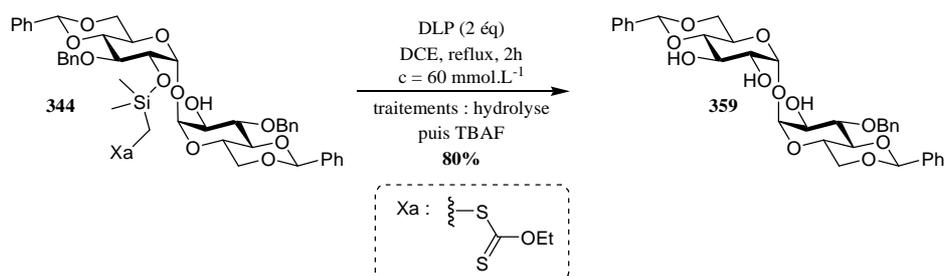


Schéma 199

L'application de notre réaction radicalaire sur ce dernier substrat montre l'importance de notre stratégie dans le domaine de la glycochimie puisque le tréhalose **343** a été désymétrisé en trois étapes, dont deux successives, avec un rendement global et appréciable de 60% (Schéma 200).

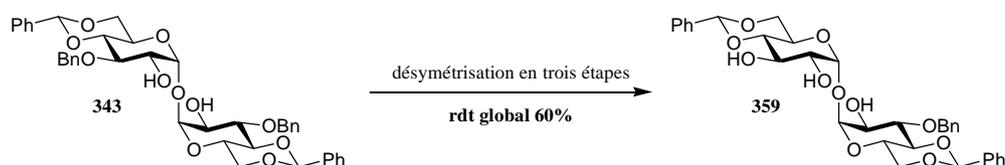


Schéma 200

La débenzylation sélective du dérivé du tréhalose **346** a été plus délicate puisque la présence de l'éther de *t*-butyldiméthylsilyle en position 2 a rendu l'utilisation du TBAF inenvisageable en fin de réaction. Cependant, pour ce substrat, l'acétal mixte issu de la réaction radicalaire s'est révélée extrêmement stable en dépit d'une agitation prolongée à l'air et d'un lavage aqueux supplémentaire. Suite à cette observation, celui-ci n'a pas été hydrolysé en milieu acide mais directement purifié par chromatographie sur gel de silice. L'étude des spectres RMN ¹H et ¹³C, corroborée par celle du spectre de masse haute résolution, a confirmé la présence de l'acétal mixte **360** attendu, isolé alors sous la forme de deux diastéréoisomères en proportion équimolaire. Malgré un bon rendement de 71% (Schéma 201), celui-ci reste néanmoins sous-estimé. En effet, compte tenu de l'instabilité de l'acétal mixte et/ou de l'éther de triméthylsilyle, une partie de ce dérivé s'est hydrolysé durant la purification. Ce résultat est particulièrement important pour notre étude puisqu'il permet de renforcer le mécanisme que nous supposions.

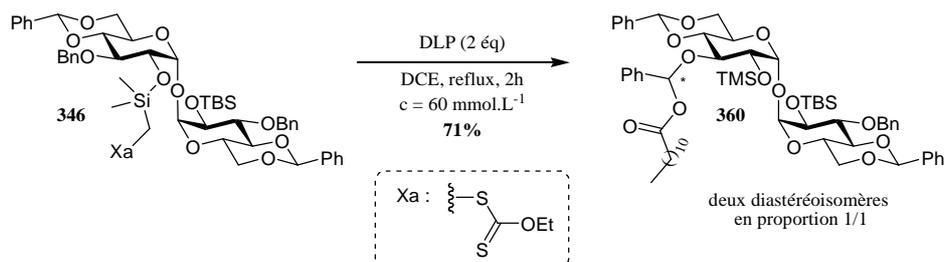


Schéma 201

Pour obtenir le dérivé débenzylé **361** souhaité, l'hydrolyse de l'acétal mixte et de l'éther de silyle a nécessité l'utilisation d'un équivalent d'éthérate de trifluorure de bore dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20/1/1) à 0°C pendant 5 minutes. Le dérivé du tréhalose **361** a alors été isolé avec un excellent rendement de 95% (Schéma 202).

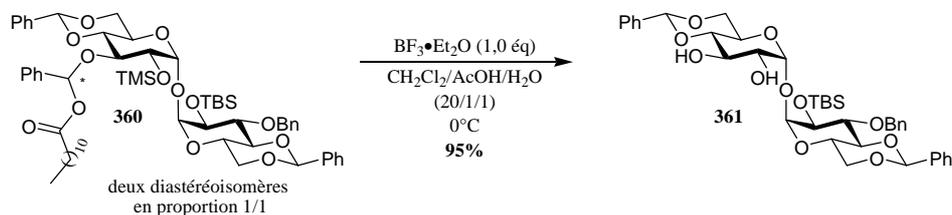


Schéma 202

Pour finir, la réaction a été réitérée en réalisant l'hydrolyse acide dès la fin de la réaction radicalaire (Schéma 203). Le bon rendement de 74% obtenu pour ce composé diversement fonctionnalisé confirme l'efficacité et l'originalité de notre réaction de débenzylation régiosélective par proximité. Une dégradation partielle du substrat par surréduction et une régiosélectivité limitée auraient certainement été observées en utilisant les techniques classiques ou sélectives d'hydrogénolyse.

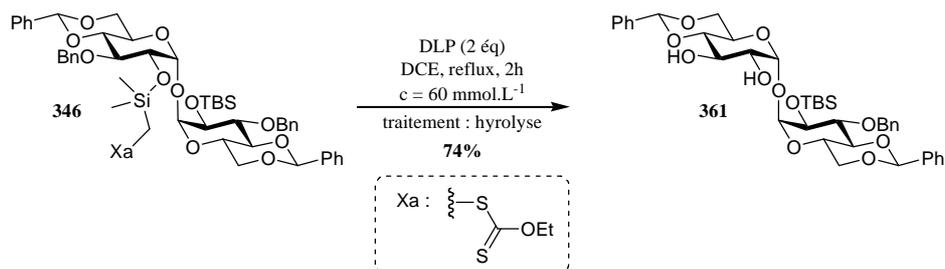


Schéma 203

La débenzylation sélective en α de l'éther de silyle s'est à nouveau révélée extrêmement efficace dans le cas de disaccharides polybenzylés et diversement fonctionnalisés. De plus, l'obtention et la caractérisation de l'acétal mixte intermédiaire **360** a permis de confirmer le mécanisme proposé précédemment. Enfin, la désymétrisation du tréhalose **343** montre l'originalité et l'ampleur de notre méthode dans le domaine de la glycochimie.

III.H. Débenzylation et acétylation régiosélective successives

Fort des résultats obtenus, nous avons poursuivi notre étude méthodologique en combinant successivement une réaction de débenzylation régiosélective suivie d'une protection de la même position. Cette approche est confortée par le mécanisme proposé puisqu'un intermédiaire présentant un éther de triméthylsilyle en position 2 et un hydroxyle libre en position 3 avait été mis en évidence. L'éther de triméthylsilyle étant un groupement peu stable, la fonction alcool en position 2 pourrait alors être déprotégée afin d'aboutir à un

sucres libres en position 2. De manière générale, cette stratégie permettrait d'obtenir, à partir d'un glycoside possédant un éther de benzyle en α d'une fonction alcool, un glycoside dans lequel cet éther de benzyle aurait été substitué par un groupement protecteur différent. Le schéma réactionnel appliqué au dérivé glucosidique **319** est représenté dans le Schéma 204.

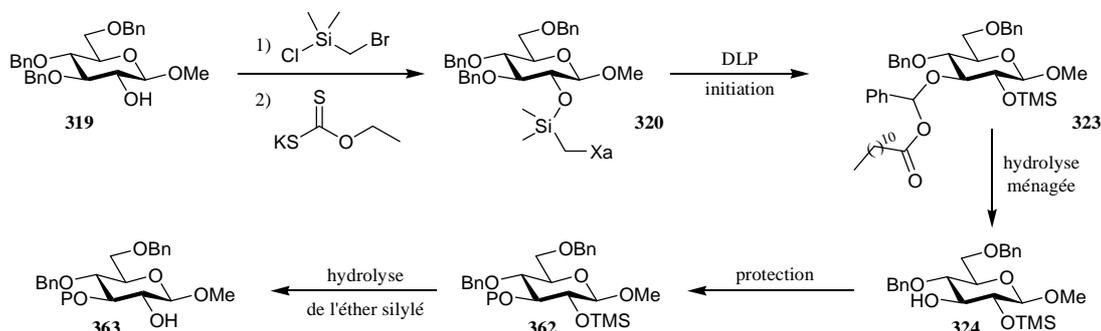


Schéma 204

Compte tenu de son introduction aisée dans des conditions relativement douces et compatibles avec la présence d'un éther de triméthylsilyle, l'acétate est le groupement protecteur qui a été choisi pour cette étude.

Comme précédemment, le composé **320** a été utilisé comme substrat modèle puisqu'une simple agitation à l'air permet d'hydrolyser l'acétal mixte intermédiaire **323**, libérant ainsi sélectivement la position 3. Ainsi, une fois ce nouvel intermédiaire clé **324** obtenu, la réaction d'acétylation a alors été réalisée en ajoutant de l'anhydride acétique en présence de pyridine. Pour éviter une éventuelle migration du groupement acétate, des traitements acides ont été préférés pour hydrolyser l'éther de silyle en position 2 et neutraliser le milieu réactionnel. Après optimisation, un excès de pyridine et d'anhydride acétique ont été nécessaires pour convertir intégralement l'intermédiaire **324**. Après purification sur gel de silice, le glycoside souhaité **364** a été isolé avec un bon rendement de 77% (Schéma 205).

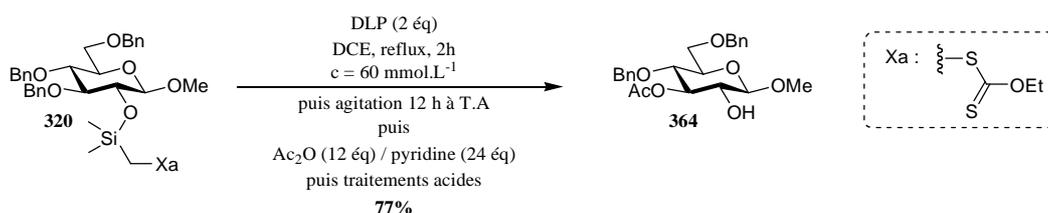


Schéma 205

Ce résultat est extrêmement encourageant pour la suite de notre étude puisque cette stratégie pourra à l'avenir être appliquée à d'autres substrats. L'optimisation des conditions opératoires doit cependant être complétée, notamment en ce qui concerne l'hydrolyse ménagée de l'acétal mixte intermédiaire. En effet, dans certains cas, cet intermédiaire s'était parfois révélé stable à l'air suggérant ainsi que certains substrats ne pourraient être convertis selon cette stratégie. De même, en appliquant cette réaction à l'échelle du gramme l'hydrolyse ménagée de l'acétal mixte et celle de l'éther de triméthylsilyle, seraient probablement extrêmement longues en employant nos conditions, voire inefficaces.

IV. Conclusion

Une nouvelle réaction de *O*-débenzylation régiosélective, appliquée en glycochimie, a été développée au laboratoire. Celle-ci permet de déprotéger un éther de benzyle à proximité d'un groupement hydroxyle, fonctionnalisé au préalable par un dérivé silyle xanthate, *via* la formation d'un radical benzylique obtenu après transfert d'hydrogène intramoléculaire (Schéma 206).

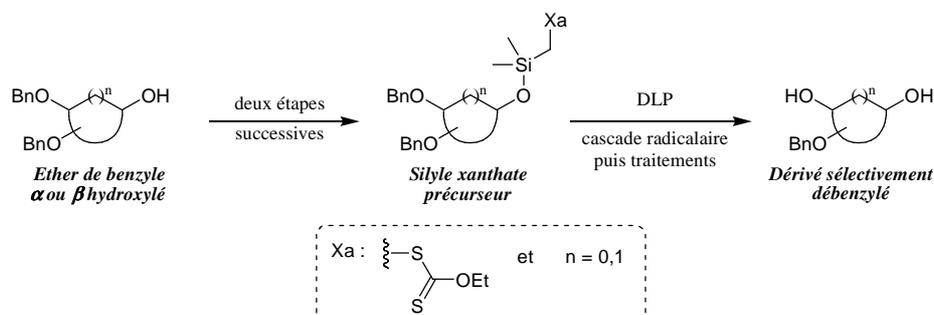


Schéma 206

La diversité moléculaire des composés glycosidiques étudiés au cours de cette méthodologie a montré l'originalité et l'efficacité de cette réaction de débenzylation sélective par proximité. En effet, les éthers silylés, les groupements azidos, les triples liaisons et les acétals de 4,6-*O*-benzylidène sont restés stables dans les conditions de la réaction. De plus, contrairement à d'autres méthodes, celle-ci est non seulement applicable aux thioglycosides et aux disaccharides mais est également indépendante de la relation (*cis* ou *trans*) pouvant exister entre les deux sites réactionnels participant au transfert d'hydrogène. Cependant, même si une débenzylation en β de l'éther silylé a été possible, cette réaction de débenzylation s'est particulièrement révélée efficace lorsqu'un transfert 1,7 d'hydrogène était impliqué, soit pour débenzyler en α de l'éther silylé. Enfin, l'application de nos conditions à des disaccharides complexes a permis d'une part de confirmer le mécanisme que nous supposions et d'autre part de montrer l'étendue de notre réaction dans le domaine de la glycochimie avec notamment la désymétrisation d'un des dérivés du tréhalose.

Pour finir, une réaction combinant une débenzylation sélective suivie d'une acétylation de la même position a pu être initiée au cours de cette étude.

V. Perspectives

Compte tenu des bons résultats obtenus, cette méthode pourra à l'avenir être appliquée à d'autres oligosaccharides encore plus complexes, étendue à des *N*-débenzylation ainsi qu'à des structures non glycosidiques cycliques et acycliques. De plus, les conditions d'hydrolyse sont encore en cours d'optimisation au laboratoire afin d'appliquer cette réaction à l'échelle du gramme et de convertir plusieurs substrats selon la réaction de débenzylation et d'acétylation en un seul pot.

Conclusion générale

Conclusion générale

Les études menées au cours de ces trois années de thèse nous ont permis de développer deux nouvelles réactions radicalaires en glycochimie n'utilisant aucun dérivé stannylé et impliquant un transfert d'hydrogène intramoléculaire. La première réaction permet d'accéder à des motifs spirocétaliques [6.5] nonanomériques et la deuxième permet de déprotéger sélectivement un éther de benzyle à proximité d'une fonction alcool.

Les spirocétals [6.5] se retrouvent dans de nombreuses structures naturelles possédant souvent une activité biologique intéressante. Contrairement aux spirocétals [6.5] anomériques, dont la synthèse est bien établie, les analogues nonanomériques sont beaucoup plus difficiles d'accès. Afin d'obtenir ces structures, nous avons développé une cascade radicalaire, en chaîne, impliquant des précurseurs homopropargyliques et des dérivés phosphorés non toxiques (Schéma 207). Celle-ci est constituée de quatre étapes successives : l'addition du radical phosphoré sur la triple liaison, un transfert 1,5 d'hydrogène, une cyclisation 5-*exo-trig* et la réduction du radical final. La réaction s'est révélée diastéréosélective pour le centre spiranique puisque le radical anomère acétalique intermédiaire a systématiquement été piégé *via* la position axiale, et ce, quelle que soit la série glycosidique engagée (glucose, galactose et glucosamine). Dans certains cas, une inversion de configuration des carbones C₃ et/ou C₅ du sucre a été observée sans néanmoins remettre en cause la sélectivité de la réaction. Par contre, une configuration β s'est révélée être indispensable pour convertir avec succès le précurseur radicalaire. Pour finir, le transfert 1,5 d'hydrogène, étape clé de cette cascade, a pu être induit sans qu'aucun effet Thorpe-Ingold ne soit nécessaire.

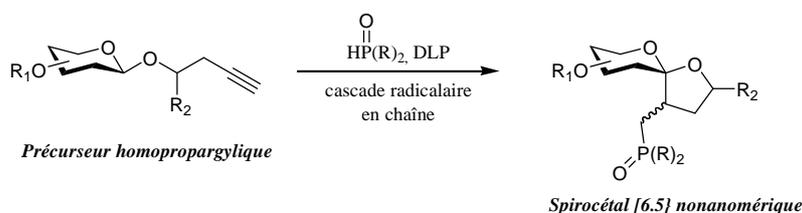


Schéma 207

Dans le but d'obtenir des molécules cibles, diversement et régiosélectivement protégées, en un minimum d'étapes, une nouvelle réaction de *O*-débenzylation par proximité a été développée. Celle-ci permet de déprotéger sélectivement un éther de benzyle en α d'un groupement hydroxyle, préalablement fonctionnalisé par un dérivé silyle xanthate. Cette cascade, dont le mécanisme a pu être proposé et confirmé, serait constituée de trois étapes : la formation initiale du radical méthyle, un transfert 1,7 d'hydrogène et l'addition du radical benzylique ainsi formé sur le peroxyde de dilauroyle. L'acétal mixte intermédiaire alors obtenu, conduirait, après hydrolyses, au dérivé débenzylé souhaité (Schéma 208, voie A). La réaction s'est révélée particulièrement efficace dans le cas de mono- et di-saccharides

polybenzylés, et ce, quelle que soit la relation (*cis* ou *trans*) existant entre les deux sites participant au transfert d'hydrogène. De plus, de nombreuses fonctionnalités sont tolérées comme les groupements azido, thioéthers, acétals cycliques, éthers silylés et alcynes. Pour finir, une hydrolyse douce de l'acétal mixte suivie d'une acétylation permet d'introduire l'ester en position de l'éther de benzyle (Schéma 208, voie B).

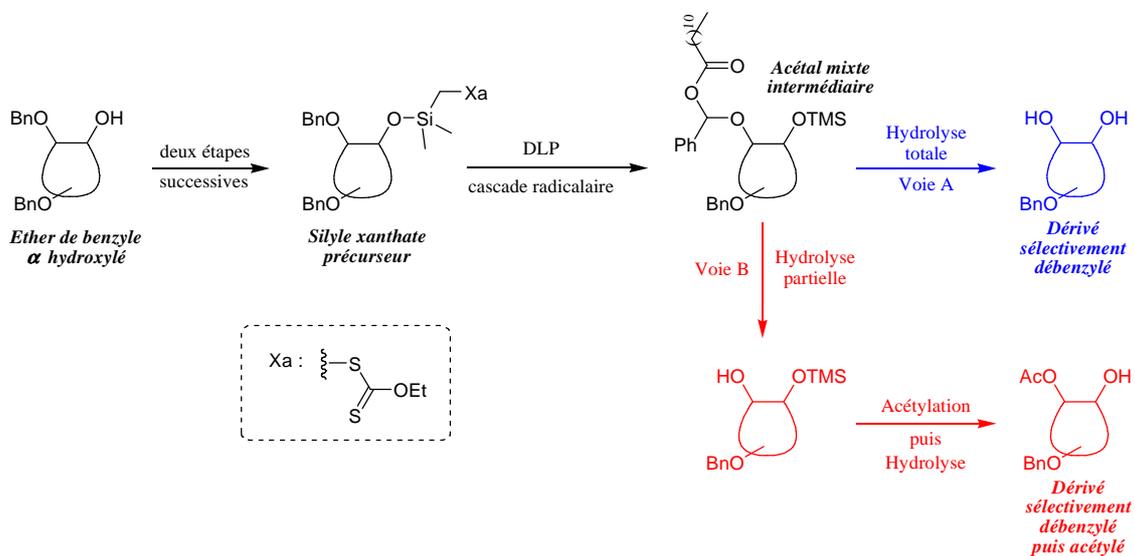


Schéma 208

Experimental section

Experimental section

I. General informations

All air sensitive reactions were carried out under argon atmosphere. The glassware was oven-dried at 120°C and cooled under argon flow.

Solvents:

- Dichloromethane was distilled from phosphorous pentoxide
- Toluene and acetonitrile were distilled from calcium hydride
- THF was distilled from sodium and benzophenone
- Methanol and DMF were dried over respectively 3Å and 4Å molecular sieves
- Other solvents such as cyclohexane, ethyl acetate, acetone and dichloroethane were used as supplied by commercial sources.

Chromatography:

Thin layer chromatography analyses were performed on silica gel Merck 60 F₂₅₄ sheets with UV-detection (254 nm) and by charring with sulfuric acid, KMnO₄ or orcinol. Silica gel SDS ACC 35-70 µm was used for flash column chromatography.

NMR:

NMR spectra were recorded at 20°C with Bruker DPX-250, DRX-300, AV-360, DRX-400 or DRX-600 NMR spectrometers. Chemical shifts (in ppm) were determined relative to residual undeuterated solvent as internal reference.

Spin multiplicities are given with the following abbreviations: s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), dd (doublet of doublet), ddd (doublet of doublet of doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

Mass spectra:

Low and high-resolution mass spectra (positive mode ESI) were recorded respectively on TSQ Thermo Scientific and MicrOTOFq Bruker Mass Spectrometers.

Melting points:

Melting points were determined in capillary tubes with a Stuart Melting point apparatus SMP10.

Optical rotations:

Optical rotations were measured with a Jasco DIP-370 digital polarimeter.

Elemental analyses:

Elemental analyses were obtained from the “Service de Microanalyses” of ICSN-CNRS (Gif sur Yvette).

Important note: Numbering used to describe NMR spectra is different of the IUPAC nomenclature.

II. Experimental section to chapter 4

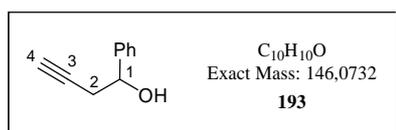
II.A. Synthesis of homopropargyl alcohol

General procedure for opening of epoxide:

Lithium acetylene•ethylene diamine complex 90% (2.13 g, 20.8 mmol, 2.5 equiv) was dissolved in DMSO (15 mL) and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Epoxide (8.32 mmol, 1 equiv) was then added and the reaction was stirred for 24 h at room temperature. After addition of water (100 mL), the mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel column chromatography furnished the expected alcohol.



General procedure for opening of epoxide: The reaction was carried out with styrene oxide (948 μ L, M = 120.0 g.mol⁻¹, d = 1.054, 8.32 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 10/1 to 8/2) afforded **193** (1.02 g, M = 146.0 g.mol⁻¹, 6.98 mmol, 84%) as a colorless oil.



1-phenylbut-3-yn-1-ol 193

R_f : 0.11 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

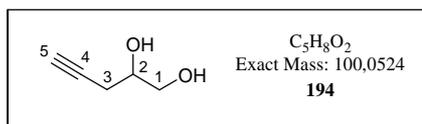
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.46-7.28 (m, 5H, **H_{ar}**), 4.90 (t, $J_{1,2a} = J_{1,2b} = 6.4$ Hz, 1H, **H₁**), 2.66 (dd, $J_{2,1} = 6.4$ Hz, $J_{2,4} = 2.6$ Hz, 2H, **H_{2a}** and **H_{2b}**), 2.28 (br s, 1H, **OH**), 2.09 (t, $J_{4,2a} = J_{4,2b} = 2.6$ Hz, 1H, **H₄**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 142.4, 128.5, 128.0, 125.7 (6C, **C_{ar}**), 80.6 (**C₃**), 72.4 (**C₁**), 71.0 (**C₄**), 29.5 (**C₂**).

Experimental section



General procedure for opening of epoxide: The reaction was carried out with glycidol (447 μL , $M = 74.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 1.117$, 6.75 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 3/7 to 0/1) afforded **194** (317 mg, $M = 100.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 3.17 mmol, 47%) as a white solid.



2-hydroxy-pent-4-yn-1-ol 194

R_f : 0.30 (EtOAc)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 3.91 (ddt, $J_{2,1b} = 6.4 \text{ Hz}$, $J_{2,1a} = 3.6 \text{ Hz}$, $J_{2,3a} = J_{2,3b} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 3.77 (dd, $J_{1a,1b} = 11.3 \text{ Hz}$, $J_{1a,2} = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1a}**), 3.62 (dd, $J_{1b,1a} = 11.3 \text{ Hz}$, $J_{1b,2} = 6.4 \text{ Hz}$ 1H, **H_{1b}**), 2.46 (dd, $J_{3,2} = 6.2 \text{ Hz}$, $J_{3,5} = 2.6 \text{ Hz}$, 2H, **H_{3a}** and **H_{3b}**), 2.36 (br s, 2H, 2OH), 2.08 (t, $J_{5,3a} = J_{5,3b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm) : 80.4 (**C₄**), 70.8 (**C₅**), 70.3 (**C₂**), 65.3 (**C₁**), 23.2 (**C₃**).

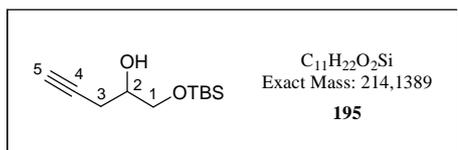
General procedure for monosilylation of diol:

To a solution of diol **194** (300 mg, $M = 100.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 3.0 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (100 mL), cooled to 0°C, were successively added imidazole (408 mg, 6.0 mmol, 2 equiv) and chlorosilane (1 equiv). The solution was stirred 2 h at 0°C and then 18 h at room temperature. The reaction was quenched with water. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to afford the expected compound.

Experimental section



General procedure for monosilylation of diol: The reaction was carried out with diol **194** (300 mg, $M = 100.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 3.0 mmol) and chloro *t*-butyldimethylsilane (452 mg, $M = 150.7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 3.0 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 7/3) afforded **195** (533 mg, $M = 214.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 2.49 mmol, 83%) as a colorless oil.



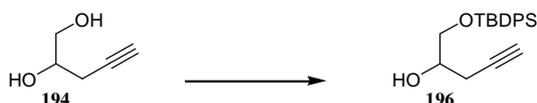
1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pent-4-yn-2-ol
195

R_f : 0.55 (cyclohexane/EtOAc : 7/3)

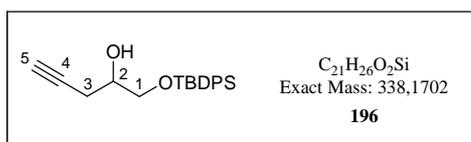
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$: 237.1281, found 237.1280

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm) : 3.91 (ddt, $J_{2,1b} = 5.7 \text{ Hz}$, $J_{2,1a} = 4.1 \text{ Hz}$, $J_{2,3a} = J_{2,3b} = 6.3 \text{ Hz}$ 1H, **H₂**), 3.72 (dd, $J_{1a,1b} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1a,2} = 4.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1a}**), 3.62 (dd, $J_{1b,1a} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1b,2} = 5.7 \text{ Hz}$ 1H, **H_{1b}**), 2.60 (br s, 1H, **OH**), 2.43 (dd, $J_{3,2} = 6.3 \text{ Hz}$, $J_{3,5} = 2.9 \text{ Hz}$, 2H, **H_{3a}** and **H_{3b}**), 2.03 (t, $J_{5,3a} = J_{5,3b} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm) : 80.4 (**C₄**), 70.4 (**C₅**), 70.0 (**C₂**), 65.4 (**C₁**), 25.8 (3C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 23.0 (**C₃**), 18.3 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.4 (2C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).



General procedure for monosilylation of diol: The reaction was carried out with diol **194** (300 mg, $M = 100.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 3.0 mmol) and chloro *t*-butyldiphenylsilane (822 mg, $M = 274.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 3.0 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 7/3) afforded **196** (720 mg, $M = 338.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 2.13 mmol, 71%) as a colorless oil.



1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-pent-4-yn-2-ol

196

R_f : 0.51 (cyclohexane/EtOAc : 8/2)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₁H₂₆O₂SiNa : 361.1594, found 361.1571

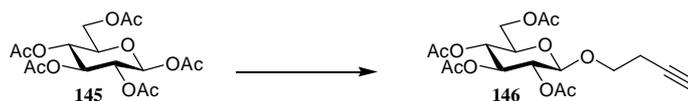
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm) : 7.74-7.63 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.48-7.35 (m, 6H, **H_{ar}**), 3.90 (ddt, $J_{2,1b} = 5.7$ Hz, $J_{2,1a} = 4.1$ Hz, $J_{2,3a} = J_{2,3b} = 6.1$ Hz, 1H, **H₂**), 3.78 (dd, $J_{1a,1b} = 10.1$ Hz, $J_{1a,2} = 4.1$ Hz, 1H, **H_{1a}**), 3.71 (dd, $J_{1b,1a} = 10.1$ Hz, $J_{1b,2} = 5.7$ Hz, 1H, **H_{1b}**), 2.58 (br s, 1H, **OH**), 2.48 (dd, $J_{3,2} = 6.1$ Hz, $J_{3,5} = 2.7$ Hz, 2H, **H_{3a}** and **H_{3b}**), 2.00 (t, $J_{5,3a} = J_{5,3b} = 2.7$ Hz, 1H, **H₅**), 1.09 (s, 9H, Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm) : 135.5, 132.9, 129.8, 127.8 (12C, **C_{ar}**), 80.3 (**C₄**), 70.4 (**C₅**), 70.1 (**C₂**), 66.2 (**C₁**), 26.8 (3C, Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)), 23.1 (**C₃**), 19.2 (Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)).

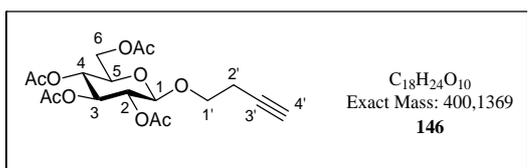
II.B. Synthesis of homopropargyl precursors

General procedure for glycosylation reactions from peracetylated glycoside:

To a solution of β -peracetylated glycoside (975 mg, 2.5 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (20 mL), cooled to 0°C, were added homopropargyl alcohol (227 μ L, 3.0 mmol, 1.2 equiv) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (430 μ L, 3.5 mmol, 1.4 equiv). The solution was stirred 4 h at 0°C and then 16 h at room temperature. The resulting brown solution was diluted with dichloromethane and neutralized with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water, saturated aqueous NaCl solution, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel column chromatography furnished the expected homopropargyl-*O*-glycoside.



General procedure for glycosylation reactions from peracetylated glycoside: The reaction was carried out with **145** (5 g, $M = 390.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 12.8 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 1/1) afforded **146** (4.64 g, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 11.6 mmol, 90%) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside **146**

R_f : 0.47 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

[α]_D²¹ = -15 (c = 1, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Na}$: 423.1262, found 423.1256

Elemental analysis : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$: C 54.00 ; H 6.04, found : C 53.85 ; H 5.98

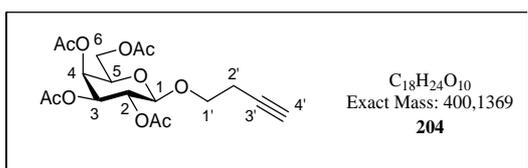
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.24 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.10 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.02 (dd, $J_{2,3} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.60 (d, $J_{1,2} = 8.0 \text{ Hz}$, 1H,

H₁), 4.28 (dd, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, $J_{6a,5} = 4.9$ Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.16 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4$ Hz, $J_{6b,5} = 2.5$ Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.96 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.7$ Hz, 1H, **H**_{1'a}), 3.74 (ddd, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, $J_{5,6a} = 4.9$ Hz, $J_{5,6b} = 2.5$ Hz, 1H, **H**₅), 3.68 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.7$ Hz, 1H, **H**_{1'b}), 2.52 (dt, $J_{2',4'} = 2.7$ Hz, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.7$ Hz, 2H, **H**_{2'a} and **H**_{2'b}), 2.11 (s, 3H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 1.98 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.7$ Hz, 1H, **H**_{4'}).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.2 (CO), 169.4 (CO), 169.3 (CO), 100.7 (C₁), 80.6 (C_{3'}), 72.8 (C₃), 71.9 (C₅), 71.2 (C₂), 69.5 (C_{4'}), 68.5 (C₄), 67.9 (C_{1'}), 61.9 (C₆), 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO), 19.8 (C_{2'}).



General procedure for glycosylation reactions from peracetylated glycoside: The reaction was carried out with **203** (500 mg, M = 390.1 g.mol⁻¹, 1.28 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 1/1) afforded **204** (415 mg, M = 400.1 g.mol⁻¹, 1.04 mmol, 81%) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside 204

R_f : 0.55 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

[α]_D²¹ = -10 (c = 1, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₁₈H₂₄O₁₀Na : 423.1262, found : 423.1253

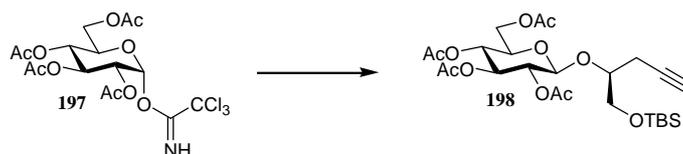
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.42 (dd, $J_{4,3} = 3.5$ Hz, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, 1H, **H**₄), 5.24 (dd, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, $J_{2,1} = 8.3$ Hz, 1H, **H**₂), 5.08 (dd, $J_{3,2} = 10.5$ Hz, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, 1H, **H**₃), 4.56 (d, $J_{1,2} = 8.3$ Hz, 1H, **H**₁), 4.22 (dd, $J_{6a,6b} = 11.3$ Hz, $J_{6a,5} = 6.8$ Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.14 (dd, $J_{6b,6a} = 11.3$ Hz, $J_{6b,5} = 6.8$ Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.88 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.8$ Hz, 1H,

$\mathbf{H}_{1'a}$), 3.84 (dt, $J_{5,4} = 1.0$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6.8$ Hz, 1H, \mathbf{H}_5), 3.70 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.8$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{1'b}$), 2.52 (dt, $J_{2',4'} = 2.6$ Hz, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.8$ Hz, 2H, $\mathbf{H}_{2'a}$ and $\mathbf{H}_{2'b}$), 2.18 (s, 3H, OCOCH₃), 2.09 (s, 3H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.98 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6$ Hz, 1H, \mathbf{H}_4).

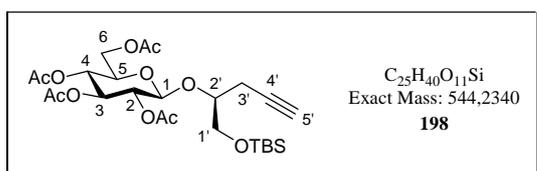
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.3 (CO), 170.2 (CO), 170.0 (CO), 169.4 (CO), 101.4 (C₁), 80.6 (C_{3'}), 70.9 (C₃), 70.8 (C₅), 69.4 (C_{4'}), 68.8 (C₂), 67.9 (C_{1'}), 67.0 (C₄), 61.3 (C₆), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO), 19.9 (C_{2'}).

General procedure for glycosylation reactions from imidate **197**:

A solution of **197** (300 mg, 0.611 mmol, 1 equiv) and alcohol **195** (0.733 mmol, 1.2 equiv) in dry dichloromethane (12 mL) was stirred for 30 min at room temperature over molecular sieves (4 Å, 300 mg, powder). The solution was then cooled to -40°C and TMSOTf (11 μ L, 0.061 mmol, 0.1 equiv) was added. After total consumption of the starting material (monitoring by TLC), the reaction was neutralized with triethylamine (102 μ L, 0.733 mmol, 1.2 equiv). Solvent were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the expected *O*-glycoside.



General procedure for glycosylation reactions from imidate **197**: The reaction was carried out with **197** (300 mg, $M = 491.0$ g.mol⁻¹, 0.611 mmol) and alcohol **195a** (157 mg, $M = 214.1$ g.mol⁻¹, 0.733 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 1/1) afforded **198** (269 mg, $M = 544.2$ g.mol⁻¹, 0.595 mmol, 81%) as a white solid.



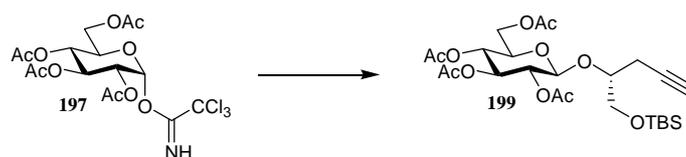
(1S)-1-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-
but-3-yn-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-
glucopyranoside **198**

R_f : 0.5 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

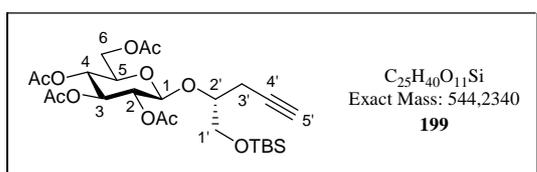
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₅H₄₀O₁₁SiNa : 567.2232, found : 567.2231

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.19 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.5$ Hz, 1H, **H**₃), 5.08 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H**₄), 4.99 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, **H**₂), 4.79 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, **H**₁), 4.27 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, $J_{6a,5} = 4.9$ Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.14 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0$ Hz, $J_{6b,5} = 2.6$ Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.89-3.82 (m, 1H, **H**_{2'}), 3.78 (dd, $J_{1'a,1'b} = 10.5$ Hz, $J_{1'a,2'} = 4.1$ Hz, 1H, **H**_{1'a}), 3.69 (ddd, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6a} = 4.9$ Hz, $J_{5,6b} = 2.6$ Hz, 1H, **H**₅), 3.65 (dd, $J_{1'b,1'a} = 10.5$ Hz, $J_{1'b,2'} = 5.6$ Hz, 1H, **H**_{1'b}), 2.51 (ddd, $J_{3'a,3'b} = 16.9$ Hz, $J_{3'a,2'} = 4.9$ Hz, $J_{3'a,5'} = 2.6$ Hz, 1H, **H**_{3'a}), 2.49 (ddd, $J_{3'b,3'a} = 16.9$ Hz, $J_{3'b,2'} = 6.8$ Hz, $J_{3'b,5'} = 2.6$ Hz, 1H, **H**_{3'b}), 2.10 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.98 (t, $J_{5',3'a} = J_{5',3'b} = 2.6$ Hz, 1H, **H**_{5'}), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.3 (CO), 169.4 (CO), 169.2 (CO), 100.4 (C₁), 80.4 (C_{4'}), 78.8 (C_{2'}), 73.0 (C₃), 71.7 (C₅), 71.4 (C₂), 70.0 (C_{5'}), 68.6 (C₄), 64.3 (C_{1'}), 62.0 (C₆), 25.8 (3C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 22.0 (C_{3'}), 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.4 (2C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).



General procedure for glycosylation reactions from imidate **197**: The reaction was carried out with **197** (500 mg, M = 491.0 g.mol⁻¹, 1.018 mmol) and alcohol **195b** (261 mg, M = 214.1 g.mol⁻¹, 1.222 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 1/1) afforded **199** (271 mg, M = 544.2 g.mol⁻¹, 0.499 mmol, 49%) as a white solid.



**(1R)-1-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-
but-3-yn-1-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-
glucopyranoside **199****

R_f : 0.5 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

[α]_D²¹ = -4 (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₅H₄₀O₁₁SiNa : 567.2232, found : 567.2222

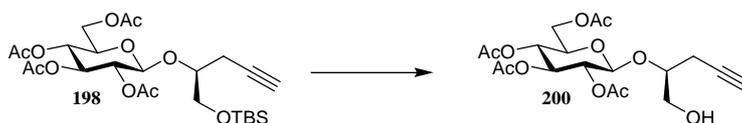
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 5.22 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.07 (dd, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, 1H, **H₄**), 4.97 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, **H₂**), 4.73 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, **H₁**), 4.24 (dd, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, $J_{6a,5} = 5.0$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.15 (dd, $J_{6b,6a} = 12.2$ Hz, $J_{6b,5} = 2.5$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.83-3.75 (m, 2H, **H_{1'a}** and **H_{2'}**), 3.69 (ddd, $J_{5,4} = 10.0$ Hz, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, $J_{5,6b} = 2.5$ Hz, 1H, **H₅**), 3.57 (dd, $J_{1'b,1'a} = 11.3$ Hz, $J_{1'b,2'} = 8.4$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.58 (ddd, $J_{3'a,3'b} = 17.0$ Hz, $J_{3'a,2'} = 4.0$ Hz, $J_{3'a,5'} = 2.7$ Hz, 1H, **H_{3'a}**), 2.34 (ddd, $J_{3'b,3'a} = 17.0$ Hz, $J_{3'b,2'} = 6.8$ Hz, $J_{3'b,5'} = 2.7$ Hz, 1H, **H_{3'b}**), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.95 (t, $J_{5',3'a} = J_{5',3'b} = 2.7$ Hz, 1H, **H_{5'}**), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.2 (CO), 169.4 (CO), 169.3 (CO), 100.6 (C₁), 80.8 (C_{4'}), 78.7 (C_{2'}), 72.8 (C₃), 71.8 (C₅), 71.4 (C₂), 69.6 (C_{5'}), 68.6 (C₄), 64.4 (C_{1'}), 62.1 (C₆), 25.8 (3C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 21.3 (C_{3'}), 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.4 (2C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).

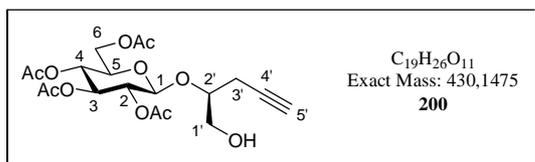
General procedure for desilylation:

To a solution of silylated compound (150 mg, 0.275 mmol, 1 equiv) in dry THF (5 mL), cooled to 0°C, was added 1 M tetrabutylammonium fluoride solution in THF (412 μL, 1.5 equiv). The reaction was stirred for 2 h and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and water. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the expected compound.

Experimental section



General procedure for desilylation: The reaction was carried out with **198** (100 mg, $M = 544.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.183 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 1/1) afforded **200** (62 mg, $M = 430.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.144 mmol, 78%) as a white solid.



(1S)-1-((hydroxymethyl)-but-3-yn-1-yl)
2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside
200

R_f : 0.17 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

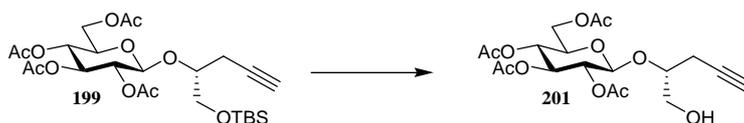
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +11$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{Na}$: 453.1367, found : 453.1353

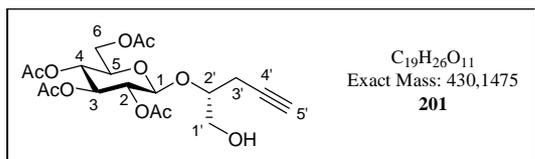
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.23 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.07 (dd, $J_{4,5} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.00 (dd, $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.72 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.26 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.15 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.94-3.83 (m, 1H, **H_{2'}**), 3.80 (dd, $J_{1'a,1'b} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'} = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.74 (ddd, $J_{5,4} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 5.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.65 (dd, $J_{1'b,1'a} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.96 (br s, 1H, **OH**), 2.63 (ddd, $J_{3'a,3'b} = 16.9 \text{ Hz}$, $J_{3'a,2'} = 4.9 \text{ Hz}$, $J_{3'a,5'} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'a}**), 2.45 (ddd, $J_{3'b,3'a} = 16.9 \text{ Hz}$, $J_{3'b,2'} = 7.9 \text{ Hz}$, $J_{3'b,5'} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'b}**), 2.10 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.07 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.04 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.03 (t, $J_{5',3'a} = J_{5',3'b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{5'}**), 2.02 (s, 3H, **OCOCH₃**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.1 (CO), 169.6 (CO), 169.3 (CO), 100.9 (C₁), 80.3 (C_{2'}), 79.6 (C_{4'}), 72.7 (C₃), 72.0 (C₅), 71.7 (C₂), 70.6 (C_{5'}), 68.5 (C₄), 64.0 (C_{1'}), 62.0 (C₆), 21.8 (C_{3'}), 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO).

Experimental section



General procedure for desilylation: The reaction was carried out with **199** (270 mg, $M = 544.2 \text{ g.mol}^{-1}$, 0.496 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 1/1) afforded **201** (154 mg, $M = 430.1 \text{ g.mol}^{-1}$, 0.358 mmol, 72%) as a white solid.



**(1R)-1-((hydroxymethyl)-but-3-yn-1-yl
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside
201**

R_f : 0.17 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +8$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

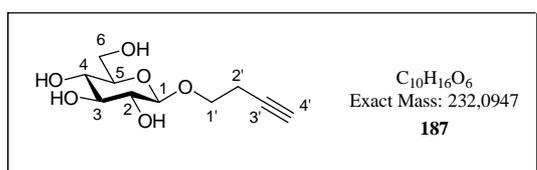
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{Na}$: 453.1367, found : 453.1348

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.24 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.05 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.02 (dd, $J_{2,3} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.66 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.22 (dd, $J_{6a,6b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.16 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.87-3.81 (m, 1H, **H_{2'}**), 3.79 (ddd, $J_{5,4} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.73-3.65 (m, 1H, **H_{1'a}**), 3.60 (dd, $J_{1'b,1'a} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.75 (br s, 1H, **OH**), 2.38 (dd, $J_{3',2'} = 6.4 \text{ Hz}$, $J_{3',5'} = 2.6 \text{ Hz}$, 2H, **H_{3'a}** and **H_{3'b}**), 2.10 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.07 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.04 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.02 (s, 3H, **OCOCH₃**), 1.99 (t, $J_{5',3'a} = J_{5',3'b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{5'}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.1 (CO), 169.3 (CO), 169.2 (CO), 101.1 (C₁), 82.2 (C_{2'}), 79.7 (C_{4'}), 72.5 (C₃), 72.0 (C₅), 71.1 (C₂), 70.2 (C_{5'}), 68.5 (C₄), 64.6 (C_{1'}), 62.0 (C₆), 21.8 (C_{3'}), 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO).



A catalytic amount of sodium was added to a solution of **146** (2 g, $M = 400.1$, 5.0 mmol, 1 equiv) in dry methanol, cooled at 0°C . The reaction was stirred 1 h at 0°C and then overnight at room temperature. The solution was neutralized with acidic resin DOWEX-50W (H^+). The resin was filtered off, washed with methanol and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol : gradient from 7/1 to 5/1) to afford the expected compound **187** (1.16 g, $M = 232.1$, 5.0 mmol, quantitative yield) as a white solid.



3-butyn-1-yl- β -D-glucopyranoside 187

R_f : 0.20 (dichloromethane/methanol: 5/1)

[α]_D²¹ = -26 ($c = 0.5$, EtOH)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$: 255.0839, found : 255.0842

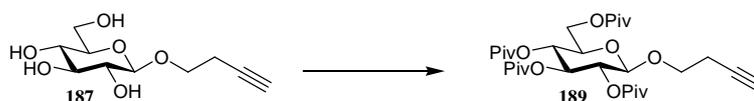
¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm) : 4.31 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, **H₁**), 3.97 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.6$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 7.3$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.88 (dd, $J_{6a,6b} = 12.1$ Hz, $J_{6a,5} = 1.9$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 7.74-3.66 (m, 2H, **H_{1'b}** and **H_{6b}**), 3.39-3.30 (m, 3H, **H₃**, **H₄** and **H₅**), 3.19 (dd, $J_{2,3} = 9.2$ Hz, $J_{2,1} = 7.8$ Hz, 1H, **H₂**), 2.53 (dt, $J_{2',4'} = 2.6$ Hz, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 7.3$ Hz, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.28 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6$ Hz, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (CD₃OD, 62.5 MHz) δ (ppm) : 104.4 (**C₁**), 81.7 (**C_{3'}**), 78.0 (2C, **C₃** and **C₄**), 75.0 (**C₂**), 71.6 (**C₅**), 70.7 (**C_{4'}**), 69.0 (**C_{1'}**), 62.7 (**C₆**), 20.6 (**C_{2'}**).

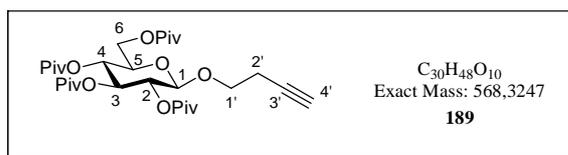
General procedure for acylation reaction:

To a solution of compound **187** (500 mg, $M = 232.1$ g.mol⁻¹, 2.15 mmol, 1 equiv) in pyridine (7.5 mL) were successively added acyl chloride (11.18 mmol, 1.3 equiv/OH) and

DMAP (210 mg, 1.72 mmol, 0.2 equiv/OH). The solution was then stirred 48 h at 80°C. After cooling to room temperature, pyridine was removed by coevaporation with toluene. The residue was then diluted with EtOAc and water. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NH₄Cl solution, saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel furnished the expected compound.



General procedure for acylation reaction: The reaction was carried out with **187** (285 mg, M = 232.1 g.mol⁻¹, 1.23 mmol) and pivaloyl chloride (781 μL, 6.68 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 12/1 to 8/2) afforded **189** (699 mg, M = 568.3 g.mol⁻¹, 1.23 mmol, quantitative yield) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glucopyranoside 189

R_f : 0.53 (cyclohexane/EtOAc : 8/2)

[α]_D²¹ = +1 (c = 1, CHCl₃)

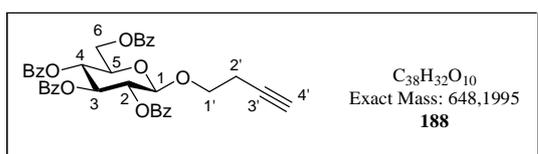
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₄₈O₁₀Na : 591.3140, found : 591.3127

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.32 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.11 (t, $J_{4,5} = J_{4,3} = 9.5$ Hz, 1H, **H₄**), 5.02 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 8.0$ Hz, 1H, **H₂**), 4.59 (d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, 1H, **H₁**), 4.23 (dd, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, $J_{6a,5} = 1.9$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.06 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4$ Hz, $J_{6b,5} = 5.6$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.96 (ddd, $J_{1'a,1'b} = 9.8$ Hz, $J_{1'a,2'a} = 7.5$ Hz, $J_{1'a,2'b} = 6.0$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.73 (ddd, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 5.6$ Hz, $J_{5,6a} = 1.9$ Hz, 1H, **H₅**), 3.66 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.5$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.50-2.43 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 1.95 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6$ Hz, 1H, **H_{4'}**), 1.23 (s, 9H, OCOC(CH₃)₃), 1.17 (s, 9H, OCOC(CH₃)₃), 1.16 (s, 9H, OCOC(CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, OCOC(CH₃)₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 178.1 (CO), 177.2 (CO), 176.5 (CO), 176.4 (CO), 100.9 (C_1), 80.5 ($\text{C}_{3'}$), 72.4 (C_5), 72.2 (C_3), 71.0 (C_2), 69.7 (C_4'), 68.0 (C_4), 67.6 (C_1'), 61.9 (C_6), 38.9, 38.8, 38.7 (4C, 4C(CH₃)₃), 27.2, 27.1, 27.0, 26.9 (12C, 4C(CH₃)₃), 19.8 ($\text{C}_{2'}$).



General procedure for acylation reaction: The reaction was carried out with **187** (750 mg, M = 232.1 g.mol⁻¹, 3.23 mmol) and pivaloyl chloride (1.94 mL, 16.8 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 10/1 to 7/3) afforded **188** (2.09 g, M = 648.2 g.mol⁻¹, 3.23 mmol, quantitative yield) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside **188**

R_f : 0.33 (cyclohexane/EtOAc : 7/3)

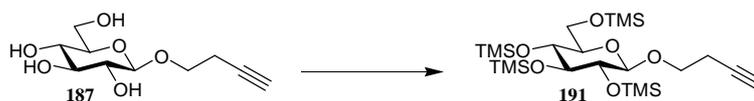
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +23$ (c = 1, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₈H₃₂O₁₀Na : 671.1888, found : 671.1887

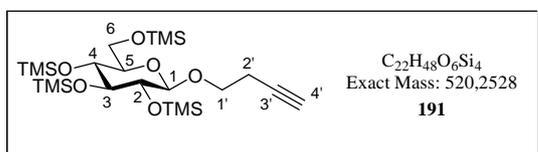
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 8.08-7.82 (m, 8H, **H_{ar}**), 7.58-7.28 (m, 12H, **H_{ar}**), 5.92 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.8$ Hz, 1H, **H₃**), 5.68 (t, $J_{4,5} = J_{4,3} = 9.8$ Hz, 1H, **H₄**), 5.54 (dd, $J_{2,3} = 9.8$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, **H₂**), 4.94 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, **H₁**), 4.66 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, $J_{6a,5} = 3.0$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.50 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0$ Hz, $J_{6b,5} = 5.3$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 4.17 (ddd, $J_{5,4} = 9.8$ Hz, $J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, 1H, **H₅**), 4.00 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 7.2$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.74 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.2$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.46 (dt, $J_{2',4'} = 2.6$ Hz, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 7.2$ Hz, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 1.74 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6$ Hz, 1H, **H_{4'}**).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 166.1 (CO), 165.8 (CO), 165.2 (CO), 165.1 (CO), 133.4, 133.2, 133.1, 133.0, 129.8, 129.7, 128.4, 128.3 (24C, **C_{ar}**), 101.2 (C_1), 80.3 ($\text{C}_{3'}$), 72.7 (C_3), 72.4 (C_5), 71.6 (C_2), 69.6 (C_4), 69.5 (C_4'), 68.0 (C_1'), 63.1 (C_6), 19.8 ($\text{C}_{2'}$).

Experimental section



To a solution of the glucopyranoside compound **187** (860 mg, $M = 232.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 3.7 mmol, 1 equiv) in dry pyridine (15 mL), cooled to 0°C , was added trimethylsilyl chloride (2.4 mL, 19.2 mmol, 1.3 equiv/OH). The mixture was stirred 1 h at 0°C and then overnight at room temperature. The resulting residue was diluted with EtOAc and water. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were washed with water, 5% aqueous CuSO_4 solution, saturated aqueous NaCl solution, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was then coevaporated with toluene to afford the desired persilylated compound **191** (1.81 g, $M = 520.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 3.48 mmol, 94%) as a colorless oil, which was use without further purification.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-trimethylsilyl- β -D-glucopyranoside **191**

R_f : 0.61 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

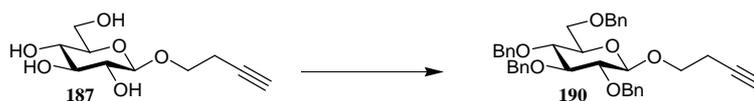
[α]_D²¹ = -5 ($c = 1$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}_4\text{Na}$: 543.2420, found : 543.2407

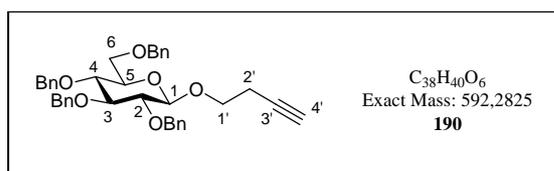
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 4.18 (d, $J_{1,2} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 3.88 (ddd, $J_{1'a,1'b} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = 8.2 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'b} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.78 (dd, $J_{6a,6b} = 11.4 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 3.69-3.58 (m, 2H, **H_{6b}** and **H_{1'b}**), 3.43-3.36 (m, 2H, **H₃** and **H₄**), 3.26 (dd, $J_{2,3} = 8.6 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 3.17 (ddd, $J_{5,4} = 7.6 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 5.0 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 2.55-2.47 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 1.94 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 0.15 (s, 18H, 2Si(CH₃)₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.11 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 103.1 (**C₁**), 80.9 (**C_{3'}**), 78.6 (**C₃**), 76.7 (**C₅**), 75.9 (**C₂**), 71.6 (**C₄**), 69.4 (**C_{4'}**), 67.4 (**C_{1'}**), 62.2 (**C₆**), 20.0 (**C_{2'}**), 1.3, 1.2, 0.8, -0.2 (12C, 4Si(CH₃)₃).

Experimental section



To a solution of the glucopyranoside compound **187** (175 mg, $M = 232.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.754 mmol, 1 equiv) in dry DMF (10 mL), cooled to 0°C , was slowly added sodium hydride 60% (169 mg, 4.22 mmol, 1.4 equiv/OH). The mixture was stirred 1 h at 0°C and benzyl bromide (194 μL , 3.92 mmol, 1.3 equiv/OH) was then added. The mixture was stirred 1 h at 0°C and then 48 h to room temperature. The excess of sodium hydride was neutralized with MeOH (10 mL) and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with EtOAc and water. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 10/1 to 7/3) to afford the expected compound **190** (438 mg, $M = 592.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.739 mmol, 98%) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranoside **190**

R_f : 0.58 (cyclohexane/EtOAc : 7/3)

[α]_D²¹ = +7 ($c = 1$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}$: 615.2717, found : 615.2713

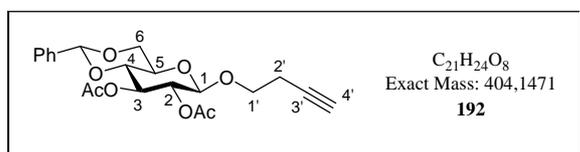
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.40-7.27 (m, 20H, **H_{ar}**), 5.00 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.94 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.83 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.79 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.73 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.63 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.56 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.53 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.45 (d, $J_{1,2} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.06 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.78-3.67 (m, 3H, **H_{6a}**, **H_{6b}** and **H_{1'b}**), 3.66-3.56 (m, 2H, **H₃** and **H₄**), 3.51-3.43 (m, 2H, **H₂** and **H₅**), 2.56 (dt, $J_{2',4'} = 2.6 \text{ Hz}$, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 1.97 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 138.7, 138.6, 138.2, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (24C, **C_{ar}**), 103.7 (**C₁**), 84.7 (**C₃**), 82.2 (**C₅**), 81.2 (**C_{3'}**), 77.9 (**C₄**), 75.6

(CH₂Ph), 75.0 (C₂), 74.9 (CH₂Ph), 74.7 (CH₂Ph), 73.5 (CH₂Ph), 69.5 (C_{4'}), 69.0 (C₆), 67.9 (C_{1'}), 20.1 (C_{2'}).



To a solution of persilylated glucoside **191** (100 mg, $M = 520.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.192 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (150 μL) were successively added benzaldehyde (27 μL , 0.269 mmol, 1.4 equiv) and a 50 mM solution of freshly dried copper(II) trifluoromethanesulfonate in acetonitrile (38 μL , 0.002 mmol, 1 mol%). The mixture was stirred 1 h at room temperature and then Ac₂O (72 μL , 0.768 mmol, 4 equiv) was added. The solution was stirred 3 h at room temperature and diluted with CH₂Cl₂. The organic layer was neutralized with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 6/4) to afford compound **192** (67 mg, $M = 404.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.166 mmol, 86%) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3-di-O-acetyl-4,6-O-benzylidene - β -D-glucopyranoside **192**

R_f : 0.47 (cyclohexane/EtOAc : 7/3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -73$ (c = 1, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₁H₂₄O₈Na : 427.1363, found : 427.1361

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.49-7.41 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.40-7.33 (m, 3H, **H_{ar}**), 5.52 (s, 1H, **CHPh**), 5.34 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.02 (dd, $J_{2,3} = 9.3 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.65 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.38 (dd, $J_{6a,6b} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 3.95 (dt, $J_{1'a,1'b} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.81 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.72 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 3.70 (dt, $J_{1'b,1'a} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 3.54 (ddd, $J_{5,6b} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{5,4} = 9.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 2.48 (dt, $J_{2',4'} = 2.7$

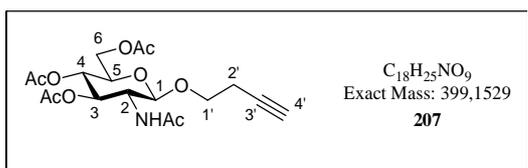
Experimental section

Hz, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.8$ Hz, 2H, $\mathbf{H}_{2'a}$ and $\mathbf{H}_{2'b}$), 2.09 (s, 3H, OCOCH_3), 2.06 (s, 3H, OCOCH_3), 1.99 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.7$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{4'}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 170.2 (CO), 169.6 (CO), 136.8, 129.2, 128.3, 126.1 (6C, \mathbf{C}_{ar}), 101.5 (\mathbf{C}_1), 101.4 (\mathbf{CHPh}), 80.5 ($\mathbf{C}_{3'}$), 78.3 (\mathbf{C}_4), 72.1 (\mathbf{C}_3), 71.7 (\mathbf{C}_2), 69.6 (\mathbf{C}_4'), 68.5 (\mathbf{C}_6), 68.1 ($\mathbf{C}_{1'}$), 66.4 (\mathbf{C}_5), 20.8 (2C, $2\text{CH}_3\text{CO}$), 19.9 ($\mathbf{C}_{2'}$).



To a solution of α -peracetylated glucosamine **205** (500 mg, $M = 389,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 1.28 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (10 mL) was added TMSOTf (302 μL , 1.67 mmol, 1.3 equiv). The solution was stirred 26 h in refluxing solvent to give the oxazoline derivative, which was subsequent react with homopropargyl alcohol (290 μL , 3.84 mmol, 3.0 equiv). The solution was heated for 4 h before cooling to room temperature. The reaction was then neutralized with triethylamine (535 μL , 3.84 mmol, 3.0 equiv). Solvent were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 5/5 to 1/9) to furnish β -*N*-acetyl glycoside **207** (320 mg, $M = 399.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.802 mmol, 62%) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside **207**

R_f : 0.30 (cyclohexane/EtOAc : 1/9)

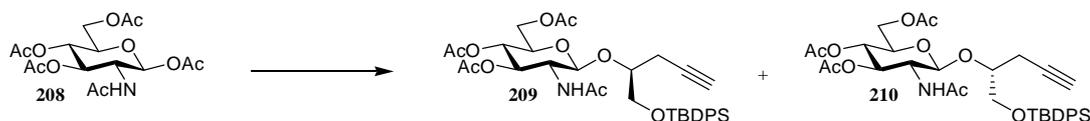
[α]_D²¹ = -8 ($c = 1$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{Na}$: 422.1422, found 422.1416

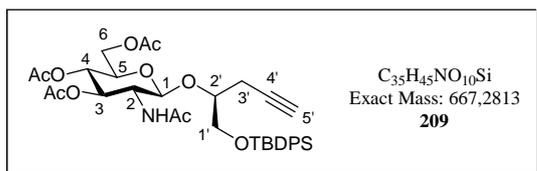
Elemental analysis : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_9$: C 54.13 ; H 6.31 ; N 3.51, found : C 54.09 ; H 6.40 ; N 3.51

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 5.53 (d, $J_{NH,2} = 8.4$ Hz, 1H, NHCOCH₃), 5.33 (dd, $J_{3,2} = 10.4$ Hz, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.10 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H₄**), 4.80 (d, $J_{1,2} = 8.4$ Hz, 1H, **H₁**), 4.30 (dd, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, $J_{6a,5} = 4.8$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.17 (dd, $J_{6b,6a} = 12.3$ Hz, $J_{6b,5} = 2.5$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.98 (dt, $J_{1'a,1'b} = 10.0$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.6$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.88 (dt, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, $J_{2,1} = J_{2,NH} = 8.4$ Hz, 1H, **H₂**), 3.74 (ddd, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6a} = 4.8$ Hz, $J_{5,6b} = 2.5$ Hz, 1H, **H₅**), 3.71 (dt, $J_{1'b,1'a} = 10.0$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.6$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.51 (dt, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.6$ Hz, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.07 (s, 3H, COCH₃), 2.06 (s, 3H, COCH₃), 2.01 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.5$ Hz, 1H, **H_{4'}**), 1.99 (s, 3H, COCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.7 (CO), 170.6 (CO), 170.4 (CO), 169.3 (CO), 100.7 (C₁), 81.0 (C_{3'}), 72.3 (C₃), 71.8 (C₅), 69.5 (C_{4'}), 68.6 (C₄), 67.5 (C_{1'}), 62.0 (C₆), 54.6 (C₂), 23.4 (NHCOCH₃), 20.6, 20.5 (3C, 3CH₃CO), 19.8 (C_{2'}).



To a solution of β -peracetylated glucosamine **208** (230 mg, $M = 389.1$ g.mol⁻¹, 0.591 mmol, 2 equiv) in dry dichloromethane (1.5 mL) were added alcohol **196** (100 mg, $M = 338.2$ g.mol⁻¹, 0.295 mmol, 1 equiv), TTBP (147 mg, 0.591 mmol, 1 equiv) and iron(III) trifluoromethanesulfonate (23 mg, 0.044 mmol, 0.15 equiv). The mixture was heated 1 h 15 at 80°C under microwave irradiation. The solution was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane and neutralized with a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 6/4 to 1/9) to afford a separable mixture of **209** and **210** in the respective ratio of 1,6/1 (110 mg, $M = 667.3$ g.mol⁻¹, 0.165 mmol, 56%), both as white solids.



**(1S)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-
but-3-yn-1-yl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-
2-deoxy- β -D-glucopyranoside 209**

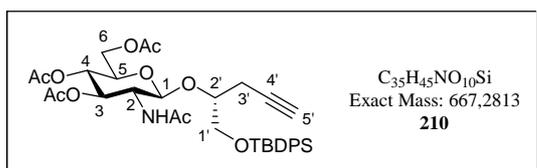
R_f : 0.40 (cyclohexane/EtOAc : 1/9)

[α]_D²¹ = -12 (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₅H₄₅NO₁₀SiNa : 690.2705, found : 690.2703

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.69-7.61 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.45-7.34 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.38 (d, $J_{NH,2}$ = 8.8 Hz, 1H, NHCOCH₃), 5.15 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.8$ Hz, 1H, **H₃**), 5.03 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8$ Hz, 1H, **H₄**), 4.79 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, **H₁**), 4.24 (dd, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, $J_{6a,5} = 5.1$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.10 (dd, $J_{6b,6a} = 12.2$ Hz, $J_{6b,5} = 2.4$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.98-3.84 (m, 3H, **H_{1'a}**, **H_{2'}** and **H₂**), 3.76 (dd, $J_{1'a,1'b} = 11.8$ Hz, $J_{1'b,2'} = 7.4$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 3.62 (ddd, $J_{5,4} = 9.8$ Hz, $J_{5,6a} = 5.1$ Hz, $J_{5,6b} = 2.4$ Hz, 1H, **H₅**), 2.59 (ddd, $J_{3'a,3'b} = 17.0$ Hz, $J_{3'a,2'} = 4.4$ Hz, $J_{3'a,5'} = 2.7$ Hz, 1H, **H_{3'a}**), 2.46 (ddd, $J_{3'b,3'a} = 17.0$ Hz, $J_{3'b,2'} = 7.6$ Hz, $J_{3'b,5'} = 2.7$ Hz, 1H, **H_{3'b}**), 2.07 (s, 3H, COCH₃), 2.01 (s, 3H, COCH₃), 1.99 (s, 3H, COCH₃), 1.91 (t, $J_{5',3'a} = J_{5',3'b} = 2.7$ Hz, 1H, **H_{5'}**), 1.63 (s, 3H, COCH₃), 1.08 (s, 9H, Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.6 (2CO), 170.0 (CO), 169.2 (CO), 135.5, 135.3, 133.4, 132.8, 129.8, 127.7 (12C, **C_{ar}**), 100.8 (**C₁**), 80.2 (**C_{4'}**), 78.9 (**C_{2'}**), 72.6 (**C₃**), 71.6 (**C₅**), 70.1 (**C_{5'}**), 68.6 (**C₄**), 65.2 (**C_{1'}**), 62.1 (**C₆**), 54.3 (**C₂**), 26.8 (3C, Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)), 23.0 (NHCOCH₃), 22.0 (**C_{3'}**), 20.6, 20.5 (3C, 3CH₃CO), 19.2 (Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)).



**(1R)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-
but-3-yn-1-yl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-
2-deoxy- β -D-glucopyranoside 210**

R_f : 0.35 (cyclohexane/EtOAc : 1/9)

$$[\alpha]_D^{21} = -2 \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)}$$

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₅H₄₅NO₁₀SiNa : 690.2705, found : 690.2719

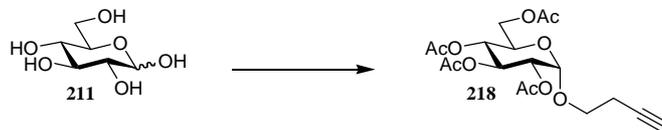
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.68-7.62 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.45-7.35 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.50 (d, *J*_{NH,2} = 8.7 Hz, 1H, NHCOCH₃), 5.26 (dd, *J*_{3,2} = 10.6 Hz, *J*_{3,4} = 9.4 Hz, 1H, **H₃**), 5.02 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.4 Hz, 1H, **H₄**), 4.82 (d, *J*_{1,2} = 8.5 Hz, 1H, **H₁**), 4.17 (dd, *J*_{6a,6b} = 12.3 Hz, *J*_{6a,5} = 4.7 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.95 (dd, *J*_{6b,6a} = 12.3 Hz, *J*_{6b,5} = 2.4 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.88-3.75 (m, 3H, **H_{1'a}**, **H_{2'}** and **H₂**), 3.65-3.57 (m, 2H, **H_{1'b}** and **H₅**), 2.71 (dt, *J*_{3'a,3'b} = 17.2 Hz, *J*_{3'a,2'} = *J*_{3'a,5'} = 3.0 Hz, 1H, **H_{3'a}**), 2.41 (ddd, *J*_{3'b,3'a} = 17.2 Hz, *J*_{3'b,2'} = 7.4 Hz, *J*_{3'b,5'} = 2.6 Hz, 1H, **H_{3'b}**), 2.03 (s, 3H, COCH₃), 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.02 (dd, *J*_{5',3'a} = 3.0 Hz, *J*_{5',3'b} = 2.6 Hz, 1H, **H_{5'}**), 1.99 (s, 3H, COCH₃), 1.93 (s, 3H, HCOCH₃), 1.05 (s, 9H, Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.7 (CO), 170.5 (CO), 170.3 (CO), 169.3 (CO), 135.5, 133.3, 133.1, 129.7, 127.6 (12C, **C_{ar}**), 100.5 (**C₁**), 81.6 (**C_{4'}**), 78.4 (**C_{2'}**), 72.5 (**C₃**), 71.6 (**C₅**), 69.7 (**C_{5'}**), 68.6 (**C₄**), 65.0 (**C_{1'}**), 62.1 (**C₆**), 54.8 (**C₂**), 26.7 (3C, Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)), 23.3 (NHCOCH₃), 21.6 (**C_{3'}**), 20.6, 20.5 (3C, 3CH₃CO), 19.1 (Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)).

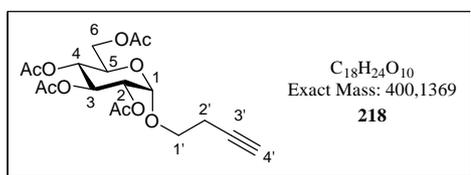
General procedure for Fisher glycosylation followed by peractetylation:

Saccharide (200 mg, M = 180,0 g.mol⁻¹, 1.11 mmol, 1 equiv) was dissolved in homopropargyl alcohol (2.1 mL, 27.75 mmol, 25 equiv) and acidic resin DOWEX-50W (H⁺) was then added. The mixture was heated 40 min at 100°C under microwave irradiation. The solution was cooled to room temperature and then diluted with methanol. The resin was filtered off and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol : gradient from 7/1 to 5/1) to afford the *O*-glycoside. The mixture of α/β anomers was then solubilized in pyridine (2 mL) and acetic anhydride (145 μL/OH, 1.55 mmol/OH, 1.4 equiv/OH) was added. The solution was then stirred overnight at room temperature and pyridine was removed by coevaporation with toluene. The residue was then diluted with EtOAc and water. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NH₄Cl solution, saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Purification by flash column chromatography on silica gel furnished the expected α -peracetylated glycoside.



General procedure for Fisher glycosylation followed by peracetylation: The reaction was carried out with **211** (200 mg, $M = 180.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 1.11 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 5/5) afforded **218** (240 mg, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.601 mmol, 54% overall yield for two steps) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranoside 218

R_f : 0.55 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

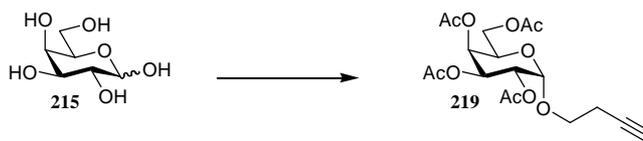
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +118$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Na}$: 423.1262, found : 423.1252

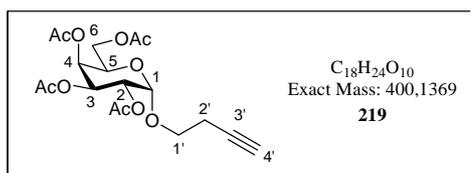
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 5.49 (dd, $J_{3,2} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.15 (d, $J_{1,2} = 3.7 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 5.06 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 4.86 (dd, $J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 3.7 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.26 (dd, $J_{6a,6b} = 12.7 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.16-4.09 (m, 2H, **H_{6b}** and **H₅**), 3.79 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.64 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.51 (dt, $J_{2',4'} = 2.6 \text{ Hz}$, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.10 (s, 3H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 1.98 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.2 (CO), 170.1 (CO), 169.6 (CO), 95.8 (C₁), 80.7 (C_{3'}), 70.8 (C₂), 70.1 (C₃), 69.7 (C_{4'}), 68.6 (C₄), 67.5 (C₅), 66.7 (C_{1'}), 61.9 (C₆), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO), 19.7 (C_{2'}).

Experimental section



General procedure for Fisher glycosylation followed by peractetylation: The reaction was carried out with **215** (200 mg, $M = 180.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 1.11 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 5/5) afforded **219** (145 mg, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.364 mmol, 33% overall yield for two steps) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranoside **219**

R_f : 0.65 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

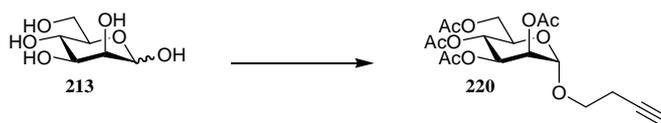
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +128$ ($c = 1$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Na}$: 423.1262, found : 423.1247

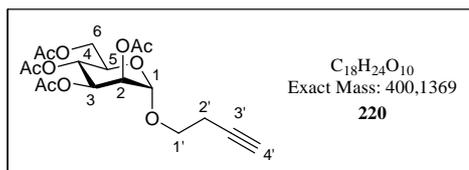
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.47 (dd, $J_{4,3} = 3.4 \text{ Hz}$, $J_{4,5} = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.37 (dd, $J_{3,2} = 10.7 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.18 (d, $J_{1,2} = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 5.12 (dd, $J_{2,3} = 10.7 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.32 (ddd, $J_{5,6b} = 6.7 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 6.2 \text{ Hz}$, $J_{5,4} = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 4.13 (dd, $J_{6a,6b} = 11.3 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.08 (dd, $J_{6b,6a} = 11.3 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.79 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.64 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.51 (dt, $J_{2',4'} = 2.4 \text{ Hz}$, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.15 (s, 3H, OCOCH₃), 2.09 (s, 3H, OCOCH₃), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.99 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.4 (CO), 170.3 (CO), 170.1 (CO), 169.9 (CO), 96.3 (C₁), 80.7 (C_{3'}), 69.7 (C_{4'}), 68.1 (2C, C₂ and C₄), 67.5 (C₃), 66.6 (C_{1'}), 66.5 (C₅), 61.7 (C₆), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO), 19.7 (C_{2'}).

Experimental section



General procedure for Fisher glycosylation followed by peractetylation: The reaction was carried out with **213** (200 mg, $M = 180.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 1.11 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 5/5) afforded **220** (260 mg, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.650 mmol, 58% overall yield for two steps) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside **220**

R_f : 0.33 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +45$ ($c = 1$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Na}$: 423.1262, found : 423.1257

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 5.36 (dd, $J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{3,2} = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.29 (t, $J_{4,5} = J_{4,3} = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.26 (dd, $J_{2,3} = 3.2 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.87 (d, $J_{1,2} = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.28 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.14 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 4.10 (ddd, $J_{5,4} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 5.2 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.80 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.66 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.53 (dt, $J_{2',4'} = 2.7 \text{ Hz}$, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.16 (s, 3H, OCOCH₃), 2.11 (s, 3H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.0 (CO), 169.8 (CO), 169.7 (CO), 97.7 (C₁), 80.5 (C_{3'}), 69.9 (C_{4'}), 69.6 (C₂), 69.0 (C₃), 68.8 (C₅), 66.5 (C_{1'}), 66.2 (C₄), 62.4 (C₆), 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO), 19.7 (C_{2'}).

II.C. Synthesis of nonanomeric [6.5] spiroketals

General procedure for radical reaction with sulfur and silicon derivatives:

A solution of glycoside **146** (150 mg, $M = 400,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.375 mmol, 1 equiv), DLP (150 mg, 0.375 mmol, 1 equiv) in a mixture of cyclohexane (35 mL) and EtOAc (5 mL) was stirred in refluxing solvent. Then, a solution of DLP (150 mg, 0.375 mmol, 1 equiv) in cyclohexane (5 mL) and a solution of hydrogen donor derivative (0.75 mmol, 2 equiv) in cyclohexane (5 mL) were separately added *via* a syringe pump over a period of 20 h. The solution was then heated additional 4 h. Then, the reaction was cooled to room temperature and solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the expected alkenes.

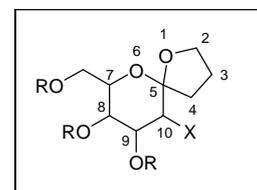
General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives:

To a suspension of homopropargyl carbohydrate (0.375 mmol, 1 equiv) in a mixture of cyclohexane (14 mL) and EtOAc (2 mL), were added phosphorus derivative (x_1 equiv) and DLP (x_2 equiv). The reaction was refluxed for 5 h before cooling to room temperature. Solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the expected nonanomeric spiroketals.

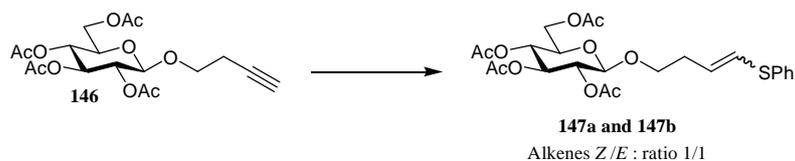
General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal:

To a solution of nonanomeric spiroketal (0.1 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (3.5 mL), cooled to 0°C , was added $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (15 μL , 0.12 mmol, 1.2 equiv). The solution was stirred 2 h at 0°C and 10 h at room temperature. The solution was then diluted with dichloromethane and neutralized with saturated aqueous NaHCO_3 solution. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel column chromatography furnished the expected anomeric spiroketal.

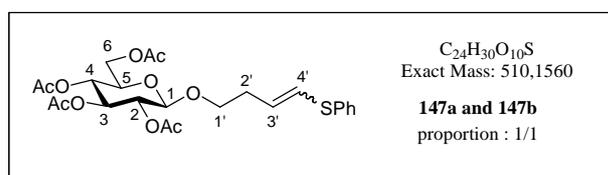
Note: For spiroketal's name, the following nomenclature was used:



Experimental section



General procedure for radical reaction with sulfur and silicon derivatives: The reaction was carried out with **146** (150 mg, $M = 400,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.375 mmol) and thiophenol (77 μL , 0.75 mmol, 2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 5/5) afforded an inseparable mixture of alkenes **147a** and **147b** in the ratio of 1/1 (105 mg, $M = 510.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.206 mmol, 55%) as a colorless oil.



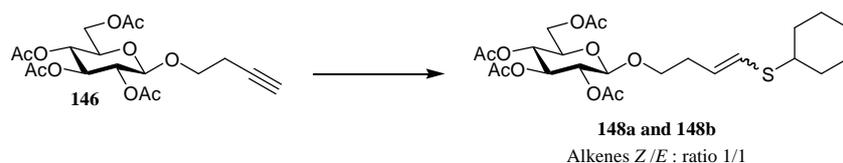
(4E/Z)-4-(Phenylthio)-but-3-en-1-yl
2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside
147a and 147b

R_f : 0.55 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

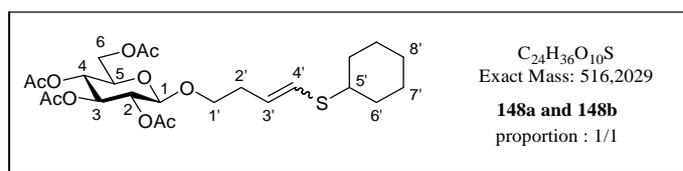
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{SNa}$: 533.1452, found : 533.1455

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.36-7.18 (m, 10H, **H_{ar}**), 6.29 (dt, $J_{4',3'} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 6.23 (dt, $J_{4',3'} = 14.9 \text{ Hz}$, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 5.89 (dt, $J_{3',4'} = 14.9 \text{ Hz}$, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'}**), 5.80 (dt, $J_{3',4'} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'}**), 5.22 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.21 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.10 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.09 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.01 (dd, $J_{2,3} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 5.00 (dd, $J_{2,3} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.54 (d, $J_{1,2} = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.52 (d, $J_{1,2} = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.30-4.23 (m, 2H, **2H_{6a}**), 4.17-4.12 (m, 2H, **2H_{6b}**), 3.95 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, **2H_{1'a}**), 3.74-3.67 (m, 2H, **2H₅**), 3.61 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 3.56 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.58-2.51 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.49-2.40 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.08 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.07 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.04 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.02 (s, 9H, **3OCOCH₃**), 2.01 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.00 (s, 3H, **OCOCH₃**).

Experimental section



General procedure for radical reaction with sulfur and silicon derivatives: The reaction was carried out with **146** (150 mg, $M = 400,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.375 mmol) and thiocyclohexanol (92 μL , 0.75 mmol, 2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 5/5) afforded an inseparable mixture of alkenes **148a** and **148b** in the ratio of 1/1 (66 mg, $M = 516.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.128 mmol, 34%) as a colorless oil.



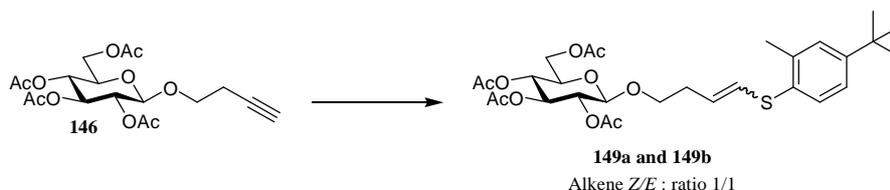
(4*E/Z*)-4-(Cyclohexylthio)-but-3-en-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside 148a and 148b

R_f : 0.61 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

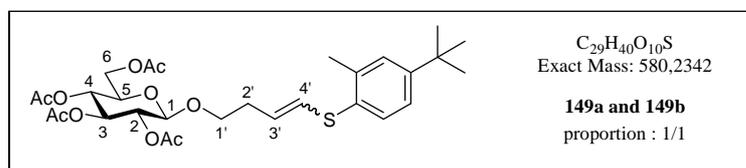
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_{10}\text{SNa}$: 539.1921, found : 539.1908

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 6.06 (dt, $J_{4',3'} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 6.02 (dt, $J_{4',3'} = 15.4 \text{ Hz}$, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 5.60 (dt, $J_{3',4'} = 15.4 \text{ Hz}$, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'}**), 5.51 (dt, $J_{3',4'} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'}**), 5.13 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.4 \text{ Hz}$, 2H, **2H₃**), 5.05 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.4 \text{ Hz}$, 2H, **2H₄**), 4.95 (dd, $J_{2,3} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, **2H₂**), 4.49 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.47 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.24 (dd, $J_{6a,6b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.5 \text{ Hz}$, 2H, **2H_{6a}**), 4.10 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.2 \text{ Hz}$, 2H, **2H_{6b}**), 3.91-3.81 (m, 2H, **2H_{1'a}**), 3.67 (ddd, $J_{5,4} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 4.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.2 \text{ Hz}$, 2H, **2H₅**), 3.57-3.41 (m, 2H, **2H_{1'b}**), 2.82-2.69 (m, 2H, **2H_{5'}**), 2.42-2.27 (m, 4H, **2H_{2'a}** and **2H_{2'b}**), 2.06 (s, 6H, **2OCOCH₃**), 2.03 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.02 (s, 3H, **OCOCH₃**), 1.99 (s, 6H, **2OCOCH₃**), 1.97 (s, 6H, **2OCOCH₃**), 1.96-1.88 (m, 4H, **4H_{6'a}**), 1.79-1.69 (m, 4H, **4H_{7'a}**), 1.63-1.53 (m, 2H, **2H_{8'a}**), 1.39-1.20 (m, 10H, **4H_{6'b}**, **4H_{7'b}** and **2H_{8'b}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.4, 170.0, 169.2, 169.1, (8C, 8CO), 126.8 (**C_{3'}**), 125.6 (**C_{4'}**), 124.5 (**C_{4'}**), 124.4 (**C_{3'}**), 100.6 (**C₁**), 100.5 (**C₁**), 72.8 (**C₃**), 72.7 (**C₃**), 71.7 (2C, **2C₅**), 71.2 (**C₂**), 71.1 (**C₂**), 69.2 (**C_{1'}**), 68.7 (**C_{1'}**), 68.3 (2C, **2C₄**), 61.8 (2C, **2C₆**), 45.6 (**C_{5'}**), 44.8 (**C_{5'}**), 33.6, 33.3 (4C, **4C_{6'}**), 33.1 (**C_{2'}**), 29.2 (**C_{2'}**), 25.9, 25.8 (4C, **4C_{7'}**), 25.6, 25.5 (2C, **2C_{8'}**), 20.5, 20.4 (8C, **8CH₃CO**).



General procedure for radical reaction with sulfur and silicon derivatives: The reaction was carried out with **146** (150 mg, $M = 400,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.375 mmol) and *o*-(methyl)-*p*-(*tert*-butyl)-thiophenol (138 μL , 0.75 mmol, 2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 8/2 to 5/5) afforded an inseparable mixture of alkenes **149a** and **149b** in the ratio of 1/1 (77 mg, $M = 580.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.128 mmol, 35%) as a colorless oil.



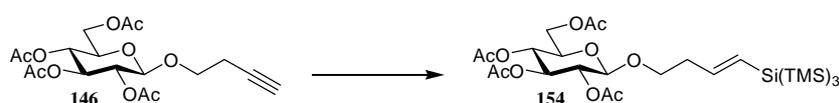
(4*E/Z*)-4-(4-(*tert*-butyl)-2-(methyl)-phenylthio)-but-3-en-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside 149a and 149b

R_f : 0.5 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

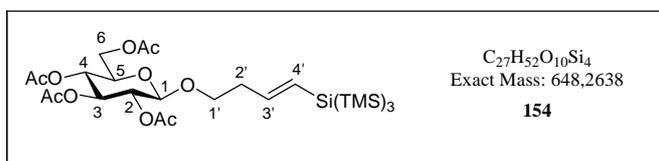
MS (ESI⁺) : $m/z = 603.3 \text{ [M+Na]}^+$

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.36-7.10 (m, 6H, **H_{ar}**), 6.19 (dt, $J_{4',3'} = 9.3 \text{ Hz}$, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 6.14 (dt, $J_{4',3'} = 15.2 \text{ Hz}$, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 5.77 (dt, $J_{3',4'} = 9.3 \text{ Hz}$, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'}**), 5.72 (dt, $J_{3',4'} = 15.2 \text{ Hz}$, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'}**), 5.22 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.20 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.09 (dd, $J_{4,5} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.08 (dd, $J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.01 (dd, $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.98 (dd, $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.55 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.51 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.28 (dd, $J_{6a,6b} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.26 (dd, $J_{6a,6b} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.15 (dd, $J_{6b,6a} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 4.14 (dd, $J_{6b,6a} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.96 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.91 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.74-3.66 (m, 2H, **2H₅**), 3.62 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 3.53 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.61-2.53 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.46-2.37 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.34 (s, 3H, ArCH₃), 2.32 (s, 3H, ArCH₃), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 9H, 3OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.5, 170.2, 169.3, 169.2, (8C, 8CO), 135.5, 135.1, 134.0, 133.3, 130.0, 129.0, 127.6, 127.2, 127.0, 126.0, 124.6, 124.3, 124.0, (16C, 12C_{ar}, 2C_{3'} and 2C_{4'}), 100.8 (C₁), 100.7 (C₁), 72.9 (C₃), 72.8 (C₃), 71.8 (2C, 2C₅), 71.3 (C₂), 71.2 (C₂), 69.1 (C_{1'}), 68.9 (C_{1'}), 68.5 (C₄), 68.4 (C₄), 62.0 (C₆), 61.9 (C₆), 33.0 (C_{2'}), 31.2 (6C, 2C(CH₃)₃), 29.4 (C_{2'}), 26.1 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 20.6, 20.5 (8C, 8CH₃CO), 19.8 (CH₃), 19.7 (CH₃).



General procedure for radical reaction with sulfur and silicon derivatives: The reaction was carried out with **146** (150 mg, M = 400,1 g.mol⁻¹, 0.375 mmol), ACCN (184 mg, 0.75 mmol, 2 equiv) and tris-triméthylsilylsilane (231 μL , 0.75 mmol, 2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 5/5) afforded **154** (179 mg, M = 648.3 g.mol⁻¹, 0.276 mmol, 74%) as a colorless oil.



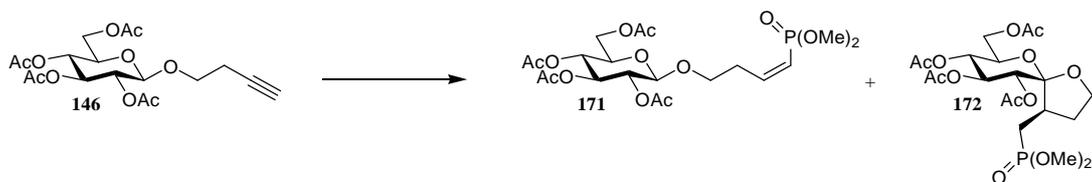
(4E)-4-((tris-triméthylsilyl)silyl)-but-3-en-1-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside 154

R_f : 0.69 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

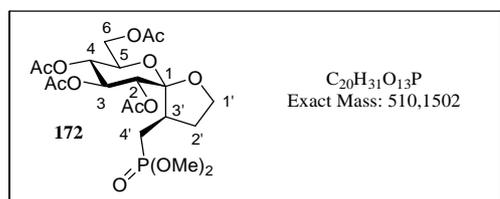
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₇H₅₂O₁₀Si₄Na : 671.2530, found : 671.2532

^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 5.93 (dt, $J_{3',4'} = 18.2$ Hz, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 6.5$ Hz, 1H, **H_{3'}**), 5.62 (dt, $J_{4',3'} = 18.2$ Hz, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.3$ Hz, 1H, **H_{4'}**), 5.20 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.09 (dd, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, 1H, **H₄**), 4.99 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, **H₂**), 4.52 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, **H₁**), 4.27 (dd, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, $J_{6a,5} = 4.8$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.13 (dd, $J_{6b,6a} = 12.3$ Hz, $J_{6b,5} = 2.4$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.95 (ddd, $J_{1'a,1'b} = 9.2$ Hz, $J_{1'a,2'a} = 7.2$ Hz, $J_{1'a,2'b} = 6.3$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.73-3.66 (m, 1H, **H₅**), 3.48 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.2$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.2$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.44-2.36 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 0.18 (s, 27H, Si(TMS)₃).

Experimental section



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **146** (150 mg, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.375 mmol), dimethylphosphite (69 μL , 0.75 mmol, 2 equiv) and DLP (75 mg, 0.187 mmol, 0.5 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded **172** (124 mg, $M = 510.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.243 mmol, 65%) and **171** (17 mg, $M = 510.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.033 mmol, 9%) both as colorless oils.



Dimethyl [(4R,5R,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl]methylphosphonate 172

R_f : 0.39 (cyclohexane/acetone : 4/6)

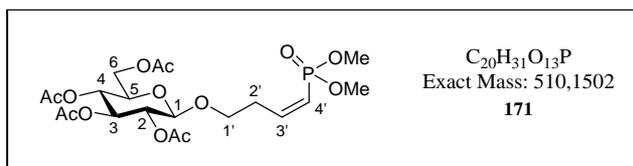
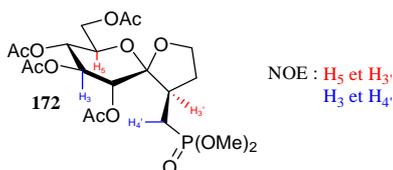
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₀H₃₁O₁₃PNa : 533.1394, found : 533.1409

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 5.39 (dd, $J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.16 (dd, $J_{3,4} = 8.4 \text{ Hz}$, $J_{3,2} = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.08 (d, $J_{2,3} = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.22 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.14-4.00 (m, 3H, **H_{6b}**, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 3.93 (ddd, $J_{5,4} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 5.0 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.77 (d, $J_{CH_3O,P} = 10.9 \text{ Hz}$, 3H, OCH₃), 3.75 (d, $J_{CH_3O,P} = 10.9 \text{ Hz}$, 3H, OCH₃), 2.76-2.64 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.45-2.32 (m, 1H, **H_{2'a}**), 2.14-2.04 (m, 1H, **H_{2'b}**), 2.11 (s, 3H, OCOCH₃), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02-1.87 (m, 1H, **H_{4'a}**), 1.67 (ddd, $J_{4'b,P} = 18.0 \text{ Hz}$, $J_{4'b,4'a} = 15.4 \text{ Hz}$, $J_{4'b,3'} = 12.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'b}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 169.9 (CO), 169.5 (CO), 169.0 (CO), 108.0 (d, $J_{C_1,P} = 21.8 \text{ Hz}$, C₁), 72.9 (C₃), 72.1 (C₂), 71.0 (C₅), 68.2 (C₄), 67.1 (C_{1'}), 63.1 (C₆), 52.6-52.3 (m, 2C, 2OCH₃), 40.0 (d, $J_{C_3',P} = 3.9 \text{ Hz}$, C_{3'}), 29.6 (C_{2'}), 24.5 (d, $J_{C_4',P} = 142.0 \text{ Hz}$, C_{4'}), 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 32.0

NOESY :



Dimethyl [(1Z)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranos-1-yl)-but-1-en-1-yl] phosphonate 171

R_f : 0.44 (cyclohexane/acetone : 4/6)

$[\alpha]_D^{15} = -9$ (c = 0.5, CHCl₃)

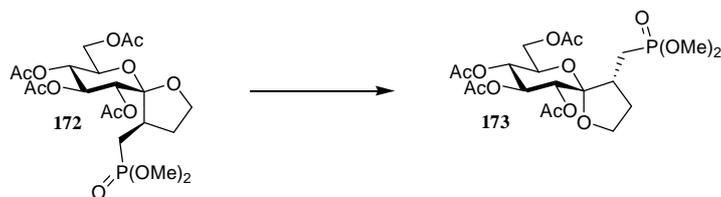
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₀H₃₁O₁₃PNa : 533.1394, found : 533.1392

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 6.57 (ddt, $J_{3',P} = 53.1$ Hz, $J_{3',4'} = 13.1$ Hz, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.1$ Hz, 1H, **H**_{3'}), 5.64 (ddt, $J_{4',P} = 19.2$ Hz, $J_{4',3'} = 13.1$ Hz, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.5$ Hz, 1H, **H**_{4'}), 5.19 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H**₃), 5.07 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H**₄), 4.97 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, **H**₂), 4.53 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, **H**₁), 4.26 (dd, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, $J_{6a,5} = 4.5$ Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.12 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4$ Hz, $J_{6b,5} = 2.3$ Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.97 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.4$ Hz, 1H, **H**_{1'a}), 3.74-3.67 (m, 8H, **H**₅, **H**_{1'b} and 2OCH₃), 2.94-2.77 (m, 2H, **H**_{2'a} and **H**_{2'b}), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.99 (s, 3H, OCOCH₃).

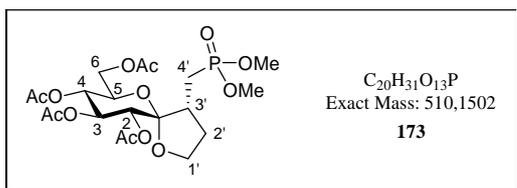
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.2 (CO), 169.3 (CO), 169.2 (CO), 150.7 (d, $J_{C_3',P} = 4.3$ Hz, **C**_{3'}), 122.8 (d, $J_{C_4',P} = 184.4$ Hz, **C**_{4'}), 100.5 (**C**₁), 72.8 (**C**₃), 71.8 (**C**₅), 71.2 (**C**₂), 68.5 (**C**_{1'}), 68.4 (**C**₄), 61.9 (**C**₆), 52.1-51.9 (m, 2C, 2OCH₃), 30.6 (d, $J_{C_2',P} = 8.8$ Hz, **C**_{2'}), 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 19.2

Experimental section



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **172** (45 mg, $M = 510.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.088 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **173** (42 mg, $M = 510.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.082 mmol, 93%) as a colorless oil.



Dimethyl [(4R,5S,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphonate 173

R_f : 0.39 (cyclohexane/acetone : 4/6)

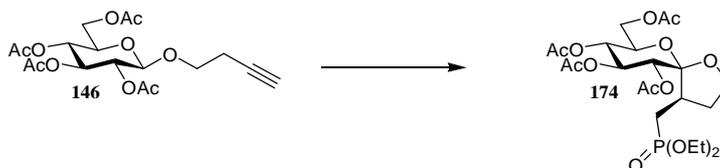
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₀H₃₁O₁₃PNa : 533.1394, found : 533.1407

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.46 (dd, $J_{3,2} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.06 (d, $J_{2,3} = 10.1 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 5.05 (dd, $J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 4.21 (dd, $J_{6a,6b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.07 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 4.04 (ddd, $J_{5,4} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 4.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 4.01-3.91 (m, 2H, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 3.75 (d, $J_{\text{CH}_3\text{O},\text{P}} = 10.9 \text{ Hz}$, 3H, **OCH₃**), 3.73 (d, $J_{\text{CH}_3\text{O},\text{P}} = 10.9 \text{ Hz}$, 3H, **OCH₃**), 2.36-2.25 (m, 1H, **H_{2'a}**), 2.20-2.13 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.09 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.08 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.07-2.02 (m, 1H, **H_{4'a}**), 2.02 (s, 3H, **OCOCH₃**), 1.99 (s, 3H, **OCOCH₃**), 1.95-1.75 (m, 2H, **H_{2'b}** and **H_{4'b}**).

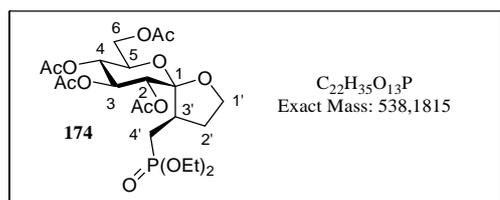
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.7 (CO), 170.1 (CO), 170.0 (CO), 169.6 (CO), 104.9 (d, $J_{\text{C}_1,\text{P}} = 19.2 \text{ Hz}$, **C₁**), 71.9 (**C₃**), 68.7 (**C₄**), 68.0 (**C₂**), 67.9 (**C₅**), 67.7 (**C_{1'}**), 61.9 (**C₆**), 52.4-52.3 (m, 2C, 2**OCH₃**), 37.9 (d, $J_{\text{C}_3',\text{P}} = 3.6 \text{ Hz}$, **C_{3'}**), 29.1 (**C_{2'}**), 22.6 (d, $J_{\text{C}_4',\text{P}} = 142.3 \text{ Hz}$, **C_{4'}**), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4**CH₃CO**).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 33.0

Experimental section



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **146** (150 mg, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.375 mmol), diethylphosphite (96 μL , 0.75 mmol, 2 equiv) and DLP (75 mg, 0.187 mmol, 0.5 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded **174** (107 mg, $M = 538.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.198 mmol, 53%) as a colorless oil.



Diethyl [(4R,5R,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl]methylphosphonate 174

R_f : 0.30 (cyclohexane/acetone : 5/5)

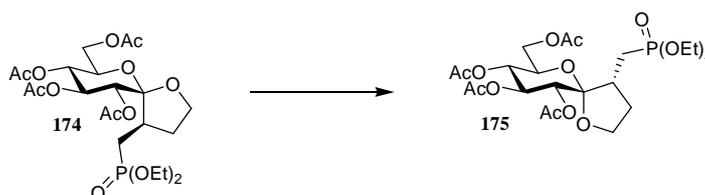
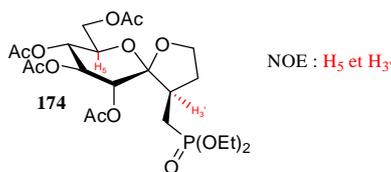
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_{13}\text{PNa}$: 561.1707, found 561.1727

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 5.40 (dd, $J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.17 (dd, $J_{3,4} = 8.4 \text{ Hz}$, $J_{3,2} = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.07 (d, $J_{2,3} = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.22 (dd, $J_{6a,6b} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.17-4.03 (m, 7H, 2OCH₂CH₃, **H_{6b}**, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 3.94 (ddd, $J_{5,4} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 5.0 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 2.75-2.64 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.46-2.33 (m, 1H, **H_{2'a}**), 2.20-2.11 (m, 1H, **H_{2'b}**), 2.11 (s, 3H, OCOCH₃), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00-1.85 (m, 1H, **H_{4'a}**), 1.73-1.58 (m, 1H, **H_{4'b}**), 1.34 (dt, $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{P}} = 2.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.0 \text{ Hz}$, 6H, 2OCH₂CH₃).

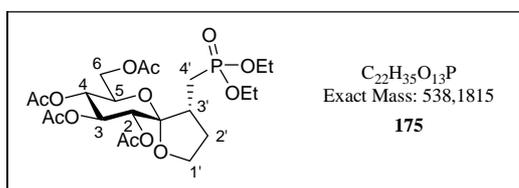
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 169.9 (CO), 169.5 (CO), 169.0 (CO), 108.0 (d, $J_{\text{C}_1, \text{P}} = 21.8 \text{ Hz}$, **C₁**), 72.9 (**C₃**), 72.2 (**C₂**), 71.0 (**C₅**), 68.1 (**C₄**), 67.2 (**C_{1'}**), 63.1 (**C₆**), 61.9-61.6 (m, 2C, 2OCH₂CH₃), 40.2 (d, $J_{\text{C}_3', \text{P}} = 3.9 \text{ Hz}$, **C_{3'}**), 29.6 (**C_{2'}**), 25.5 (d, $J_{\text{C}_4', \text{P}} = 141.3 \text{ Hz}$, **C_{4'}**), 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO), 16.5-16.4 (m, 2C, 2OCH₂CH₃).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 29.5

NOESY :



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **174** (30 mg, M = 538.2 g.mol⁻¹ 0.056 mmol). Flash chromatography on silica gel (dichloromethane/EtOAc : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **175** (29 mg, M = 538.2 g.mol⁻¹, 0.054 mmol, 97%) as a colorless oil.



Diethyl [(4R,5S,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphonate 175

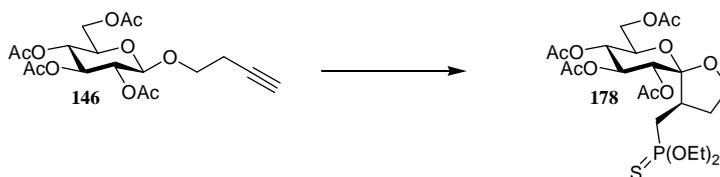
R_f : 0.30 (cyclohexane/acetone : 5/5) or 0.16 (dichloromethane/EtOAc : 3/7)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₂H₃₅O₁₃PNa : 561.1707, found 561.1708

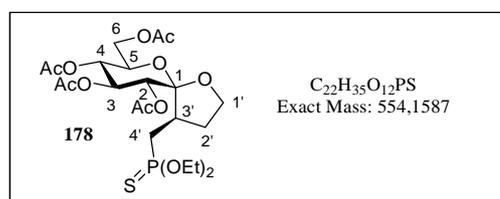
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 5.46 (dd, $J_{3,2} = 10.2$ Hz, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.07 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, **H₂**), 5.05 (dd, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, 1H, **H₄**), 4.21 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, $J_{6a,5} = 4.5$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.16-4.06 (m, 5H, 2OCH₂CH₃ and **H_{6b}**), 4.04 (ddd, $J_{5,4} = 10.0$ Hz, $J_{5,6a} = 4.5$ Hz, $J_{5,6b} = 2.5$ Hz, 1H, **H₅**), 4.01-3.94 (m, 2H, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 2.38-2.27 (m, 1H, **H_{2'a}**), 2.22-2.13 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.09-1.99 (m, 1H, **H_{4'a}**), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 1.98 (s, 3H, OCOCH₃), 1.97-1.76 (m, 2H, **H_{2'b}** and **H_{4'b}**), 1.33 (dt, $J_{OCH_2CH_3,P} = 0.9$ Hz, $J_{OCH_2CH_3,OCH_2CH_3} = 7.0$ Hz, 6H, 2OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.0 (CO), 169.9 (CO), 169.5 (CO), 105.0 (d, $J_{\text{C}_1,\text{P}} = 19.1$ Hz, C_1), 72.0 (C_3), 68.8 (C_4), 68.0 (C_2), 67.9 (C_5), 67.7 ($\text{C}_{1'}$), 62.0 (C_6), 61.7-61.5 (m, 2C, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 38.0 (d, $J_{\text{C}_3',\text{P}} = 3.3$ Hz, C_3'), 29.2 (C_2'), 23.7 (d, $J_{\text{C}_4',\text{P}} = 142.0$ Hz, C_4'), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, $4\text{CH}_3\text{CO}$), 16.5-16.3 (m, 2C, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.2



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **146** (150 mg, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.375 mmol), diethylthiophosphite (79 μL , 0.75 mmol, 2 equiv) and DLP (75 mg, 0.187 mmol, 0.5 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 5/5) afforded **178** (92 mg, $M = 554.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.166 mmol, 44%) as a yellow oil.



Diethyl [(4R,5R,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl]methylphosphothionate **178**

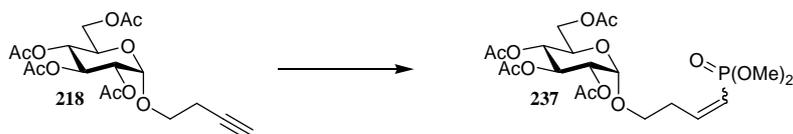
R_f : 0.53 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

MS (ESI⁺) : $m/z = 577.2$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺

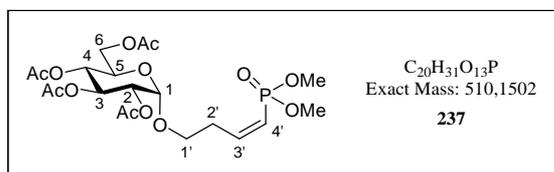
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 5.42 (dd, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, $J_{4,3} = 8.0$ Hz, 1H, H_4), 5.17 (dd, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, $J_{3,2} = 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.08 (d, $J_{2,3} = 5.3$ Hz, 1H, H_2), 4.23 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, $J_{6a,5} = 4.5$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.19-4.01 (m, 7H, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, H_{6b} , $\text{H}_{1'a}$ and $\text{H}_{1'b}$), 3.98 (ddd, $J_{5,4} = 9.8$ Hz, $J_{5,6a} = 4.5$ Hz, $J_{5,6b} = 3.0$ Hz, 1H, H_5), 2.89-2.75 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 2.47-2.31 (m, 1H, $\text{H}_{2'a}$), 2.20-2.06 (m, 1H, $\text{H}_{2'b}$), 2.13 (s, 3H, OCOCH_3), 2.09 (s, 3H, OCOCH_3), 2.06 (s, 3H, OCOCH_3), 2.03 (s, 3H, OCOCH_3), 1.91-1.73 (m, 2H, $\text{H}_{4'a}$ and $\text{H}_{4'b}$), 1.34 (dt, $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3,\text{P}} = 1.9$ Hz, $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3,\text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.1$ Hz, 6H, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 169.9 (CO), 169.6 (CO), 169.1 (CO), 108.1 (d, $J_{\text{C}_1,\text{P}} = 20.8$ Hz, C_1), 73.1 (C_3), 72.2 (C_2), 71.0 (C_5), 68.1 (C_4), 67.2 ($\text{C}_{1'}$), 63.1 (C_6), 62.8-61.8 (m, 2C, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 40.9 (d, $J_{\text{C}_3',\text{P}} = 2.2$ Hz, $\text{C}_{3'}$), 29.7 ($\text{C}_{2'}$), 33.8 (d, $J_{\text{C}_{4'},\text{P}} = 121.8$ Hz, $\text{C}_{4'}$), 20.8, 20.6 (4C, $4\text{CH}_3\text{CO}$), 16.4-15.9 (m, 2C, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 101.2 MHz) δ (ppm) : 96.9



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **218** (150 mg, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.375 mmol), dimethylphosphite (69 μL , 0.75 mmol, 2 equiv) and DLP (75 mg, 0.187 mmol, 0.5 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded **237** (36 mg, $M = 510.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.070 mmol, 19%) as a colorless oil.



Dimethyl [(1Z)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranos-1-yl)-but-1-en-1-yl] phosphonate **237**

R_f : 0.33 (cyclohexane/acetone : 5/5)

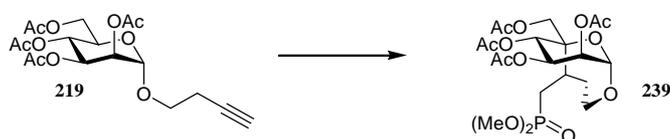
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_{13}\text{PNa}$: 533.1394, found : 533.1403

^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 6.57 (ddt, $J_{3',\text{P}} = 52.6$ Hz, $J_{3',4'} = 13.1$ Hz, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 5.68 (ddt, $J_{4',\text{P}} = 18.6$ Hz, $J_{4',3'} = 13.1$ Hz, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 5.43 (dd, $J_{3,2} = 10.2$ Hz, $J_{3,4} = 9.6$ Hz, 1H, H_3), 5.07 (d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, 1H, H_1), 5.04 (dd, $J_{4,5} = 10.1$ Hz, $J_{4,3} = 9.6$ Hz, 1H, H_4), 4.85 (dd, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, $J_{2,1} = 3.7$ Hz, 1H, H_2), 4.25 (dd, $J_{6a,6b} = 12.5$ Hz, $J_{6a,5} = 4.6$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.08 (dd, $J_{6b,6a} = 12.5$ Hz, $J_{6b,5} = 2.4$ Hz, 1H, H_{6b}), 3.99 (ddd, $J_{5,4} = 10.1$ Hz, $J_{5,6a} = 4.6$ Hz, $J_{5,6b} = 2.4$ Hz, 1H, H_5), 3.82 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.6$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 5.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'a}$), 3.74 (d, $J_{\text{CH}_3\text{O},\text{P}} = 11.2$ Hz, 3H, OCH_3), 3.73 (d, $J_{\text{CH}_3\text{O},\text{P}} = 11.2$ Hz, 3H, OCH_3), 3.53 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.6$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 5.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'b}$), 2.93-2.85

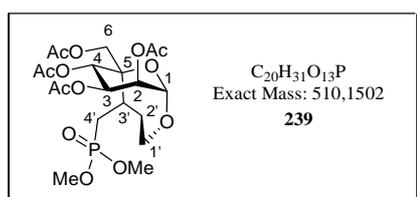
(m, 2H, $\mathbf{H}_{2'a}$ and $\mathbf{H}_{2'b}$), 2.08 (s, 3H, OCOCH_3), 2.04 (s, 3H, OCOCH_3), 2.02 (s, 3H, OCOCH_3), 1.99 (s, 3H, OCOCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.0 (2C, 2CO), 169.5 (CO), 150.4 (d, $J_{\text{C}_3',\text{P}} = 4.0$ Hz, C_3'), 117.4 (d, $J_{\text{C}_4',\text{P}} = 185.0$ Hz, C_4'), 95.5 (C_1), 70.7 (C_2), 70.0 (C_3), 68.4 (C_4), 67.3 (C_1'), 67.2 (C_5), 61.8 (C_6), 52.1-51.9 (m, 2C, 2OCH₃), 30.6 (d, $J_{\text{C}_2',\text{P}} = 7.9$ Hz, C_2'), 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 101.2MHz) δ (ppm) : 19.0



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **219** (150 mg, $M = 400.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.375 mmol), dimethylphosphite (69 μL , 0.75 mmol, 2 equiv) and DLP (75 mg, 0.187 mmol, 0.5 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded **239** (67 mg, $M = 510.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.131 mmol, 35%) as a colorless oil.



Bicyclic compound 239

R_f : 0.41 (cyclohexane/acetone : 5/5)

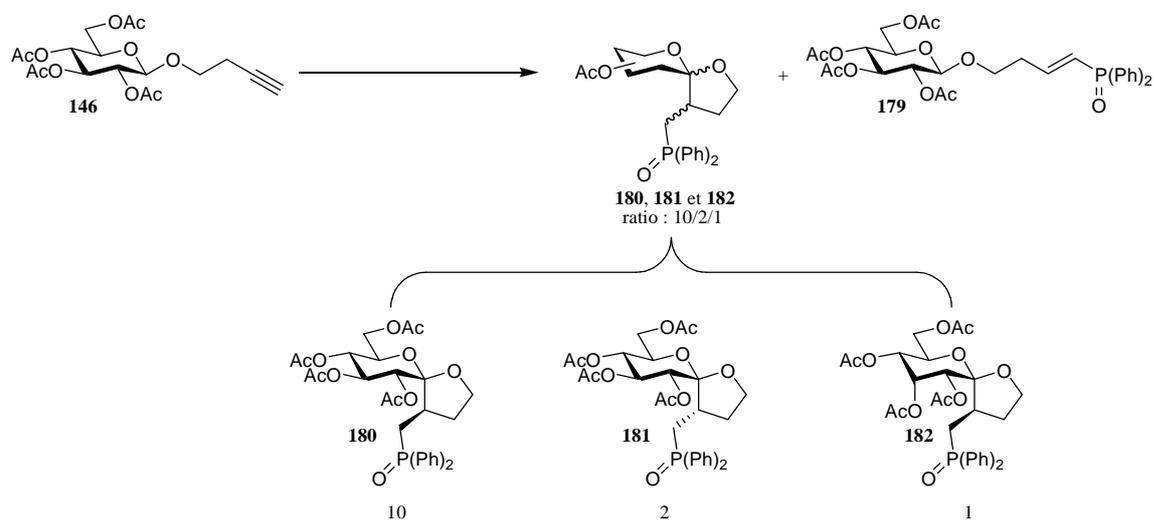
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₀H₃₁O₁₃PNa : 533.1394, found : 533.1394

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 5.65 (dd, $J_{3,4} = 10.3$ Hz, $J_{3,2} = 3.8$ Hz, 1H, \mathbf{H}_3), 5.50 (d, $J_{4,3} = 10.3$ Hz, 1H, \mathbf{H}_4), 5.31 (dd, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, $J_{2,1} = 1.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_2), 4.93 (d, $J_{1,2} = 1.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_1), 4.12 (d, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{6a}), 4.07 (d, $J_{6b,6a} = 12.4$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{6b}), 3.99-3.87 (m, 1H, $\mathbf{H}_{1'a}$), 3.81 (d, $J_{\text{CH}_3\text{O},\text{P}} = 18.5$ Hz, 3H, OCH₃), 3.78 (d, $J_{\text{CH}_3\text{O},\text{P}} = 18.5$ Hz, 3H, OCH₃), 3.77-3.67 (m, 1H, $\mathbf{H}_{1'b}$), 3.15-2.98 (m, 1H, \mathbf{H}_3'), 2.27-2.08 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2'a}$ and $\mathbf{H}_{2'b}$), 2.15 (s, 3H,

OCOCH₃), 2.13 (s, 3H, OCOCH₃), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00-1.86 (m, 1H, H_{4'a}), 1.71 (ddd, $J_{4'b,P} = 17.3$ Hz, $J_{4'b,4'a} = 15.0$ Hz, $J_{4'b,3'} = 12.4$ Hz, 1H, H_{4'b}).

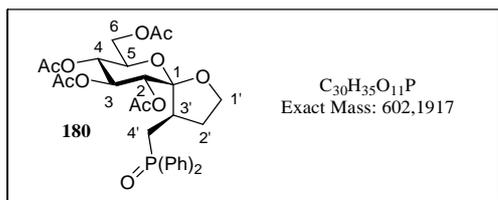
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.4 (CO), 169.9 (CO), 169.8 (CO), 169.3 (CO), 98.0 (C₁), 78.4 (d, $J_{C_5,P} = 18.5$ Hz, C₅), 69.4, 69.3 (C₂ and C₄), 67.0 (C₃), 64.2 (C₆), 62.9 (C_{1'}), 52.7-52.6 (m, 2C, 2OCH₃), 33.6 (d, $J_{C_3',P} = 3.3$ Hz, C_{3'}), 30.1 (C_{2'}), 27.0 (d, $J_{C_4',P} = 142.0$ Hz, C_{4'}), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 32.1



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **146** (150 mg, $M = 400.1$ g.mol⁻¹ 0.375 mmol), diphenylphosphine oxide (91 mg, 0.45 mmol, 1.2 equiv) and DLP (30 mg, 0.075 mmol, 0.2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded an inseparable mixture of **180**, **181** and **182** in the respective ratio of 10/2/1 (142 mg, $M = 602.2$ g.mol⁻¹, 0.236 mmol, 63%) as a white foam and **179** (68 mg, $M = 602.2$ g.mol⁻¹, 0.112 mmol, 65%) as a white foam.

Note: Under microwave irradiation, alkene Z **186** was also isolated.



Diphenyl [(4R,5R,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 180

R_f : 0.39 (cyclohexane/acetone : 5/5)

[α]¹⁴_D = -35 (c = 0.5, CHCl₃)

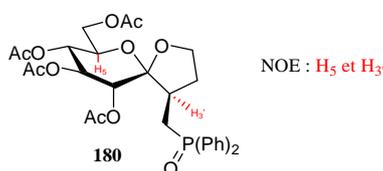
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1796

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 7.81-7.74 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.57-7.47 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.40 (dd, *J*_{4,5} = 10.0 Hz, *J*_{4,3} = 8.1 Hz, 1H, **H₄**), 5.16 (d, *J*_{2,3} = 5.0 Hz, 1H, **H₂**), 5.11 (dd, *J*_{3,4} = 8.1 Hz, *J*_{3,2} = 5.0 Hz, 1H, **H₃**), 4.14 (dd, *J*_{6a,6b} = 12.1 Hz, *J*_{6a,5} = 4.8 Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.10-4.05 (m, 2H, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 4.02 (dd, *J*_{6b,6a} = 12.1 Hz, *J*_{6b,5} = 3.0 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.74 (ddd, *J*_{5,4} = 10.0 Hz, *J*_{5,6a} = 4.8 Hz, *J*_{5,6b} = 3.0 Hz, 1H, **H₅**), 2.63-2.51 (m, 2H, **H_{3'}** and **H_{4'a}**), 2.37-2.29 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.16 (dt, *J*_{4'b,4'a} = 14.9 Hz, *J*_{4'b,P} = *J*_{4'b,3'} = 13.1 Hz, 1H, **H_{4'b}**), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃).

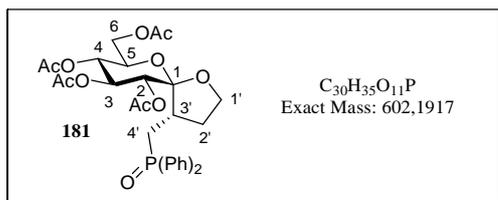
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.1 (CO), 169.4 (CO), 169.0 (CO), 132.0-131.8, 131.0-130.4, 129.0-128.7 (m, 12C, **C_{ar}**), 108.2 (d, *J*_{C1,P} = 16.2 Hz, **C₁**), 73.2 (**C₃**), 71.9 (**C₂**), 70.9 (**C₅**), 68.0 (**C₄**), 67.4 (**C_{1'}**), 62.9 (**C₆**), 39.6 (**C_{3'}**), 29.3 (**C_{2'}**), 28.7 (d, *J*_{C4',P} = 71.4 Hz, **C_{4'}**), 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.2

NOESY :



RECRYSTALLIZATION : cyclohexane/EtOAc



Diphenyl [(4S,5R,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 181

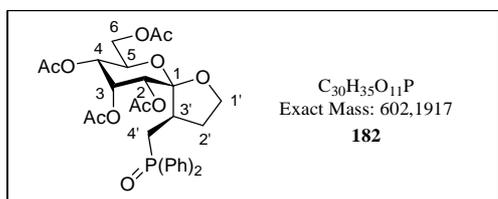
R_f : 0.39 (cyclohexane/acetone : 5/5)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1803

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) : 7.82-7.71 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.57-7.46 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.53 (t, $J_{4,5} = J_{4,3} = 9.4$ Hz, 1H, **H₄**), 5.10 (dd, $J_{3,4} = 9.4$ Hz, $J_{3,2} = 4.1$ Hz, 1H, **H₃**), 5.03 (d, $J_{2,3} = 4.1$ Hz, 1H, **H₂**), 4.24 (dd, $J_{6a,6b} = 11.7$ Hz, $J_{6a,5} = 5.6$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.14 (dd, $J_{6b,6a} = 11.7$ Hz, $J_{6b,5} = 4.1$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 4.05-3.96 (m, 2H, **H₅** and **H_{1'a}**), 3.79 (q, $J_{1'b,1'a} = J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 9.4$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.77 (m, 1H, **H_{4'a}**), 2.53-2.47 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.41 (ddd, $J_{4'b,4'a} = 15.0$ Hz, $J_{4'b,P} = 11.7$ Hz, $J_{4'b,3'} = 8.7$ Hz, 1H, **H_{4'b}**), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 1.98-1.90 (m, 1H, **H_{2'a}**), 1.73-1.66 (m, 1H, **H_{2'b}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.0 (CO), 169.6 (CO), 169.2 (CO), 132.1-131.8, 131.0-130.4, 129.0-128.5 (m, 12C, **C_{ar}**), 107.3 (d, $J_{C1,P} = 16.1$ Hz, **C1**), 76.8 (**C₂**), 73.7 (**C₃**), 72.4 (**C₅**), 67.8 (**C₄**), 67.7 (**C_{1'}**), 64.4 (**C₆**), 40.2 (**C_{3'}**), 31.1 (**C_{2'}**), 27.7 (d, $J_{C4',P} = 77.3$ Hz, **C_{4'}**), 20.8, 20.7 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.2



Diphenyl [(4R,5R,7R,8R,9R,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 182

R_f : 0.39 (cyclohexane/acetone : 5/5)

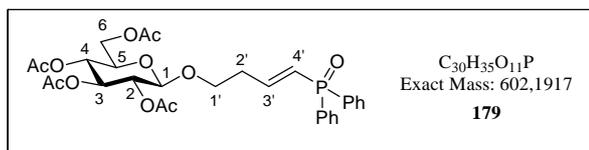
[α]_D¹⁴ = -56 (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1797

^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.77-7.61 (m, 4H, \mathbf{H}_{ar}), 7.56-7.41 (m, 6H, \mathbf{H}_{ar}), 5.49 (dd, $J_{3,4} = 3.8$ Hz, $J_{3,2} = 2.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_3), 5.34 (d, $J_{2,3} = 2.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_2), 5.20 (dd, $J_{4,3} = 3.8$ Hz, $J_{4,5} = 2.3$ Hz, 1H, \mathbf{H}_4), 4.37 (dd, $J_{6a,6b} = 11.1$ Hz, $J_{6a,5} = 7.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{6a}), 4.19 (dd, $J_{6b,6a} = 11.1$ Hz, $J_{6b,5} = 5.2$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{6b}), 4.15 (ddd, $J_{5,6a} = 7.9$ Hz, $J_{5,6b} = 5.2$ Hz, $J_{5,4} = 2.3$ Hz, 1H, \mathbf{H}_5), 4.06-3.98 (m, 2H, $\mathbf{H}_{1'a}$ and $\mathbf{H}_{1'b}$), 2.75-2.64 (m, 1H, $\mathbf{H}_{3'}$), 2.37-2.26 (m, 3H, $\mathbf{H}_{2'a}$, $\mathbf{H}_{2'b}$ and $\mathbf{H}_{4'a}$), 2.18-2.08 (m, 1H, $\mathbf{H}_{4'b}$), 2.06 (s, 3H, OCOCH_3), 2.05 (s, 3H, OCOCH_3), 2.02 (s, 3H, OCOCH_3), 2.00 (s, 3H, OCOCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.4 (CO), 170.1 (CO), 169.7 (CO), 169.4 (CO), 132.1-131.7, 130.8-130.3, 129.0-128.5 (m, 12C, \mathbf{C}_{ar}), 109.1 (d, $J_{C_1,P} = 17.1$ Hz, \mathbf{C}_1), 74.3 (\mathbf{C}_5), 67.7 (\mathbf{C}_2), 67.6 ($\mathbf{C}_{1'}$), 66.3 (\mathbf{C}_4), 65.3 (\mathbf{C}_3), 63.6 (\mathbf{C}_6), 40.5 ($\mathbf{C}_{3'}$), 27.9 ($\mathbf{C}_{2'}$), 27.3 (d, $J_{C_4',P} = 72.6$ Hz, $\mathbf{C}_{4'}$), 20.9, 20.8, 20.7, 20.5 (4C, 4 CH_3CO).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 29.9



Diphenyl [(1E)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-but-1-en-1-yl] phosphine oxide 179

R_f : 0.28 (cyclohexane/acetone : 5/5)

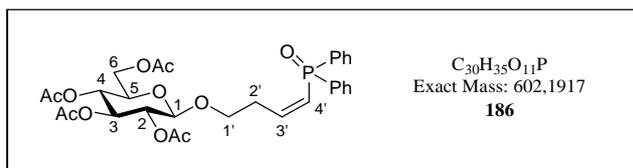
$[\alpha]_{\text{D}}^{14} = -16$ (c = 0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI $^+$) : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_{11}\text{PNa}$: 625.1809, found : 625.1821

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm) : 7.74-7.63 (m, 4H, \mathbf{H}_{ar}), 7.57-7.42 (m, 6H, \mathbf{H}_{ar}), 6.70 (ddt, $J_{3',P} = 19.6$ Hz, $J_{3',4'} = 17.1$ Hz, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 6.3$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{3'}$), 6.34 (ddt, $J_{4',P} = 24.3$ Hz, $J_{4',3'} = 17.1$ Hz, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.6$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{4'}$), 5.19 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, \mathbf{H}_3), 5.06 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, \mathbf{H}_4), 4.97 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_2), 4.51 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_1), 4.24 (dd, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, $J_{6a,5} = 4.7$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{6a}), 4.11 (dd, $J_{6b,6a} = 12.3$ Hz, $J_{6b,5} = 2.2$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{6b}), 4.01 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.3$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{1'a}$), 3.72-3.60 (m, 2H, \mathbf{H}_5 and $\mathbf{H}_{1'b}$), 2.65-2.53 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2'a}$ and $\mathbf{H}_{2'b}$), 2.05 (s, 3H, OCOCH_3), 2.02 (s, 3H, OCOCH_3), 2.00 (s, 3H, OCOCH_3), 1.94 (s, 3H, OCOCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.7 (CO), 170.2 (CO), 169.4 (CO), 169.3 (CO), 148.0 ($\text{C}_{3'}$), 132.0-131.7, 131.5-131.2, 128.9-128.5 (m, 12C, C_{ar}), 124.2 (d, $J_{\text{C}_{4'},\text{P}} = 101.7$ Hz, $\text{C}_{4'}$), 100.6 (C_1), 72.8 (C_3), 71.8 (C_5), 71.1 (C_2), 68.3 (C_4), 67.6 ($\text{C}_{1'}$), 61.9 (C_6), 34.4 (d, $J_{\text{C}_{2'},\text{P}} = 17.2$ Hz, $\text{C}_{2'}$), 20.7, 20.6 (4C, 4 CH_3CO).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 101.2 MHz) δ (ppm) : 23.1



Diphenyl [(1Z)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranos-1-yl)-Z-but-1-en-1-yl] phosphine oxide 186

R_f : 0.28 (cyclohexane/acetone : 5/5)

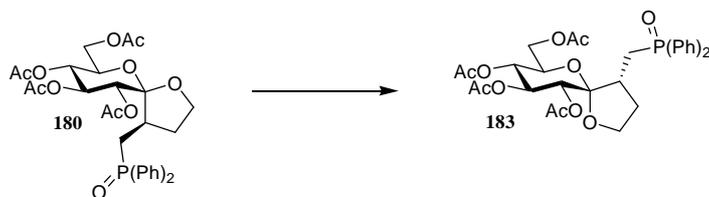
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_{11}\text{PNa}$: 625.1809, found : 625.1829

^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.76-7.69 (m, 4H, H_{ar}), 7.56-7.44 (m, 6H, H_{ar}), 6.77 (ddt, $J_{3',\text{P}} = 40.1$ Hz, $J_{3',4'} = 12.9$ Hz, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 6.18 (ddt, $J_{4',\text{P}} = 25.8$ Hz, $J_{4',3'} = 12.9$ Hz, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 5.20 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, H_3), 5.07 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H_4), 4.97 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, H_2), 4.53 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, H_1), 4.25 (dd, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, $J_{6a,5} = 4.7$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.11 (dd, $J_{6b,6a} = 12.2$ Hz, $J_{6b,5} = 2.5$ Hz, 1H, H_{6b}), 3.92 (ddd, $J_{1'a,1'b} = 12.2$ Hz, $J_{1'a,2'a} = 7.0$ Hz, $J_{1'a,2'b} = 5.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'a}$), 3.72-3.62 (m, 2H, H_5 and $\text{H}_{1'b}$), 3.02-2.82 (m, 2H, $\text{H}_{2'a}$ and $\text{H}_{2'b}$), 2.07 (s, 3H, OCOCH_3), 2.03 (s, 3H, OCOCH_3), 2.00 (s, 3H, OCOCH_3), 1.97 (s, 3H, OCOCH_3).

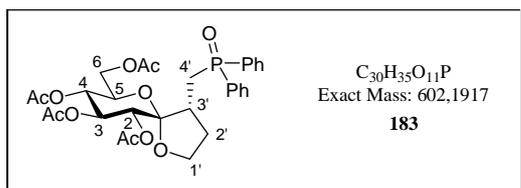
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 170.7 (CO), 170.2 (CO), 169.5 (CO), 169.3 (CO), 150.8 ($\text{C}_{3'}$), 131.9-131.6, 131.1-130.8, 128.9-128.5 (m, 12C, C_{ar}), 122.8 (d, $J_{\text{C}_{4'},\text{P}} = 99.9$ Hz, $\text{C}_{4'}$), 100.4 (C_1), 72.9 (C_3), 71.8 (C_5), 71.3 (C_2), 68.7 ($\text{C}_{1'}$), 68.4 (C_4), 61.9 (C_6), 30.5 (d, $J_{\text{C}_{2'},\text{P}} = 7.6$ Hz, $\text{C}_{2'}$), 20.7, 20.6 (4C, 4 CH_3CO).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 22.4

Experimental section



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **180** (15 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.025 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **183** (14 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.023 mmol, 94%) as a white solid.



Diphenyl [(4R,5S,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide **183**

R_f : 0.39 (cyclohexane/acetone : 5/5)

[α]¹⁵_D = +6 (c = 0.5, CHCl₃)

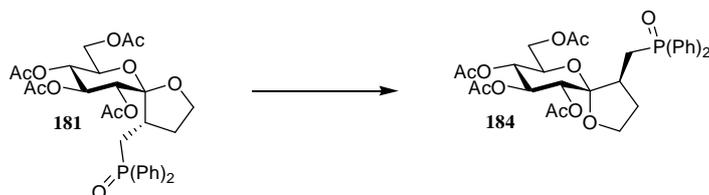
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1793

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.84-7.72 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.58-7.43 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.43 (dd, $J_{3,2} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.11 (d, $J_{2,3} = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 5.04 (dd, $J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 4.21 (dd, $J_{6a,6b} = 11.9 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.07 (dd, $J_{6b,6a} = 11.9 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 4.03 (ddd, $J_{5,4} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 5.1 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.97-3.81 (m, 2H, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 2.53 (ddd, $J_{4'a,4'b} = 15.0 \text{ Hz}$, $J_{4'a,P} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{4'a,3'} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'a}**), 2.37 (dt, $J_{4'b,4'a} = 15.0 \text{ Hz}$, $J_{4'b,P} = J_{4'b,3'} = 12.2 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'b}**), 2.29-2.18 (m, 1H, **H_{2'a}**), 2.11-2.04 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.97 (s, 3H, OCOCH₃), 1.96-1.87 (m, 1H, **H_{2'b}**), 1.91 (s, 3H, OCOCH₃).

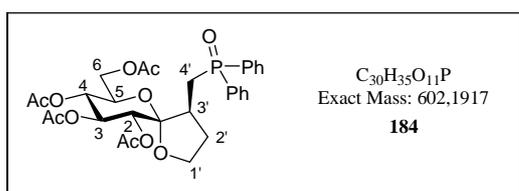
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.1 (CO), 169.9 (CO), 169.4 (CO), 131.9-131.7, 131.1-130.5, 128.8-128.6 (m, 12C, **C_{ar}**), 105.2 (d, $J_{C_1,P} = 15.2 \text{ Hz}$, **C₁**), 72.1 (**C₃**), 69.0 (**C₄**), 68.0 (**C₂**), 67.9 (**C_{1'}**), 67.8 (**C₅**), 62.2 (**C₆**), 37.8 (d, $J_{C_3',P} = 3.3 \text{ Hz}$, **C_{3'}**), 28.7 (**C_{2'}**), 27.8 (d, $J_{C_4',P} = 72.0 \text{ Hz}$, **C_{4'}**), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 31.0

Experimental section



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **181** (13 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.022 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **184** (12 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.020 mmol, 92%) as a white solid.



Diphenyl [(4*S*,5*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide **184**

R_f : 0.39 (cyclohexane/acetone : 5/5)

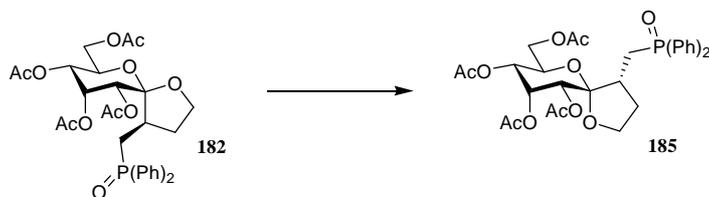
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_{11}\text{PNa}$: 625.1809, found : 625.1793

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.83-7.67 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.58-7.42 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.40 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.21 (d, $J_{2,3} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 5.06 (dd, $J_{4,5} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 4.18 (dd, $J_{6a,6b} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.08 (ddd, $J_{5,4} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 5.2 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 4.07-4.00 (m, 1H, **H_{1'a}**), 3.99 (dd, $J_{6b,6a} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.95-3.86 (m, 1H, **H_{1'b}**), 2.82-2.72 (m, 1H, **H_{4'a}**), 2.70-2.51 (m, 2H, **H_{4'b}** and **H_{3'}**), 2.27-2.12 (m, 1H, **H_{2'a}**), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.98 (s, 3H, OCOCH₃), 1.76-1.59 (m, 1H, **H_{2'b}**).

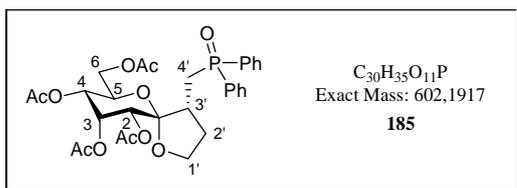
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.1 (CO), 170.0 (CO), 169.6 (CO), 132.0-131.6, 131.0-130.3, 129.0-128.5 (m, 12C, **C_{ar}**), 104.9 (d, $J_{C_1,P} = 14.5 \text{ Hz}$, **C₁**), 72.9 (**C₃**), 70.7 (**C₂**), 69.2 (**C₅**), 68.3 (**C₄**), 67.7 (**C_{1'}**), 62.3 (**C₆**), 38.3 (d, $J_{C_3',P} = 3.3 \text{ Hz}$, **C_{3'}**), 28.9 (d, $J_{C_4',P} = 73.3 \text{ Hz}$, **C_{4'}**), 28.5 (**C_{2'}**), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 31.5

Experimental section



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **182** (20 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.033 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **185** (19 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.032 mmol, 97%) as a white solid.



Diphenyl [(4R,5S,7R,8R,9R,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide **185**

R_f : 0.39 (cyclohexane/acetone : 5/5)

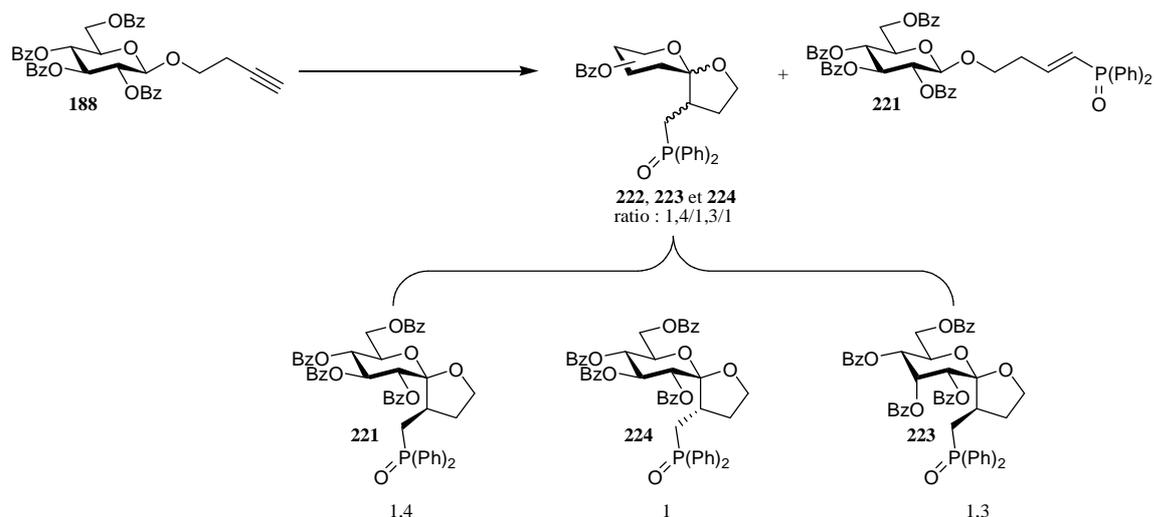
[α]¹⁵_D = +4 (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1805

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.84-7.71 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.58-7.44 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.63 (dd, $J_{3,2} = 3.8 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.05 (d, $J_{2,3} = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.92 (dd, $J_{4,5} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 4.33 (ddd, $J_{5,4} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 4.9 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 4.22 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.15 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 4.00-3.86 (m, 2H, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 2.50-2.32 (m, 2H, **H_{4'a}** and **H_{4'b}**), 2.30-2.17 (m, 1H, **H_{2'a}**), 2.15 (s, 3H, OCOCH₃), 2.16-2.02 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.98-1.80 (m, 1H, **H_{2'b}**), 1.91 (s, 3H, OCOCH₃).

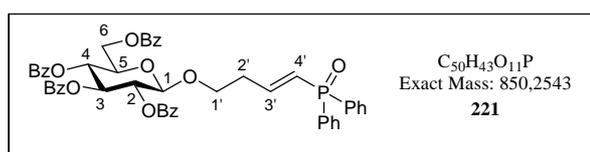
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.7 (CO), 170.6 (CO), 169.8 (CO), 169.2 (CO), 132.0-131.7, 131.0-130.5, 128.9-128.6 (m, 12C, **C_{ar}**), 104.8 (d, $J_{C_1,P} = 14.3 \text{ Hz}$, **C₁**), 67.7 (**C_{1'}**), 67.5 (**C₃**), 66.2 (**C₄**), 65.0 (**C₅**), 64.6 (**C₂**), 62.4 (**C₆**), 38.3 (d, $J_{C_3',P} = 2.7 \text{ Hz}$, **C_{3'}**), 28.6 (d, $J_{C_4',P} = 71.9 \text{ Hz}$, **C_{4'}**), 28.4 (**C_{2'}**), 20.9, 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 31.1



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **188** (240 mg, $M = 648.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.370 mmol), diphenylphosphine oxide (90 mg, 0.444 mmol, 1.2 equiv) and DLP (29 mg, 0.074 mmol, 0.2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded an inseparable mixture of **221**, **223** and **224** in the respective ratio of 1,4/1,3/1 (242 mg, $M = 850.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.285 mmol, 77%) as a white foam and **221** (54 mg, $M = 850.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.064 mmol, 17%) as a white foam.

Note: Each spiroketal was separated on silica gel after deprotection and was characterized after acetylation.



Diphenyl [(1E)-4-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-but-1-en-1-yl] phosphine oxide **221**

R_f : 0.08 (cyclohexane/acetone : 7/3)

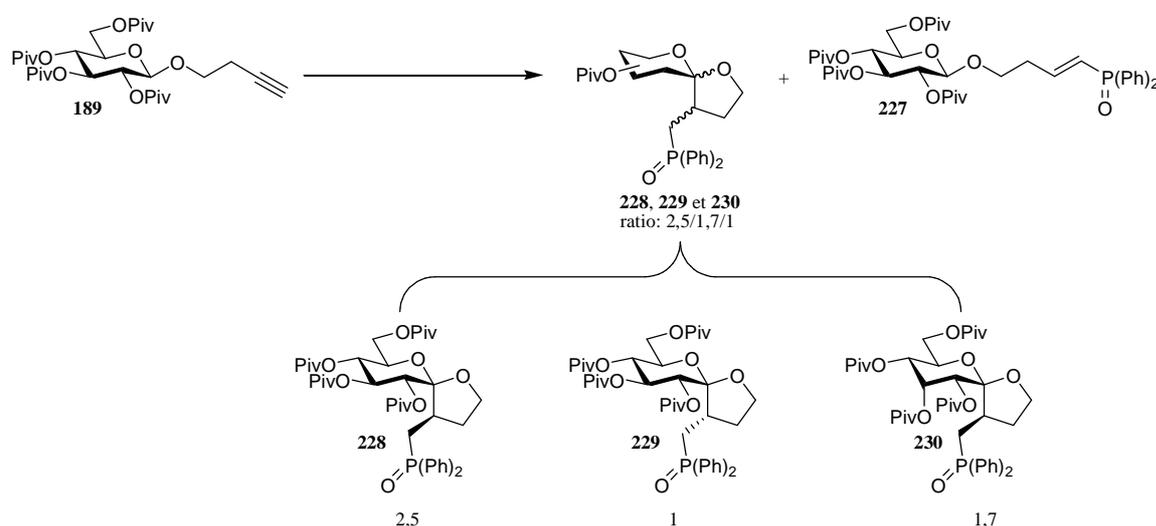
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{43}\text{O}_{11}\text{PNa}$: 873.2435, found : 873.2426

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 8.04-7.24 (m, 30H, **H_{ar}**), 6.62 (ddt, $J_{3',P} = 19.6 \text{ Hz}$, $J_{3',4'} = 17.0 \text{ Hz}$, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'}**), 6.28 (ddt, $J_{4',P} = 23.8 \text{ Hz}$, $J_{4',3'} = 17.0 \text{ Hz}$, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 5.91 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.67 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.53 (dd, $J_{2,3} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.89 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.64 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.48 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 4.17 (ddd, $J_{5,4} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 5.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 4.03 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8$

Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.8$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{1'a}$), 3.75 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.8$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{1'b}$), 2.61-2.52 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2'a}$ and $\mathbf{H}_{2'b}$).

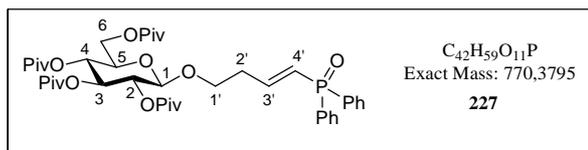
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 166.0 (CO), 165.7 (CO), 165.1 (CO), 164.9 (CO), 147.7 ($\text{C}_{3'}$), 133.5-133.0, 131.9-131.0, 130.0-128.0 (m, 36C, C_{ar}), 124.2 (d, $J_{\text{C}_4',\text{P}} = 102.0$ Hz, C_4'), 101.2 (C_1), 72.8 (C_3), 72.2 (C_5), 71.8 (C_2), 69.6 (C_4), 67.8 (C_1'), 63.1 (C_6), 34.6 (d, $J_{\text{C}_2',\text{P}} = 16.5$ Hz, C_2').

^{31}P NMR (CDCl_3 , 101.2 MHz) δ (ppm) : 23.5



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **189** (213 mg, $M = 568.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.375 mmol), diphenylphosphine oxide (91 mg, 0.45 mmol, 1.2 equiv) and DLP (30 mg, 0.075 mmol, 0.2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded an inseparable mixture of **228**, **229** and **230** in the respective ratio of 2,5/1,7/1 (112 mg, $M = 770.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.146 mmol, 39%) as a white foam and **227** (55 mg, $M = 770.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.071 mmol, 19%) as a white foam.

Note: Each spiroketal was separated on silica gel after deprotection and was characterized after acetylation.



Diphenyl [(1E)-4-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-but-1-en-1-yl] phosphine oxide 227

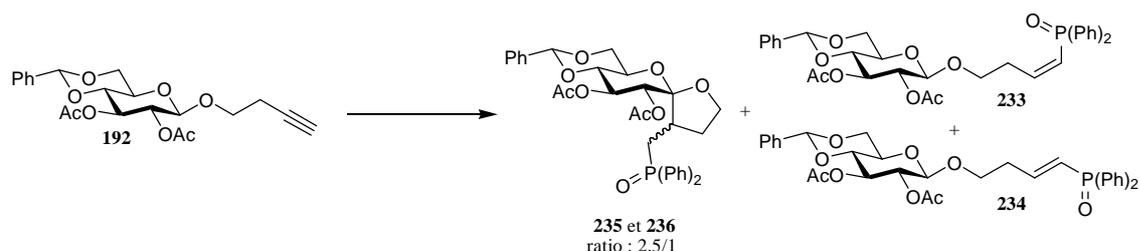
R_f : 0.14 (cyclohexane/acetone : 7/3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₄₂H₅₉O₁₁PNa : 793.3687, found : 793.3692

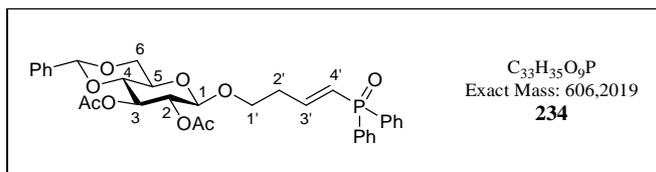
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.73-7.64 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.56-7.42 (m, 6H, **H_{ar}**), 6.66 (ddt, $J_{3',P} = 19.3$ Hz, $J_{3',4'} = 17.0$ Hz, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 6.5$ Hz, 1H, **H_{3'}**), 6.34 (ddt, $J_{4',P} = 24.0$ Hz, $J_{4',3'} = 17.0$ Hz, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.4$ Hz, 1H, **H_{4'}**), 5.30 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.08 (dd, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, 1H, **H₄**), 5.00 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, **H₂**), 4.52 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, **H₁**), 4.20 (dd, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, $J_{6a,5} = 1.8$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.02 (dd, $J_{6b,6a} = 12.3$ Hz, $J_{6b,5} = 5.9$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.94 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.3$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.8$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.71 (ddd, $J_{5,4} = 10.0$ Hz, $J_{5,6b} = 5.9$ Hz, $J_{5,6a} = 1.8$ Hz, 1H, **H₅**), 3.64 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.3$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.8$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.62-2.52 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 1.17 (s, 9H, OCOC(CH₃)₃), 1.15 (s, 9H, OCOC(CH₃)₃), 1.12 (s, 9H, OCOC(CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, OCOC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 177.9 (CO), 177.1 (CO), 176.4 (2C, 2CO), 147.6 (C_{3'}), 133.5-131.6, 131.4-131.0, 128.9-128.3 (m, 12C, **C_{ar}**), 124.3 (d, $J_{C4',P} = 102.4$ Hz, C_{4'}), 101.1 (C₁), 72.4 (C₅), 72.1 (C₃), 71.0 (C₂), 68.0 (C₄), 67.5 (C_{1'}), 62.0 (C₆), 38.8, 38.7, 38.6 (4C, 4C(CH₃)₃), 34.7 (d, $J_{C2',P} = 17.2$ Hz, C_{2'}), 27.1, 27.0, 26.9 (12C, 4C(CH₃)₃).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 23.0



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **192** (151 mg, $M = 404.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.375 mmol), diphenylphosphine oxide (91 mg, 0.45 mmol, 1.2 equiv) and DLP (30 mg, 0.075 mmol, 0.2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded an inseparable mixture of **235** and **236** in the respective ratio 2,5/1 (45 mg, $M = 606.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.075 mmol, 20%) as a white foam, **233** (61 mg, $M = 606.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.101 mmol, 27%) as a white solid and **234** (102 mg, $M = 606.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.169 mmol, 45%) as a white solid.



Diphenyl [(1E)-4-(2,3-di-O-acetyl-4,6-O-benzylidene- β -D-glucopyranos-1-yl)-but-1-en-1-yl] phosphine oxide **234**

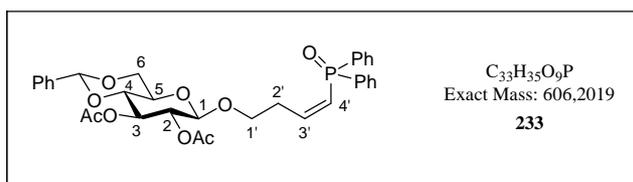
R_f : 0.16 (cyclohexane/acetone : 6/4)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_9\text{PNa}$: 629.1911, found : 629.1912

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.76-7.33 (m, 15H, **H_{ar}**), 6.72 (ddt, $J_{3',P} = 19.6 \text{ Hz}$, $J_{3',4'} = 16.9 \text{ Hz}$, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'}**), 6.35 (ddt, $J_{4',P} = 24.1 \text{ Hz}$, $J_{4',3'} = 16.9 \text{ Hz}$, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**), 5.50 (s, 1H, **CHPh**), 5.31 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 4.99 (dd, $J_{2,3} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.60 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.35 (dd, $J_{6a,6b} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.01 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.77 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.73-3.64 (m, 2H, **H₄** and **H_{1'b}**), 3.52 (ddd, $J_{5,6b} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{5,4} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 2.64-2.56 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.05 (s, 3H, **OCOCH₃**), 1.99 (s, 3H, **OCOCH₃**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.1 (CO), 168.8 (CO), 150.3 (**C_{3'}**), 132.5-130.7, 129.5-127.8, 126.7-125.8 (m, 18C, **C_{ar}**), 123.0 (d, $J_{C4',P} = 97.8 \text{ Hz}$, **C_{4'}**), 101.5 (**CHPh**), 101.2 (**C₁**), 78.4 (**C₄**), 72.2 (**C₃**), 71.9 (**C₂**), 68.6 (**C₆**), 67.8 (**C_{1'}**), 66.5 (**C₅**), 34.1 (d, $J_{C2',P} = 17.1 \text{ Hz}$, **C_{2'}**), 20.7, 20.6 (2C, 2**CH₃CO**).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 23.2



Diphenyl [(1Z)-4-(2,3-di-O-acetyl-4,6-O-benzylidene- β -D-glucopyranos-1-yl)-but-1-en-1-yl] phosphine oxide 233

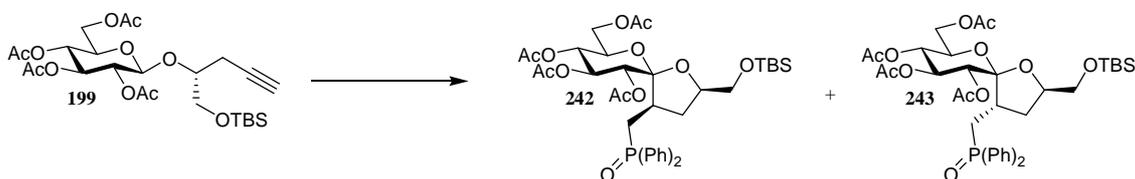
R_f : 0.55 (cyclohexane/acetone : 4/6)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $C_{33}H_{35}O_9PNa$: 629.1911, found : 629.1904

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.78-7.32 (m, 15H, **H_{ar}**), 6.76 (ddt, $J_{3',P} = 40.0$ Hz, $J_{3',4'} = 13.1$ Hz, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 7.0$ Hz, 1H, **H_{3'}**), 6.20 (ddt, $J_{4',P} = 25.9$ Hz, $J_{4',3'} = 13.1$ Hz, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 1.3$ Hz, 1H, **H_{4'}**), 5.49 (s, 1H, **CHPh**), 5.30 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H₃**), 4.98 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, **H₂**), 4.57 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, **H₁**), 4.34 (dd, $J_{6a,6b} = 10.4$ Hz, $J_{6a,5} = 5.0$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.92 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.3$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.77 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.4$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.68 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H₄**), 3.67-3.60 (m, 1H, **H_{1'b}**), 3.50 (ddd, $J_{5,6b} = 10.4$ Hz, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, 1H, **H₅**), 2.97-2.89 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.05 (s, 3H, **OCOCH₃**), 2.01 (s, 3H, **OCOCH₃**).

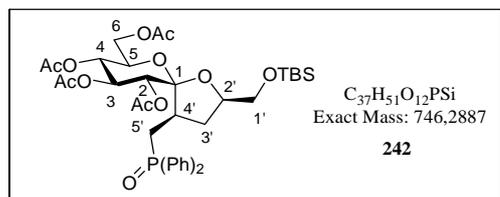
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 169.6 (CO), 169.5 (CO), 150.0 (**C_{3'}**), 132.1-130.8, 129.2-128.1, 126.3-125.9 (m, 18C, **C_{ar}**), 122.5 (d, $J_{C4',P} = 91.1$ Hz, **C_{4'}**), 101.5 (**CHPh**), 101.2 (**C₁**), 78.4 (**C₄**), 72.4 (**C₃**), 71.9 (**C₂**), 68.9 (**C₆**), 68.6 (**C_{1'}**), 66.4 (**C₅**), 30.7 (d, $J_{C2',P} = 8.6$ Hz, **C_{2'}**), 20.8, 20.7 (2C, 2**CH₃CO**).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 21.7



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **199** (67 mg, $M = 544.2$ g.mol⁻¹ 0.123 mmol), diphenylphosphine oxide (30 mg, 0.147 mmol, 1.2 equiv) and DLP (10 mg, 0.025 mmol, 0.2 equiv). Flash chromatography on silica gel (dichloromethane/EtOAc: gradient from 5/5 to 3/7) afforded a separable mixture of

242 and **243** in the respective ratio of 3,4/1 (81 mg, $M = 746.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.108 mmol, 88%) both as white foams.



Diphenyl [(2R,4R,5R,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide **242**

R_f: 0.44 (dichloromethane/EtOAc : 3/7)

[α]¹⁵_D = -22 (*c* = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₇H₅₁O₁₂PSiNa : 769.2780, found : 769.2788

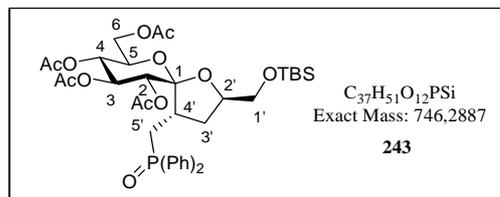
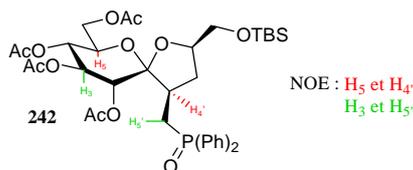
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.84-7.74 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.57-7.44 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.36 (dd, $J_{4,5} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 5.19 (dd, $J_{3,4} = 7.8 \text{ Hz}$, $J_{3,2} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.16 (d, $J_{2,3} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.30-4.22 (m, 1H, **H_{2'}**), 4.16 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 3.99 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.73 (ddd, $J_{5,4} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 4.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.67 (dd, $J_{1'a,1'b} = 11.1 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'} = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.60 (dd, $J_{1'b,1'a} = 11.1 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'} = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.71-2.59 (m, 2H, **H_{4'}** and **H_{5'a}**), 2.48 (dt, $J_{5'b,5'a} = 14.6 \text{ Hz}$, $J_{5'b,P} = J_{5'b,4'} = 12.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{5'b}**), 2.34 (dt, $J_{3'a,3'b} = 12.9 \text{ Hz}$, $J_{3'a,2'} = J_{3'a,4'} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3'a}**), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.92-1.83 (m, 1H, **H_{3'b}**), 0.84 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.00 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.2 (CO), 169.4 (CO), 168.9 (CO), 134.1-132.4, 131.9-131.6, 131.0-130.5, 129.0-128.6 (m, 12C, **C_{ar}**), 108.3 (d, $J_{C1,P} = 16.5 \text{ Hz}$, **C₁**), 79.5 (**C_{2'}**), 72.9 (**C₃**), 72.2 (**C₂**), 70.5 (**C₅**), 68.4 (**C₄**), 64.9 (**C_{1'}**), 62.6 (**C₆**), 40.2 (d, $J_{C4',P} = 4.0 \text{ Hz}$, **C_{4'}**), 33.1 (**C_{3'}**), 30.7 (d, $J_{C5',P} = 70.7 \text{ Hz}$, **C_{5'}**), 25.9 (3C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 20.8, 20.7 (4C, 4CH₃CO), 18.4 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.4 (2C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 29.6

NOESY :

Experimental section



Diphenyl [(2R,4S,5R,7R,8R,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 243

R_f : 0.53 (dichloromethane/EtOAc : 3/7)

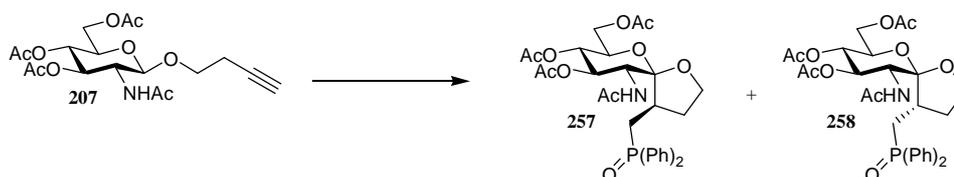
[α]_D¹⁵ = -12 (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₇H₅₁O₁₂PSiNa : 769.2780, found : 769.2790

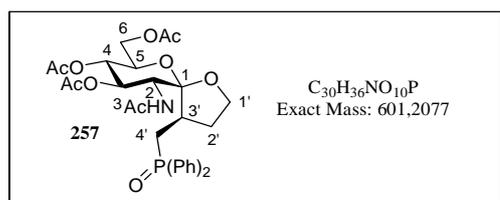
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.84-7.70 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.56-7.44 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.55 (t, *J*_{4,5} = *J*_{4,3} = 9.3 Hz, 1H, **H₄**), 5.08 (dd, *J*_{3,4} = 9.3 Hz, *J*_{3,2} = 3.9 Hz, 1H, **H₃**), 5.03 (d, *J*_{2,3} = 3.9 Hz, 1H, **H₂**), 4.23 (dd, *J*_{6a,6b} = 12.0 Hz, *J*_{6a,5} = 5.7 Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.22-4.17 (m, 1H, **H_{2'}**), 4.13 (dd, *J*_{6b,6a} = 12.0 Hz, *J*_{6b,5} = 4.0 Hz, 1H, **H_{6b}**), 4.02 (ddd, *J*_{5,4} = 9.3 Hz, *J*_{5,6a} = 5.7 Hz, *J*_{5,6b} = 4.0 Hz, 1H, **H₅**), 3.50 (dd, *J*_{1'a,1'b} = 10.7 Hz, *J*_{1'a,2'} = 4.3 Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.46 (dd, *J*_{1'b,1'a} = 10.7 Hz, *J*_{1'b,2'} = 4.0 Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.75 (ddd, *J*_{5'a,5'b} = 14.9 Hz, *J*_{5'a,P} = 12.7 Hz, *J*_{5'a,4'} = 1.8 Hz, 1H, **H_{5'a}**), 2.65-2.50 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.38 (ddd, *J*_{5'b,5'a} = 14.9 Hz, *J*_{5'b,P} = 11.3 Hz, *J*_{5'b,4'} = 9.3 Hz, 1H, **H_{5'b}**), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 1.92-1.84 (m, 1H, **H_{3'a}**), 1.83-1.72 (m, 1H, **H_{3'b}**), 0.83 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.00 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.1 (CO), 169.6 (CO), 169.0 (CO), 131.8-131.6, 131.0-130.4, 128.9-128.5 (m, 12C, **C_{ar}**), 106.9 (d, *J*_{C1,P} = 13.2 Hz, **C₁**), 79.8 (**C_{2'}**), 77.2 (**C₂**), 73.8 (**C₃**), 72.4 (**C₅**), 67.8 (**C₄**), 65.2 (**C_{1'}**), 64.5 (**C₆**), 39.7 (d, *J*_{C4',P} = 3.3 Hz, **C_{4'}**), 33.2 (**C_{3'}**), 31.0 (d, *J*_{C5',P} = 72.6 Hz, **C_{5'}**), 25.9 (3C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 20.7, 20.6 (4C, 4CH₃CO), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.5 (2C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 29.7



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **207** (148 mg, $M = 399.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.370 mmol), diphenylphosphine oxide (90 mg, 0.445 mmol, 1.2 equiv) and DLP (29 mg, 0.074 mmol, 0.2 equiv) and performed with a mixture of cyclohexane (10 mL) and EtOAc (6 mL). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone: gradient from 8/2 to 3/7) afforded a separable mixture of **257** and **258** in the respective ratio of 2,8/1 (160 mg, $M = 601.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.267 mmol, 72%) both as white solids.



Diphenyl [(4R,5R,7R,8R,9S,10R)-10-acetamido-8,9-diacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl]methylphosphine oxide **257**

R_f : 0.25 (cyclohexane/acetone : 5/5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -5$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

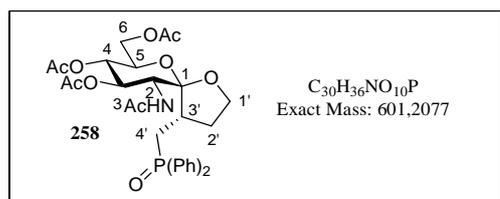
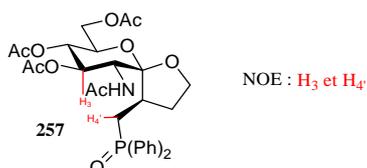
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_{10}\text{PNa}$: 624.1969, found : 624.1952

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 8.63 (d, $J_{\text{NH},2} = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, NHCOCH_3), 7.82-7.69 (m, 4H, \mathbf{H}_{ar}), 7.62-7.43 (m, 6H, \mathbf{H}_{ar}), 5.31 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, \mathbf{H}_4), 5.18 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, \mathbf{H}_3), 4.38 (dd, $J_{2,\text{NH}} = 8.3 \text{ Hz}$, $J_{2,3} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, \mathbf{H}_2), 4.23 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, \mathbf{H}_{6a}), 4.17 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, \mathbf{H}_{6b}), 3.99 (ddd, $J_{5,4} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, \mathbf{H}_5), 3.88 (dt, $J_{1'a,2'a} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'b} = J_{1'a,1'b} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, $\mathbf{H}_{1'a}$), 3.76 (q, $J_{1'b,1'a} = J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, $\mathbf{H}_{1'b}$), 2.94 (dt, $J_{4'a,4'b} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{4'a,3'} = J_{4'a,P} = 15.0 \text{ Hz}$, 1H, $\mathbf{H}_{4'a}$), 2.72-2.55 (m, 1H, \mathbf{H}_3), 2.29 (ddd, $J_{4'b,P} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{4'b,4'a} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{4'b,3'} = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, $\mathbf{H}_{4'b}$), 2.09-1.94 (m, 1H, $\mathbf{H}_{2'a}$), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.03 (s, 3H, COCH_3), 2.02 (s, 3H, COCH_3), 1.85-1.71 (m, 1H, $\mathbf{H}_{2'b}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 170.5 (CO), 170.2 (CO), 169.7 (CO), 132.3-132.0, 131.0-130.2, 129.1-128.7 (m, 12C, C_{ar}), 107.6 (d, $J_{\text{C}_1,\text{P}} = 5.5$ Hz, C_1), 73.7 (C_5), 72.5 (C_3), 70.6 (C_4), 65.7 ($\text{C}_{1'}$), 64.1 (C_6), 54.3 (C_2), 38.9 (d, $J_{\text{C}_3',\text{P}} = 3.2$ Hz, $\text{C}_{3'}$), 33.7 (d, $J_{\text{C}_2',\text{P}} = 8.8$ Hz, $\text{C}_{2'}$), 30.0 (d, $J_{\text{C}_4',\text{P}} = 71.9$ Hz, $\text{C}_{4'}$), 23.1 (NHCOCH₃), 20.9, 20.8 (3C, 3CH₃CO).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 33.9

NOESY :



Diphenyl [(4S,5R,7R,8R,9S,10R)-10-acetamido-8,9-diacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 258

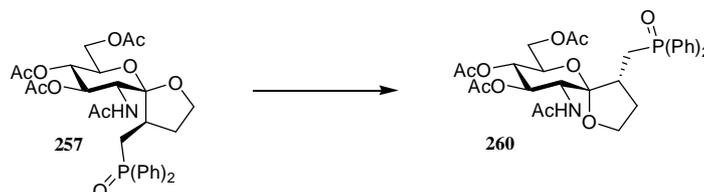
R_f : 0.28 (cyclohexane/acetone : 5/5)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₆NO₁₀PNa : 624.1969, found : 624.1958

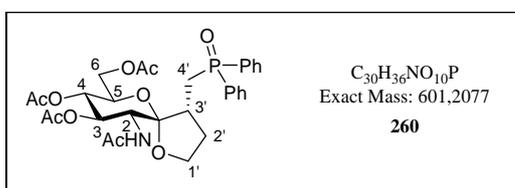
^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.85-7.66 (m, 4H, H_{ar}), 7.57-7.42 (m, 6H, H_{ar}), 6.17 (d, $J_{\text{NH},2} = 10.2$ Hz, 1H, NHCOCH₃), 5.23 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 5.0$ Hz, 1H, H_4), 4.94 (dd, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, $J_{3,2} = 2.3$ Hz, 1H, H_3), 4.42 (dd, $J_{6a,6b} = 11.6$ Hz, $J_{6a,5} = 6.6$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.38 (dd, $J_{2,\text{NH}} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 2.3$ Hz, 1H, H_2), 4.20 (dd, $J_{6b,6a} = 11.6$ Hz, $J_{6b,5} = 5.4$ Hz, 1H, H_{6b}), 4.13-4.02 (m, 2H, $\text{H}_{1'a}$ and $\text{H}_{1'b}$), 3.95 (ddd, $J_{5,6a} = 6.6$ Hz, $J_{5,6b} = 5.4$ Hz, $J_{5,4} = 5.0$ Hz, 1H, H_5), 2.60-2.50 (m, 1H, $\text{H}_{2'a}$), 2.48-2.22 (m, 3H, $\text{H}_{2'b}$, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{4'a}$), 2.13 (s, 3H, COCH₃), 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.07 (s, 3H, COCH₃), 2.05-1.88 (m, 1H, $\text{H}_{4'b}$), 1.94 (s, 3H, COCH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.6 (CO), 169.6 (CO), 169.2 (CO), 168.9 (CO), 132.1-131.6, 131.0-130.6, 128.9-128.5 (m, 12C, C_{ar}), 108.7 (d, $J_{\text{C}_1,\text{P}} = 16.5$ Hz, C_1), 72.7 (C_5), 71.8 (C_3), 68.1 ($\text{C}_{1'}$), 67.2 (C_4), 63.9 (C_6), 49.4 (C_2), 41.4 (d, $J_{\text{C}_3',\text{P}} = 2.6$ Hz, $\text{C}_{3'}$), 27.9 ($\text{C}_{2'}$), 27.2 (d, $J_{\text{C}_4',\text{P}} = 72.3$ Hz, $\text{C}_{4'}$), 23.5 (NHCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7 (3C, 3CH₃CO).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 31.0



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **257** (15 mg, $M = 601.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.025 mmol) and required 5 days of stirring for completion. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **260** (13 mg, $M = 601.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.021 mmol, 86%) as a white solid.



Diphenyl [(4R,5S,7R,8R,9S,10R)-10-acetamido-8,9-diacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl]methylphosphine oxide **260**

R_f : 0.25 (cyclohexane/acetone : 5/5)

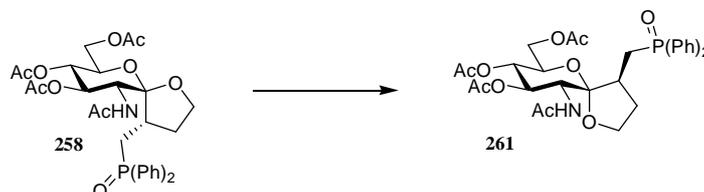
$[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -8$ ($c = 0.4$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_{10}\text{PNa}$: 624.1969, found : 624.1956

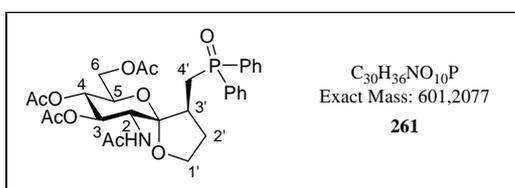
^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.84-7.72 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.56-7.42 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.52 (d, $J_{\text{NH},2} = 10.4$ Hz, 1H, **NHCOCH₃**), 5.16 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.8$ Hz, 1H, **H₃**), 5.03 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8$ Hz, 1H, **H₄**), 4.39 (dd, $J_{2,\text{NH}} = 10.4$ Hz, $J_{2,3} = 9.8$ Hz, 1H, **H₂**), 4.15 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, $J_{6a,5} = 4.8$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.05-3.93 (m, 3H, **H_{6b}**, **H₅** and **H_{1'a}**), 3.82 (ddd, $J_{1'b,2'a} = 10.4$ Hz, $J_{1'b,1'a} = 8.6$ Hz, $J_{1'b,2'b} = 5.6$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.78-2.66 (m, 2H, **H_{4'a}** and **H_{3'}**), 2.31 (dt, $J_{4'b,4'a} = 14.8$ Hz, $J_{4'b,P} = J_{4'b,3'} = 12.3$ Hz, 1H, **H_{4'b}**), 2.25-2.16 (m, 1H, **H_{2'a}**), 1.64-1.51 (m, 1H, **H_{2'b}**), 2.05 (s, 3H, **COCH₃**), 2.02 (s, 3H, **COCH₃**), 2.00 (s, 3H, **COCH₃**), 1.93 (s, 3H, **COCH₃**).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 171.1 (CO), 170.6 (CO), 169.8 (CO), 169.3 (CO), 131.9-131.6, 130.9-130.4, 128.9-128.5 (m, 12C, **C_{ar}**), 108.2 (d, $J_{\text{C}_1,P} = 15.8$ Hz, **C₁**), 73.7 (**C₃**), 69.3 (**C₅**), 68.0 (**C_{1'}**), 67.9 (**C₄**), 62.3 (**C₆**), 52.6 (**C₂**), 43.6 (d, $J_{\text{C}_3',P} = 4.0$ Hz, **C_{3'}**), 33.0 (d, $J_{\text{C}_2',P} = 2.0$ Hz, **C_{2'}**), 28.8 (d, $J_{\text{C}_4',P} = 71.3$ Hz, **C_{4'}**), 23.3 (**NHCOCH₃**), 20.9, 20.8 (3C, **3CH₃CO**).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.0



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **258** (15 mg, $M = 601.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.025 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **261** (15 mg, $M = 601.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.025 mmol, quantitative yield) as a white solid.



Diphenyl [(4*S*,5*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*)-10-acetamido-8,9-diacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl]methylphosphine oxide **261**

R_f : 0.28 (cyclohexane/acetone : 5/5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -4$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

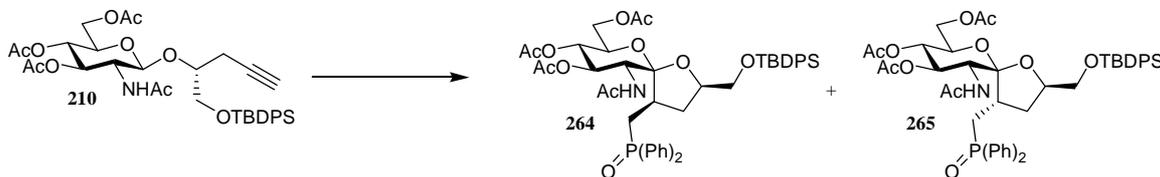
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_{10}\text{PNa}$: 624.1969, found : 624.1958

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7.87-7.72 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.58-7.42 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.48 (d, $J_{\text{NH},2} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, **NHCOCH₃**), 5.21 (dd, $J_{3,2} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 5.07 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 4.38 (t, $J_{2,3} = J_{2,\text{NH}} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.19 (dd, $J_{6a,6b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.06 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.95 (ddd, $J_{5,4} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 5.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.95-3.87 (m, 1H, **H_{1'a}**), 3.80 (q, $J_{1'b,1'a} = J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 2.63 (ddd, $J_{4'a,4'b} = 14.3 \text{ Hz}$, $J_{4'a,P} = 9.0 \text{ Hz}$, $J_{4'a,3'} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'a}**), 2.37 (dt, $J_{4'b,3'} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{4'b,4'a} = J_{4'b,P} = 14.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'b}**), 2.29-2.19 (m, 1H, **H_{2'a}**), 2.19-2.07 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.06-1.95 (m, 1H, **H_{2'b}**), 2.04 (s, 3H, **COCH₃**), 2.02 (s, 3H, **COCH₃**), 2.00 (s, 3H, **COCH₃**), 1.84 (s, 3H, **COCH₃**).

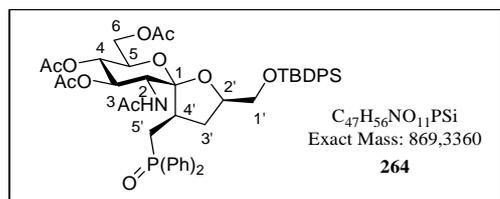
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 171.1 (CO), 170.6 (CO), 170.0 (CO), 169.4 (CO), 131.8-131.6, 131.3-130.3, 128.9-128.5 (m, 12C, **C_{ar}**), 106.2 (d, $J_{\text{C}_1,P} = 15.4 \text{ Hz}$, **C₁**), 72.8

(C₃), 68.5 (C₄), 68.2 (C₅), 67.8 (C_{1'}), 62.3 (C₆), 50.5 (C₂), 38.2 (d, $J_{C_3',P} = 2.7$ Hz, C_{3'}), 28.5 (C_{2'}), 27.9 (d, $J_{C_4',P} = 72.4$ Hz, C_{4'}), 23.0 (NHCOCH₃), 20.7, 20.6 (3C, 3CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 31.2



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **210** (80 mg, $M = 667.3$ g.mol⁻¹ 0.120 mmol), diphenylphosphine oxide (29 mg, 0.144 mmol, 1.2 equiv) and DLP (10 mg, 0.024 mmol, 0.2 equiv) and performed with a mixture of cyclohexane (3.6 mL) and EtOAc (2.2 mL). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone: gradient from 7/3 to 5/5) afforded a separable mixture of **264** and **265** in the respective ratio of 1,5/1 (85 mg, $M = 869.3$ g.mol⁻¹, 0.098 mmol, 82%), both as white solids.



Diphenyl [(2R,4R,5R,7R,8R,9S,10R)-10-acetamido-8,9-diacetoxy-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy) methyl]-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro [4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide **264**

R_f : 0.22 (cyclohexane/acetone : 5/5)

[α]_D¹⁵ = -14 (c = 0.5, CHCl₃)

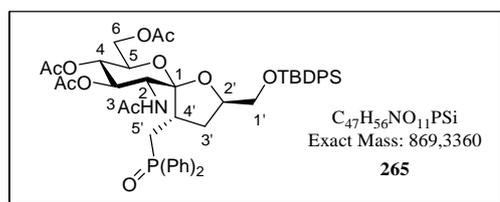
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₄₇H₅₆NO₁₁PSiNa : 892.3252, found : 892.3237

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 8.55 (d, $J_{NH,2} = 8.9$ Hz, 1H, NHCOCH₃), 7.86-7.71 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.64-7.32 (m, 16H, **H_{ar}**), 5.33 (dd, $J_{4,3} = 7.7$ Hz, $J_{4,5} = 5.7$ Hz, 1H, **H₄**), 5.22 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 7.7$ Hz, 1H, **H₃**), 4.51 (dd, $J_{2,NH} = 8.9$ Hz, $J_{2,3} = 7.7$ Hz, 1H, **H₂**), 4.29 (dd, $J_{6a,6b} = 11.8$ Hz, $J_{6a,5} = 4.5$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.22-4.14 (m, 2H, **H_{2'}** and **H_{6b}**), 3.99 (dt, $J_{5,6a} = 4.5$ Hz, $J_{5,4} = J_{5,6b} = 5.7$ Hz, 1H, **H₅**), 3.57 (dd, $J_{1'a,1b'} = 11.3$ Hz, $J_{1'a,2'} = 4.5$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.52 (dd, $J_{1'b,1a'} = 11.3$ Hz, $J_{1'b,2'} = 4.1$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.95 (ddd, $J_{5'a,5'b} = 15.9$ Hz, $J_{5'a,P} = 14.3$ Hz, $J_{5'a,4'} = 6.8$ Hz, 1H, **H_{5'a}**), 2.89-2.78 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.33 (ddd, $J_{5'b,5'a} = 15.9$ Hz, $J_{5'b,P} = 8.1$ Hz,

$J_{5'b,4'}$ = 4.8 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{5'b}$), 2.21-2.11 (m, 1H, $\mathbf{H}_{3'a}$), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.00 (s, 3H, COCH_3), 1.98 (s, 3H, COCH_3), 1.96 (s, 3H, COCH_3), 1.92-1.81 (m, 1H, $\mathbf{H}_{3'b}$), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.2 (CO), 170.1 (CO), 169.7 (CO), 135.5, 133.4-131.6, 131.1-130.2, 129.8-128.6, 127.7 (m, 24C, \mathbf{C}_{ar}), 108.2 (d, $J_{C_1,P}$ = 4.6 Hz, \mathbf{C}_1), 77.4 ($\mathbf{C}_{2'}$), 74.2 (\mathbf{C}_5), 72.3 (\mathbf{C}_3), 71.0 (\mathbf{C}_4), 64.8 ($\mathbf{C}_{1'}$), 64.2 (\mathbf{C}_6), 53.7 (\mathbf{C}_2), 38.5 (d, $J_{C_4',P}$ = 3.3 Hz, \mathbf{C}_4'), 36.5 (d, $J_{C_3',P}$ = 7.9 Hz, \mathbf{C}_3'), 30.3 (d, $J_{C_5',P}$ = 71.3 Hz, \mathbf{C}_5'), 26.7 (3C, $\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 22.9 (NHCOCH_3), 20.8, 20.7 (3C, $3\text{CH}_3\text{CO}$), 19.0 ($\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 34.2



Diphenyl [(2R,4S,5R,7R,8R,9S,10R)-10-acetamido-8,9-diacetoxy-2-[(tert-butyl)diphenylsilyloxy] methyl]-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro [4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 265

R_f : 0.19 (cyclohexane/acetone : 5/5)

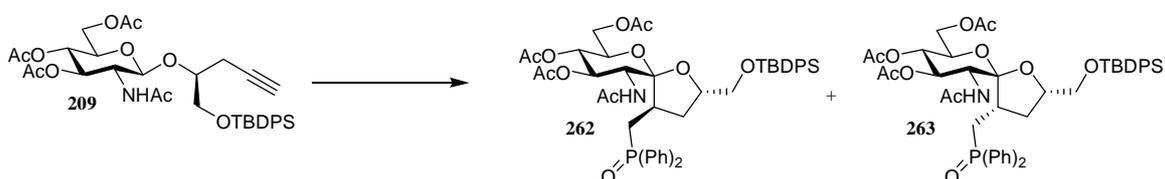
$[\alpha]_{\text{D}}^{15}$ = -22 (c = 0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI^+) : calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{NO}_{11}\text{PSiNa}$: 892.3252, found : 892.3241

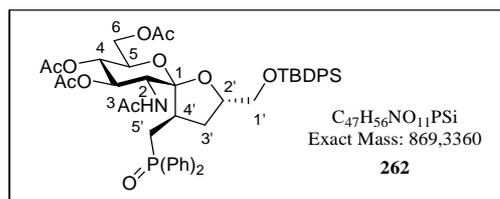
^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.73-7.65 (m, 4H, \mathbf{H}_{ar}), 7.63-7.34 (m, 16H, \mathbf{H}_{ar}), 6.39 (d, $J_{\text{NH},2}$ = 9.5 Hz, 1H, NHCOCH_3), 5.45 (dd, $J_{4,5}$ = 7.0 Hz, $J_{4,3}$ = 5.7 Hz, 1H, \mathbf{H}_4), 5.04 (dd, $J_{3,4}$ = 5.7 Hz, $J_{3,2}$ = 1.8 Hz, 1H, \mathbf{H}_3), 4.45 (dd, $J_{2,\text{NH}}$ = 9.5 Hz, $J_{2,3}$ = 1.8 Hz, 1H, \mathbf{H}_2), 4.44-4.38 (m, 1H, $\mathbf{H}_{2'}$), 4.32 (dd, $J_{6a,6b}$ = 11.8 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.0 Hz, 1H, \mathbf{H}_{6a}), 4.27 (dd, $J_{6b,6a}$ = 11.8 Hz, $J_{6b,5}$ = 5.0 Hz, 1H, \mathbf{H}_{6b}), 3.99 (dt, $J_{5,4}$ = 7.0 Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 5.0$ Hz, 1H, \mathbf{H}_5), 3.68 (dd, $J_{1'a,1'b} = 11.1$ Hz, $J_{1'a,2'}$ = 3.9 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{1'a}$), 3.60 (dd, $J_{1'b,1'a} = 11.1$ Hz, $J_{1'b,2'}$ = 6.8 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{1'b}$), 2.57-2.48 (m, 1H, $\mathbf{H}_{4'}$), 2.43 (ddd, $J_{5'a,5'b} = 15.2$ Hz, $J_{5'a,P} = 13.4$ Hz, $J_{5'a,4'}$ = 2.5 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{5'a}$), 2.34-2.24 (m, 1H, $\mathbf{H}_{3'a}$), 2.07 (s, 3H, COCH_3), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.02-1.93 (m, 1H, $\mathbf{H}_{5'b}$), 1.93 (s, 3H, COCH_3), 1.92 (s, 3H, COCH_3), 1.88-1.80 (m, 1H, $\mathbf{H}_{3'b}$), 1.03 (s, 9H, $\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 169.7 (CO), 169.4 (CO), 169.1 (CO), 135.7, 135.5, 133.5-131.6, 131.0-130.5, 129.8-128.5, 127.7, 127.6 (m, 24C, C_{ar}), 109.0 (d, $J_{\text{C}_1,\text{P}} = 15.2$ Hz, C_1), 80.0 ($\text{C}_{2'}$), 73.1 (C_3), 72.1 (C_5), 67.5 (C_4), 66.5 ($\text{C}_{1'}$), 63.4 (C_6), 50.8 (C_2), 40.6 (d, $J_{\text{C}_4',\text{P}} = 2.6$ Hz, $\text{C}_{4'}$), 30.9 (d, $J_{\text{C}_3',\text{P}} = 2.0$ Hz, $\text{C}_{3'}$), 29.2 (d, $J_{\text{C}_5',\text{P}} = 71.3$ Hz, $\text{C}_{5'}$), 26.8 (3C, $\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 23.3 (NHCOCH_3), 20.9, 20.8 (3C, $3\text{CH}_3\text{CO}$), 19.2 ($\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.9



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **209** (58 mg, $M = 667.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.087 mmol), diphenylphosphine oxide (21 mg, 0.104 mmol, 1.2 equiv) and DLP (7 mg, 0.017 mmol, 0.2 equiv) and performed with a mixture of cyclohexane (2.6 mL) and EtOAc (1.6 mL). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone: gradient from 7/3 to 5/5) afforded a separable mixture of **262** and **263** in the respective ratio of 2/1 (55 mg, $M = 869.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.063 mmol, 73%), both as white solids.



Diphenyl [(2S,4R,5R,7R,8R,9S,10R)-10-acetamido-8,9-diacetoxy-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy) methyl]-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro [4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide **262**

R_f : 0.16 (cyclohexane/acetone : 5/5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -9$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

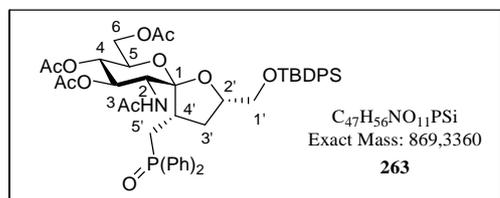
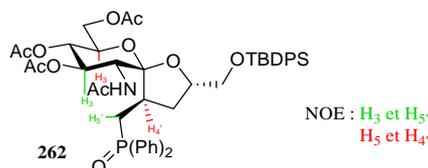
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{NO}_{11}\text{PSiNa}$: 892.3252, found : 892.3244

^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 8.52 (d, $J_{\text{NH},2} = 8.6$ Hz, 1H, NHCOCH_3), 7.82-7.69 (m, 4H, H_{ar}), 7.66-7.34 (m, 16H, H_{ar}), 5.26 (dd, $J_{4,3} = 7.5$ Hz, $J_{4,5} = 6.1$ Hz, 1H, H_4), 5.18 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 7.5$ Hz, 1H, H_3), 4.43 (dd, $J_{2,\text{NH}} = 8.6$ Hz, $J_{2,3} = 7.5$ Hz, 1H, H_2), 4.24 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, $J_{6a,5} = 5.2$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.18 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0$ Hz, $J_{6b,5} = 5.7$ Hz, 1H, H_{6b}), 4.02 (ddd, $J_{5,4} = 6.1$ Hz, $J_{5,6b} = 5.7$ Hz, $J_{5,6a} = 5.2$ Hz, 1H, H_5), 4.02-3.95 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 3.77 (dd, $J_{1'a,1'b} = 10.4$ Hz, $J_{1'a,2'} = 5.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'a}$), 3.61 (dd, $J_{1'b,1'a} = 10.4$ Hz, $J_{1'b,2'} = 6.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'b}$), 2.87 (ddd, $J_{5'a,5'b} = 15.8$ Hz, $J_{5'a,P} = 14.5$ Hz, $J_{5'a,4'} = 6.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'a}$), 2.76-2.62 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 2.25 (ddd, $J_{5'b,5'a} = 15.8$ Hz, $J_{5'b,P} = 7.2$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'b}$), 2.11-2.02 (m, 1H, $\text{H}_{3'a}$), 2.03 (s, 3H, COCH_3), 2.02 (s, 6H, 2COCH_3), 1.85 (s, 3H, COCH_3), 1.76-1.65 (m, 1H, $\text{H}_{3'b}$), 1.03 (s, 9H, $\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.4 (CO), 170.2 (CO), 169.6 (CO), 135.5, 133.6-132.0, 131.0-130.3, 129.8-128.7, 127.7 (m, 24C, C_{ar}), 107.7 (d, $J_{\text{C}_1,P} = 4.6$ Hz, C_1), 78.2 ($\text{C}_{2'}$), 74.0 (C_5), 72.4 (C_3), 71.2 (C_4), 66.3 ($\text{C}_{1'}$), 64.1 (C_6), 54.8 (C_2), 38.9 (d, $J_{\text{C}_4',P} = 3.3$ Hz, C_4'), 36.6 (d, $J_{\text{C}_3',P} = 8.6$ Hz, C_3'), 30.0 (d, $J_{\text{C}_5',P} = 71.3$ Hz, C_5'), 26.8 (3C, $\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 23.0 (NHCOCH_3), 20.8, 20.6 (3C, $3\text{CH}_3\text{CO}$), 19.2 ($\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 34.1

NOESY :



Diphenyl [(2S,4S,5R,7R,8R,9S,10R)-10-acetamido-8,9-diacetoxy-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy) methyl]-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro [4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 263

R_f : 0.27 (cyclohexane/acetone : 5/5)

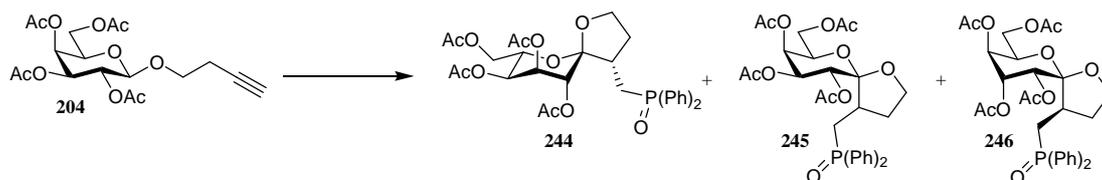
$[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -44$ ($c = 0.4$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₄₇H₅₆NO₁₁PSiNa : 892.3252, found : 892.3250

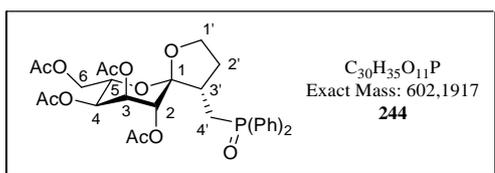
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.87-7.31 (m, 20H, **H_{ar}**), 6.55 (d, $J_{NH,2} = 9.4$ Hz, 1H, NHCOCH₃), 5.26 (dd, $J_{4,5} = 7.5$ Hz, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, 1H, **H₄**), 5.00 (dd, $J_{3,4} = 5.3$ Hz, $J_{3,2} = 2.6$ Hz, 1H, **H₃**), 4.44-4.35 (m, 2H, **H₂** and **H_{2'}**), 4.27 (dd, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, $J_{6a,5} = 5.6$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.21 (dd, $J_{6b,6a} = 12.0$ Hz, $J_{6b,5} = 5.6$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.89 (dt, $J_{5,4} = 7.5$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 5.6$ Hz, 1H, **H₅**), 3.80 (dd, $J_{1'a,1'b} = 10.5$ Hz, $J_{1'a,2'} = 6.8$ Hz, 1H, **H_{1'a}**), 3.64 (dd, $J_{1'b,1'a} = 10.5$ Hz, $J_{1'b,2'} = 5.3$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.63-2.46 (m, 2H, **H_{4'}** and **H_{5'a}**), 2.27-2.17 (m, 1H, **H_{3'a}**), 2.15-2.04 (m, 1H, **H_{5'b}**), 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.02-1.91 (m, 1H, **H_{3'b}**), 1.94 (s, 3H, COCH₃), 1.88 (s, 3H, COCH₃), 1.02 (s, 9H, Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.4 (CO), 169.8 (CO), 169.4 (CO), 169.0 (CO), 135.5, 133.5-131.6, 131.0-130.5, 129.8-128.5, 127.7 (m, 24C, **C_{ar}**), 108.7 (d, $J_{C1,P} = 13.7$ Hz, **C₁**), 80.7 (**C_{2'}**), 72.4 (**C₃**), 72.0 (**C₅**), 67.9 (**C₄**), 67.0 (**C_{1'}**), 63.6 (**C₆**), 50.5 (**C₂**), 41.4 (d, $J_{C4',P} = 2.7$ Hz, **C_{4'}**), 32.6 (d, $J_{C3',P} = 3.8$ Hz, **C_{3'}**), 27.7 (d, $J_{C5',P} = 70.2$ Hz, **C_{5'}**), 26.8 (3C, Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)), 23.4 (NHCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.6 (3C, 3CH₃CO), 19.1 (Si(Ph)₂(C(CH₃)₃)).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 31.2



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **204** (150 mg, M = 400.1 g.mol⁻¹ 0.375 mmol), diphenylphosphine oxide (91 mg, 0.45 mmol, 1.2 equiv) and DLP (30 mg, 0.075 mmol, 0.2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded a mixture of **244**, **245** and **246** in the respective ratio of 2/2/1 (149 mg, M = 602.2 g.mol⁻¹, 0.247 mmol, 66%) as a white foam.



Diphenyl [(4S,5R,7S,8S,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 244

R_f: 0.41 (cyclohexane/acetone : 5/5)

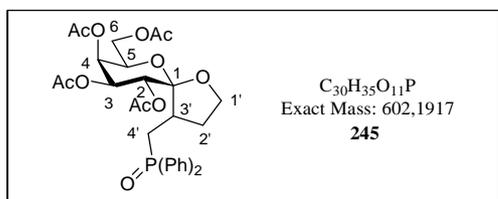
[α]¹⁵_D = -33 (c = 0.2, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1806

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 7.84-7.69 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.58-7.44 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.18 (dd, $J_{3,2} = 3.8$ Hz, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.09 (dd, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, $J_{4,3} = 3.5$ Hz, 1H, **H₄**), 5.01 (d, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, 1H, **H₂**), 4.34 (ddd, $J_{5,4} = 9.8$ Hz, $J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, 1H, **H₅**), 4.27 (dd, $J_{6a,6b} = 11.9$ Hz, $J_{6a,5} = 2.7$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.22 (dd, $J_{6b,6a} = 11.9$ Hz, $J_{6b,5} = 5.3$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.92-3.86 (m, 1H, **H_{1'a}**), 3.79 (q, $J_{1'b,1'a} = J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.9$ Hz, 1H, **H_{1'b}**), 2.76-2.68 (m, 1H, **H_{4'a}**), 2.52-2.42 (m, 2H, **H_{3'}** and **H_{4'b}**), 2.11 (s, 3H, OCOCH₃), 2.09 (s, 3H, OCOCH₃), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.93-1.80 (m, 1H, **H_{2'a}**), 1.65-1.52 (m, 1H, **H_{2'b}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) : 170.7 (CO), 169.8 (CO), 169.7 (CO), 168.8 (CO), 132.1-131.8, 131.0-130.2, 129.0-128.6 (m, 12C, **C_{ar}**), 104.5 (d, $J_{C1,P} = 13.0$ Hz, **C₁**), 72.4 (**C₂**), 67.8 (**C₃**), 67.6 (**C_{1'}**), 66.0 (**C₅**), 65.3 (**C₄**), 62.9 (**C₆**), 40.8 (d, $J_{C3',P} = 2.6$ Hz, **C_{3'}**), 30.7 (d, $J_{C4',P} = 72.8$ Hz, **C_{4'}**), 30.6 (**C_{2'}**), 20.8, 20.6 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.1



Diphenyl [(5R,7R,8S,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 245

R_f: 0.36 (cyclohexane/acetone : 5/5)

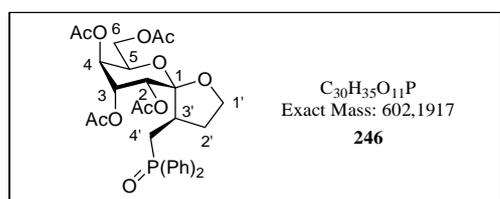
[α]¹⁵_D = +7 (c = 0.4, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1802

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.91-7.73 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.61-7.44 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.61 (d, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 1H, **H₂**), 5.28 (dd, $J_{4,3} = 3.4$ Hz, $J_{4,5} = 1.9$ Hz, 1H, **H₄**), 5.18 (dd, $J_{3,2} = 10.5$ Hz, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, 1H, **H₃**), 4.10 (dd, $J_{6a,6b} = 11.3$ Hz, $J_{6a,5} = 6.4$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.05 (dd, $J_{6b,6a} = 11.3$ Hz, $J_{6b,5} = 6.4$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 4.04-3.95 (m, 2H, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 3.64 (dt, $J_{5,4} = 1.9$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6.4$ Hz, 1H, **H₅**), 2.93-2.82 (m, 1H, **H_{4'a}**), 2.79-2.65 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.33 (q, $J_{4'b,4'a} = J_{4'b,P} = J_{4'b,3'} = 13.2$ Hz, 1H, **H_{4'b}**), 2.30-2.20 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.13 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170.2 (CO), 170.1 (CO), 170.0 (CO), 168.8 (CO), 132.9-131.6, 131.0-130.2, 129.3-128.5 (m, 12C, **C_{ar}**), 108.7 (d, $J_{C1,P} = 15.4$ Hz, **C₁**), 70.0 (**C₅**), 69.0 (**C₂**), 68.7.8 (**C₃**), 67.4 (**C₄**), 67.2 (**C_{1'}**), 62.0 (**C₆**), 38.4 (d, $J_{C3',P} = 3.3$ Hz, **C_{3'}**), 30.4 (**C_{2'}**), 29.5 (d, $J_{C4',P} = 70.2$ Hz, **C_{4'}**), 20.8, 20.6 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.3



Diphenyl [(4R,5R,7R,8S,9R,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide 246

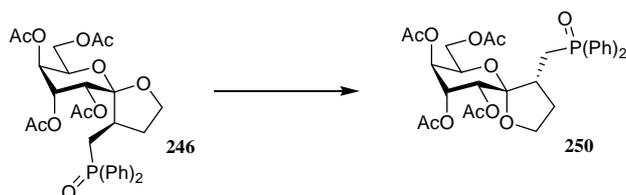
R_f : 0.47 (cyclohexane/acetone : 5/5)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1804

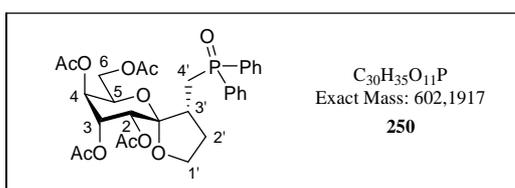
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.80-7.60 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.59-7.42 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.48 (dd, $J_{3,4} = 10.0$ Hz, $J_{3,2} = 3.2$ Hz, 1H, **H₃**), 5.46 (d, $J_{2,3} = 3.2$ Hz, 1H, **H₂**), 5.34 (dd, $J_{4,5} = 6.1$ Hz, $J_{4,3} = 10.0$ Hz, 1H, **H₄**), 4.44 (dt, $J_{5,6b} = 5.7$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,4} = 6.1$ Hz, 1H, **H₅**), 4.36 (dd, $J_{6a,6b} = 11.1$ Hz, $J_{6a,5} = 6.1$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 4.33 (dd, $J_{6b,6a} = 11.1$ Hz, $J_{6b,5} = 5.7$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 4.13-4.03 (m, 2H, **H_{1'a}** and **H_{1'b}**), 2.57-2.30 (m, 3H, **H_{2'a}**, **H_{2'b}** and **H_{3'}**), 2.24-1.13 (m, 1H, **H_{4'a}**), 2.12-2.06 (m, 1H, **H_{4'b}**), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.3 (CO), 170.0 (CO), 169.8 (CO), 132.2-131.8, 130.9-130.4, 129.0-128.6 (m, 12C, C_{ar}), 108.8 (d, $J_{\text{C}_1,\text{P}} = 17.8$ Hz, C_1), 70.6 (C_5), 69.4 (C_2), 68.2 ($\text{C}_{1'}$), 67.4 (C_3), 67.0 (C_4), 64.1 (C_6), 40.8 (d, $J_{\text{C}_3',\text{P}} = 2.6$ Hz, C_3'), 28.2 ($\text{C}_{2'}$), 27.4 (d, $J_{\text{C}_4',\text{P}} = 72.0$ Hz, C_4'), 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4 CH_3CO).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.1



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **246** (5 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 0.008 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **250** (5 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.008 mmol, quantitative yield) as a white solid.



Diphenyl [(4R,5S,7R,8S,9R,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide **250**

R_f : 0.47 (cyclohexane/acetone : 5/5)

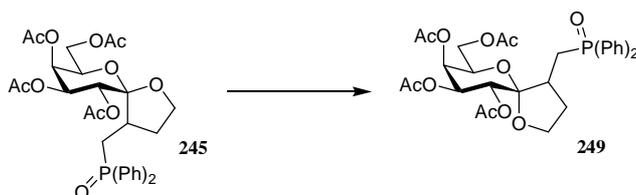
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_{11}\text{PNa}$: 625.1809, found : 625.1805

^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.90-7.51 (m, 10H, H_{ar}), 5.30 (dd, $J_{3,2} = 3.9$ Hz, $J_{3,4} = 3.2$ Hz, 1H, H_3), 5.13 (d, $J_{2,3} = 3.9$ Hz, 1H, H_2), 5.00 (dd, $J_{4,3} = 3.2$ Hz, $J_{4,5} = 1.6$ Hz, 1H, H_4), 4.49 (ddd, $J_{5,6a} = 7.5$ Hz, $J_{5,6b} = 5.7$ Hz, $J_{5,4} = 1.6$ Hz, 1H, H_5), 4.18 (dd, $J_{6a,6b} = 11.1$ Hz, $J_{6a,5} = 7.5$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.09 (dd, $J_{6b,6a} = 11.1$ Hz, $J_{6b,5} = 5.7$ Hz, 1H, H_{6b}), 3.95-3.90 (m, 2H, $\text{H}_{1'a}$ and $\text{H}_{1'b}$), 2.91-2.80 (m, 1H, $\text{H}_{4'a}$), 2.77-2.67 (m, 1H, $\text{H}_{4'b}$), 2.39-2.22 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 2.22 (s, 3H, OCOCH_3), 2.13 (s, 3H, OCOCH_3), 2.07 (s, 3H, OCOCH_3), 2.04-1.97 (m, 1H, $\text{H}_{2'a}$), 1.94 (s, 3H, OCOCH_3), 1.80-1.70 (m, 1H, $\text{H}_{2'b}$).

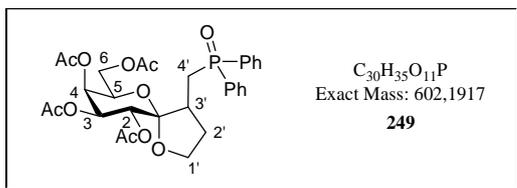
^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.2 (CO), 169.6 (CO), 169.5 (CO), 134.8-133.9, 131.8-131.4, 129.7-123.3 (m, 12C, C_{ar}), 104.9 (d, $J_{\text{C}_1,\text{P}} = 15.8$ Hz, C_1), 68.7

(**C**₄), 67.4 (**C**_{1'}), 66.9 (**C**₃), 65.6 (**C**₅), 63.5 (**C**₂), 61.8 (**C**₆), 37.3 (d, $J_{C_3',P} = 3.9$ Hz, **C**_{3'}), 27.7 (**C**_{2'}), 26.7 (d, $J_{C_4',P} = 70.0$ Hz, **C**_{4'}), 20.9, 20.8, 20.7, 20.5 (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.2



General procedure for isomerisation of nonanomeric spiroketal: The reaction was carried out with **245** (13 mg, $M = 602.2$ g.mol⁻¹ 0.021 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 7/3 to 3/7) afforded **249** (12 mg, $M = 602.2$ g.mol⁻¹, 0.019 mmol, 92%) as a white solid.



Diphenyl [(5S,7R,8S,9S,10R)-8,9,10-triacetoxy-7-methylacetoxy-1,6-dioxaspiro[4,5]decan-4-yl] methylphosphine oxide **249**

R_f : 0.36 (cyclohexane/acetone : 5/5)

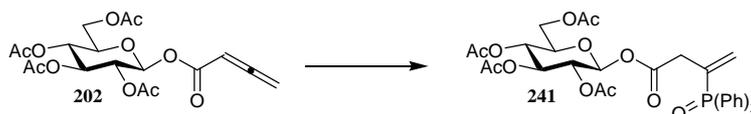
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₅O₁₁PNa : 625.1809, found : 625.1802

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.91-7.50 (m, 10H, **H**_{ar}), 5.46 (dd, $J_{4,3} = 3.4$ Hz, $J_{4,5} = 1.4$ Hz, 1H, **H**₄), 5.37 (dd, $J_{3,2} = 10.4$ Hz, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, 1H, **H**₃), 5.29 (d, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, 1H, **H**₂), 4.28 (ddd, $J_{5,6a} = 7.0$ Hz, $J_{5,6b} = 6.3$ Hz, $J_{5,4} = 1.4$ Hz, 1H, **H**₅), 4.21 (dd, $J_{6a,6b} = 10.9$ Hz, $J_{6a,5} = 7.0$ Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.07 (dd, $J_{6b,6a} = 10.9$ Hz, $J_{6b,5} = 6.3$ Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.97-3.82 (m, 2H, **H**_{1'a} and **H**_{1'b}), 2.95-2.76 (m, 2H, **H**_{4'a} and **H**_{4'b}), 2.17 (s, 3H, OCOCH₃), 2.16-2.10 (m, 1H, **H**_{3'}), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04-1.99 (m, 1H, **H**_{2'a}), 1.95 (s, 3H, OCOCH₃), 1.94 (s, 3H, OCOCH₃), 1.93-1.86 (m, 1H, **H**_{2'b}).

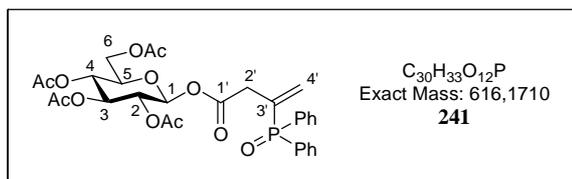
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.8 (CO), 170.7 (CO), 170.3 (CO), 169.8 (CO), 134.4-134.0, 132.0-131.6, 129.6-129.3 (m, 12C, **C**_{ar}), 105.7 (d, $J_{C_1,P} = 16.5$ Hz, **C**₁), 69.2

(**C**₃), 68.2 (**C**₄), 67.5 (**C**₅ and **C**_{1'}), 65.2 (**C**₂), 61.3 (**C**₆), 36.9 (d, $J_{C_3',P} = 3.3$ Hz, **C**_{3'}), 27.9 (**C**_{2'}), 25.6 (d, $J_{C_4',P} = 73.3$ Hz, **C**_{4'}), 20.7, 20.6, 20.5, (4C, 4CH₃CO).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm) : 30.1



General procedure for radical reaction with phosphorus derivatives: The reaction was carried out with **202** (85 mg, $M = 414.1$ g.mol⁻¹ 0.205 mmol), diphenylphosphine oxide (50 mg, 0.246 mmol, 1.2 equiv) and DLP (16 mg, 0.041 mmol, 0.2 equiv). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone : gradient from 9/1 to 3/7) afforded **241** (62 mg, $M = 616.2$ g.mol⁻¹, 0.101 mmol, 49%) as a white foam.



Diphenyl [4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-4-oxo-but-1-en-2-yl] phosphine oxide 241

R_f : 0.30 (cyclohexane/acetone : 5/5)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₀H₃₃O₁₂PNa : 639.1602, found : 639.1616

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.75-7.63 (m, 4H, **H**_{ar}), 7.59-7.42 (m, 6H, **H**_{ar}), 6.12 (d, $J_{4'a,P} = 40.0$ Hz, 1H, **H**_{4'a}), 5.79 (d, $J_{4'b,P} = 19.8$ Hz, 1H, **H**_{4'b}), 5.68 (d, $J_{1,2} = 8.4$ Hz, 1H, **H**₁), 5.23 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H**₃), 5.11 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H**₄), 5.10 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,1} = 8.4$ Hz, 1H, **H**₂), 4.27 (dd, $J_{6a,6b} = 12.5$ Hz, $J_{6a,5} = 4.5$ Hz, 1H, **H**_{6a}), 4.08 (dd, $J_{6b,6a} = 12.5$ Hz, $J_{6b,5} = 2.3$ Hz, 1H, **H**_{6b}), 3.81 (ddd, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6a} = 4.5$ Hz, $J_{5,6b} = 2.3$ Hz, 1H, **H**₅), 3.39 (dd, $J_{2'a,2'b} = 17.0$ Hz, $J_{2'a,P} = 9.5$ Hz, 1H, **H**_{2'a}), 3.31 (dd, $J_{2'b,2'a} = 17.0$ Hz, $J_{2'b,P} = 9.5$ Hz, 1H, **H**_{2'b}), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.99 (s, 3H, OCOCH₃).

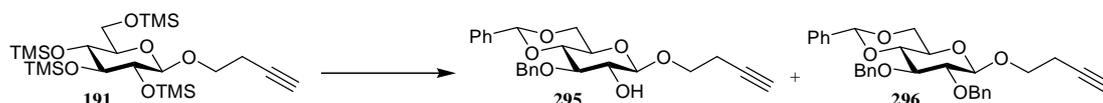
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.5 (CO), 170.0 (CO), 169.3 (CO), 169.1 (CO), 168.2 (d, $J_{C_1',P} = 8.6$ Hz, **C**_{1'}), 136.1 (d, $J_{C_3',P} = 96.4$ Hz, **C**_{3'}), 132.8 (d, $J_{C_4',P} = 7.9$ Hz, **C**_{4'}),

Experimental section

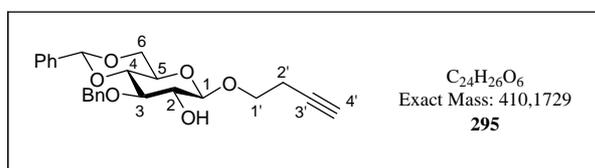
132.3-131.6, 131.2-129.6, 129.0-126.4 (m, 12C, **C_{ar}**), 92.0 (**C₁**), 72.7 (**C₃** and **C₅**), 69.9, 67.7 (**C₂** and **C₄**), 61.4 (**C₆**), 36.3 (d, $J_{C_2',P} = 12.5$ Hz, **C_{2'}**), 20.6, 20.5 (4C, 4CH₃CO).

III. Experimental section to chapter 5

III.A. Synthesis of α hydroxy benzyl precursors



A 5.5 mM solution of freshly dried copper(II) trifluoromethanesulfonate in acetonitrile (450 μL , 0.0025 mmol, 0.25 mol%) was added to a solution of the persilylated glycoside **191** (525 mg, $M = 520.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 1.0 mmol, 1 equiv) and benzaldehyde (305 μL , 3.0 mmol, 3 equiv) in dry dichloromethane (1.8 mL) at 0°C . Then triethylsilane (176 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added and the solution was stirred 2 h at 0°C and then 10 h at room temperature. The solution was diluted with dichloromethane and the solution was neutralized with a saturated aqueous NaHCO_3 solution. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 8/2) to afford **295** (242 mg, $M = 410.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.59 mmol, 59%) and **296** (70 mg, $M = 500.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.14 mmol, 14%), both as white solids.



3-butyn-1-yl 3-O-benzylidene-4,6-O-benzylidene - β -D-glucopyranoside 295

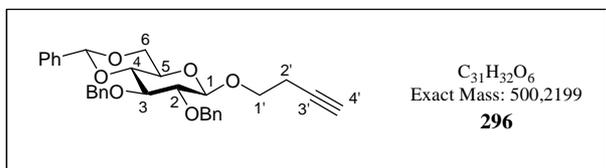
R_f : 0.16 (cyclohexane/EtOAc : 8/2)

[α]²¹_D = -37.2 (c = 1, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$: 433.1622, found : 433.1622

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.53-7.28 (m, 10H, **H_{ar}**), 5.58 (s, 1H, **CHPh**), 4.97 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.8 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.84 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.8 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.45 (d, $J_{1,2} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.36 (dd, $J_{6a,6b} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.00 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.81 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.77-3.65 (m, 3H, **H_{1'b}**, **H₄** and **H₃**), 3.61 (dd, $J_{2,3} = 8.6 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 3.50-3.42 (m, 1H, **H₅**), 2.62 (br s, 1H, **OH**), 2.58 (m, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.03 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 138.4, 137.2, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 126.0 (12C, C_{ar}), 103.5 (C_1), 101.3 (CHPh), 81.2 (C_4), 80.7 ($\text{C}_{3'}$), 80.1 (C_3), 74.5 (CH_2Ph), 74.3 (C_2), 69.8 ($\text{C}_{4'}$), 68.6 (C_6), 68.1 ($\text{C}_{1'}$), 66.5 (C_5), 19.9 ($\text{C}_{2'}$).



3-butyn-1-yl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidene- β -D-glucopyranoside 296

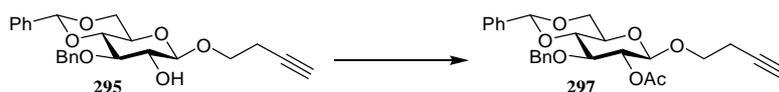
R_f : 0.66 (cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -32.1$ ($c = 1$, CHCl_3)

HRMS (ESI $^+$) : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$: 523.2091, found : 523.2080

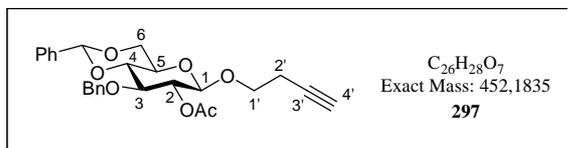
^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.53-7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.41-7.28 (m, 13H, H_{ar}), 5.58 (s, 1H, CHPh), 4.96 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.92 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.82 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.78 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.56 (d, $J_{1,2} = 7.7$ Hz, 1H, H_1), 4.36 (dd, $J_{6a,6b} = 10.6$ Hz, $J_{6a,5} = 5.2$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.02 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'a}$), 3.84-3.66 (m, 4H, $\text{H}_{1'b}$, H_{6b} , H_4 and H_3), 5.03 (dd, $J_{2,3} = 8.6$ Hz, $J_{2,1} = 7.7$ Hz, 1H, H_2), 3.46-3.39 (m, 1H, H_5), 2.58-2.53 (m, 2H, $\text{H}_{2'a}$ and $\text{H}_{2'b}$), 1.98 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 138.6, 138.5, 137.4, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.5, 126.0 (18C, C_{ar}), 104.2 (C_1), 101.2 (CHPh), 82.0 (C_2), 81.5 (C_4), 80.9 ($\text{C}_{3'}$), 80.8 (C_3), 75.3 (CH_2Ph), 75.1 (CH_2Ph), 69.6 ($\text{C}_{4'}$), 68.8 (C_6), 68.3 ($\text{C}_{1'}$), 66.1 (C_5), 20.0 ($\text{C}_{2'}$).



Pyridine (29 μL , 0.365 mmol, 3.0 equiv) and acetic anhydride (16 μL , 0.169 mmol, 1.4 equiv) were successively added to a solution of **295** (50 mg, $M = 410.2$ g. mol^{-1} , 0.121 mmol) in dry dichloromethane (1mL μL) and the reaction was stirred overnight at room temperature.

Pyridine was coevaporated with toluene (500 μ L). The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 8/2) to give the expected compound **297** (51 mg, $M = 452.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.111 mmol, 92%) as a white solid.



3-butyn-1-yl 2-O-acetyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene - β -D-glucopyranoside 297

R_f : 0.33 (cyclohexane/EtOAc : 8/2)

MS (ESI⁺) : $m/z = 475.3 [M+Na]^+$

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm) : 7.55-7.27 (m, 10H, **H_{ar}**), 5.60 (s, 1H, **CHPh**), 5.03 (dd, $J_{2,3} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 4.89 (d, $J_{H_a,H_b} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.69 (d, $J_{H_b,H_a} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.53 (d, $J_{1,2} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.38 (dd, $J_{6a,6b} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 3.93 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.88-3.72 (m, 3H, **H_{6b}**, **H₄** and **H₃**), 3.65 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 3.52-3.40 (m, 1H, **H₅**), 2.46 (dt, $J_{2',4'} = 2.5 \text{ Hz}$, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.03 (s, 3H, **OCOCH₃**), 1.97 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**).

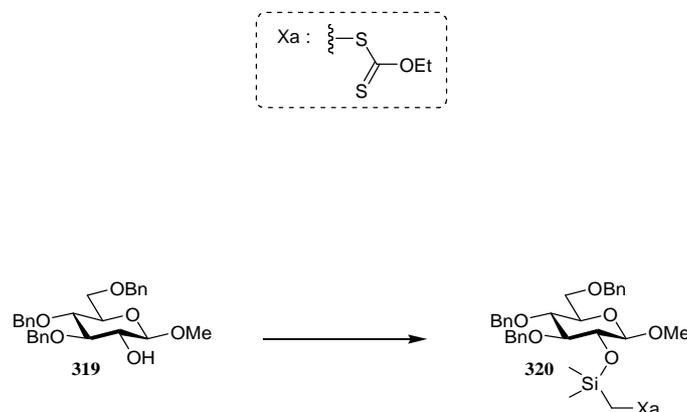
¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 169.3 (**CO**), 138.2, 137.1, 128.9, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 125.9 (12C, **C_{ar}**), 101.6 (**C₁**), 101.2 (**CHPh**), 81.5 (**C₄**), 80.6 (**C_{3'}**), 78.4 (**C₃**), 74.0 (**CH₂Ph**), 72.6 (**C₂**), 69.4 (**C_{4'}**), 68.6 (**C₆**), 67.7 (**C_{1'}**), 66.3 (**C₅**), 20.8 (**CH₃CO**), 19.8 (**C_{2'}**).

III.B. Synthesis of silyl xanthate precursors

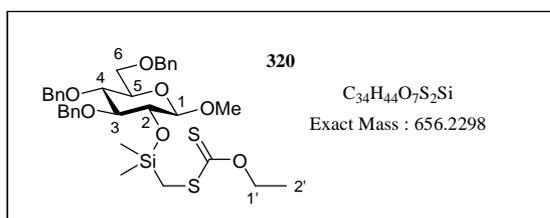
General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives:

To a solution of carbohydrate derivative (0.47 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (3.5 mL), protected from light and cooled to 0°C, were added triethylamine (131 μL, 0.94 mmol, 2 equiv) and (bromomethyl)chlorodimethylsilane (97 μL, 0.71 mmol, 1.5 equiv). The reaction was stirred for 1 h at 0°C (or until completion) and concentrated to dryness under argon flow. The reaction was diluted with acetone (9 mL) and potassium ethylxanthogenate (151 mg, 0.94 mmol, 2 equiv) was then added. The reaction mixture was stirred overnight protected from light at room temperature. Water and dichloromethane were added to the residual mixture and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the expected silyl xanthate compound.

For each scheme:



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **319** (500 mg, $M = 464.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 1.077 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **320** (655 mg, $M = 656.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.998 mmol, 92%) as a yellow oil.



O*-Ethyl-S-(((methyl 3,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranos-2-yl) dimethylsilyl) methyl)] dithiocarbonate **320*

R_f : 0.30 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

[α]_D²⁰ = -6 (c = 1, CHCl₃)

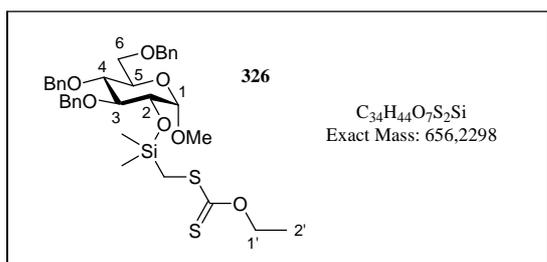
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₄H₄₄O₇S₂SiNa : 679.2190, found : 679.2188

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.38-7.12 (m, 15H, **H_{ar}**), 4.92 (d, *J_{Ha,Hb}* = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.80 (d, *J_{Hb,Ha}* = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.80 (d, *J_{Ha,Hb}* = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.65 (q, *J_{1',2'}* = 7.1 Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.63 (d, *J_{Ha,Hb}* = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.55 (d, *J_{Hb,Ha}* = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.52 (d, *J_{Hb,Ha}* = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.17-4.13 (m, 1H, **H₁**), 3.76 (dd, *J_{6a,6b}* = 10.5 Hz, *J_{6a,5}* = 2.3 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.69 (dd, *J_{6b,6a}* = 10.5 Hz, *J_{6b,5}* = 4.1 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.61-3.55 (m, 3H, **H₄**, **H₂** and **H₃**), 3.54 (s, 3H, **OCH₃**), 3.51-3.44 (m, 1H, **H₅**), 2.52 (s, 2H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 1.42 (t, *J_{2',1'}* = 7.1 Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.28 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 0.25 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 217.6 (CS), 138.6, 138.1, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7 (18C, **C_{ar}**), 103.9 (**C₁**), 85.6, 77.8, 76.3 (**C₄**, **C₃** and **C₂**), 75.7 (**CH₂Ph**), 75.1 (**CH₂Ph**), 75.0 (**C₅**), 73.5 (**CH₂Ph**), 70.2 (**OCH₂CH₃**), 68.8 (**C₆**), 57.0 (**OCH₃**), 22.8 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 13.8 (**OCH₂CH₃**), -1.0 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -1.2 (**Si(CH₃)₂CH₂S**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **325** (164 mg, M = 464.2 g.mol⁻¹, 0.353 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **326** (202 mg, M = 656.2 g.mol⁻¹, 0.307 mmol, 87%) as a yellow oil.



O-Ethyl-S-(((methyl 3,4,6-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranos-2-yl) dimethylsilyl) methyl) dithiocarbonate **326**

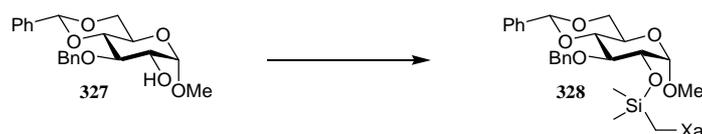
R_f : 0.31 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

[α]_D²⁰ = +33 (c = 1, CHCl₃)

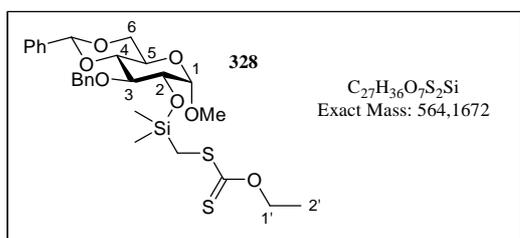
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₄H₄₄O₇S₂SiNa : 679.2190, found : 679.2196

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.37-7.11 (m, 15H, **H_{ar}**), 4.90 (d, *J*_{Ha,Hb} = 11.1 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.81 (d, *J*_{Hb,Ha} = 11.1 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.79 (d, *J*_{Ha,Hb} = 10.9 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.72 (d, *J*_{1,2} = 3.4 Hz, 1H, **H₁**), 4.65 (q, *J*_{1',2'} = 7.2 Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.64 (d, *J*_{Ha,Hb} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.51 (d, *J*_{Hb,Ha} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.47 (d, *J*_{Hb,Ha} = 10.9 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 3.87 (dd, *J*_{4,5} = 9.3 Hz, *J*_{4,3} = 8.9 Hz, 1H, **H₄**), 3.80 (dd, *J*_{2,3} = 9.4 Hz, *J*_{2,1} = 3.4 Hz, 1H, **H₂**), 3.78-3.72 (m, 2H, **H₅** and **H_{6a}**), 3.67 (dd, *J*_{6b,6a} = 10.4 Hz, *J*_{6b,5} = 2.0 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.64 (dd, *J*_{3,2} = 9.4 Hz, *J*_{3,4} = 8.9 Hz, 1H, **H₃**), 3.43 (s, 3H, **OCH₃**), 2.50 (s, 2H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 1.42 (t, *J*_{2',1'} = 7.2 Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.27 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 0.26 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 217.0 (CS), 138.8, 138.2, 137.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (18C, **C_{ar}**), 99.9 (**C₁**), 82.4 (**C₄**), 77.7 (**C₃**), 75.6 (**CH₂Ph**), 75.0 (**CH₂Ph**), 74.2 (**C₂**), 73.6 (**CH₂Ph**), 70.3 (**OCH₂CH₃**), 70.2 (**C₅**), 68.5 (**C₆**), 55.3 (**OCH₃**), 22.2 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 13.8 (**OCH₂CH₃**), -1.0 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -1.4 (**Si(CH₃)₂CH₂S**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **327** (175 mg, M = 372.2 g.mol⁻¹, 0.470 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **328** (249 mg, M = 564.2 g.mol⁻¹, 0.441 mmol, 94%) as a yellow oil.



O-Ethyl-S-(((methyl 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-α-D-glucopyranos-2-yl) dimethylsilyl) methyl) dithiocarbonate 328

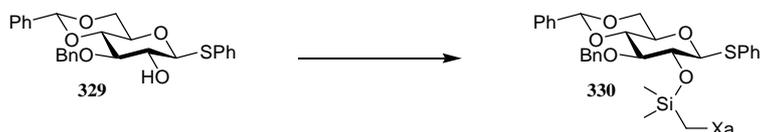
R_f : 0.27 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

[α]_D²⁰ = +6 (c = 1, CHCl₃)

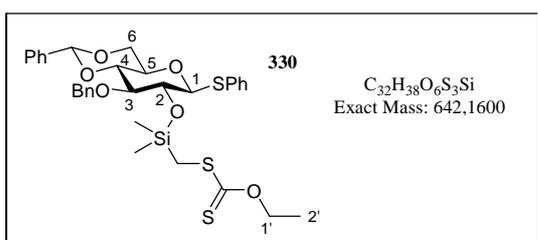
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₇H₃₆O₇S₂SiNa : 587.1564, found : 587.1560

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.50-7.24 (m, 10H, **H_{ar}**), 5.56 (s, 1H, **CHPh**), 4.91 (d, *J*_{Ha,Hb} = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.75 (d, *J*_{Hb,Ha} = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.70 (d, *J*_{1,2} = 3.8 Hz, 1H, **H₁**), 4.66 (q, *J*_{1',2'} = 7.1 Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.31 (dd, *J*_{6a,6b} = 10.2 Hz, *J*_{6a,5} = 4.1 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.91 (t, *J*_{3,4} = *J*_{3,2} = 9.0 Hz, 1H, **H₃**), 3.90-3.81 (m, 1H, **H₅**), 4.80 (dd, *J*_{2,3} = 9.0 Hz, *J*_{2,1} = 3.8 Hz, 1H, **H₂**), 3.75 (t, *J*_{6b,6a} = *J*_{6b,5} = 10.2 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.63 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.0 Hz, 1H, **H₄**), 3.46 (s, 3H, **OCH₃**), 2.51 (s, 2H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 1.43 (t, *J*_{2',1'} = 7.1 Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.26 (s, 6H, **2Si(CH₃)₂CH₂S**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 217.0 (CS), 138.6, 137.4, 128.9, 128.2, 128.1, 128.0, 127.5, 126.0 (12C, **C_{ar}**), 101.3 (**CHPh**), 100.6 (**C₁**), 82.4 (**C₄**), 78.5 (**C₃**), 75.1 (**CH₂Ph**), 73.8 (**C₂**), 70.3 (**OCH₂CH₃**), 69.1 (**C₆**), 62.4 (**C₅**), 55.5 (**OCH₃**), 22.3 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 13.8 (**OCH₂CH₃**), -0.9 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -1.5 (**Si(CH₃)₂CH₂S**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **329** (160 mg, M = 450.2 g.mol⁻¹, 0.355 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **330** (225 mg, M = 642.2 g.mol⁻¹, 0.350 mmol, 99%) as a yellow oil.



O-Ethyl-S-(((phenyl 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-1-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranos-2-yl) dimethylsilyl) methyl) dithiocarbonate 330

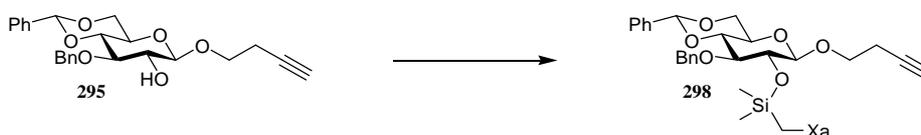
R_f : 0.47 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

$[\alpha]_D^{21} = -9$ ($c = 1$, CHCl_3)

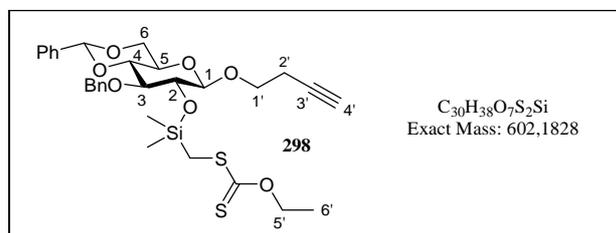
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{S}_3\text{SiNa}$: 665.1492, found : 665.1494

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.55-7.25 (m, 15H, **H_{ar}**), 5.56 (s, 1H, **CHPh**), 5.01 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.3$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.73 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.3$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.70 (d, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, 1H, **H₁**), 4.65 (q, $J_{1',2'} = 7.0$ Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.39 (dd, $J_{6a,6b} = 10.2$ Hz, $J_{6a,5} = 5.2$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.81 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.2$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.76-3.65 (m, 3H, **H₂**, **H₃** and **H₄**), 3.51 (ddd, $J_{5,6b} = 10.2$ Hz, $J_{5,4} = 9.0$ Hz, $J_{5,6a} = 5.2$ Hz, 1H, **H₅**), 2.55 (s, 2H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 1.41 (t, $J_{2',1'} = 7.0$ Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.29 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 0.24 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 217.3 (CS), 138.3, 137.2, 133.6, 131.7, 129.0, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 126.0 (18C, **C_{ar}**), 101.2 (**CHPh**), 90.0 (**C₁**), 82.9, 81.8, 74.3 (**C₂**, **C₃** and **C₄**), 74.9 (**CH₂Ph**), 70.2 (**C₅**), 70.1 (**OCH₂CH₃**), 68.7 (**C₆**), 22.8 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 13.8 (**OCH₂CH₃**), -0.9 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -1.1 (**Si(CH₃)₂CH₂S**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **295** (101 mg, $M = 410.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.246 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **298** (145 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.241 mmol, 98%) as a yellow oil.



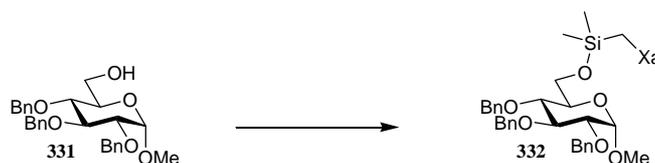
O*-Ethyl-S-[(3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-(3'-butyn-1-yl)- β -D-glucopyranos-2-yl) dimethylsilyl methyl] dithiocarbonate **298*

R_f : 0.46 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

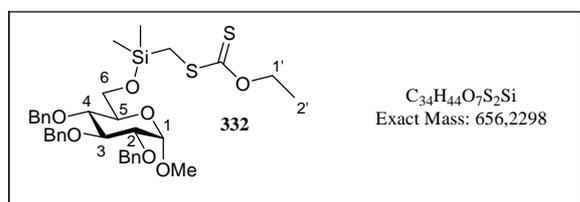
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{S}_2\text{SiNa}$: 625.1720, found 625.1718

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7.50-7.28 (m, 10H, \mathbf{H}_{ar}), 5.56 (s, 1H, CHPh), 4.92 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.77 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.66 (q, $J_{5',6'} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.40 (d, $J_{1,2} = 7.1$ Hz 1H, \mathbf{H}_1), 4.36 (dd, $J_{6a,6b} = 10.2$ Hz, $J_{6a,5} = 4.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{6a}), 3.96 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.4$ Hz, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 7.1$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{1'a}$), 3.79 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.2$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{6b}), 3.73 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.4$ Hz, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 7.1$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{1'b}$), 3.71-3.53 (m, 3H, \mathbf{H}_2 , \mathbf{H}_3 and \mathbf{H}_4), 3.44 (ddd, $J_{5,6b} = 10.2$ Hz, $J_{5,4} = 9.1$ Hz, $J_{5,6a} = 4.9$ Hz, 1H, \mathbf{H}_5), 2.55 (dt, $J_{2',4'} = 2.6$ Hz, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 7.1$ Hz, 2H, $\mathbf{H}_{2'a}$ and $\mathbf{H}_{2'b}$), 2.52 (s, 2H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.00 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{4'}$), 1.42 (t, $J_{6',5'} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.27 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}$), 0.25 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 217.9 (CS), 138.3, 137.2, 128.9, 128.2, 128.1, 127.6, 126.0 (12C, \mathbf{C}_{ar}), 103.5 (\mathbf{C}_1), 101.1 (CHPh), 81.5, 81.2 (\mathbf{C}_3 and \mathbf{C}_4), 80.2 ($\mathbf{C}_{3'}$), 75.5 (\mathbf{C}_2), 75.0 (CH_2Ph), 70.2 (OCH_2CH_3), 69.7 (\mathbf{C}_4'), 68.7 ($\mathbf{C}_{1'}$), 68.1 (\mathbf{C}_6), 66.1 (\mathbf{C}_5), 22.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}$), 19.9 ($\mathbf{C}_{2'}$), 13.8 (OCH_2CH_3), -1.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}$), -1.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}$).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **331** (162 mg, $M = 464.2$ g.mol $^{-1}$, 0.349 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **332** (221 mg, $M = 656.2$ g.mol $^{-1}$, 0.336 mmol, 96%) as a yellow oil.



O-Ethyl-S-(((methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranos-6-yl) dimethylsilyl) methyl)] dithiocarbonate 332

R_f : 0.22 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +23$ (c = 0.5, CHCl_3)

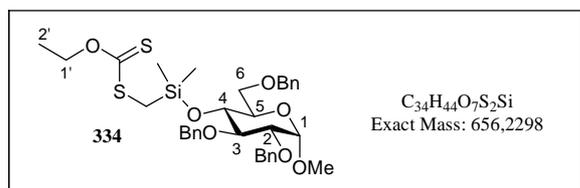
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₄H₄₄O₇S₂SiNa : 679.2190, found : 769.2200

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm) : 7.39-7.28 (m, 15H, **H_{ar}**), 5.00 (d, *J*_{Ha,Hb} = 11.1 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.89 (d, *J*_{Ha,Hb} = 10.9 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.84 (d, *J*_{Hb,Ha} = 11.1 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.81 (d, *J*_{Ha,Hb} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.68 (q, *J*_{1',2'} = 7.0 Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.67 (d, *J*_{Hb,Ha} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.64 (d, *J*_{Hb,Ha} = 10.9 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.61 (d, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, 1H, **H₁**), 4.00 (dd, *J*_{3,2} = 9.8 Hz, *J*_{3,4} = 8.5 Hz, 1H, **H₃**), 3.87 (dd, *J*_{6a,6b} = 11.4 Hz, *J*_{6a,5} = 3.5 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.80 (dd, *J*_{6b,6a} = 11.4 Hz, *J*_{6b,5} = 1.9 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.63 (ddd, *J*_{5,4} = 9.8 Hz, *J*_{5,6a} = 3.5 Hz, *J*_{5,6b} = 1.9 Hz, 1H, **H₅**), 3.55 (dd, *J*_{4,5} = 9.8 Hz, *J*_{4,3} = 8.5 Hz, 1H, **H₄**), 3.54 (dd, *J*_{2,3} = 9.8 Hz, *J*_{2,1} = 3.6 Hz, 1H, **H₂**), 3.37 (s, 3H, **OCH₃**), 2.49 (s, 2H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 1.41 (t, *J*_{2',1'} = 7.0 Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.22 (s, 6H, **Si(CH₃)₂CH₂S**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 217.9 (CS), 138.8, 138.1, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6 (18C, **C_{ar}**), 98.2 (**C₁**), 81.9 (**C₃**), 80.0 (**C₂**), 77.5 (**C₄**), 75.7 (**CH₂Ph**), 75.0 (**CH₂Ph**), 73.4 (**CH₂Ph**), 70.6 (**C₅**), 70.3 (**OCH₂CH₃**), 62.0 (**C₆**), 55.2 (**OCH₃**), 23.3 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 13.8 (**OCH₂CH₃**), 0.4 (2C, **Si(CH₃)₂CH₂S**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **333** (150 mg, M = 464.2 g.mol⁻¹, 0.323 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **334** (160 mg, M = 656.2 g.mol⁻¹, 0.243 mmol, 75%) as a yellow oil.



O-Ethyl-S-(((methyl 2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranos-4-yl) dimethylsilyl) methyl) dithiocarbonate **334**

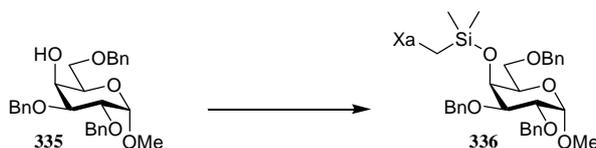
R_f : 0.19 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

[α]_D²¹ = +14 (c = 1, CHCl₃)

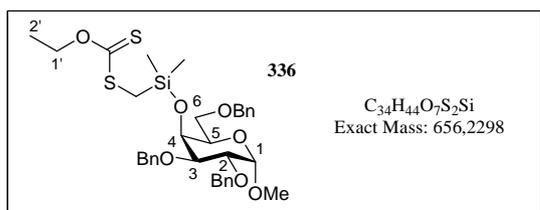
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₄H₄₄O₇S₂SiNa : 679.2190, found : 769.2199

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.35-7.25 (m, 15H, **H_{ar}**), 5.09 (d, *J_{Ha,Hb}* = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.71 (d, *J_{Hb,Ha}* = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.68 (d, *J_{Ha,Hb}* = 12.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.63 (d, *J_{1,2}* = 4.1 Hz, 1H, **H₁**), 4.62 (q, *J_{1',2'}* = 7.1 Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.59 (d, *J_{Ha,Hb}* = 10.5 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.57 (d, *J_{Hb,Ha}* = 12.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.56 (d, *J_{Hb,Ha}* = 10.5 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 3.79-3.58 (m, 5H, **H₃, H₄, H₅, H_{6a} and H_{6b}**), 3.54 (dd, *J_{2,3}* = 9.4 Hz, *J_{2,1}* = 4.1 Hz, 1H, **H₂**), 3.38 (s, 3H, **OCH₃**), 2.36 (s, 2H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 1.39 (t, *J_{2',1'}* = 7.1 Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.14 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 0.13 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 217.2 (CS), 139.0, 138.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.1 (18C, **C_{ar}**), 97.9 (**C₁**), 81.4 (**C₃, C₄ or C₅**), 80.6 (**C₂**), 75.0 (**CH₂Ph**), 73.6 (**CH₂Ph**), 73.1 (**CH₂Ph**), 71.2 (**C₃, C₄ or C₅**), 70.9 (**C₃, C₄ or C₅**), 70.1 (**OCH₂CH₃**), 68.8 (**C₆**), 55.1 (**OCH₃**), 22.5 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 13.8 (**OCH₂CH₃**), -0.9 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -1.4 (**Si(CH₃)₂CH₂S**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **335** (175 mg, M = 464.2 g.mol⁻¹, 0.377 mmol). Triethylamine (210 μL, 1.51 mmol, 4 equiv), (bromomethyl)chlorodimethylsilane (154 μL, 1.131 mmol, 3.0 equiv) and potassium ethylxanthogenate (242 mg, 1.508 mmol, 4 equiv) were required for completion. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **336** (239 mg, M = 656.2 g.mol⁻¹, 0.364 mmol, 97%) as a yellow oil.



O*-Ethyl-S-(((methyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl- α -D-galactopyranos-4-yl) dimethylsilyl) methyl)] dithiocarbonate **336*

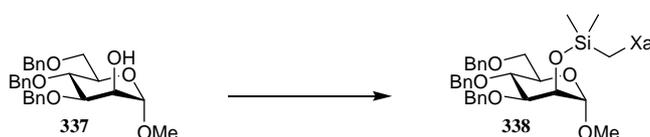
R_f : 0.44 (cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$[\alpha]_D^{25} = +19$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

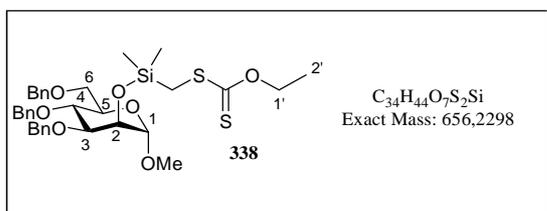
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{S}_2\text{SiNa}$: 679.2190, found 679.2191

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.41-7.28 (m, 15H, **H_{ar}**), 4.87 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.1$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.82 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 12.0$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.70 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.1$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.69 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 12.0$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.65 (q, $J_{1',2'} = 7.0$ Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.65 (d, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, 1H, **H₁**), 4.55 (s, 2H, **CH₂Ph**), 4.16 (dd, $J_{4,3} = 2.7$ Hz, $J_{4,5} = 0.9$ Hz, 1H, **H₄**), 3.91 (dd, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, 1H, **H₂**), 3.87 (ddd, $J_{5,6a} = 7.2$ Hz, $J_{5,6b} = 5.9$ Hz, $J_{5,4} = 0.9$ Hz, 1H, **H₅**), 3.81 (dd, $J_{3,2} = 10.0$ Hz, $J_{3,4} = 2.7$ Hz, 1H, **H₃**), 3.61 (dd, $J_{6a,6b} = 9.1$ Hz, $J_{6a,5} = 7.2$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.51 (dd, $J_{6b,6a} = 9.1$ Hz, $J_{6b,5} = 5.9$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.39 (s, 3H, **OCH₃**), 2.45 (s, 2H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 1.40 (t, $J_{2',1'} = 7.0$ Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.15 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 0.14 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 217.6 (CS), 138.4, 138.2, 138.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6 (18C, **C_{ar}**), 98.8 (**C₁**), 77.5 (**C₃**), 76.1 (**C₂**), 74.2 (**CH₂Ph**), 73.7 (**CH₂Ph**), 73.4 (**CH₂Ph**), 70.9 (**C₄**), 70.1 (**OCH₂CH₃**), 69.2 (**C₅**), 68.8 (**C₆**), 55.4 (**OCH₃**), 22.8 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 13.9 (**OCH₂CH₃**), -1.0 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -1.3 (**Si(CH₃)₂CH₂S**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **337** (220 mg, $M = 464.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.474 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **338** (274 mg, $M = 656.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.417 mmol, 88%) as a yellow oil.



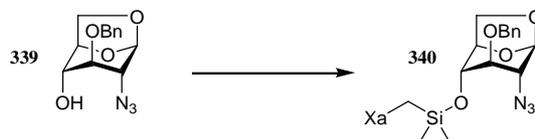
O*-Ethyl-S-(((methyl 3,4,6-tri-*O*-benzyl- α -D-mannopyranos-2-yl) dimethylsilyl) methyl)] dithiocarbonate **338*

R_f : 0.5 (cyclohexane/EtOAc : 8/2)

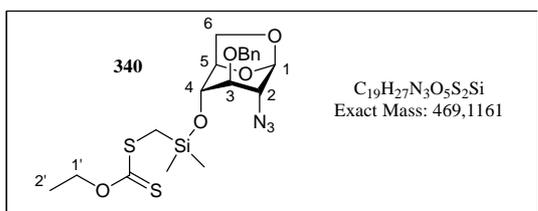
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₄H₄₄O₇S₂SiNa : 679.2190, found 679.2193

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.41-7.14 (m, 15H, **H_{ar}**), 4.83 (d, *J*_{Ha,Hb} = 10.9 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.72 (s, 2H, **CH_aH_bPh**), 4.68 (d, *J*_{Ha,Hb} = 11.8 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.66 (d, *J*_{1,2} = 1.9 Hz, 1H, **H₁**), 4.65 (q, *J*_{1',2'} = 7.1 Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.56 (d, *J*_{Hb,Ha} = 11.8 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.52 (d, *J*_{Hb,Ha} = 10.9 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.09 (dd, *J*_{2,3} = 2.7 Hz, *J*_{2,1} = 1.9 Hz, 1H, **H₂**), 3.92 (dd, *J*_{4,5} = 9.8 Hz, *J*_{4,3} = 9.0 Hz, 1H, **H₄**), 3.80 (dd, *J*_{3,4} = 9.0 Hz, *J*_{3,2} = 2.7 Hz, 1H, **H₃**), 3.77-3.70 (m, 3H, **H₅**, **H_{6a}** and **H_{6b}**), 3.37 (s, 3H, **OCH₃**), 2.52 (s, 2H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 1.41 (t, *J*_{2',1'} = 7.0 Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.24 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 0.23 (s, 3H, **Si(CH₃)₂CH₂S**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 217.5 (CS), 138.4, 138.3, 138.2, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (18C, **C_{ar}**), 101.3 (**C₁**), 79.9 (**C₃**), 74.9 (**CH₂Ph**), 74.7 (**C₄**), 73.3 (**CH₂Ph**), 73.1 (**CH₂Ph**), 72.0 (**C₅**), 70.9 (**C₂**), 70.2 (**OCH₂CH₃**), 69.2 (**C₆**), 54.7 (**OCH₃**), 22.6 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 13.8 (**OCH₂CH₃**), -1.1 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -1.2 (**Si(CH₃)₂CH₂S**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **339** (200 mg, M = 277.1 g.mol⁻¹, 0.722 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **340** (320 mg, M = 469.1 g.mol⁻¹, 0.682 mmol, 94%) as a yellow oil.



O*-Ethyl-S-(((1,6-anhydro-2-azido-3-*O*-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranos-4-yl)dimethylsilyl) methyl) dithiocarbonate **340*

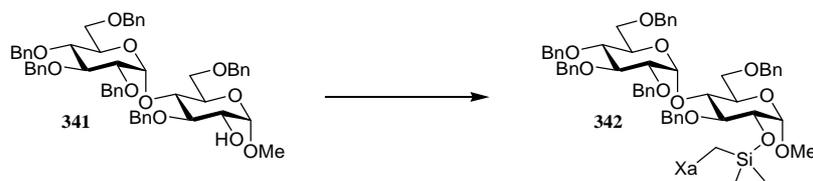
R_f : 0.43 (cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$[\alpha]_D^{25} = +38$ (c = 0.5, CHCl₃)

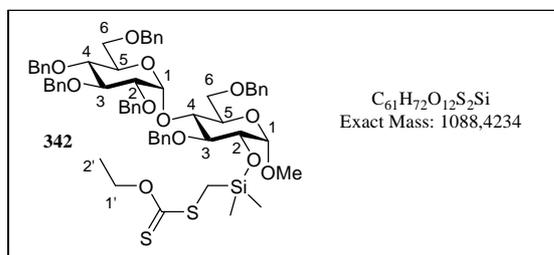
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₁₉H₂₇N₃O₅S₂SiNa : 492.1054, found 492.1044

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.39-7.31 (m, 5H, H_{ar}), 5.52 (s, 1H, H₁), 4.70 (q, $J_{1',2'} = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.67 (d, $J_{H_a,H_b} = 11.7$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.56 (d, $J_{H_b,H_a} = 11.7$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.49-4.45 (m, 1H, H₅), 4.13 (dd, $J_{6a,6b} = 7.2$ Hz, $J_{6a,5} = 0.8$ Hz, 1H, H_{6a}), 3.77-3.71 (m, 2H, H₄ and H_{6b}), 3.56-3.53 (m, 1H, H₃), 3.17-3.13 (m, 1H, H₂), 2.51 (s, 2H, Si(CH₃)₂CH₂S), 1.43 (t, $J_{2',1'} = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.26 (s, 3H, Si(CH₃)₂CH₂S), 0.24 (s, 3H, Si(CH₃)₂CH₂S).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 216.7 (CS), 137.2, 128.6, 128.1, 127.8 (6C, C_{ar}), 100.7 (C₁), 79.0 (C₃), 76.8 (C₅), 72.5 (CH₂Ph), 70.5 (OCH₂CH₃), 70.5 (C₄), 65.0 (C₆), 58.9 (C₂), 21.9 (Si(CH₃)₂CH₂S), 13.8 (OCH₂CH₃), -1.4 (Si(CH₃)₂CH₂S), -1.5 (Si(CH₃)₂CH₂S).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **341** (90 mg, M = 896.4 g.mol⁻¹, 0.100 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **342** (97 mg, M = 1088.4 g.mol⁻¹, 0.089 mmol, 89%) as a yellow oil.



O*-Ethyl-S-[(methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3,6-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranos-2-yl) dimethylsilyl) methyl] dithiocarbonate **342*

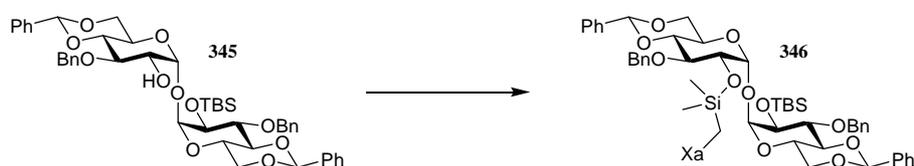
R_f : 0.59 (cyclohexane/EtOAc : 7/3)

$[\alpha]_D^{25} = +43$ (c = 0.5, CHCl₃)

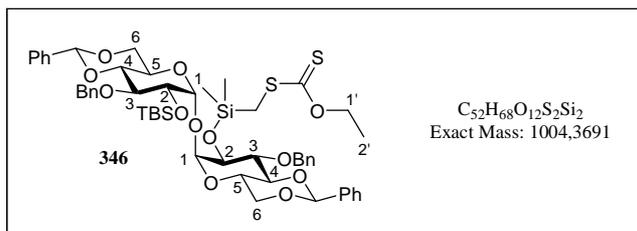
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₆₁H₇₂O₁₂S₂SiNa : 1111.4127, found 1111.4128

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.32-7.11 (m, 30H, **H_{ar}**), 5.63 (d, *J*_{1A,2A} = 3.6 Hz, 1H, **H_{1A}**), 4.92 (d, *J*_{Ha,Hb} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.86 (d, *J*_{Ha,Hb} = 11.1 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.85 (d, *J*_{Hb,Ha} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.81 (d, *J*_{Ha,Hb} = 10.9 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.77 (d, *J*_{Hb,Ha} = 11.1 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.72 (d, *J*_{1B,2B} = 3.6 Hz, 1H, **H_{1B}**), 4.65 (q, *J*_{1',2'} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.56 (d, *J*_{Ha,Hb} = 11.8 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.55 (d, *J*_{Ha,Hb} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.53 (s, 2H, **CH_aH_bPh**), 4.47 (d, *J*_{Hb,Ha} = 11.8 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.46 (d, *J*_{Hb,Ha} = 10.9 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.34 (d, *J*_{Hb,Ha} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.05 (t, *J*_{4B,3B} = *J*_{4B,5B} = 8.9 Hz, 1H, **H_{4B}**), 3.98 (t, *J*_{3B,4B} = *J*_{3B,2B} = 8.9 Hz, 1H, **H_{3B}**), 3.92 (t, *J*_{3A,4A} = *J*_{3A,2A} = 9.3 Hz, 1H, **H_{3A}**), 3.91-3.83 (m, 3H, **H_{2B}**, **H_{5B}** and **H_{6aB}**), 3.77 (ddd, *J*_{5A,4A} = 10.0 Hz, *J*_{5A,6aA} = 2.9 Hz, *J*_{5A,6bA} = 1.8 Hz, 1H, **H_{5A}**), 3.70 (dd, *J*_{6bB,6aB} = 12.2 Hz, *J*_{6bB,5B} = 3.8 Hz, 1H, **H_{6bB}**), 3.64 (dd, *J*_{4A,5A} = 10.0 Hz, *J*_{4A,3A} = 9.3 Hz, 1H, **H_{4A}**), 3.55 (dd, *J*_{6aA,6bA} = 10.9 Hz, *J*_{6aA,5A} = 2.9 Hz, 1H, **H_{6aA}**), 3.49-3.45 (m, 2H, **H_{2A}** and **H_{6bA}**), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 2H, Si(CH₃)₂CH₂S), 1.42 (t, *J*_{2',1'} = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.22 (s, 3H, Si(CH₃)₂CH₂S), 0.19 (s, 3H, Si(CH₃)₂CH₂S).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 216.9 (CS), 138.9, 138.8, 138.5, 138.2, 138.1, 138.0, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 126.8 (36C, **C_{ar}**), 99.6 (**C_{1B}**), 96.9 (**C_{1A}**), 82.3 (**C_{3B}**), 82.0 (**C_{3A}**), 79.5 (**C_{2A}**), 77.7 (**C_{4A}**), 75.5 (CH₂Ph), 74.9 (CH₂Ph), 74.4 (**C_{2B}**), 74.3 (CH₂Ph), 73.4 (CH₂Ph), 73.3 (CH₂Ph), 73.2 (CH₂Ph), 72.9 (**C_{4B}**), 71.1 (**C_{5A}**), 70.3 (OCH₂CH₃), 69.9 (**C_{5B}**), 69.1 (**C_{6B}**), 68.3 (**C_{6A}**), 55.2 (OCH₃), 22.2 (Si(CH₃)₂CH₂S), 13.8 (OCH₂CH₃), -1.1 (Si(CH₃)₂CH₂S), -1.5 (Si(CH₃)₂CH₂S).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: The reaction was carried out with **345** (65 mg, M = 812.4 g.mol⁻¹, 0.080 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 9/1) afforded **346** (79 mg, M = 1004.4 g.mol⁻¹, 0.078 mmol, 98%) as a yellow foam.



***O*-Ethyl-S-[[[(3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 1)-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranos-2-yl) dimethylsilyl) methyl] dithiocarbonate 346**

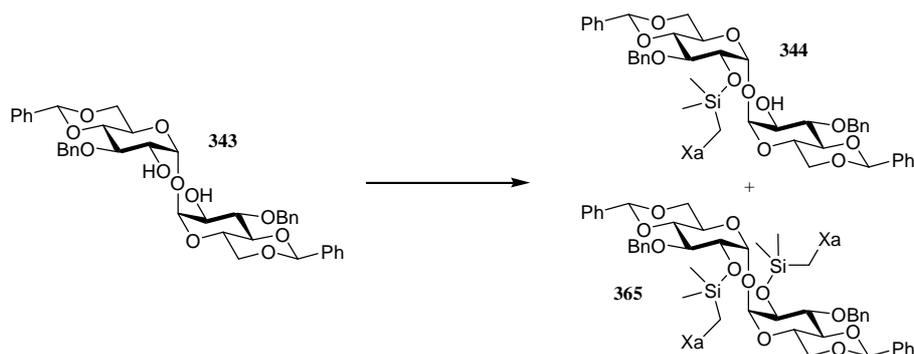
R_f : 0.24 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

[α]_D²⁰ = +28 (c = 0.5, CHCl₃)

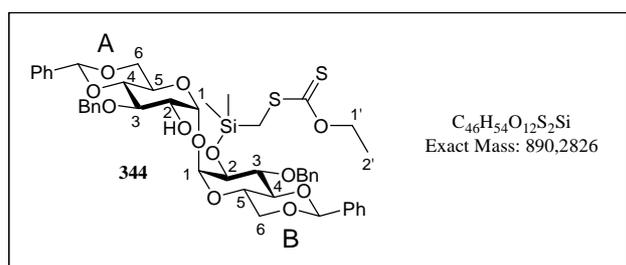
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₅₂H₆₈O₁₂S₂Si₂Na : 1027.3583, found 1027.3573

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.49-7.24 (m, 20H, **H_{ar}**), 5.55 (s, 1H, **CHPh**), 5.54 (s, 1H, **CHPh**), 5.10 (d, $J_{1A,2A}$ = 3.8 Hz, 1H, **H_{1A}**), 5.05 (d, $J_{1B,2B}$ = 3.4 Hz, 1H, **H_{1B}**), 4.96 (d, J_{H_a,H_b} = 11.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.93 (d, J_{H_a,H_b} = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.78 (d, J_{H_b,H_a} = 11.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.76 (d, J_{H_b,H_a} = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.61 (q, $J_{1',2'}$ = 7.1 Hz, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.29 (dd, $J_{6a,6b}$ = 10.2 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.3 Hz, 2H, **H_{6aA}** and **H_{6aB}**), 4.24-4.16 (m, 2H, **H_{5A}** and **H_{5B}**), 4.01 (t, $J_{3A,4A}$ = $J_{3A,2A}$ = 9.0 Hz, 1H, **H_{3A}**), 3.98 (t, $J_{3B,4B}$ = $J_{3B,2B}$ = 9.0 Hz, 1H, **H_{3B}**), 3.83 (dd, $J_{2A,3A}$ = 9.0 Hz, $J_{2A,1A}$ = 3.8 Hz, 1H, **H_{2A}**), 3.81 (dd, $J_{2B,3B}$ = 9.0 Hz, $J_{2B,1B}$ = 3.4 Hz, 1H, **H_{2B}**), 3.73 (t, $J_{6b,6a}$ = $J_{6b,5}$ = 10.2 Hz, 2H, **H_{6bA}** and **H_{6bB}**), 3.67 (t, $J_{4A,3A}$ = $J_{4A,5A}$ = 9.0 Hz, 1H, **H_{4A}**), 3.66 (t, $J_{4B,3B}$ = $J_{4B,5B}$ = 9.0 Hz, 1H, **H_{4B}**), 2.54 (d, J_{H_a,H_b} = 13.9 Hz, 1H, **Si(CH₃)₂CH_aH_bS**), 2.49 (d, J_{H_b,H_a} = 13.9 Hz, 1H, **Si(CH₃)₂CH_aH_bS**), 1.37 (t, $J_{2',1'}$ = 7.1 Hz, 3H, **OCH₂CH₃**), 0.96 (s, 9H, **Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)**), 0.28 (s, 6H, **Si(CH₃)₂CH₂S**), 0.12 (s, 3H, **Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)**), 0.11 (s, 3H, **Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 216.9 (CS), 138.9, 138.6, 137.6, 137.5, 128.9, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 127.5, 127.3, 126.2 (24C, **C_{ar}**), 101.7 (CHPh), 101.6 (CHPh), 95.5 (**C_{1B}**), 94.9 (**C_{1A}**), 82.9 (**C_{4A}** and **C_{4B}**), 78.3, 77.8 (**C_{3A}** and **C_{3B}**), 75.1 (CH₂Ph), 75.0 (CH₂Ph), 73.0, 72.9 (**C_{2B}** and **C_{2A}**), 70.2 (OCH₂CH₃), 69.2, 69.1 (**C_{6A}** and **C_{6B}**), 63.0, 62.9 (**C_{5A}** and **C_{5B}**), 26.1 (3C, **Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)**), 22.0 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), 18.2 (**Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)**), 13.8 (OCH₂CH₃), -1.1 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -1.2 (**Si(CH₃)₂CH₂S**), -4.2 (**Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)**), -4.7 (**Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)**).



General procedure for preparation of silyl xanthate derivatives: To a dry-ice cooled solution of **343** (100 mg, $M = 698.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.143 mmol), were successively added triethylamine (40 μL , 0.286 mmol, 2 equiv) and (bromomethyl)chlorodimethylsilane (22 μL , 0.157 mmol, 1.1 equiv). The solution was stirred 6 h at -78°C and then 6h at room temperature. 3 equivalents of potassium ethylxanthogenate (69 mg, 0.429 mmol, 3 equiv) were required. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 95/5 to 7/3) afforded **344** (96 mg, $M = 890.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.108 mmol, 75%) as a yellow foam and **365** (17 mg, $M = 1082.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.016 mmol, 11%) as a yellow oil.



O*-Ethyl-S-[(*3*-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 1)-*3*-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranos-2-yl) dimethylsilyl methyl)] dithiocarbonate **344*

R_f : 0.33 (cyclohexane/EtOAc : 7/3)

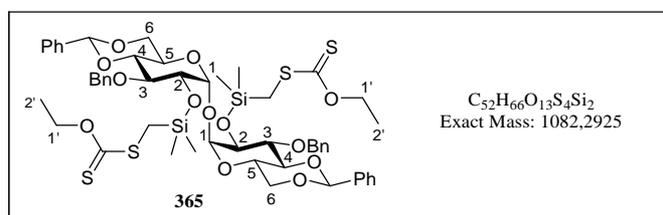
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58$ ($c = 1$, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{O}_{12}\text{S}_2\text{SiNa}$: 913.2718, found : 913.2710

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm) : 7.56-7.28 (m, 20H, **H_{ar}**), 5.60 (s, 1H, **CHPh**), 5.59 (s, 1H, **CHPh**), 5.20 (d, $J_{1A,2A} = 3.8 \text{ Hz}$ 1H, **H_{1A}**), 5.09 (d, $J_{1B,2B} = 3.8 \text{ Hz}$ 1H, **H_{1B}**), 5.04 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 5.03 (d, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.79 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.78 (d, $J_{\text{Hb,Ha}} = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.63 (q, $J_{1',2'} = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, **OCH₂CH₃**), 4.33 (dd, $J_{6a,6b} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.8 \text{ Hz}$, 2H, **H_{6aA}** and **H_{6aB}**), 4.26-4.13 (m, 2H, **H_{5A}** and **H_{5B}**), 4.00 (t, $J_{3A,4A} = J_{3A,2A} = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3A}**), 3.96 (t, $J_{3B,4B} = J_{3B,2B} = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{3B}**), 3.85 (dd, $J_{2B,3B} = 9.3 \text{ Hz}$, $J_{2B,1B} = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{2B}**), 3.82-3.65 (m, 5H, **H_{2A}**, **H_{4A}**, **H_{4B}**,

H_{6bA} and **H_{6bB}**), 2.55 (d, $J_{Ha,Hb} = 13.9$ Hz, 1H, Si(CH₃)₂CH_aH_bS), 2.49 (d, $J_{Hb,Ha} = 13.9$ Hz, 1H, Si(CH₃)₂CH_aH_bS), 2.32 (br s, 1H, OH), 1.38 (t, $J_{2',1'} = 6.9$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.29 (s, 6H, Si(CH₃)₂CH₂S).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 216.8 (CS), 138.6, 138.4, 137.5, 137.4, 128.9, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.5, 126.2, 126.0 (24C, C_{ar}), 101.6 (CHPh), 101.2 (CHPh), 95.7 (C_{1B}), 95.1 (C_{1A}), 82.6, 82.4 (C_{4A} and C_{4B}), 78.5 (C_{3A}), 78.3 (C_{3B}), 75.1 (CH₂Ph), 75.0 (CH₂Ph), 73.0 (C_{2B}), 71.8 (C_{2A}), 70.3 (OCH₂CH₃), 69.1, 69.0 (C_{6A} and C_{6B}), 63.3, 63.0 (C_{5A} and C_{5B}), 22.0 (Si(CH₃)₂CH₂S), 13.8 (OCH₂CH₃), -1.1 (Si(CH₃)₂CH₂S), -1.2 (Si(CH₃)₂CH₂S).



Compound 365

R_f : 0.66 (cyclohexane/EtOAc : 7/3)

[α]_D²¹ = +35 (c = 1, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₅₂H₆₆O₁₃S₄Si₂Na : 1105.2817, found : 1105.2855

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm) : 7.52-7.27 (m, 20H, H_{ar}), 5.57 (s, 2H, 2CHPh), 5.07 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 2H, 2H₁), 4.99 (d, $J_{Ha,Hb} = 11.4$ Hz, 2H, 2CH_aH_bPh), 4.77 (d, $J_{Hb,Ha} = 11.4$ Hz, 2H, 2CH_aH_bPh), 4.63 (q, $J_{1',2'} = 7.1$ Hz, 4H, 2OCH₂CH₃), 4.38-4.18 (m, 4H, 2H₅ and 2H_{6a}), 4.01 (dd, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, $J_{3,2} = 8.9$ Hz, 2H, 2H₃), 3.84 (dd, $J_{2,3} = 8.9$ Hz, $J_{2,1} = 3.5$ Hz, 2H, 2H₂), 3.75 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 9.8$ Hz, 2H, 2H_{6b}), 3.69 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 2H, 2H₄), 2.55 (d, $J_{Ha,Hb} = 13.9$ Hz, 2H, 2Si(CH₃)₂CH_aH_bS), 2.48 (d, $J_{Hb,Ha} = 13.9$ Hz, 2H, 2Si(CH₃)₂CH_aH_bS), 1.38 (t, $J_{2',1'} = 7.1$ Hz, 6H, 2OCH₂CH₃), 0.29 (s, 6H, 2Si(CH₃)₂CH₂S), 0.28 (s, 6H, 2Si(CH₃)₂CH₂S).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 216.9 (CS), 138.7, 137.5, 128.9, 128.0, 127.5, 126.2, (24C, C_{ar}), 101.7 (2C, CHPh), 95.6 (2C, C₁), 82.9 (2C, 2C₄), 78.2 (2C, 2C₃), 75.1 (CH₂Ph),

Experimental section

73.0 (2C, 2C₂), 70.2 (2C, 2OCH₂CH₃), 69.2 (2C, 2C₆), 63.0 (2C, 2C₅), 22.1 (2C, 2Si(CH₃)₂CH₂S), 13.8 (2C, 2OCH₂CH₃), -1.2 (4C, 2Si(CH₃)₂CH₂S).

III.C. Synthesis of regioselective debenzylated glycosides

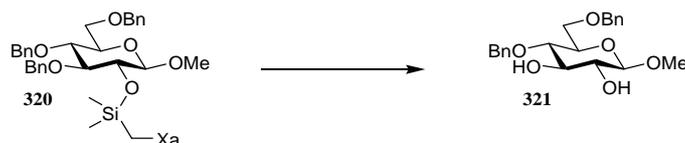
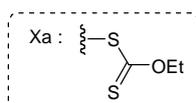
General procedure for regioselective *O*-debenzylation:

A solution of silyl xanthate derivative (0.15 mmol, 1 equiv) and dilauroyle peroxide (120 mg, 0.30 mmol, 2 equiv) in 1,2-dichloroethane (2.5 mL) was refluxed for 2 h. The reaction was then cooling to 0°C, before the addition of a mixture of water / acetic acid (1/1 ; 200 μ L) and then $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (18 μ L, 0.15 mmol, 1.0 equiv). The blend was vigorously stirred for additional 10 min at 0°C and TBAF (320 μ L, 1M in toluene, 2 equiv) was added. The reaction was stirred for 10 min and then diluted with dichloromethane. The organic layer was washed with water. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel afforded the expected debenzylated compound.

General procedure for acetylation of debenzylated compounds:

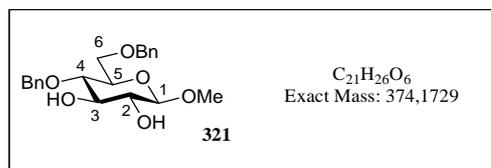
Pyridine (13 μ L/OH, 0.16 mmol/OH, 3.0 equiv/OH) and acetic anhydride (7 μ L/OH, 0.074 mmol/OH, 1.4 equiv/OH) were added to a solution of debenzylated compound (0.053 mmol) in dry dichloromethane (500 μ L) and the reaction was stirred overnight at room temperature. Pyridine was coevaporated with toluene (500 μ L). The residue was purified by flash chromatography to give the expected acetylated derivative.

For each scheme:



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **320** (100 mg, $M = 656.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.152 mmol). Flash chromatography on silica gel

(cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **321** (48 mg, M = 374.2 g.mol⁻¹, 0.129 mmol, 85%) as a white solid.



Methyl 4,6-di-O-benzyl-β-D-glucopyranoside

321

R_f : 0.14 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

[α]_D²⁰ = -7 (c = 1, CHCl₃)

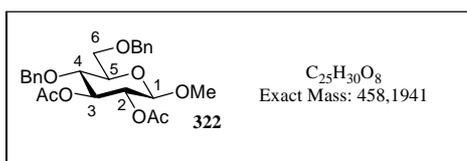
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₁H₂₆O₆Na : 397.1622, found 397.1611

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.38-7.24(m, 10H, **H_{ar}**), 4.83 (d, *J*_{Ha,Hb} = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.65 (d, *J*_{Ha,Hb} = 12.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.61 (d, *J*_{Hb,Ha} = 11.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.57 (d, *J*_{Hb,Ha} = 12.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.18 (d, *J*_{1,2} = 7.9 Hz, 1H, **H₁**), 3.78 (dd, *J*_{6a,6b} = 11.1 Hz, *J*_{6a,5} = 2.0 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.72 (dd, *J*_{6b,6a} = 11.1 Hz, *J*_{6b,5} = 4.3 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.69 (t, *J*_{3,4} = *J*_{3,2} = 9.0 Hz, 1H, **H₃**), 3.56 (s, 3H, **OCH₃**), 3.54-3.46 (m, 2H, **H₄** and **H₅**), 3.40 (dd, *J*_{2,3} = 9.0 Hz, *J*_{2,1} = 7.9 Hz, 1H, **H₂**), 2.93 (br s, 2H, **2OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 138.2, 138.1, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6 (12C, **C_{ar}**), 103.4 (**C₁**), 77.6 (**C₄**), 76.8 (**C₃**), 75.0 (**C₅**), 74.6 (**CH₂Ph**), 74.0 (**C₂**), 73.5 (**CH₂Ph**), 68.9 (**C₆**), 57.0 (**OCH₃**).



General procedure for acetylation of debenzylated compounds: The reaction was carried out with **321** (30 mg, M = 374.2 g.mol⁻¹, 0.080 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 6/4) afforded **322** (31 mg, M = 458.2 g.mol⁻¹, 0.067 mmol, 84%) as a white solid.



Methyl 2,3-di-*O*-acetyl-4,6-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranoside 322

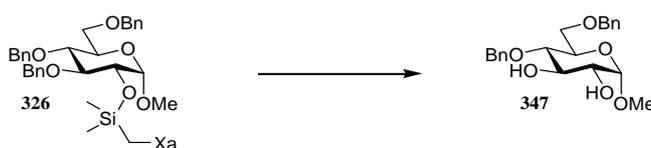
R_f : 0.55 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

[α]²⁰_D = -24 (c = 0.5, CHCl₃)

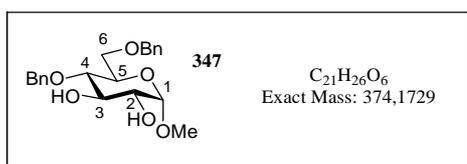
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₅H₃₀O₈Na : 481.1833, found 481.1815

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.39-7.15 (m, 10H, **H_{ar}**), 5.23 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.3$ Hz, 1H, **H₃**), 4.90 (dd, $J_{2,3} = 9.3$ Hz, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1H, **H₂**), 4.67 (d, $J_{Ha,Hb} = 12.2$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.57 (d, $J_{Hb,Ha} = 12.2$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.55 (s, 2H, **CH_aH_bPh**), 4.40 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, **H₁**), 3.81-3.74 (m, 3H, **H₄**, **H_{6a}** and **H_{6b}**), 3.58-3.51 (m, 1H, **H₅**), 3.51 (s, 3H, **OCH₃**), 2.04 (s, 3H, **OCOCH₃**), 1.93 (s, 3H, **OCOCH₃**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.1 (CO), 169.7 (CO), 138.0, 137.7, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7 (12C, **C_{ar}**), 101.5 (**C₁**), 76.0 (**C₄**), 75.1, 75.0 (**C₃** and **C₅**), 74.6 (**CH₂Ph**), 73.6 (**CH₂Ph**), 72.0 (**C₂**), 68.4 (**C₆**), 56.8 (**OCH₃**), 20.8, 20.7 (2C, 2**CH₃CO**).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **326** (102 mg, M = 656.2 g.mol⁻¹, 0.155 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **347** (47 mg, M = 374.2 g.mol⁻¹, 0.125 mmol, 81%) as a white solid.



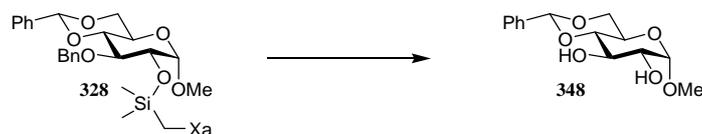
Methyl 4,6-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside 347

R_f : 0.21 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

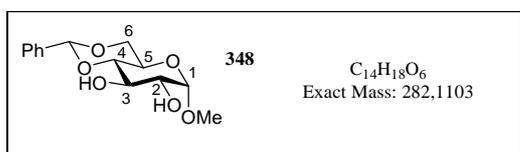
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₁H₂₆O₆Na : 397.1622, found 397.1610

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.37-7.23 (m, 10H, H_{ar}), 4.81 (d, J_{1,2} = 3.9 Hz, 1H, H₁), 4.80 (d, J_{Ha,Hb} = 11.1 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.66 (d, J_{Ha,Hb} = 12.0 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.59 (d, J_{Hb,Ha} = 11.1 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.54 (d, J_{Hb,Ha} = 12.0 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 3.84 (dd, J_{3,2} = 9.5 Hz, J_{3,4} = 9.0 Hz, 1H, H₃), 3.79-3.68 (m, 3H, H₅, H_{6a} and H_{6b}), 3.56 (dd, J_{2,3} = 9.5 Hz, J_{2,1} = 3.9 Hz, 1H, H₂), 3.55 (t, J_{4,3} = J_{4,5} = 9.0 Hz, 1H, H₄), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.30 (br s, 2H, 2OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 138.4, 138.0, 128.5, 128.4, 128.9, 128.8, 127.8, 127.7 (12C, C_{ar}), 99.1 (C₁), 77.4 (C₄), 75.4 (C₃), 74.6 (CH₂Ph), 73.6 (CH₂Ph), 72.7 (C₂), 70.3 (C₅), 68.6 (C₆), 55.3 (OCH₃).



General procedure for regioselective O-debenzylation: The reaction was carried out with **328** (86 mg, M = 564.2 g.mol⁻¹, 0.152 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **348** (36 mg, M = 282.1 g.mol⁻¹, 0.127 mmol, 84%) as a white solid.



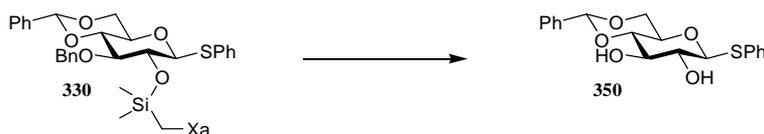
Methyl 4,6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside 348

MS (ESI⁺) : m/z = 305.2 [M+Na]⁺

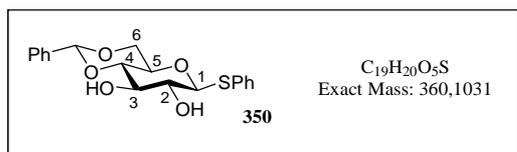
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.53-7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.40-7.35 (3H, H_{ar}), 5.55 (s, 1H, CHPh), 4.82 (d, J_{1,2} = 4.0 Hz, 1H, H₁), 4.31 (dd, J_{6a,6b} = 9.5 Hz, J_{6a,5} = 4.3 Hz, 1H, H_{6a}), 3.95 (t, J_{3,4} = J_{3,2} = 9.3 Hz, 1H, H₃), 3.83 (dt, J_{5,6a} = 4.3 Hz, J_{5,6b} = J_{5,4} = 9.5 Hz, 1H, H₅), 3.76

(t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 9.5$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 4.65 (dd, $J_{2,3} = 9.3$ Hz, $J_{2,1} = 4.0$ Hz, 1H, **H₂**), 3.51 (dd, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{4,3} = 9.3$ Hz, 1H, **H₄**), 3.48 (s, 3H, **OCH₃**), 2.30 (br s, 2H, **2OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 137.1, 129.3, 128.4, 126.3 (6C, **C_{ar}**), 101.9 (CHPh), 99.8 (**C₁**), 80.9 (**C₄**), 73.0 (**C₂**), 71.9 (**C₃**), 68.9 (**C₆**), 62.4 (**C₅**), 55.6 (**OCH₃**).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **330** (100 mg, $M = 642.2$ g.mol⁻¹, 0.155 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **350** (45 mg, $M = 360.1$ g.mol⁻¹, 0.125 mmol, 80%) as a white solid.

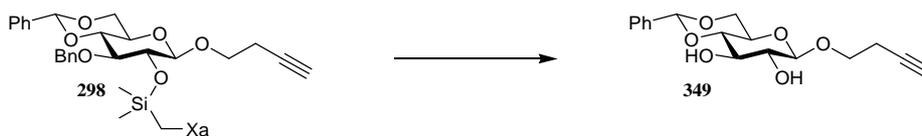


phenyl 4,6-*O*-benzylidene-1-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranoside 350

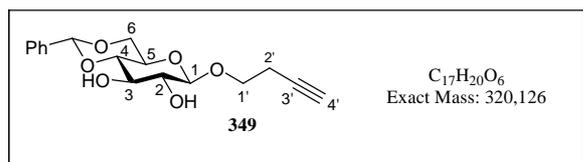
MS (ESI⁺) : $m/z = 383.1$ [M+Na]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.60-7.46 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.41-7.34 (m, 6H, **H_{ar}**), 5.55 (s, 1H, **CHPh**), 4.66 (d, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, 1H, **H₁**), 4.41 (dd, $J_{6a,6b} = 10.2$ Hz, $J_{6a,5} = 4.3$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.87 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 8.6$ Hz, 1H, **H₃**), 3.80 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.2$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.59-3.52 (m, 2H, **H₅** and **H₄**), 3.49 (dd, $J_{2,1} = 9.8$ Hz, $J_{2,3} = 8.6$ Hz, 1H, **H₂**), 2.68 (br s, 2H, **2OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 136.9, 133.1, 129.1, 128.3, 126.3 (12C, **C_{ar}**), 102.0 (CHPh), 88.6 (**C₁**), 80.2 (**C₄**), 74.6 (**C₃**), 72.6 (**C₂**), 70.6 (**C₅**), 68.6 (**C₆**).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **298** (79 mg, $M = 602.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.131 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **349** (32 mg, $M = 320.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.100 mmol, 76%) as a white solid.



3-butyn-1-yl 4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside **349**

R_f : 0.2 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

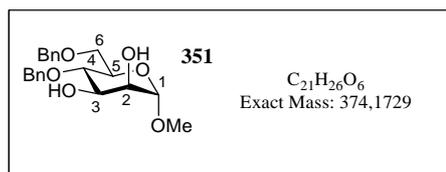
HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$: 343.1152, found 343.1141

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.55-7.34 (m, 5H, **H_{ar}**), 5.53 (s, 1H, **CHPh**), 4.43 (d, $J_{1,2} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.33 (dd, $J_{6a,6b} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.00 (dt, $J_{1'a,1'b} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'a,2'a} = J_{1'a,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'a}**), 3.81 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 3.77 (t, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.1 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.72 (dt, $J_{1'b,1'a} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{1'b,2'a} = J_{1'b,2'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, **H_{1'b}**), 3.54 (t, $J_{4,5} = J_{4,3} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 3.51 (dd, $J_{2,3} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 3.44 (ddd, $J_{5,6b} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{5,4} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.15 (br s, 2H, **2OH**), 2.54 (dt, $J_{2',4'} = 2.6 \text{ Hz}$, $J_{2',1'a} = J_{2',1'b} = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, **H_{2'a}** and **H_{2'b}**), 2.04 (t, $J_{4',2'a} = J_{4',2'b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 136.9, 129.3, 128.3, 126.3 (6C, **C_{ar}**), 103.2 (**C₁**), 101.9 (**CHPh**), 80.8 (**C_{3'}**), 80.4 (**C₄**), 74.4 (**C₂**), 73.0 (**C₃**), 69.9 (**C_{4'}**), 68.6 (**C₆**), 68.1 (**C_{1'}**), 66.4 (**C₅**), 19.9 (**C_{2'}**).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **338** (100 mg, $M = 656.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.152 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **351** (49 mg, $M = 374.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.131 mmol, 86%) as a white solid.



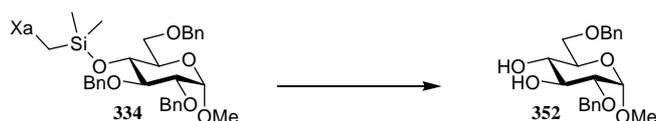
methyl 4,6-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside 351

R_f : 0.19 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₁H₂₆O₆Na : 397.1622, found 397.1611

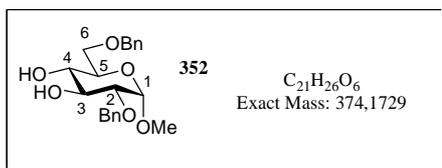
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.39-7.23 (m, 10H, **H_{ar}**), 4.75 (d, $J_{1,2} = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.74 (d, $J_{Ha,Hb} = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.68 (d, $J_{Ha,Hb} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.60 (d, $J_{Hb,Ha} = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.55 (d, $J_{Hb,Ha} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 3.94-3.90 (m, 1H, **H₅**), 3.89 (dd, $J_{2,3} = 3.4 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 3.81 (dd, $J_{6a,6b} = 10.6 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 3.77-3.71 (m, 3H, **H₃**, **H₄** and **H_{6b}**), 3.38 (s, 3H, **OCH₃**), 2.40 (br s, 2H, **2OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 138.3, 138.0, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, (12C, **C_{ar}**), 100.6 (**C₁**), 75.8 (**C₄**), 74.6 (**CH₂Ph**), 73.6 (**CH₂Ph**), 71.9 (**C₅**), 71.0 (**C₂**), 70.6 (**C₃**), 68.9 (**C₆**), 54.9 (**OCH₃**).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **334** (96 mg, $M = 656.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.146 mmol). Flash chromatography on silica gel

(cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **352** (41 mg, M = 374.2 g.mol⁻¹, 0.109 mmol, 75%) as a white solid.



methyl 2,6-di-O-benzyl-α-D-glucopyranoside

352

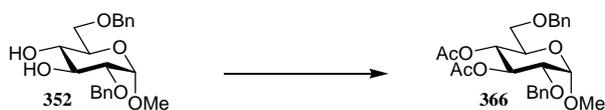
R_f : 0.16 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

[α]¹⁵_D = +43 (c = 0.5, CHCl₃)

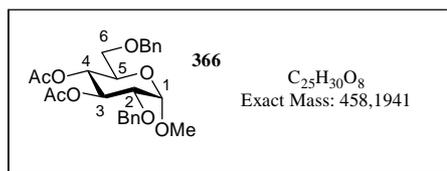
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₁H₂₆O₆Na : 397.1622, found 397.1610

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.38-7.26 (m, 10H, **H_{ar}**), 4.72 (d, *J*_{Ha,Hb} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.66 (d, *J*_{Hb,Ha} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.65 (d, *J*_{1,2} = 3.4 Hz, 1H, **H₁**), 4.62 (d, *J*_{Ha,Hb} = 12.2 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.56 (d, *J*_{Hb,Ha} = 12.2 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 3.92 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 9.3 Hz, 1H, **H₃**), 3.74-3.69 (m, 3H, **H_{6a}**, **H_{6b}** and **H₅**), 3.59 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.3 Hz, 1H, **H₄**), 3.39 (dd, *J*_{2,3} = 9.3 Hz, *J*_{2,1} = 3.4 Hz, 1H, **H₂**), 3.35 (s, 3H, **OCH₃**), 2.30 (br s, 2H, **2OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 137.9, 128.6, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, (12C, **C_{ar}**), 97.8 (**C₁**), 79.2 (**C₂**), 73.6 (**CH₂Ph**), 73.1 (**C₃**), 73.0 (**CH₂Ph**), 71.2 (**C₄**), 69.7 (**C₅**), 69.6 (**C₆**), 55.2 (**OCH₃**).



General procedure for acetylation of debenzylated compounds: The reaction was carried out with **352** (8 mg, M = 374.2 g.mol⁻¹, 0.021 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 6/4) afforded **366** (8 mg, M = 458.2 g.mol⁻¹, 0.017 mmol, 81%) as a white solid.



Methyl 3,4-di-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside 366

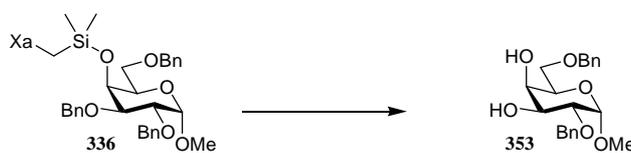
R_f : 0.27 (cyclohexane/EtOAc : 7/3)

[α]¹⁵_D = +130 (c = 0.2, CHCl₃)

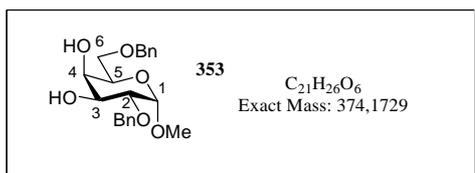
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₅H₃₀O₈Na : 481.1833, found 481.1835

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.40-7.27 (m, 10H, **H_{ar}**), 5.46 (dd, $J_{3,2} = 10.0$ Hz, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, **H₃**), 5.08 (dd, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, 1H, **H₄**), 4.72 (d, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, 1H, **H₁**), 4.68 (d, $J_{H_a,H_b} = 12.2$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.62 (d, $J_{H_b,H_a} = 12.2$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.60 (d, $J_{H_a,H_b} = 12.0$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.49 (d, $J_{H_b,H_a} = 12.0$ Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 3.92 (ddd, $J_{5,4} = 10.2$ Hz, $J_{5,6b} = 4.3$ Hz, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, 1H, **H₅**), 3.61 (dd, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, 1H, **H₂**), 3.55 (dd, $J_{6a,6b} = 10.9$ Hz, $J_{6a,5} = 2.7$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.55 (dd, $J_{6b,6a} = 10.9$ Hz, $J_{6b,5} = 4.3$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.43 (s, 3H, **OCH₃**), 2.01 (s, 3H, **OCOCH₃**), 1.92 (s, 3H, **OCOCH₃**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.1 (CO), 169.7 (CO), 137.9, 137.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, (12C, **C_{ar}**), 97.9 (**C₁**), 76.9 (**C₂**), 73.6 (**CH₂Ph**), 73.2 (**CH₂Ph**), 72.2 (**C₃**), 69.4 (**C₄**), 68.3 (**C₅**), 68.2 (**C₆**), 55.4 (**OCH₃**), 20.8 (**CH₃CO**), 20.6 (**CH₃CO**).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **353** (89 mg, M = 656.2 g.mol⁻¹, 0.135 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **353** (31 mg, M = 374.2 g.mol⁻¹, 0.083 mmol, 61%) as a white solid.



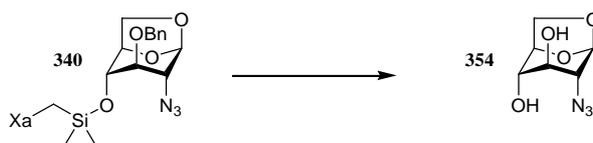
methyl 2,6-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranoside 353

R_f : 0.23 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

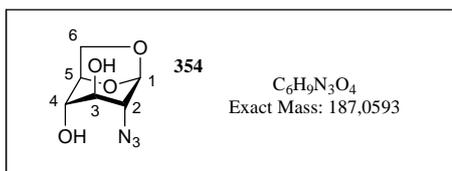
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₂₁H₂₆O₆Na : 397.1622, found 397.1613

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.41-7.28 (m, 10H, **H_{ar}**), 4.73 (d, $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, 1H, **H₁**), 4.71 (d, $J_{Ha,Hb}$ = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.67 (d, $J_{Hb,Ha}$ = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.61 (d, $J_{Ha,Hb}$ = 12.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.58 (d, $J_{Hb,Ha}$ = 12.3 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.08 (dd, $J_{4,3}$ = 3.4 Hz, $J_{4,5}$ = 1.1 Hz, 1H, **H₄**), 3.98 (dd, $J_{3,2}$ = 9.8 Hz, $J_{3,4}$ = 3.4 Hz, 1H, **H₃**), 3.93 (ddd, $J_{5,6b}$ = 5.9 Hz, $J_{5,6a}$ = 5.0 Hz, $J_{5,4}$ = 1.1 Hz, 1H, **H₅**), 3.77 (dd, $J_{6a,6b}$ = 10.2 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.0 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.76 (dd, $J_{2,3}$ = 9.8 Hz, $J_{2,1}$ = 3.6 Hz, 1H, **H₂**), 3.72 (dd, $J_{6b,6a}$ = 10.2 Hz, $J_{6b,5}$ = 5.9 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.86 (br s, 1H, OH), 2.58 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 138.1, 137.8, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7 (12C, **C_{ar}**), 98.0 (**C₁**), 76.8 (**C₂**), 73.7 (**CH₂Ph**), 73.0 (**CH₂Ph**), 70.0 (**C₆**), 69.8 (**C₄**), 69.4 (**C₃**), 68.4 (**C₅**), 55.4 (OCH₃).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **340** (102 mg, M = 469.1 g.mol⁻¹, 0.217 mmol). The aqueous workup was not performed to avoid hydrolysis of compound. After the radical reaction, BF₃•OEt₂ (27 μ L, 0.217 mmol, 1.0 equiv) was then added and the resulting solution was neutralized with basic resin Amberlyst A26 (OH). The resin was removed by filtration and the filtrate was concentrated. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **354** (19 mg, M = 187.0 g.mol⁻¹, 0.102 mmol, 47%) as a white solid.



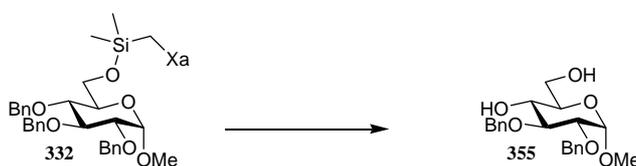
1,6-anhydro-2-azido-2-deoxy- β -D-glucopyranose 354

R_f : 0.13 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

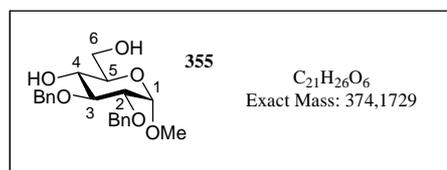
HRMS (ESI⁺) : calcd for C₆H₉N₃O₄Na : 210.0485, found 210.0490

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 5.51 (t, $J_{1,2} = J_{1,3} = 1.4$ Hz, 1H, **H₁**), 4.58 (d, $J_{5,6b} = 5.4$ Hz, 1H, **H₅**), 4.21 (d, $J_{6a,6b} = 7.5$ Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.89 (m, 1H, **H₃**), 3.80 (dd, $J_{6b,6a} = 7.5$ Hz, $J_{6b,5} = 5.4$ Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.66 (m, 1H, **H₄**), 3.50 (m, 1H, **H₂**), 2.66 (br s, 1H, OH), 2.54 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 100.5 (**C₁**), 76.8 (**C₅**), 71.9 (**C₃**), 71.1 (**C₄**), 65.7 (**C₆**), 62.1 (**C₂**).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **332** (100 mg, $M = 656.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.152 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **355** (23 mg, $M = 374.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.061 mmol, 40%) as a white solid.

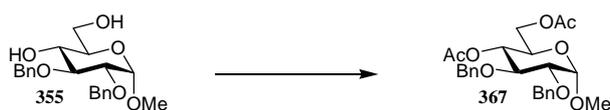


methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside 355

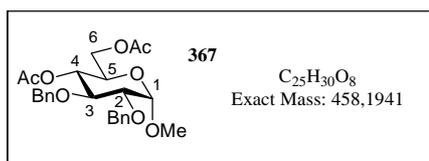
MS (ESI⁺) : $m/z = 397.2$ [M+Na]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.41-7.28 (m, 10H, **H_{ar}**), 5.03 (d, J_{H_a,H_b} = 11.6 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.78 (d, J_{H_a,H_b} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.72 (d, J_{H_b,H_a} = 11.6 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.67 (d, J_{H_b,H_a} = 12.0 Hz, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.62 (d, $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, 1H, **H₁**), 3.82 (dd, $J_{6a,6b}$ = 11.8 Hz, $J_{6a,5}$ = 3.6 Hz, 1H, **H_{6a}**), 3.80 (dd, $J_{3,2}$ = 9.7 Hz, $J_{3,4}$ = 8.8 Hz, 1H, **H₃**), 3.75 (dd, $J_{6b,6a}$ = 11.8 Hz, $J_{6b,5}$ = 4.5 Hz, 1H, **H_{6b}**), 3.63 (ddd, $J_{5,4}$ = 9.7 Hz, $J_{5,6b}$ = 4.5 Hz, $J_{5,6a}$ = 3.6 Hz, 1H, **H₅**), 3.53 (dd, $J_{4,5}$ = 9.7 Hz, $J_{4,3}$ = 8.8 Hz, 1H, **H₄**), 3.51 (dd, $J_{2,3}$ = 9.7 Hz, $J_{2,1}$ = 3.6 Hz, 1H, **H₂**), 3.39 (s, 3H, **OCH₃**), 2.20 (br s, 2H, **2OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 138.7, 138.0, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, (12C, **C_{ar}**), 98.2 (**C₁**), 81.3 (**C₃**), 79.9 (**C₂**), 75.3 (**CH₂Ph**), 73.1 (**CH₂Ph**), 70.7 (**C₅**), 70.5 (**C₄**), 62.5 (**C₆**), 55.2 (**OCH₃**).



General procedure for acetylation of debenzylated compounds: The reaction was carried out with **355** (10 mg, $M = 374.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.027 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 6/4) afforded **367** (11 mg, $M = 458.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.024 mmol, 89%) as a white solid.



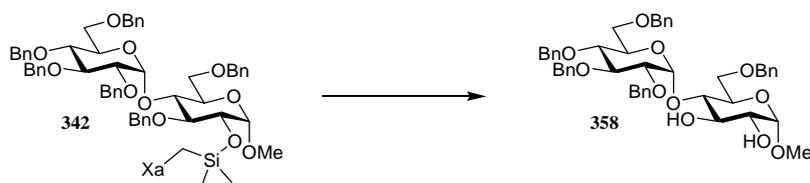
Methyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranoside **367**

MS (ESI⁺) : $m/z = 481.3 [M+Na]^+$

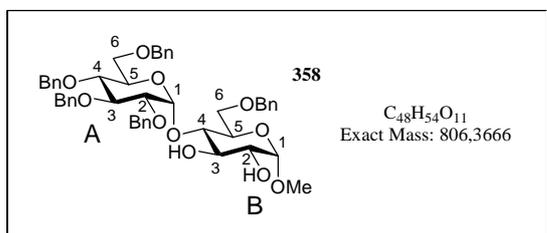
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.40-7.28 (m, 10H, **H_{ar}**), 5.00 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 4.95 (d, $J_{H_a,H_b} = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.82 (d, $J_{H_a,H_b} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.67 (d, $J_{H_b,H_a} = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.66 (d, $J_{H_b,H_a} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.61 (d, $J_{1,2} = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 4.23 (dd, $J_{6a,6b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6a}**), 4.02 (dd, $J_{6b,6a} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{6b,5} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, **H_{6b}**), 3.93 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 3.86 (ddd, $J_{5,4} = 9.8 \text{ Hz}$,

$J_{5,6a} = 5.2$ Hz, $J_{5,6b} = 2.3$ Hz, 1H, **H**₅), 3.61 (dd, $J_{2,3} = 9.8$ Hz, $J_{2,1} = 3.8$ Hz, 1H, **H**₂), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 1.93 (s, 3H, OCOCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 170.7 (CO), 169.2 (CO), 138.6, 137.9, 128.5, 128.4, 128.1, 127.8, 127.6, 128.0 (12C, **C**_{ar}), 98.3 (**C**₁), 79.7 (**C**₂), 79.2 (**C**₃), 75.4 (CH₂Ph), 73.6 (CH₂Ph), 69.9 (**C**₄), 67.6 (**C**₅), 62.4 (**C**₆), 55.4 (OCH₃), 20.7 (CH₃CO), 20.6 (CH₃CO).



General procedure for regioselective O-debenzylation: The reaction was carried out with **342** (66 mg, M = 1088.4 g.mol⁻¹, 0.060 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 4/6) afforded **358** (40 mg, M = 806.4 g.mol⁻¹, 0.049 mmol, 82%) as a white solid.



Methyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-6-O-benzyl- α -D-glucopyranoside **358**

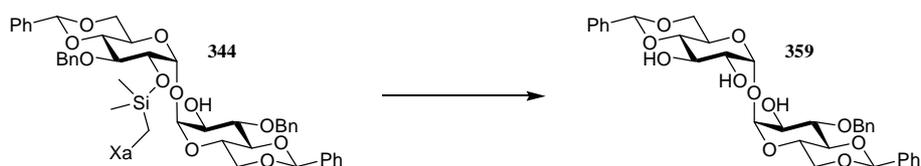
R_f : 0.36 (cyclohexane/EtOAc : 1/1)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₄₈H₅₄O₁₁Na : 829.3558, found 829.3536

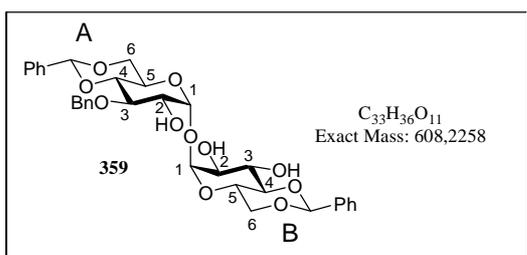
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.38-7.14 (m, 25H, **H**_{ar}), 4.93 (d, $J_{Ha,Hb} = 11.2$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.89 (d, $J_{1A,2A} = 3.4$ Hz, 1H, **H**_{1A}), 4.88 (d, $J_{Hb,Ha} = 11.2$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.84 (d, $J_{Ha,Hb} = 12.0$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.83 (d, $J_{1B,2B} = 3.7$ Hz, 1H, **H**_{1B}), 4.82 (d, $J_{Ha,Hb} = 10.9$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.71 (d, $J_{Hb,Ha} = 12.0$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.58 (d, $J_{Ha,Hb} = 12.0$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.53 (d, $J_{Ha,Hb} = 12.4$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.48 (d, $J_{Hb,Ha} = 10.9$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.43 (d, $J_{Hb,Ha} = 12.0$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.42 (d, $J_{Hb,Ha} = 12.4$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.00 (t, $J_{4A,3A} = J_{4A,5A} = 9.4$ Hz, 1H, **H**_{4A}), 3.90 (t, $J_{3B,4B} = J_{3B,2B} = 9.4$ Hz, 1H,

H_{3B}), 3.85 (ddd, $J_{5A,4A} = 9.4$ Hz, $J_{5A,6aA} = 3.8$ Hz, $J_{5A,6bA} = 1.5$ Hz, 1H, **H_{5A}**), 3.77-3.65 (m, 3H, **H_{5B}**, **H_{6aB}** and **H_{6bB}**), 3.64 (dd, $J_{2B,3B} = 9.4$ Hz, $J_{2B,1B} = 3.7$ Hz, 1H, **H_{2B}**), 3.62-3.51 (m, 4H, **H_{2A}**, **H_{4B}**, **H_{3A}** and **H_{6aA}**), 3.47-3.41 (m, 1H, **H_{6bA}**), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (br s, 1H, OH), 2.07 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 138.3, 138.2, 138.0, 137.7, 136.9, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4 (30C, C_{ar}), 100.8 (C_{1A}), 99.0 (C_{1B}), 82.1 (C_{3A}), 81.9, 79.4, 77.7 (C_{4B}, C_{4A} and C_{2A}), 75.7 (CH₂Ph), 75.0 (CH₂Ph), 74.2 (CH₂Ph), 74.0 (C_{3B}), 73.4 (CH₂Ph), 73.2 (CH₂Ph), 71.9 (C_{2B}), 71.3 (C_{5A}), 69.5 (C_{5B}), 68.8 (C_{6B}), 68.3 (C_{6A}), 55.3 (OCH₃).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **344** (55 mg, M = 890.3 g.mol⁻¹, 0.061 mmol). Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 5/5) afforded **359** (30 mg, M = 608.2 g.mol⁻¹, 0.049 mmol, 80%) as a white solid.



3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 1)-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **359**

R_f : 0.22 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

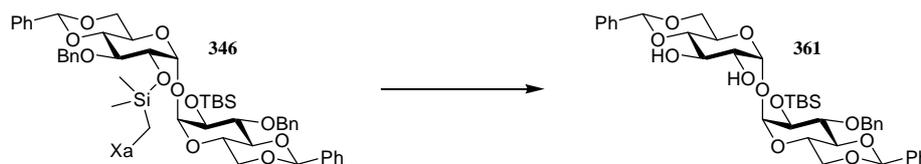
[α]_D¹⁵ = +58 (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₃₃H₃₆O₁₁Na : 631.2150, found 631.2147

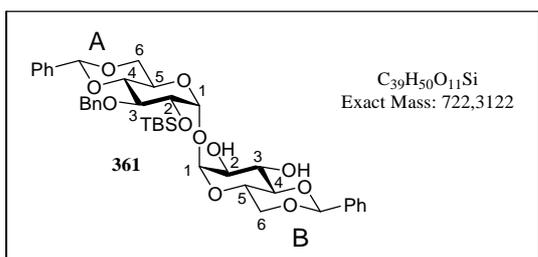
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.56-7.28 (m, 15H, **H_{ar}**), 5.59 (s, 1H, CHPh), 5.54 (s, 1H, CHPh), 5.23 (d, $J_{1A,2A} = 3.6$ Hz, 1H, **H_{1A}**), 5.20 (d, $J_{1B,2B} = 3.8$ Hz, 1H, **H_{1B}**), 5.04 (d,

$J_{Ha,Hb} = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.76 (d, $J_{Hb,Ha} = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.33 (dd, $J_{6aA,6bA} = 10.2$ Hz, $J_{6aA,5A} = 5.3$ Hz, 1H, H_{6aA}), 4.29 (dd, $J_{6aB,6bB} = 9.8$ Hz, $J_{6aB,5B} = 4.9$ Hz, 1H, H_{6aB}), 4.16-4.04 (m, 2H, H_{5A} and H_{5B}), 4.03 (t, $J_{3B,4B} = J_{3B,2B} = 9.4$ Hz, 1H, H_{3B}), 3.93 (t, $J_{3A,4A} = J_{3A,2A} = 9.4$ Hz, 1H, H_{3A}), 3.85-3.71 (m, 4H, H_{2A} , H_{2B} , H_{6bA} and H_{6bB}), 3.70 (t, $J_{4A,3A} = J_{4A,5A} = 9.4$ Hz, 1H, H_{4A}), 3.52 (t, $J_{4B,3B} = J_{4B,5B} = 9.4$ Hz, 1H, H_{4B}), 2.75 (br s, 1H, OH), 2.33 (br s, 1H, OH), 2.28 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 138.3, 137.2, 137.0, 129.2, 129.0, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 126.3, 126.0 (18C , C_{ar}), 101.9 (CHPh), 101.3 (CHPh), 94.9, 94.8 (C_{1A} and C_{1B}), 82.1 (C_{4A}), 81.0 (C_{4B}), 78.6 (C_{3A}), 74.9 (CH_2Ph), 72.4 (C_{2B}), 71.6 (C_{2A}), 71.3 (C_{3B}), 68.9, 68.8 (C_{6A} and C_{6B}), 63.5, 63.0 (C_{5A} and C_{5B}).



General procedure for regioselective O-debenzylation: The reaction was carried out with **346** (60 mg, $M = 1004.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.059 mmol) without treatment with TBAF. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 5/5) afforded **361** (32 mg, $M = 722.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.044 mmol, 74%) as a white solid.



3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 1)-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **361**

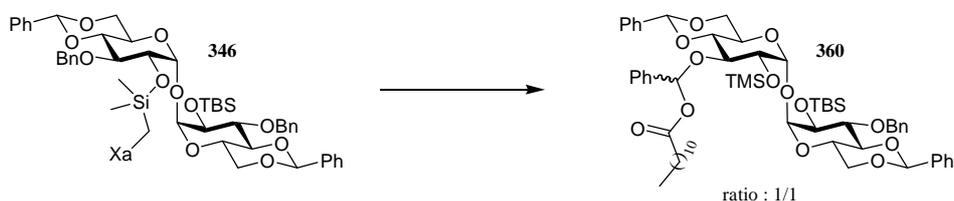
R_f : 0.36 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_{11}\text{SiNa}$: 745.3015, found 745.3012

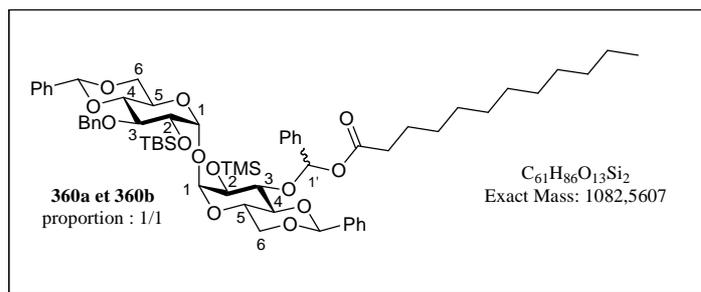
^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.52-7.27 (m, 15H, H_{ar}), 5.56 (s, 1H, CHPh), 5.53 (s, 1H, CHPh), 5.23 (d, $J_{1B,2B} = 3.9$ Hz, 1H, H_{1B}), 5.09 (d, $J_{1A,2A} = 3.6$ Hz, 1H, H_{1A}), 4.95 (d,

$J_{Ha,Hb} = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.77 (d, $J_{Hb,Ha} = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.31 (dd, $J_{6aA,6bA} = 10.2$ Hz, $J_{6aA,5A} = 4.8$ Hz, 1H, H_{6aA}), 4.27 (dd, $J_{6aB,6bB} = 10.4$ Hz, $J_{6aB,5B} = 5.0$ Hz, 1H, H_{6aB}), 4.16-4.07 (m, 3H, H_{3B} , H_{5A} and H_{5B}), 3.93 (t, $J_{3A,4A} = J_{3A,2A} = 9.1$ Hz, 1H, H_{3A}), 3.84 (dd, $J_{2A,3A} = 9.1$ Hz, $J_{2A,1A} = 3.6$ Hz, 1H, H_{2A}), 3.76 (dd, $J_{2B,3B} = 9.1$ Hz, $J_{2B,1B} = 3.9$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.73 (t, $J_{6bB,6aB} = J_{6bB,5B} = 10.4$ Hz, 1H, H_{6bB}), 3.73 (t, $J_{6bA,6aA} = J_{6bA,5A} = 10.2$ Hz, 1H, H_{6bA}), 3.68 (t, $J_{4A,3A} = J_{4A,5A} = 9.1$ Hz, 1H, H_{4A}), 3.52 (t, $J_{4B,3B} = J_{4B,5B} = 9.3$ Hz, 1H, H_{4B}), 2.34 (br s, 2H, 2OH), 0.97 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.12 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 138.7, 137.3, 137.0, 129.3, 128.9, 128.8, 128.3, 128.1, 127.9, 127.4, 126.5, 126.0 (18C, C_{ar}), 102.3 (CHPh), 101.3 (CHPh), 95.3 (C_{1A}), 94.0 (C_{1B}), 82.6 (C_{4A}), 81.2 (C_{4B}), 78.5 (C_{3A}), 75.2 (CH_2Ph), 72.7 (C_{2A}), 72.5 (C_{2B}), 71.3 (C_{3B}), 69.0, 68.9 (C_{6A} and C_{6B}), 63.2, 62.9 (C_{5A} and C_{5B}), 26.0 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).



General procedure for regioselective *O*-debenzylation: The reaction was carried out with **346** (50 mg, $M = 1004.4$ g.mol $^{-1}$, 0.049 mmol). After the radical reaction, the solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 10/0 to 9/1) to afford **360**, isolated as a mixture of two diastereoisomers in an equimolar ratio (38 mg, $M = 1082.6$ g.mol $^{-1}$, 0.035 mmol, 71%) as a colorless oil.



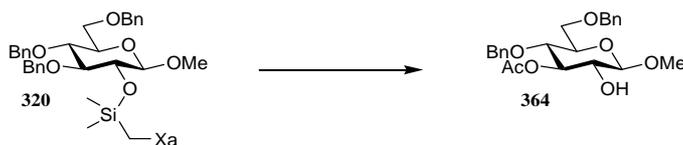
Mixed acetal **360**

R_f : 0.33 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

HRMS (ESI⁺) : calcd for C₆₁H₈₆O₁₃Si₂Na : 1105.5505, found : 1105.5494

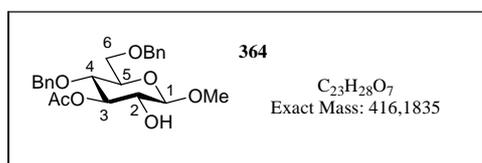
¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) : 7.58-7.24 (m, 40H, H_{ar}), 6.97 (s, 1H, H_{1'}), 6.93 (s, 1H, H_{1'}), 5.57 (s, 1H, CHPh), 5.56 (s, 1H, CHPh), 5.55 (s, 1H, CHPh), 5.43 (s, 1H, CHPh), 5.04 (d, J_{1,2} = 3.6 Hz 4H, 4H₁), 4.98 (d, J_{Ha,Hb} = 11.1 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.93 (d, J_{Ha,Hb} = 11.1 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.84 (d, J_{Hb,Ha} = 11.1 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.82 (d, J_{Hb,Ha} = 11.1 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 4.53 (t, J_{3,4} = J_{3,2} = 9.5 Hz, 1H, H₃), 4.37-4.15 (m, 9H, H₃, 4H_{6a} and 4H₅), 4.07 (t, J_{3,4} = J_{3,2} = 9.1 Hz, 1H, H₃), 4.03 (t, J_{3,4} = J_{3,2} = 9.1 Hz, 1H, H₃), 3.81 (dd, J_{2,3} = 9.1 Hz, J_{2,1} = 3.6 Hz, 2H, 2H₂), 3.78-3.59 (m, 9H, 2H₂, 4H_{6b} and 3H₄), 3.55 (t, J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, H₄), 2.46-2.27 (m, 4H, 2CH₂CO), 1.90-1.06 (m, 36H, CH₂), 0.98 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.96 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.93-0.86 (m, 6H, 2CH₂CH₃), 0.27 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.13 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.12 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm) : 173.0 (CO), 172.8 (CO), 139.1, 139.0, 138.2, 138.1, 137.7, 137.6, 137.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.3, 127.2, 126.8, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2 (48C, C_{ar}), 102.2 (CHPh), 102.0 (CHPh), 101.8 (CHPh), 101.7 (CHPh), 98.5, 98.1 (2C, 2C_{1'}), 95.7, 95.4, 94.9 (4C, 4C₁), 83.0, 82.0, 80.8 (4C, 4C₄), 78.8, 78.7, 78.3, 77.6 (4C, 4C₃), 75.4 (CH₂Ph), 75.2 (CH₂Ph), 73.0, 72.9, 72.5, 71.5 (4C, 4C₂), 69.2, 69.1 (4C, 4C₆), 63.4, 63.1, 62.9, 62.8 (4C, 4C₅), 34.6, 34.1 (2C, 2CH₂CO), 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 22.7 (18C, CH₂), 26.2 (3C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 26.1 (3C, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.3 (3C, Si(CH₃)₃), 0.2 (3C, Si(CH₃)₃), -4.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.7 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)).



A solution of silyl xanthate **320** (50 mg, M = 656.2 g.mol⁻¹, 0.076 mmol, 1 equiv) and dilauroyle peroxide (60 mg, 0.152 mmol, 2 equiv) in 1,2-dichloroethane (1.25 mL) was heated in refluxing solvent for 2 h before cooling to room temperature. The solution was then

stirred under air atmosphere for one night (until the complete hydrolysis of mixed acetal intermediate). Pyridine (147 μL , 1.828 mmol, 24 equiv) and acetic anhydride (86 μL , 0.914 mmol, 12 equiv) were added and the reaction was stirred one day at room temperature (until completion). The solution was then diluted in a 1/1 mixture of methanol and toluene (4mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and the organic layer was washed with HCl (1M), brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. 2 mL of THF and acidic resin Dowex-50W (H^+) were added and the solution was stirred 2 h at room temperature. The resin was removed by filtration and solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc : gradient from 9/1 to 5/5) to afford **364** (24 mg, $M = 416.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0.059 mmol, 77%) as a white solid.



Methyl 3-*O*-acetyl-4,6-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranoside 364

R_f : 0.33 (cyclohexane/EtOAc : 5/5)

[α]²⁰_D = -4 (c = 0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Na}$: 439.1727, found 439.1718

¹H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) : 7.43-7.16 (m, 10H, **H_{ar}**), 5.14 (t, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 4.67 (d, $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 12.3 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.59 (d, $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.56 (d, $J_{\text{H}_b, \text{H}_a} = 12.3 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.53 (d, $J_{\text{H}_b, \text{H}_a} = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, **CH_aH_bPh**), 4.25 (d, $J_{1,2} = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, **H₁**), 3.76 (m, 2H, **H_{6a}** and **H_{6b}**), 3.71 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 3.58 (s, 3H, **OCH₃**), 3.53 (dt, $J_{5,4} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 3.48 (dd, $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 2.37 (br s, 1H **OH**), 2.03 (s, 3H, **OCOCH₃**).

¹³C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm) : 171.1 (**CO**), 138.0, 137.8, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7 (12C, **C_{ar}**), 103.8 (**C₁**), 77.1 (**C₃**), 75.9 (**C₄**), 75.0 (**C₅**), 74.6 (**CH₂Ph**), 73.6 (**CH₂Ph**), 72.9 (**C₂**), 68.5 (**C₆**), 57.2 (**OCH₃**), 20.9 (**CH₃CO**).

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- ¹ T. L. B. Boivin, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3309.
- ² F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1617.
- ² M. T. Fletcher, W. Kitching, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 789.
- ⁴ B. R. Raju, A. K. Saikia, *Molecules*, **2008**, *13*, 1942.
- ⁵ Pour une revue, voir : E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019.
- ⁶ P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, G. Sauve, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 1105.
- ⁷ P. Deslongchamps, N. Pothier, *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 597.
- ⁸ J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4406.
- ⁹ D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2738.
- ¹⁰ Y. K. Booth, W. Kitching, J. J. De Voss, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, *26*, 490.
- ¹¹ B. Zolfaghari, E. Barile, R. Capasso, A. A. Izzo, S. E. Sajadi, V. Lanzotti, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 191.
- ¹² D. Acharya, A. C. Mitaine-Offer, N. Kaushik, T. Miyamoto, T. Paululat, J. F. Mirjolet, O. Duchamp, M. A. Lacaille-Dubois, *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 7.
- ¹³ N. Takada, K. Suenaga, K. Yamada, S.-Z. Zheng, H.-S. Chen, D. Uemura, *Chem. Lett.*, **1999**, 1025.
- ¹⁴ K. Suenaga, K. Araki, T. Sengoku, D. Uemura, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 527.
- ¹⁵ P. Van De Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4105.
- ¹⁶ D. Enders, A. Lenzen, *Synlett*, **2003**, *14*, 2185.
- ¹⁷ T. E. La Cruz, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2602.
- ¹⁸ L. Dong, V. A. Gordon, R. L. Grange, J. Johns, P. G. Parsons, A. Porzelle, P. Reddell, H. Schill, C. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15262.
- ¹⁹ A. Hölzel, C. Kempter, J. W. Metzger, G. Jung, *J. Antibiot.*, **1998**, *51*, 699.
- ²⁰ H. Osada, H. Koshino, K. Isono, *J. Antibiot.*, **1991**, *44*, 259.
- ²¹ H. Takahashi, H. Osada, H. Koshino, T. Kudo, S. Amano, S. Shimizu, M. Yoshihama, K. Isono, *J. Antibiot.*, **1992**, *45*, 1409.
- ²² S. D. Zanatta, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1041.
- ²³ L. C. Dias, L. G. De Oliveira, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2587.
- ²⁴ J. R. Oscarson, J. Bordner, W. D. Celmer, W. P. Cullen, L. H. Huang, H. Maeda, P. M. Moshier, S. Nishiyama, L. Presseau, R. Shibakawa, J. Tone, *J. Antibiot.*, **1989**, *42*, 37.
- ²⁵ K. Kobayashi, C. Nishino, J. Ohya, S. Sato, T. Mikawa, Y. Shinoba, M. Kodama, N. Nishimoto, *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 1053.
- ²⁶ J. S. Panek, N. F. Jain, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2747.
- ²⁷ G. R. Pettit, Z. A. Chicacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1302.
- ²⁸ N. Fusetani, K. Shinoda, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3977.
- ²⁹ T. Yasumoto, M. Murata, Y. Oshima, M. Sano, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1019.
- ³⁰ J. H. Jung, C. J. Sim, C.-O. Lee, *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 1722.
- ³¹ K. Sasaki, J. L. C. Wright, T. Yasumoto, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2475.
- ³² Y. Kato, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2245.
- ³³ M. Entzeroth, A. J. Blackman, J. S. Mynderse, R. E. Moore, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1255.
- ³⁴ D. E. Williams, M. Roberge, R. Van Soest, J. R. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5296.
- ³⁵ K. Warabi, D. E. Williams, B. O. Patrick, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 508.
- ³⁶ D. E. Williams, R. A. Keyzers, K. Warabi, K. Desjardine, J. L. Riffell, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9842.
- ³⁷ I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, J. Genovino, P. Maltas, C. Moessner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3016.
- ³⁸ G. W. O'Neal, J. Ceccon, S. Benson, M.-P. Collin, B. Fasching, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9940.

- 39 H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4487.
40 M. A. Rizzacasa, A. Pollex, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 1053.
41 P. A. V. Van Hooft, F. El Oualid, H. S. Overkleeft, G. A. Van Der Marel, J. H. Van Boom, M. A. Leeuwenburgh, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 1395.
42 R. Figueroa, R. P. Hsung, C. C. Guevarra, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4857.
43 M. Lejkowski, P. Banerjee, J. Runsink, H.-J. Gais, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2713.
44 I. Paterson, D. J. Wallace, K. R. Gibson, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8911.
45 S. Nakamura, J. Inagaki, M. Kudo, T. Sugimoto, K. Obara, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10353.
46 C. V. Ramana, S. B. Suryawanshi, R. G. Gonnade, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2842.
47 A. Aponick, C.-Y. Li, J. A. Palmes, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 121.
48 S. Favre, P. Vogel, S. Gerber-Lemaire, *Molecules*, **2008**, *13*, 2570.
49 C.-F. Chang, W.-B. Yang, C.-C. Chang, C.-H. Lin, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6515.
50 D. E. Paterson, F. K. Griffin, M.-L. Alcaraz, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1323.
51 P. M. Pihko, J. E. Aho, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3849.
52 D. Castagnolo, I. Breuer, P. M. Pihko, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 10081.
53 J. S. Potuzak, S. B. Moilanen, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13796.
54 S. B. Moilanen, J. S. Potuzak, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1792.
55 G. Liu, J. M. Wurst, D. S. Tan, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3670.
56 D. J. Wardrop, W. Zhang, J. Fritz, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 489.
57 D. J. Wardrop, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5389.
58 G. Remy, L. Cottier, G. Descotes, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *21*, 1847.
59 G. Remy, L. Cottier, G. Descotes, *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 2660.
60 T. Kozluk, L. Cottier, G. Descotes, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1875.
61 G. Remy, L. Cottier, G. Descotes, *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 434.
62 C. Bernasconi, L. Cottier, G. Descotes, J.-P. Praly, G. Remy, *Carbohydr. Res.*, **1983**, *115*, 105.
63 F. Cottet, L. Cottier, G. Descotes, *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1251.
64 J. Sperry, Y.-C. Liu, M. A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 29.
65 A. Martin, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *25*, 4489.
66 A. Martin, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3999.
67 R. L. Dorta, A. Martin, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2251.
68 R. J. Ferrier, D. W. Hall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 3029.
69 L. R. Takaoka, A. J. Buckmelter, T. E. LaCruz, S. C. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 528.
70 S. D. Rychnovsky, J. P. Powers, T. J. Lepage, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8375.
71 D. Vellucci, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 711.
72 T. E. LaCruz, S. C. Rychnovsky, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1873.
73 J.-P. Praly, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2000**, *56*, 65.
74 B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 622.
75 J.-P. Praly, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3075.
76 B. Giese, J. Dupuis, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1349.
77 F. Baumberger, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 2210.
78 J. Dupuis, B. Giese, D. Rügge, H. Fischer, H.-G. Korth, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 896.
79 H.-G. Korth, R. Sustmann, J. Dupuis, B. Giese, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1986**, 1453.
80 R. Sustmann, H.-G. Korth, *J. Chem. Soc. Faraday, Trans. I*, **1987**, *83*, 95.
81 T. Chiba, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.*, **1986**, *151*, 379.
82 K. S. Gröninger, K. F. Jäger, B. Giese, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 731.
83 H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11870.
84 H. Abe, M. Terauchi, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7439.
85 H.-D. Junker, N. Phung, W.-D. Fessner, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7063.
86 B. Giese, T. Linker, R. Muhn, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 935.
87 L. Grant, Y. Liu, K. E. Walsh, D. S. Walter, T. Gallagher, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4623.
88 B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 969.
89 H.-G. Korth, R. Sustmann, B. Giese, B. Rückert, K.S. Gröninger, *Chem. Ber.*, **1990**, *123*, 1891.

- 90 V. Malatesta, R. D. McKelvey, B. W. Babcock, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1872.
91 A. R. Gregory, V. Malatesta, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 122.
92 K. Hayday, R. D. McKelvey, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2222.
93 R. D. McKelvey, H. Iwamura, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 402.
94 D. Kahne, D. Yang, J. L. Lim, R. Miller, E. Paguaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8716.
95 D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3901.
96 D. Crich, L. B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 2209.
97 D. Crich, L. B. L. Lim, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2565.
98 D. Crich, J.-T. Hwang, H. Yuan, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6189.
99 D. Crich, T. J. Ritchie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1461.
100 D. Crich, F. Hermann, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3385.
101 J. Brunckova, D. Crich, Q. Yao, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6619.
102 D. Crich, S. Sun, J. Brunckova, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 605.
103 N. Yamazaki, E. Eichenberger, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6623.
104 R. C. Petter, D. G. Powers, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 659.
105 D. J. Hart, J. A. McKinney, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2611.
106 D. L. J. Clive, A. Khodabocus, M. Cantin, Y. Tao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1755.
107 J. Robertson, J. Pillai, R. K. Lush, *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 94.
108 F. Dénès, F. Beaufils, P. Renaud, *Synlett*, **2008**, 2389.
109 Z. Cekovic, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8073.
110 D. P. Curran, D. Kim, H. T. Liu, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5900.
111 D. P. Curran, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6051.
112 C. Chatgililoglu, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 2310.
113 M.-L. Bannasar, T. Roca, R. Griera, M. Bassa, J. Bosch, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6268.
114 S. Bogen, M. Journet, M. Malacria, *Synlett*, **1994**, 958.
115 L. Fensterbank, A.-L. Dhimane, S. Wu, E. Lacôte, S. Bogen, M. Malacria, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11405.
116 M. E. Jung, G. Piizi, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1735.
117 T. C. Bruice, U. K. Pandit, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5858.
118 M. E. Jung, *Synlett*, **1990**, 186.
119 N. L. Allinger, V. Zalkow, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 701.
120 A. L. Parrill, D. P. Dolata, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7319.
121 A. L. Parrill, D. P. Dolata, *J. Mol. Struct.*, **1996**, *370*, 187.
122 C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7439.
123 A. Martin, I. Perez-Martin, L. M. Quintanal, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5179.
124 A. Martin, I. Perez-Martin, E. Suárez, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6147.
125 H. Zhu, J. G. Wickenden, N. E. Camptorkbell, J. C. T. Leung, K. M. Johnson, G. M. Sammis, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2019.
126 C. E. Schwartz, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9272.
127 C. Imboden, F. Villar, P. Renaud, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 873.
128 S. E. Booth, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3665.
129 P. Renaud, F. Beaufils, L. Feray, K. Schenk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4230.
130 G. Chambournier, V. Krishnamurthy, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6313.
131 E.-A. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1589.
132 E. Bosch, M. D. Bachi, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5581.
133 J. Griffiths, J. A. Murphy, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5543.
134 S. D. Burke, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5837.
135 F. Beaufils, F. Dénès, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2563.
136 F. Beaufils, F. Dénès, B. Becattini, P. Renaud, K. Schenk, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1587.
137 M. Lachia, F. Dénès, F. Beaufils, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4103.
138 F. Dénès, F. Beaufils, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4375.
139 F. Beaufils, F. Dénès, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5273.
140 C. Chatgililoglu, V. I. Timokhin, M. Ballestri, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1327.
141 C. Chatgililoglu, M. Newcomb, *Adv. Organomet. Chem.*, **1999**, *44*, 67.
142 J. A. Franz, B. A. Bushaw, M. S. Alnajjar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 268.

- 143 C. D. S. Brown, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 131.
144 Y.-R. Luo, *Handbook of bond dissociation energies in organic compounds*, **2003**.
145 F. G. Bordwell, X.-M. Zhang, A. V. Satish, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6605.
146 A. Postigo, S. Kopssov, C. Ferreri, C. Chatgililoglu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5159.
147 D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 858.
148 J. E. Brumwell, N. S. Simpkins, N. K. Terrett, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 13533.
149 D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5367.
150 H. Nambu, G. Anilkumar, M. Matsugi, Y. Kita, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 77.
151 G. Martin, J. A. Murphy, C. R. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1833.
152 C. Chevet, T. Jackson, B. Santry, A. Routledge, *Synlett*, **2005**, 477.
153 G. J. Rowlands, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **2006**, 102, 17.
154 S. Deprèle, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6745.
155 M. I. Antczak, J.-L. Montchamp, *Synthesis*, **2006**, 3080.
156 O. Dubert, A. Gautier, E. Condamine, S. R. Piettre, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 359.
157 A. F. Parsons, A. Wright, *Synlett*, **2008**, 2142.
158 T. F. Herpin, W. B. Motherwell, B. P. Roberts, S. Roland, J.-M. Weibel, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 15085.
159 M. Jessop, A. F. Parsons, A. Routledge, D. J. Irvine, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 479.
160 C. M. Jessop, A. F. Parsons, A. Routledge, D. J. Irvine, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5095.
161 M. P. Healy, A. F. Parsons, J. G. T. Rawlinson, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1597.
162 M. P. Healy, A. F. Parsons, J. G. T. Rawlinson, *Synlett*, **2008**, 329.
163 A. Gautier, G. Garipova, O. Dubert, H. Oulyadi, S. R. Piettre, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5673.
164 C. M. Jessop, A. F. Parsons, A. Routledge, D. J. Irvine, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1547.
165 P. Rey, J. Taillades, J. C. Rossi, G. Gros, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6169.
166 A. F. Parson, D. J. Sharpe, P. Taylor, *Synlett*, **2005**, 2981.
167 T. Hiari, L.-B. Han, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 53.
168 S.-I. Kawaguchi, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 624.
169 D. H. Cho, D. O. Jang, *Synlett*, **2005**, 59.
170 T. A. Khan, R. Tripoli, J. J. Crawford, C. G. Martin, J. A. Murphy, *Org. Lett.*, **2003**, 7, 2971.
171 J. A. Murphy, R. Tripoli, T. A. Khan, U. W. Mali, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3287.
172 C. Brand, G. Rauch, M. Zanoni, B. Dittrich, D. B. Werz, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8779.
173 T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5210.
174 G. Zemplén, *Ber. Dtsh. Chem. Ges.*, **1927**, 60, 1205.
175 A. Français, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8662.
176 T. C. Berg, L.-L. Gundersen, A. B. Eriksen, K. E. Malterud, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4988.
177 I. Paterson, F. A. Mühlthau, C. J. Cordier, M. P. Houdsen, P. M. Burton, O. Loiseleur, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 353.
178 R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 212.
179 C. Mukherjee, A. K. Misra, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2008**, 19, 2746.
180 B. Capon, *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 407.
181 L. F. Bornaghi, S.-A. Poulsen, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3485.
182 B. Roy, B. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3783.
183 K. Griesbaum, A. A. Oswald, E. R. Quiram, W. Naegele, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1952.
184 A. Ogawa, K. Yokoyama, H. Yokoyama, M. Sekiguchi, N. Kambe, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5931.
185 A. Holeyman, H.-U. Reibig, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 5493.
186 A. D. Mesmaeker, P. Hoffman, B. Ernst, P. Hug, T. Winkler, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6307.
187 A. D. Mesmaeker, P. Hoffman, B. Ernst, P. Hug, T. Winkler, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6311.
188 A. D. Mesmaeker, A. Waldner, P. Hoffman, P. Hug, B. T. Winkler, *Synlett*, **1992**, 285.
189 C. G. Francisco, A. J. Herrera, A. R. Kennedy, D. Melián, E. Suárez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 856.
190 A. Martin, L.M. Quintanal, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5507.
191 S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 672.
192 S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 205.
193 D. H. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 1574.

- 194 M. Corbet, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2861.
 195 F. Lebreux, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2844.
 196 B. Quiclet-Sire, G. Revol, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3554.
 197 M. D. Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1773.
 198 P. C. Van Dort, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7142.
 199 J. Li, Y. Wang, *Synthetic commun.*, **2003**, *34*, 211.
 200 R. Allerton, H. G. Fletcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1757.
 201 A. Brar, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5207.
 202 B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, G. F. Tutwiler, S. J. Benkovic, P. A. Benkovic, S. J. Pilgis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7851.
 203 C. Cruzado, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2497.
 204 D. Beaupere, I. Boutbaiba, G. Demailly, R. Uzan, *Carbohydr. Res.*, **1988**, *180*, 152.
 205 H. Hori, Y. Nishida, H. Ohri, H. Meguro, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1346.
 206 J. Xie, M. Menand, J.-M. Valery, *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 481.
 207 J. R. Falck, D. K. Barma, S. K. Venkataraman, R. Baati, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 963.
 208 Z.-J. Yin, B. Wang, Y.-B. Li, X.-B. Meng, Z.-J. Li, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 536.
 209 M. Sollogoub, S. K. Das, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **1999**, *tome 2, Série II*, 441.
 210 A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3610.
 211 T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2960.
 212 C. Jia, Y. Zhang, L.-H. Zhang, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341*, 2135.
 213 E. Zaborova, Y. Blériot, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1254.
 214 J. Madsen, M. Bols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3177.
 215 J. Madsen, C. Viuf, M. Bols, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1140.
 216 A. Boto, D. Hernandez, R. Hernandez, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1938.
 217 J. Beignet, J. Tierman, C. H. Woo, B. M. Kariuki, L. R. Cox, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6341.
 218 B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 2864.
 219 A. Lipták, I. Jodál, P. Nánási, *Carbohydr. Res.*, **1975**, *44*, 1.
 220 P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Oscarson, *Carbohydr. Res.*, **1982**, *108*, 97.
 221 N. Tanaka, I. Ogawa, S. Yoshigase, J. Nokami, *Carbohydr. Res.*, **2008**, *343*, 2675.
 222 D. Tailler, J.-C. Jacquinet, A.-M. Noiret, J.-M. Beau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1992**, *23*, 3163.

Résumé / Abstract

Résumé / Abstract*Développement de nouvelles réactions radicalaires sans étain en glycochimie : élaboration de spirocétals et débenzylations régiosélectives*

Ces travaux de thèse ont consisté à développer de nouvelles réactions radicalaires dans le domaine de la glycochimie. Deux cascades radicalaires, n'utilisant aucun dérivé stannylé et impliquant un transfert d'hydrogène intramoléculaire, ont été étudiées. La première permet de synthétiser des motifs spirocétaliques [6.5] nonanomériques et la deuxième consiste à débenzyler régiosélectivement un éther de benzyle par proximité.

Les spirocétals [6.5] nonanomériques sont des motifs présents dans de nombreuses structures de produits naturels. Pour obtenir ce squelette, dont la synthèse est généralement difficile, nous avons développé une cascade radicalaire en chaîne impliquant des précurseurs homopropargyliques et des dérivés phosphorés non toxiques. Plusieurs étapes se succèdent dont l'addition du radical phosphoré sur la triple liaison, un transfert 1,5 d'hydrogène permettant de générer un radical anomère de *O*-glycoside, à l'origine de la diastéréosélectivité du centre spiranique, et une cyclisation *5-exo-trig*. Cette stratégie s'est révélée particulièrement efficace puisque de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité ont été obtenus notamment en série glucose et glucosamine.

La nouvelle réaction de *O*-débenzylation par proximité, développée dans la deuxième partie, permet de déprotéger sélectivement un éther de benzyle en α d'un groupement hydroxyle préalablement fonctionnalisé sous forme d'éther de silyle xanthate. Cette réaction se déroule en deux étapes successives dans le même ballon. La première est une cascade radicalaire constituée, entre autres, d'un transfert 1,7 d'hydrogène et de l'addition du radical benzylique, ainsi formé, sur le peroxyde de dilauroyle. L'acétal mixte intermédiaire obtenu est alors hydrolysé lors de la deuxième étape. Cette méthodologie a été appliquée avec succès à divers mono- et disaccharides polybenzylés et s'est révélée efficace en présence de nombreuses autres fonctionnalités chimiques (acétal de benzyldène, azido..).

Mots clés :

Cascade radicalaire	Glycochimie
Transfert d'hydrogène intramoléculaire	Spirocétals
Débenzylation régiosélective	Radical anomère
Dérivés phosphorés	Xanthate

Résumé / Abstract*Development of new tin-free radical reactions in glycochemistry : elaboration of spiroketals and regioselective de-O-benylation*

The aim of this thesis was the development of new tin-free radical reactions in the glycochemistry field. For this purpose, we used an intramolecular hydrogen atom transfer as the key step. The first reaction allowed to access to nonanomeric [6.5] spiroketals and a new de-*O*-benzylation reaction constituted the second.

The nonanomeric [6.5] spiroketals are widely distributed in natural products and have been difficult to access. To synthesize this scaffold, we have developed a chain radical cascade involving homopropargyl precursors and non-toxic phosphorus derivatives. A radical translocation by intramolecular hydrogen atom transfer, key step of the reaction, provides an *O*-glycoside anomer radical, intermediate ensuring the diastereoselectivity of the reaction. Good yield and selectivity was obtained especially in glucose and glucosamine series.

The new regioselective de-*O*-benzylation reaction, developed in the second part, allowed the deprotection of a benzyl ether in α of a hydroxyl group previously functionalized by a silyle xanthate derivative. This reaction occurs in two successive steps. The first is a radical cascade involving an 1,7 intramolecular hydrogen transfer and an addition of a benzylic radical on lauroyl peroxide. The ketal intermediate obtained is then hydrolyzed in the second step. This methodology has been applied to various polybenzylated mono- and disaccharides and proved to be efficient even in the presence of various chemical functions (benzylidene ketal, azido...).

Key words :

Radical cascade

Intramolecular hydrogen atom transfer

Regioselective de-*O*-benzylation

Anomer radical

Phosphorus derivatives

Glycochemistry

Radical translocation

Spiroketals

Xanthate