



HAL
open science

Utilisation du triflate de fer(III) en glycosylation sous activation micro-ondes ou en flux continu

Amandine Xolin

► **To cite this version:**

Amandine Xolin. Utilisation du triflate de fer(III) en glycosylation sous activation micro-ondes ou en flux continu. Chimie organique. Université Paris Saclay (COMUE), 2015. Français. NNT : 2015SACLS076 . tel-01660118

HAL Id: tel-01660118

<https://theses.hal.science/tel-01660118v1>

Submitted on 10 Dec 2017

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.

NNT : 2015SACLS076

THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY,
préparée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles

ÉCOLE DOCTORALE N° 571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystème

Spécialité : Chimie organique

Par

Amandine Xolin

Utilisation du Triflate de Fer(III) en Glycosylation
sous Activation Micro-ondes ou en Flux Continu

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 6 novembre 2015 :

Composition du Jury :

Professeur Florence Djedaïni-Pilard	Rapporteur
Docteur Yves Queneau	Rapporteur
Professeur Xavier Pannecoucke	Président
Professeur Jean-Marie Beau	Examinateur
Docteur Stéphanie Norsikian	Co-directeur de thèse
Docteur François-Didier Boyer	Co-directeur de thèse



Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Monsieur Xavier Pannecoucke, Professeur à l'INSA de Rouen, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, ainsi que Madame Florence Djedaïni-Pilard, Professeur à l'Université de Picardie Jules Verne et Monsieur Yves Queneau, Directeur de Recherche CNRS à l'INSA de Lyon, pour avoir accepté de rapporter ce manuscrit. Je vous remercie également pour la discussion scientifique qui a suivi ma soutenance et pour vos conseils.

Je remercie les Docteurs Philippe Jubault et Sébastien Lemaire, pour m'avoir formée, pour m'avoir aidée dans ma recherche de thèse et pour m'avoir suivie jusqu'ici.

Je remercie ensuite chaleureusement le Professeur Jean-Marie Beau, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe pour réaliser cette thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité, pour les nombreuses discussions scientifiques très enrichissantes que nous avons partagées et pour votre bienveillance.

Je remercie également le Docteur François-Didier Boyer et le Docteur Stéphanie Norsikian. François-Didier, j'ai énormément apprécié ta gentillesse, ton écoute et ta patience. Je te remercie pour tes nombreux encouragements, ainsi que pour m'avoir donné toute l'autonomie dont j'avais besoin dans mon travail. Je te remercie aussi pour ton humour et pour tes nombreuses leçons d'histoire ! Stéphanie, je te remercie pour ta disponibilité, pour tes remarques constructives et pour tous les conseils scientifiques et pratiques que tu m'as apportés. Je te remercie également pour ta sympathie et pour l'ensemble des moments de franche rigolade que nous avons partagés. J'ai appris énormément de choses au cours de ces trois années de thèse à vos côtés et je vous en suis très reconnaissante.

Je remercie l'ensemble des membres de l'équipe Sondes et Modulateurs pour Cibles Biologiques, pour les nombreuses discussions scientifiques partagées lors de nos réunions et pour votre sympathie. Je remercie aussi le service RMN, le service HPLC-masse et le service informatique de l'ICSN, et je remercie plus particulièrement Franck et Karim pour leur aide précieuse.

Je tiens également à remercier plus généralement l'ensemble des personnes côtoyées pendant ces trois années de thèse. Grâce à vous tous, je garderai un excellent souvenir de mon passage dans cet institut.

Un grand merci aussi aux personnes que j'ai fréquentées lors de mon monitorat à l'IUT d'Orsay, pour tout ce qu'ils m'ont appris et pour leur bonne humeur. Sandrine, je te remercie

Remerciements

plus particulièrement car j'ai eu beaucoup de chance d'apprendre autant de choses à tes côtés et d'être formée en suivant les travaux pratiques que tu enseignes avec beaucoup d'intérêt et d'enthousiasme. Je te remercie également pour ta confiance et ta gentillesse.

La thèse est une grande aventure humaine et je tiens à remercier beaucoup d'autres personnes qui ont fait de ces trois années de thèse une expérience inoubliable.

Arnaud, ça a été un plaisir de continuer tes travaux et je te remercie pour ta sympathie et ta bonne humeur. Guillaume, je te remercie pour tes nombreux conseils et pour toutes les choses que tu m'as apprises. Alexandre, c'était vraiment génial de travailler à tes côtés, tu m'as beaucoup aidée au début de ma thèse et je t'en remercie. Merci aussi pour les grandes discussions et les nombreux moments de rigolade partagés, pour ta bonne humeur, ton optimisme, ton côté un peu déjanté, pour les découvertes musicales et pour le vélo dans la piscine. Ma petite Laura, ça a été un vrai plaisir de partager deux années de ma thèse avec toi. Tu es vraiment quelqu'un de génial, une bonne vivante qui a toujours un truc marrant à raconter. Merci pour ta bonne humeur et pour ta générosité et merci aussi pour nous avoir fait découvrir ta région. Je suis très heureuse de te retrouver très prochainement au Canada. Antoine, merci pour le grand sens de l'humour que tu caches derrière ta discrétion. J'espère que tu trouveras vite le boulot de tes rêves. Amélie, je te remercie pour ta bonne humeur, pour ton côté décalé et pour les moments de rigolade partagés. Je te souhaite bon courage pour le reste de ta thèse. Pauline, j'ai été très heureuse de t'encadrer au cours de ton stage, c'était très agréable de travailler avec toi, autant scientifiquement qu'humainement parlant. Je n'ai aucun doute quant à ta réussite professionnelle et j'espère que l'on restera en contact.

Ma petite Lucie, toujours de bonne humeur, toujours en train de rigoler, tu es une vraie bouffée d'air frais ! Je suis très heureuse d'avoir partagé une partie de ma thèse avec toi. Je te remercie pour nos nombreuses discussions, pour tes encouragements, ton soutien sans faille et tes mots toujours justes. Je suis sûre qu'il nous reste encore beaucoup de choses à partager. Margaux, c'était un vrai plaisir de t'avoir comme collègue ! Si j'arrivais souvent au laboratoire avec le sourire c'était aussi grâce à toi. Merci pour tous les grands moments de rigolade, mais aussi pour ton soutien dans les moments compliqués. Merci également de nous avoir appris à danser comme Beyoncé (...enfin presque). Vous allez énormément me manquer les filles. Je vous souhaite le meilleur pour la suite. Marc, je te remercie pour ton extrême

Remerciements

gentillesse, pour tous les moments où l'on s'est franchement marré, pour les nombreuses discussions qu'on a partagées et je te souhaite plein de bonheur pour ta nouvelle vie à Lyon.

Tuan, même si je ne comprends pas toujours tout ce que tu racontes, tu m'as fait beaucoup rire ! Tu étais toujours là pour m'aider quand j'en avais besoin, je te remercie donc pour tous les conseils scientifiques que tu m'as donnés. Je te souhaite de trouver rapidement la stabilité professionnelle que tu recherches. Roxane, je te remercie pour ta bonne humeur et pour ton énergie de folie lors des soirées ! Nathan, je te remercie pour ta grande gentillesse et pour ton sourire constant. Aurélie, toujours prête à m'aider quand j'en avais besoin, toujours de bons conseils. Je te remercie pour tout ça et pour ta bienveillance. Ça a toujours été un grand plaisir de discuter avec toi. Philippe, je te remercie pour ta sympathie, pour toutes tes petites blagues lancées au détour d'un couloir et pour tous les bons conseils que tu m'as donnés lors des réunions ou avant ma soutenance.

Je remercie également tous les membres du CEI 2013 : Filipe, Matt, Pierre-Alexandre, Vanessa, Camille, Aude, Paul, Maxime, Valérian, Tatiana, Lam et Jonathan. C'était un vrai plaisir de partager tous mes lundis midi (surtout lorsque l'on parlait de l'île Maurice...) et d'organiser tous ces événements avec vous (parfois un peu à l'arrache, mais toujours au point le moment venu et toujours en se marrant). Tous ces moments me manqueront beaucoup. Je vous souhaite à tous le meilleur pour la suite.

Je remercie plus particulièrement mes deux super copains Filipe et Matt ! Filipe, mon conducteur de transpal' préféré. Malgré ce que tu essaies de nous faire croire, j'ai rarement rencontré quelqu'un d'aussi gentil que toi. Je te remercie pour ton soutien et pour avoir toujours su trouver les bons mots pour me réconforter. Je te remercie aussi pour tous les fous rires et les grandes discussions que l'on a partagés pendant ces trois ans et pour toutes les petites histoires que tu as à raconter. Bon et au final, je ne t'en veux pas d'avoir essayé d'attirer l'attention des gens sur moi pour essayer de cacher ton côté « beubeu ». Il est temps que tu saches que ça n'a jamais fonctionné. Matt, je suis vraiment heureuse d'avoir appris à te connaître. Tu es un mec au cœur énorme, plein d'humour et qui sait vraiment profiter de la vie. J'admire ta persévérance et ton courage. Tu as toujours été présent lorsque j'en avais besoin et je t'en suis vraiment reconnaissante. Merci pour toutes tes petites attentions et pour ton rire terriblement contagieux. Vraiment, merci pour tous les mecs. Merci pour Marseille, pour Lisbonne, pour la soirée au cochon, pour le week-end dans le fin fond de l'Essonne,

Remerciements

pour les moments dans la « grotte » ou au « cendrier »... Vous allez beaucoup me manquer. Je m'en vais le cœur serré mais avec la certitude que l'on remettra ça prochainement les amis !

Pierre-André, ...euh non, Pierre-Alexandre, je te remercie beaucoup parce que tu es toujours de bonne humeur, tu as toujours le sourire et tu es quelqu'un d'extrêmement gentil. Je suis heureuse d'avoir fait ta connaissance. Vanessa, je te remercie pour m'avoir fait autant rire pendant ces trois ans ! Je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite.

Alexandre, je te remercie pour ton sens de l'humour ravageur, pour tes nombreuses blagues, pour ta décoration très personnelle de notre laboratoire et pour les bretzels. On ne rencontre pas tous les jours des gens comme toi ! Corinne, j'ai beaucoup apprécié les nombreuses discussions qu'on a partagées, ton soutien et tes conseils avisés. Je savais qu'en venant te voir je trouverais toujours une oreille attentive et je t'en remercie énormément. Merci aussi à toi Laurent, tu m'as toujours beaucoup fait rire. J'étais très contente de te voir débarquer régulièrement dans le laboratoire pour nous apporter un peu de ta bonne humeur. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Je tiens aussi à remercier les personnes qui, de plus loin et parfois sans le savoir, ont également participé à la réussite de cette thèse.

Morgane et Amélie, merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté depuis que l'on se connaît et merci pour les vacances de folie à l'île Maurice, qui m'ont vraiment permis de revenir à la paillasse en pleine forme. Depuis, je rêve d'y retourner avec vous ! Alicia et Emilie, merci d'être toujours aussi présentes après toutes ces années. Merci d'avoir toujours été là et plus particulièrement le jour J. Vous êtes les meilleures amies que l'on puisse avoir.

Je remercie énormément ma famille : Olivier et Thibaut, mes deux petits frères adorés, Pascale, Denis, Théo, Nicolas et Julien. Merci pour votre présence, pour vos encouragements et pour votre aide le jour de ma soutenance. Je remercie plus particulièrement mes parents, qui ont toujours été là, qui ont toujours cru en moi et qui m'ont toujours soutenue. C'est avant tout grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui et je vous en suis extrêmement reconnaissante. Vous allez tous beaucoup me manquer pendant cette année au Canada.

Remerciements

Et pour finir... Vincent, je te remercie du fond du cœur. J'ai eu beaucoup de chance d'avoir pu compter sur ton soutien, ton réconfort, tes encouragements et ta compréhension au cours de ces trois années de thèse. Merci de prendre autant soin de moi et d'être aussi gentil et attentionné. Je suis reconnaissante pour toutes les belles choses que l'on a partagées jusqu'à maintenant et pour tous les bons moments qu'il nous reste à vivre ensemble. Je te dois beaucoup. Merci.

Introduction générale	3
Chapitre 1 : Formation de β-<i>O</i>-Glycosides de <i>N</i>-Acétylglycosamines par Catalyse au Triflate de Fer(III)	7
I. <i>O</i> -Glycosylations basées sur l'activation de donneurs <i>N</i> -acétylglycosamines dans la littérature	9
I.A. Généralités	9
I.A.1. Réaction de <i>O</i> -glycosylation	9
I.A.2. <i>O</i> -Glycosylations à partir de donneurs <i>N</i> -acétylglycosamines.....	12
I.B. <i>O</i> -Glycosylations utilisant directement le motif <i>N</i> -acétylglycosamine	17
I.B.1. Activation de donneurs variés	18
I.B.2. Activation d'acétates de glycosyle	31
I.C. Glycosylation utilisant directement le motif <i>N</i> -acétylglycosamine, précédemment développée au sein du groupe	40
I.C.1. Extension à différents promoteurs.....	40
I.C.2. Extension à différents substrats	42
I.C.3. Etude mécanistique.....	43
II. Résultats et discussions	46
II.A. Extension de la glycosylation sous activation micro-ondes.....	46
II.A.1. Changement d'appareil micro-ondes	46
II.A.2. Synthèse et étude du catalyseur	48
II.A.3. Extension de la réaction à différents substrats	51
II.B. Glycosylation en flux continu	56
II.B.1. Principe de la chimie en flux continu.....	56
II.B.2. Optimisation des conditions réactionnelles.....	65
II.B.3. Extension à d'autres substrats	70
II.B.4. Montée en échelle	71
II.C. Poursuite de l'étude mécanistique.....	74
II.C.1. Utilisation d'un groupement protecteur phtaloyle	75
II.C.2. Isolement de l'oxazoline	76
II.C.3. Tentative de piégeage de l'intermédiaire	76
II.C.4. Mécanisme proposé	79
III. Conclusions et perspectives.....	80

Chapitre 2 : Synthèse de Mimes de <i>N</i>-Glycanes Complexes via une Réaction de Polyglycosylation au Triflate de Fer(III)	83
I. Les <i>N</i> -glycanes complexes dans la littérature	85
I.A. Généralités sur les <i>N</i> -glycanes	85
I.A.1. Définition et structure	85
I.A.2. Activités biologiques	88
I.B. Synthèse de <i>N</i> -glycanes complexes	89
I.B.1. Généralités	89
I.B.2. Synthèse de motifs de <i>N</i> -glycanes complexes multiantennés : unités glucosamines ou lactosamines branchées sur un cœur mannosidique	92
I.B.3. Synthèse totale de <i>N</i> -glycanes multiantennés à partir d'un trisaccharide ManGlcNAc ₂ B	102
I.B.4. Synthèse totale de <i>N</i> -glycanes multiantennés à partir d'un pentasaccharide Man ₃ GlcNAc ₂ A	115
II. Résultats et discussions	123
II.A. Stratégie et expériences préliminaires	123
II.A.1. Stratégie	123
II.A.2. Expériences préliminaires de polyglycosylations	124
II.B. Synthèse des accepteurs sélectivement protégés	128
II.C. Polyglycosylations	129
II.C.1. Stabilité des accepteurs	129
II.C.2. Optimisation des conditions réactionnelles	130
II.C.3. Extension à différents substrats	137
II.D. Glycosylation d'un linker	140
II.D.1. Expériences préliminaires	140
II.D.2. Activation de mannosides branchés en C2 dans la littérature	141
II.D.3. Tentative d'optimisation de la stéréosélectivité de la glycosylation	150
II.D.4. Autre stratégie : tentative d'anomérisation du produit β	154
II.D.5. Autre stratégie : changement des groupements protecteurs de l'unité mannosidique	157
II.E. Nouvelle voie de synthèse	161
II.E.1. Principe	161
II.E.2. Synthèse des accepteurs	162
II.E.3. Polyglycosylations	164
II.E.4. CuAAC et déprotections	165

III. Conclusions et perspectives	167
Chapitre 3 : α-O-Mannosylation via l'Activation d'un Donneur Glycosyl Sulfone au Triflate de Fer(III)	171
I. α -O-Mannosylations sans groupement participant et activations de glycosyl sulfones dans la littérature	173
I.A. α -O-Mannosylations sans groupement participant	173
I.B. O-Glycosylations basées sur l'activation de groupements sulfonyles	196
I.B.1. Activation du groupement phényl sulfonyle pour la formation d'acétals	197
I.B.2. Glycosylation de pyridyl sulfones de glycosyle	199
II. Résultats et discussions	204
II.A.1. Optimisation des conditions réactionnelles.....	204
II.A.2. Essais complémentaires	211
II.A.3. Extension à d'autres promoteurs.....	213
II.A.4. Extension à d'autres accepteurs	215
III. Conclusions et perspectives	217
Conclusion générale	221
Experimental section.....	227
Experimental section: chapter 1	231
I. General procedures.....	233
II. Products description	236
Experimental section: chapter 2	253
I. General procedure for microwave-assisted glycosylation.....	255
II. Products description	255
Experimental section: chapter 3	299
Products description	301

% m : pourcentage massique
% mol : pourcentage molaire
Ac : acétyle
All : allyle
Alloc : allyloxycarbonyle
Ar : aryle
Asn : asparagine
BDMS : bromure de bromodiméthylsulfonium
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
Bu : butyle
Bz : benzoyle
CAN : nitrate de cérium et d'ammonium
cat. : catalytique
Cbz : carboxybenzyle
CCM : chromatographie sur couche mince
conv. : conversion
Cp : cyclopentadiényle
CSA : acide camphorsulfonique
CuAAC : copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition
Cy : cyclohexyle
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
DMAP : *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine
DMBPY : 5,5-diméthyl-2,2-bipyridine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMM : diméthylmaléoyle
DMSO : diméthylsulfoxyde
DMTST : triflate de diméthyl(méthylthio)sulfonium
DTBMP : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine
DTBP : 2,6-di-*tert*-butylpyridine
DTS : dithiasuccinoyle
eq. : équivalent
Et : éthyle
Fmoc : fluorénylméthoxy-carbonyle
Fuc : fucose
Gal : galactose
GalNAc : *N*-acétyl-D-galactosamine
GlcNAc : *N*-acétyl-D-glucosamine
HATU : 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxyde hexafluorophosphate
Hex : hexyle
HPLC : chromatographie liquide haute performance
i-Pr : isopropyle
IR : Infrarouge
Lev : lévulinoyle
Lutidine : 2,6-diméthylpyridine
Man : Mannose
Mbp : 2-méthyl-5-*tert*-butylphényle

m-CPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque
Me : méthyle
MO : micro-ondes
Mol. Wt. : molecular weight
MS : mass spectrometry
N.D. : non déterminé
NBS : *N*-bromosuccinimide
Neu5Ac : acide *N*-acétylneuraminique
NIS : *N*-iodosuccinimide
NM : 2-naphtylméthyle
Nu : nucléophile
P : pression
Pent : pentényle
Ph : phényle
Phth : phtaloyle
Piv : pivaloyle
PMB : *para*-méthoxybenzyle
PMP : *para*-méthoxyphényle
ppm : partie par million
Pr : propyle
p-TSA : acide *para*-toluènesulfonique
Py : pyridine ou 2-pyridyle
quant. : quantitatif
Rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire
Ser : sérine
S_N : substitution nucléophile
T : température
TA : Température Ambiante
TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
t-Bu : *tert*-butyle
TCA : 2,2,2-trichloroacétyle
TCP : tétrachlorophtaloyle
TEG : triéthylèneglycol
TES : triéthylsilyle
Tf : triflate
TFA : acide trifluoroacétique ou 2,2,2-trifluoroacétyle
THF : tétrahydrofurane
TIBAL : triisobutylaluminium
TMS : triméthylsilyle
TMU : tétraméthylurée
Tol : *para*-tolyle
t_R : temps de résidence
Troc : trichloroéthoxycarbone
Ts : tosyle
TTBP : 2,4,6-tri-*tert*-butylpyrimidine
UPLC : chromatographie liquide ultra performance

Introduction générale

Les oligosaccharides et les glycoconjugués jouent des rôles essentiels dans de nombreux processus biologiques. De ce fait, il y a une demande importante pour acquérir ces molécules en quantités conséquentes, pour des études biologiques, médicales et pharmacologiques. Cependant, leur énorme diversité naturelle et leurs propriétés chimiques particulières rendent leur synthèse plus compliquée que la majorité des autres biomolécules. Le principal défi est souvent la formation de la liaison glycosidique. Malgré les progrès considérables déjà accomplis sur la réaction de glycosylation, il n'existe pas de méthode générale permettant d'accéder facilement à de nombreux glycosides différents. Il est donc toujours intéressant de développer de nouvelles réactions totalement stéréosélectives, rapides et efficaces, utilisant de nouveaux donneurs et permettant d'accéder à des structures glycosidiques à différentes échelles. Les méthodes sont d'autant plus intéressantes si les donneurs utilisés sont simples et si le promoteur est peu cher, peu toxique et peu dangereux pour l'environnement, comme dans le cas des sels de fer.

Les contraintes économiques et environnementales actuelles poussent également les chimistes à repenser leurs procédés. C'est pour cette raison que le chauffage sous activation micro-ondes, qui permet souvent de réduire les durées de réaction et d'améliorer les rendements et la sélectivité, est actuellement très utilisé dans les laboratoires. Pour la même raison, depuis ces deux dernières décennies, la chimie en flux continu s'est énormément développée dans le milieu industriel, mais aussi dans le milieu académique, comme une alternative à la chimie discontinue. En revanche, son application à la réaction de glycosylation reste encore limitée.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la formation de motifs β -*N*-acétyl-D-glucosamine et α -D-mannoside, présents au sein de nombreuses molécules naturelles, via des glycosylations réalisées en présence de triflate de fer(III). Dans un premier temps, une méthode d'activation de la *N*-acétylglucosamine peracétylée sous micro-ondes a été développée, puis a été étendue à la chimie en flux continu. Ensuite, cette méthode d'activation a été appliquée à la synthèse de motifs de *N*-glycanes complexes, via une étape de polyglycosylation d'unités mannosides avec des unités *N*-acétylglucosamines. Enfin, une glycosylation α -stéréosélective, basée sur l'utilisation d'un donneur mannosyl sulfone sans groupement participant, a été découverte et mise au point sous activation micro-ondes.

Chapitre 1 :

Formation de β -*O*-Glycosides de *N*-Acétylglycosamines par Catalyse au Triflate de Fer(III)

Le monosaccharide retrouvé le plus fréquemment au sein des oligosaccharides et des glycoconjugués présents chez les mammifères est, loin devant le glucose, le motif β -*N*-acétyl-D-glucosamine.¹ A cause de la présence de l'atome d'azote, les glycosylations basées sur l'activation de motifs glucosamines diffèrent des protocoles de glycosylation traditionnels.² Malgré de nombreux efforts portés sur ce type de glycosylation, le développement de méthodes simples et efficaces est toujours nécessaire. En effet, la majorité des glycosylations décrites ne sont pas compatibles avec le groupement acétamide, pourtant présent à l'état naturel. Dans ce contexte, une méthode de synthèse de β -*O*-glycosides, via une activation directe de la *N*-acétyl-D-glucosamine par catalyse au triflate de fer(III), a été précédemment découverte au sein de l'équipe.³ Après quelques généralités sur la formation de *O*-glycosides de la glucosamine et une présentation des différentes glycosylations de la littérature faisant intervenir directement le groupement naturel acétamide, ce chapitre expose les derniers développements de cette réaction.

I. *O*-Glycosylations basées sur l'activation de donneurs *N*-acétylglycosamines dans la littérature

I.A. Généralités

I.A.1. Réaction de *O*-glycosylation

La réaction de *O*-glycosylation est une substitution nucléophile entre un sucre (appelé « donneur de glycosyle ») possédant un groupement partant (ou activable) en position anomérique et un groupement hydroxyle provenant d'une autre molécule (appelée « accepteur de glycosyle »). L'accepteur peut être une molécule aglycone, comme dans le cas d'un glycoconjugué, ou glycone (Schéma 1).

¹ D. B. Werz, R. Ranzinger, S. Herget, A. Adibekian, C.-W. von der Lieth and P. H. Seeberger, *ACS Chem. Biol.* **2007**, 2, 685-691.

² A. F. G. Bongat and A. V. Demchenko, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 374-406.

³ A. Stévenin, F.-D. Boyer and J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1699-1702.

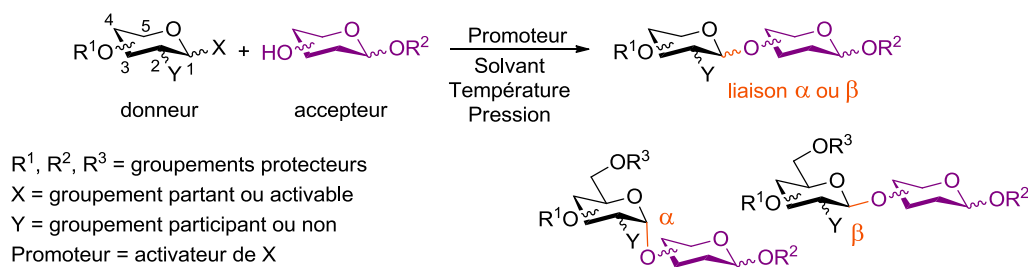


Schéma 1

La réaction consiste en la formation d'une liaison carbone-oxygène (appelée « liaison glycosidique ») en présence d'un promoteur qui permet d'activer le départ du groupement partant.⁴ La liaison créée peut être α (axiale en série *gluco*, *manno* ou *galacto*) ou β (équatoriale en série *gluco*, *manno* ou *galacto*).

La régiosélectivité de la réaction est principalement assurée par la présence de groupements protecteurs. En effet, les protocoles font généralement intervenir un donneur totalement protégé et un accepteur possédant un unique hydroxyle libre. Le rendement et la stéréosélectivité de la glycosylation dépendent de nombreux paramètres comme la nature du groupement partant, des groupements protecteurs ou du promoteur, la présence d'additifs, la température, le solvant, la concentration ou la pression.

Le mécanisme détaillé de la glycosylation n'est actuellement toujours pas connu, mais grâce à de nombreuses études, plusieurs constats ont pu être établis.^{5,6} Il y a souvent plusieurs voies possibles entre la pure réaction S_N1 et la pure S_N2 . Cependant, de manière simplifiée, il est fréquemment admis qu'un mécanisme de type S_N1 , avec formation d'un intermédiaire oxacarbénium, est favorisé (Schéma 2).

⁴ S. C. Ranade and A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.* **2013**, 32, 1-43.

⁵ L. K. Mydock and A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 497-510.

⁶ L. Bohé and D. Crich, *Carbohydr. Res.* **2015**, 403, 48-59.

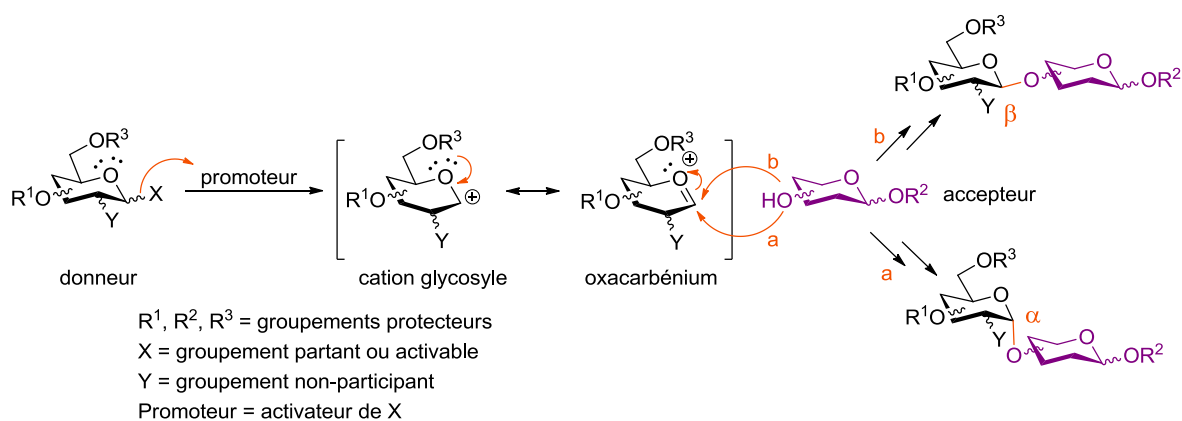


Schéma 2

Un élément très important dans le contrôle de la stéréosélectivité est la nature du groupement en position 2 du sucre donneur. Si ce dernier est non participant et peu encombrant, le produit est généralement obtenu sous la forme d'un mélange α/β avec une majorité de produit α , stabilisé par effet anomère⁷ (c'est-à-dire une stabilisation par délocalisation d'un doublet non liant de l'oxygène du cycle dans l'orbitale σ^* associée à la liaison glycosidique). Si ce groupement est non participant et encombrant, le produit β (en série *gluco* ou *galacto*) est favorisé pour des raisons stériques.

Finalement, si ce groupement est participant, c'est-à-dire possédant une fonction carbonyle, il intervient dans la formation sélective d'une liaison glycosidique β (Schéma 3).

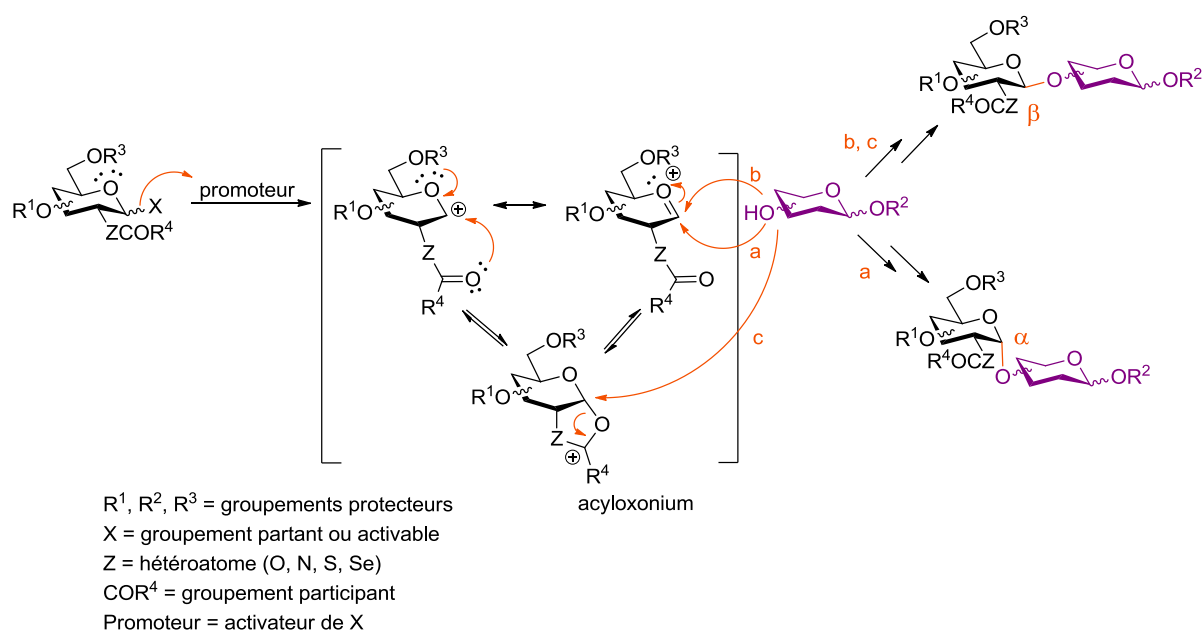


Schéma 3

⁷ R. U. Lemieux, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 25, 1971, p. 527.

Dans ce cas, le cation intermédiaire serait piégé de manière intramoléculaire, aboutissant à la formation de l'intermédiaire acyloxonium. On parle alors d'« assistance anchimérique ». La face de l'acyloxonium conduisant au produit α n'est pas accessible, d'où la sélectivité β observée.

De nombreux facteurs peuvent donc influencer sur le rendement et la sélectivité d'une glycosylation. Malgré les efforts considérables portés sur cette réaction ces dernières années,⁸ il est toujours judicieux de développer des méthodes rapides, simples, efficaces et totalement stéréosélectives pour accéder à des structures glycosidiques à différentes échelles.

I.A.2. O-Glycosylations à partir de donneurs N-acétylglucosamines

Principe général

Dans le cas d'un donneur N-acétylglucosamine, un intermédiaire de type oxazolinium **A** est généralement formé *in situ*. Ce passage par un oxazolinium conduit à la formation d'une liaison glycosidique de sélectivité β , qui combinée au motif NHAc, se retrouve dans les motifs naturels (Schéma 4, voie 1).²

⁸ X. Zhu and R. R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934.

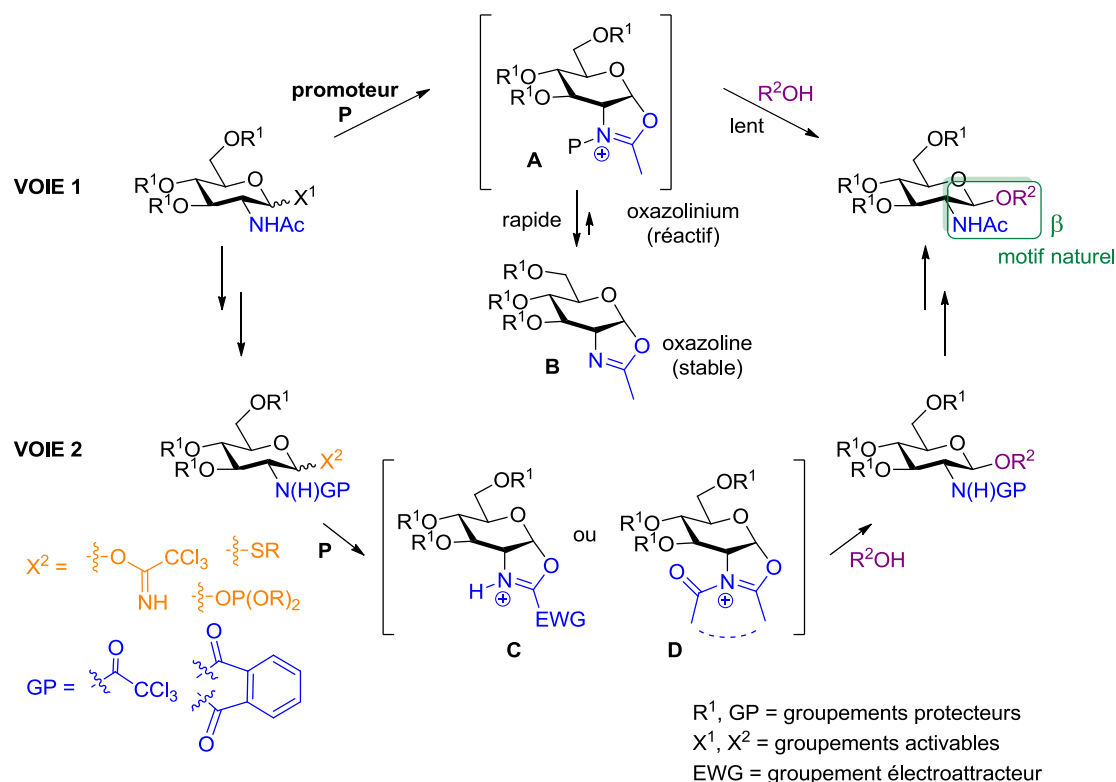


Schéma 4

Cependant, en parallèle, cet intermédiaire oxazolinium **A** se transforme rapidement en oxazoline **B**. Cette oxazoline est un composé stable, qui réagit difficilement et est donc un mauvais donneur. Ce passage par l'oxazoline diminue la vitesse de la réaction et les rendements, surtout dans le cas d'un accepteur peu nucléophile ou encombré.

Différentes méthodes ont été développées dans la littérature afin de résoudre ce problème. En effet, l'utilisation d'un groupement protecteur temporaire de l'amine permet de déstabiliser l'intermédiaire oxazolinium et l'oxazoline correspondante, tandis que certaines conditions réactionnelles permettent d'éviter le passage par un intermédiaire de type oxazolinium, ou d'utiliser directement l'oxazoline comme donneur.

Utilisation d'un groupement protecteur temporaire

Une solution consiste à remplacer le groupement acétamide de la glucosamine par un groupement protecteur temporaire (Schéma 4, voie 2).^{2,9}

⁹ R. Enugala, L. C. R. Carvalho, M. J. Dias Pires and M. M. B. Marques, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 2482-2501.

Tout d'abord, l'intermédiaire (et l'oxazoline potentiellement formée) peut être déstabilisé par l'utilisation de groupements protecteurs électroattracteurs tels que les groupements *N*-chloro-,¹⁰ *N*-dichloro-,¹¹ *N*-trichloroacétyle (*N*-TCA)¹² ou *N*-trifluoroacétyle (*N*-TFA).¹³ Dans ces conditions, la glycosylation se ferait via un intermédiaire oxazolinium **C**, très réactif, ce qui améliore la cinétique de la réaction et les rendements.

Il est également possible d'utiliser des groupements amino disubstitués, tels que les groupements *N*-phthaloyle (*N*-Phth),¹⁴ *N*-tétrachlorophthaloyle (*N*-TCP),¹⁵ *N,N*-diacétyle,¹⁶ *N*-diméthylmaléoyle (*N*-DMM)¹⁷ ou *N*-dithiasuccinoyle (*N*-Dts)¹⁸ (Figure 1).

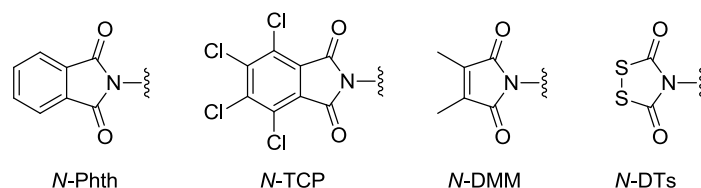


Figure 1. Groupements protecteurs disubstitués

Avec ces groupements, il y aurait alors formation d'un intermédiaire oxazolinium **D**, qui est très réactif et qui ne peut pas conduire à l'oxazoline **B**. Dans le cas des groupements phthaloyles, la sélectivité de la réaction pourrait également s'expliquer par des raisons stériques.

Une autre méthode consiste à protéger l'amine par un groupement carbamate, comme avec les groupements *N*-carboxybenzyle (*N*-Cbz),¹⁹ *N*-allyloxy-carbonyle (*N*-Alloc)²⁰ ou *N*-trichloroéthoxycarbonyle (*N*-Troc)²¹ (Figure 2).

¹⁰ M. Kiso and L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 309-323.

¹¹ D. Shapiro, A. J. Acher and E. S. Rachaman, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3767-3771.

¹² G. Blatter, J.-M. Beau and J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 189-202.

¹³ R. G. Strachan, W. V. Ruyle, T. Y. Shen and R. Hirschmann, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 507-509.

¹⁴ S. Akiya and T. Osawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, *8*, 583-587.

¹⁵ J. S. Debenham, R. Madsen, C. Roberts and B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3302-3303.

¹⁶ J. C. Castro-Palomino and R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6871-6874.

¹⁷ M. R. E. Aly, J. C. Castro-Palomino, E.-S. I. Ibrahim, E.-S. H. El-Ashry and R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2305-2316.

¹⁸ E. Meinjohanns, M. Meldal, H. Paulsen and K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 405-415.

¹⁹ J. Lessard, H. Driguez and J. P. Vermes, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4887-4890.

²⁰ P. Boullanger and G. Descotes, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2599-2602.

²¹ S. Kusumoto, H. Yoshimura, M. Imoto, T. Shimamoto and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 909-912.

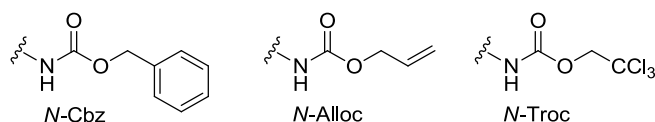


Figure 2. Groupements protecteurs carbamates

Finalement, il existe des groupements temporaires qui permettent d'éviter la formation d'un intermédiaire de type oxazolinium. C'est le cas des groupements nitro,²² N-dibenzyle,²³ dont la sélectivité s'expliquerait par la formation d'un intermédiaire aziridinium, ou diméthylpyrrole,²⁴ dont la sélectivité s'expliquerait par des raisons stériques. C'est également le cas des groupements non participants azido²⁵ ou 2,3-oxazolidinone,²⁶ qui permettent de créer des liaisons glycosidiques α (Figure 3).

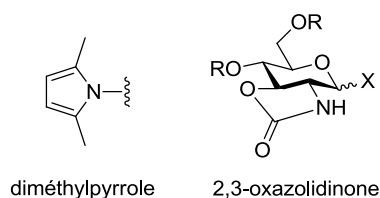


Figure 3. Groupements protecteurs diméthylpyrrole et 2,3-oxazolidinone

Tous ces groupements temporaires permettent généralement d'obtenir de bons rendements et une excellente sélectivité à basse température. Cependant, ces stratégies demandent des étapes de synthèse supplémentaires pour l'introduction du groupement temporaire et pour la reconversion en groupement acétamide, présent dans les motifs naturels (Schéma 4). De plus, dans le cas de substrats complexes, les groupements activables utilisés sont généralement spécifiques (trichloroacétimidates, phosphites, thioalkyles ou thioaryles...).

Glycosylation à partir d'un donneur oxazoline

Afin de minimiser le nombre d'étapes de synthèse pour accéder à des dérivés de la N-acétylglucosamine, des méthodes utilisant un donneur oxazoline ont été développées. Cette stratégie permet d'aboutir directement au groupement acétamide naturel (Schéma 5).

²² N. Barroca and R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1551-1554.

²³ H. Jiao and O. Hindsgaul, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 346-348.

²⁴ S. G. Bowers, D. M. Coe and G.-J. Boons, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4570-4571.

²⁵ H. Paulsen, Č. Kolář and W. Stenzel, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2358-2369.

²⁶ K. Benakli, C. Zha and R. J. Kerns, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9461-9462.

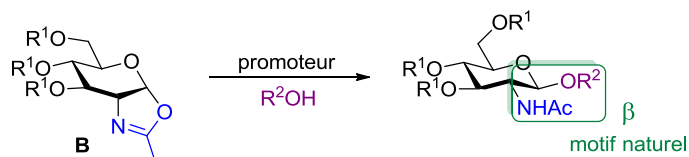


Schéma 5

Les promoteurs utilisés sont principalement des acides de Brønsted, comme l'acide *p*-toluènesulfonique^{27,28} et l'acide camphorsulfonique.²⁹ Avec ce type de promoteurs, l'équipe de Bundle a rapporté plus récemment la synthèse de β -glucopyranosides de N-acétyl-D-glucosamine déprotégés, à partir d'une oxazoline de furanosyle.³⁰

Des promoteurs de type acides de Lewis ont également été utilisés, comme par exemple le triflate de triméthylsilyle,³¹ le chlorure de cuivre(II),³² ou le triflate d'ytterbium(III).³³

L'utilisation de donneurs de type oxazoline pour accéder à des dérivés de la N-acétylglucosamine a été relativement peu développée dans la littérature, car cette stratégie présente plusieurs limites. En effet, la synthèse des oxazolines peut parfois s'avérer complexe et leur faible réactivité fait qu'elles n'ont pas d'excellentes propriétés de donneurs de glycosyle. Les glycosylations sont donc restreintes à des accepteurs aglycones simples et très réactifs, ou à des groupements hydroxyles primaires de sucres. Finalement, les conditions utilisées sont généralement dures et donc incompatibles avec des substrats complexes.

Pour obtenir des motifs de N-acétylglucosamines, la solution la plus pratique pour réduire les étapes de synthèse reste la glycosylation en présence du groupement acétamide, à condition de trouver des conditions réactionnelles permettant de ne pas former majoritairement l'oxazoline **B**. Dans ce cadre, différentes glycosylations faisant intervenir directement le motif N-acétylglucosamine ont été développées dans la littérature.

²⁷ S. E. Zurabian, T. P. Volosyuk and A. J. Khorlin, *Carbohydr. Res.* **1969**, *9*, 215-220.

²⁸ S. E. Zurabian, T. S. Antonenko and A. Y. Khorlin, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 21-27.

²⁹ S.-I. Nishimura, K. Matsuoka and Y. C. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5657-5660.

³⁰ Y. Cai, C.-C. Ling and D. R. Bundle, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4021-4024.

³¹ T. Ogawa and S. Nakabayashi, *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 2329-2335.

³² V. Wittmann and D. Lennartz, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1363-1367.

³³ C. F. Crasto and G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4891-4894.

I.B. O-Glycosylations utilisant directement le motif N-acétylglucosamine

Il n'existe que peu de glycosylations efficaces faisant intervenir directement le groupement acétamide (Schéma 6).

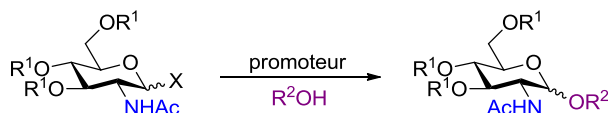


Schéma 6

En effet, l'utilisation de ce type de donneur présente plusieurs difficultés :

- Pour éviter d'obtenir l'oxazoline **B** comme sous-produit majoritaire, il faut éviter la transformation de l'intermédiaire réactif oxazolinium **A** en oxazoline **B** peu réactive, ou trouver des conditions assez dures pour réactiver *in situ* cette oxazoline **B**.
- Le doublet de l'azote du groupement acétamide peut interagir avec le promoteur, ce qui conduit généralement à une diminution de la réactivité et à la formation de sous-produits. Il faut donc trouver des promoteurs compatibles avec la nucléophilie du donneur.
- Les dérivés de N-acétylglucosamines présentent régulièrement des problèmes de solubilité, ce qui peut compliquer les réactions et les purifications.

Les réactions étudiées dans la littérature font intervenir différents types de donneurs N-acétylglucosamines, possédant des groupements activables spécifiques (trichloroacétimidates, groupements soufrés ou phosphorés...) ou des groupements activables plus simples comme un acétate.

I.B.1. Activation de donneurs variésHalogénures de glycosyle

L'activation de donneurs portant un halogène anomérique peut se faire via la réaction de Koenigs-Knorr rapportée pour la première fois en 1901.³⁴ Cette réaction fait généralement intervenir des sels d'argent ou de mercure (variante d'Helferich³⁵) et des halogénures de glycosyle peracétylés et permet d'obtenir le produit de glycosylation via un mécanisme de type S_N2 .³⁶ Cette réaction, ainsi que ses variantes, ont été utilisées dans de nombreux exemples de glycosylations d'accepteurs non glycosidiques avec des N-acétylglucosamines bromées ou chlorées. Seuls quelques travaux rapportent la synthèse d'oligosaccharides par cette méthode.

Ainsi, la N-acétylglucosamine bromée **1** a été utilisée dans la synthèse de quelques disaccharides (Schéma 7).

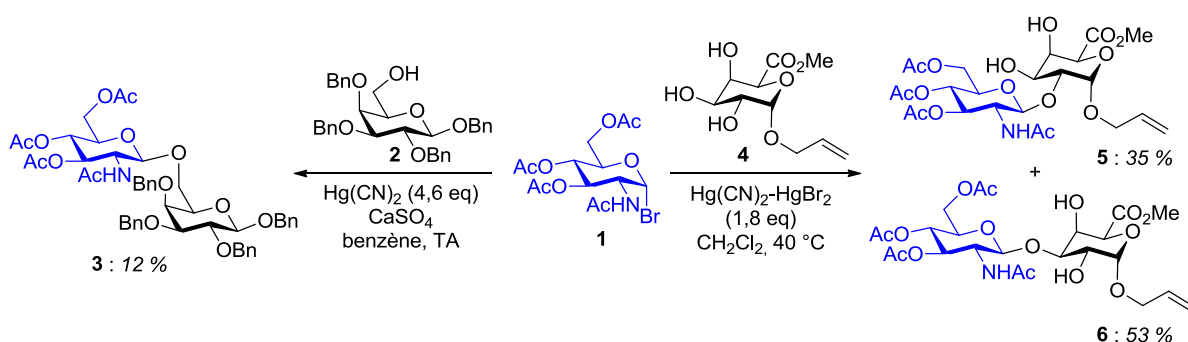


Schéma 7

L'activation du donneur **1** a d'abord été décrite en présence de cyanure de mercure(II), aboutissant à des disaccharides de stéréosélectivité β avec des rendements faibles.^{37,38} C'est le cas par exemple du disaccharide **3**, isolé avec 12 % de rendement. Cependant, en 1988, Hohgardt *et al.* ont utilisé un mélange équimolaire de cyanure de mercure(II) et de bromure

³⁴ W. Koenigs and E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957-981.

³⁵ B. Helferich and K. Weis, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 314-321.

³⁶ Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.

³⁷ H. M. Flowers and R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1564-1567.

³⁸ K. Miyai and R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 45-55.

de mercure(II) comme promoteur et les deux disaccharides **5** et **6** ont été isolés avec un rendement global de 88 %.³⁹

En 1987, Lubineau *et al.* ont mis au point une méthode de glycosylation utilisant la N-acétylglucosamine chlorée **7**, activée par du triflate d'étain(II) en présence de tétraméthylurée (TMU), une base faible permettant de tamponner le milieu.⁴⁰

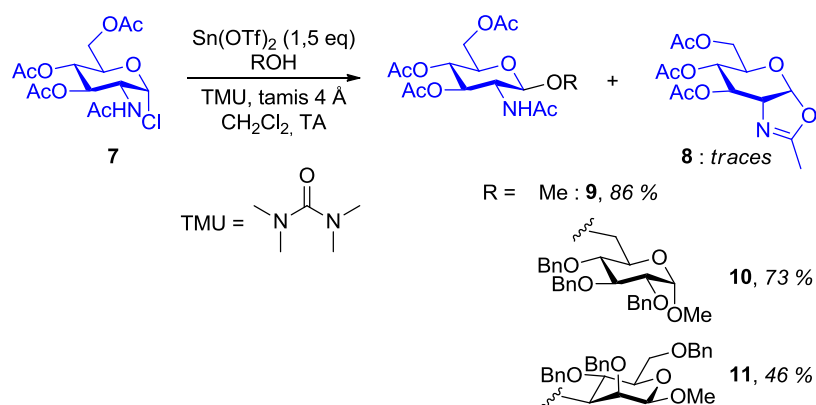


Schéma 8

Dans ces conditions, le produit de glycosylation du méthanol **9** a été obtenu sous forme β , avec un rendement de 86 %. En plus du produit **9**, des traces de l'oxazoline **8** ont été observées. Cependant, celle-ci ne serait pas un intermédiaire réactionnel puisqu'elle réagit beaucoup moins bien que le donneur **7** dans les mêmes conditions. Quelques disaccharides ont ensuite été synthétisés par cette méthode. C'est le cas par exemple du disaccharide **10**, obtenu à partir de l'accepteur primaire correspondant avec une sélectivité β totale et un rendement de 73 %. Le disaccharide **11**, synthétisé à partir de l'accepteur glycosidique secondaire correspondant, a lui été isolé avec un rendement plus faible (46 %).

Un an plus tard, Ohruï *et al.* ont utilisé un protocole semblable pour activer la même N-acétylglucosamine **7** par du triflate d'argent(I), en présence de l'accepteur disaccharidique **12**, aboutissant au trisaccharide **13** avec un rendement de 40 % (Schéma 9).⁴¹

³⁹ H. Hohgardt, W. Dietrich, H. Kühne, D. Müller, D. Grzelak and P. Welzel, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5771-5790.

⁴⁰ A. Lubineau, J. Le Gallic and A. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5041-5044.

⁴¹ H. Ohruï, Y. Nishida, H. Hori, H. Meguro and S. Zushi, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 711-731.

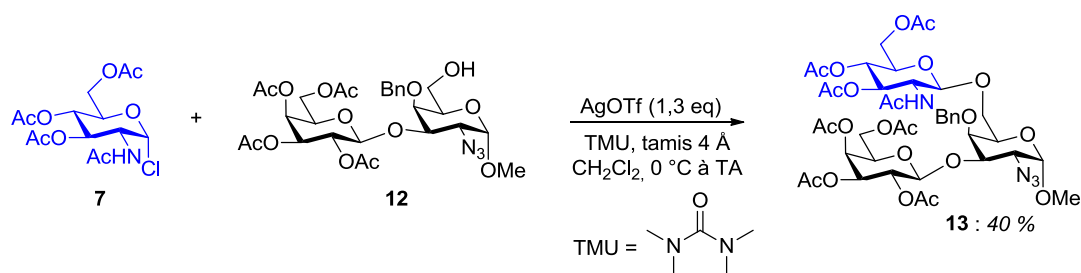


Schéma 9

L'activation de la glucosamine **7** a également étudiée par le groupe de Chirva en 1998.⁴² La glycosylation de différents accepteurs est décrite en présence d'iodure de mercure(II) (Schéma 10).

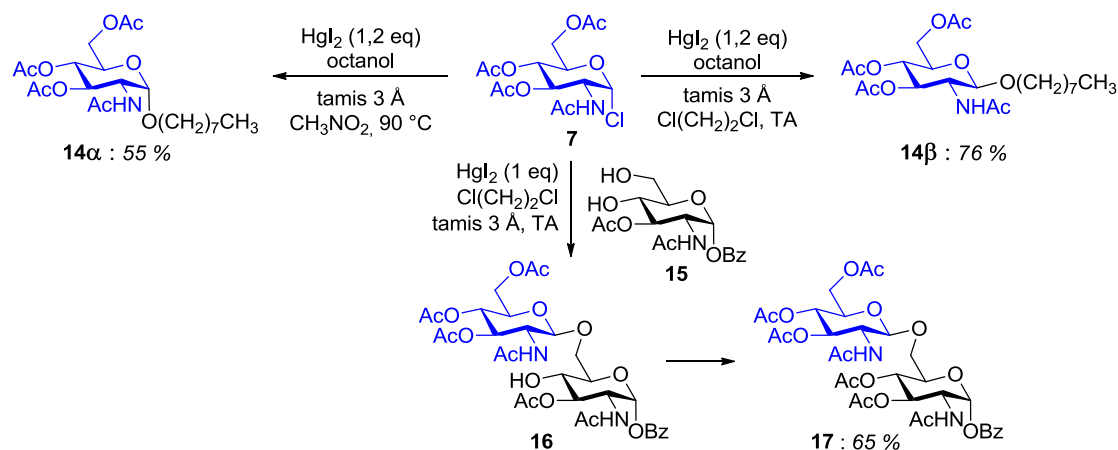


Schéma 10

La glycosylation de l'octanol peut aboutir à l'anomère **14β** ou à l'anomère **14α** selon les conditions utilisées. A température ambiante et dans le dichloroéthane, le produit β serait obtenu par assistance anchimérique. A 90 °C et dans le nitrométhane, le produit α serait obtenu par une post-anomérisation induite par la présence d'acides halogénohydriques, libérés au cours de la réaction.

Un dérivé de la N-acétylglucosamine **15** a ensuite été utilisé comme accepteur, aboutissant à la formation du disaccharide **16**, conduisant lui-même au produit **17** après acétylation, avec un rendement global de 65 %. Ce rendement est limité, mais les dérivés de N-acétylglucosamines

⁴² A. E. Zemlyakov, Kur'yakov, V.O., Sidorova, E.A., Chirva, V., *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1998**, 24, 623-630.

sont connus pour être complexes à utiliser en tant que donneur, mais aussi en tant qu'accepteur.⁴³

En 2000, Sarkar *et al.* ont synthétisé des β -glycosides de la N-acétylglycosamine chlorée **7**, à partir des accepteurs galactosidiques **18** et **20**. L'activation est décrite en présence d'un mélange équimolaire de cyanure de mercure(II) et de bromure de mercure(II).⁴⁴

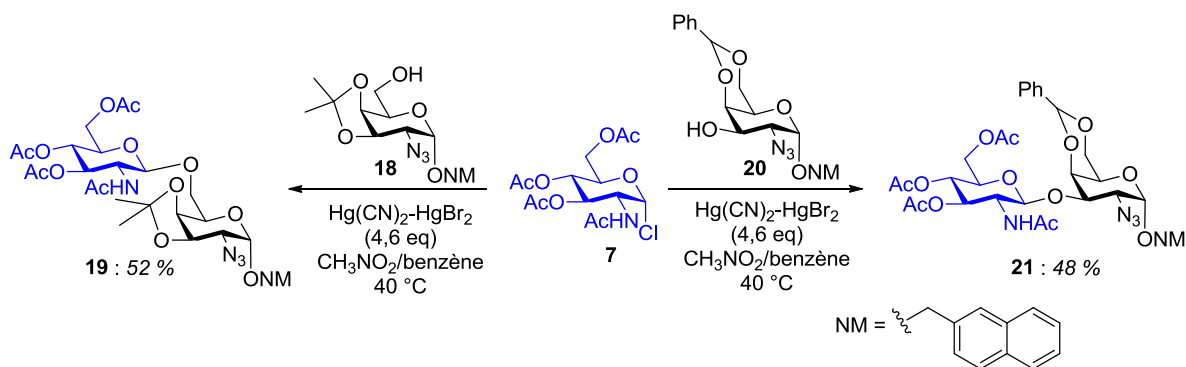


Schéma 11

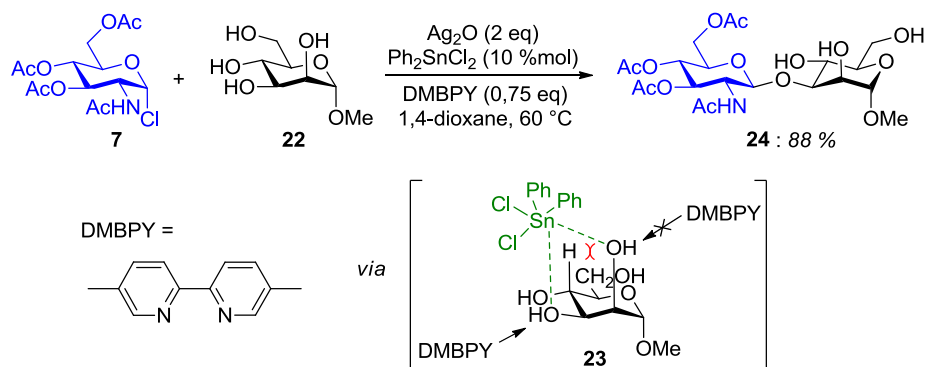
Les deux disaccharides β -1,6 **19** et β -1,3 **21** ont été obtenus avec des rendements semblables, d'environ 50 %.

En 2013, Muramatsu *et al.* ont développé une glycosylation régio- et stéréosélective d'hydroxyles secondaires par des chlorures de glycosyle, en présence d'oxyde d'argent(I), d'une quantité catalytique d'organostannique et de 5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridine (DMBPY).⁴⁵ Dans un des exemples décrits, l'accepteur méthylmannoside **22** a été glycosylé avec le dérivé de la N-acétylglycosamine **7** (Schéma 12).

⁴³ D. Crich and V. Dudkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6819-6825.

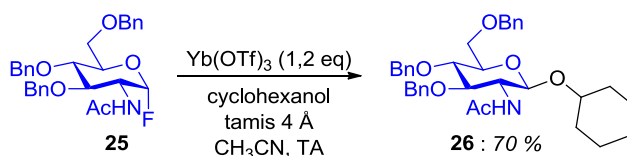
⁴⁴ A. K. Sarkar, J. R. Brown and J. D. Esko, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 287-300.

⁴⁵ W. Muramatsu and H. Yoshimatsu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2518-2524.



Le disaccharide β -1,3 **24** a alors été obtenu avec un rendement de 88 % et une régio- et une stéréosélectivité totales. D'un point de vue mécanistique, l'organostannique se complexerait au diol 1,2-cis de l'accepteur **22**, aboutissant à l'intermédiaire **23**. Dans ces conditions, la DMBPY est suffisante pour déprotoner un des deux hydroxyles complexés, dont l'acidité est renforcée. L'hydroxyle en position 2 est moins accessible à cause d'une interaction 1,3-diaxiale. La déprotonation en position 3 serait donc favorisée, ce qui expliquerait la régiosélectivité observée. La stéréosélectivité de la réaction s'expliquerait par une inversion de la configuration anomérique du donneur **7** via un mécanisme de type S_N2 .

En 1995, Hosono *et al.* ont mis au point des conditions de glycosylation à partir de donneurs fluorés, en présence de triflate d'ytterbium(III).⁴⁶ Cette réaction a été appliquée à différents substrats, dont la N-acétylglycosamine perbenzylée **25** (Schéma 13).



Le produit de glycosylation du cyclohexanol **26** a été obtenu avec un bon rendement et une β -sélectivité totale. Cependant, la réaction n'a pas été étendue à des accepteurs glycosidiques.

⁴⁶ S. Hosono, W.-S. Kim, H. Sasai and M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4-5.

En conclusion, des glycosylations de type « Koenigs-Knorr » ont été utilisées pour synthétiser des oligosaccharides de N-acétylglucosamines, mais ont aboutit à des rendements souvent limités. De plus, ce type de réaction présente des inconvénients : les halogénures de glycosyle ne sont pas toujours stables et le promoteur, souvent toxique, est utilisé en quantité stœchiométrique.

Trichloroacétimidates de glycosyle

Les trichloroacétimidates de glycosyle sont des donneurs très utilisés en glycochimie.⁴⁷ Cependant, l'activation de trichloroacétimidates de N-acétylglucosamine n'a été que peu étudiée dans la littérature. Il existe quelques exemples d'activation du donneur peracétylé **27**, développés au cours de synthèses variées (Schéma 14).

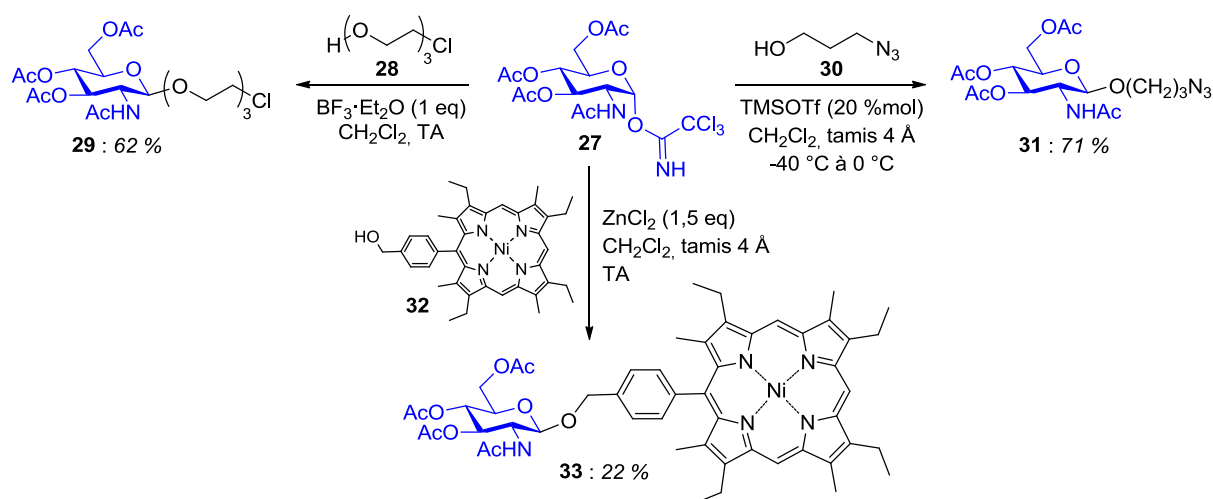


Schéma 14

Les activations décrites sont réalisées en présence de triflate de triméthylsilyle,^{48,49,50,51} de chlorure de zinc,⁵² ou d'éthérate de trifluorure de bore⁵³ et seuls des produits de glycosylation

⁴⁷ R. R. Schmidt and W. Kinzy, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Vol. Volume 50 (Ed.: Horton), Academic Press, **1994**, pp. 21-123.

⁴⁸ K. Lau, V. Thon, H. Yu, L. Ding, Y. Chen, M. M. Muthana, D. Wong, R. Huang and X. Chen, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6066-6068.

⁴⁹ I. Choudhury, N. Minoura and H. Uzawa, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1265-1270.

⁵⁰ H. G. Sudibya, J. Ma, X. Dong, S. Ng, L.-J. Li, X.-W. Liu and P. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2761-2764.

⁵¹ K.-S. Ko, F. A. Jaipuri and N. L. Pohl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13162-13163.

⁵² C. Schell and H. K. Hombrecher, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 587-598.

⁵³ B. K. Gorityala, Z. Lu, M. L. Leow, J. Ma and X.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15229-15232.

d'accepteurs primaires non glycosidiques ont été synthétisés, avec des rendements variables (22 % à 71 % pour les produits **29**, **31** et **33**).

Ce type de donneur a également été utilisé par l'équipe de Bernardi en 2003⁵⁴ et en 2007⁵⁵ (Schéma 15).

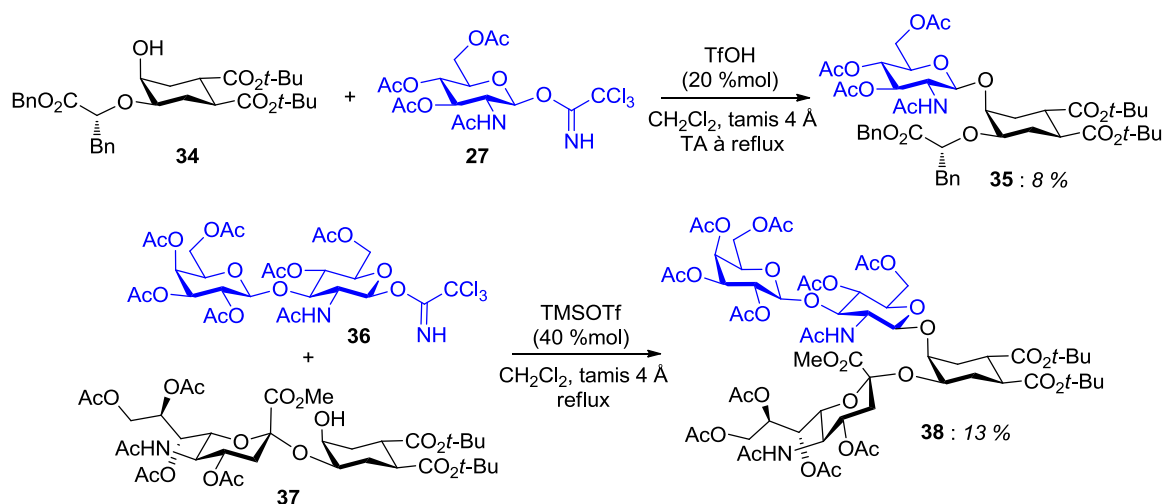


Schéma 15

La réaction décrite se fait en présence d'une quantité substœchiométrique d'acide triflique ou de triflate de triméthylsilyle. Cependant, les produits de glycosylation des dérivés de cyclohexanol **34** et **37**, utilisés comme mimes de sucres, avec les donneurs **27** et **36**, ont été isolés avec des rendements inférieurs à 20 % (8 % pour le produit **35** et 13 % pour le produit **38**).

A ce jour, les trichloroacétimidates de N-acétylglycosamine n'ont donc pas encore permis de synthétiser des oligosaccharides de manière efficace.

⁵⁴ A. Bernardi, D. Arosio, L. Manzoni, D. Monti, H. Posteri, D. Potenza, S. Mari and J. Jimenez-Barbero, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 785-792.

⁵⁵ G. Terraneo, D. Potenza, A. Canales, J. Jiménez-Barbero, K. K. Baldrige and A. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2890-2900.

Donneurs phosphorés

En 2000, Kadokawa *et al.* ont développé une méthode d'activation de la N-acétylglucosamine **39**, présentant un groupement diphenylphosphinate en position anomérique.⁵⁶ La réaction se fait en présence d'un équivalent de triflate de triméthylsilyle, au reflux du nitrométhane (Schéma 16).

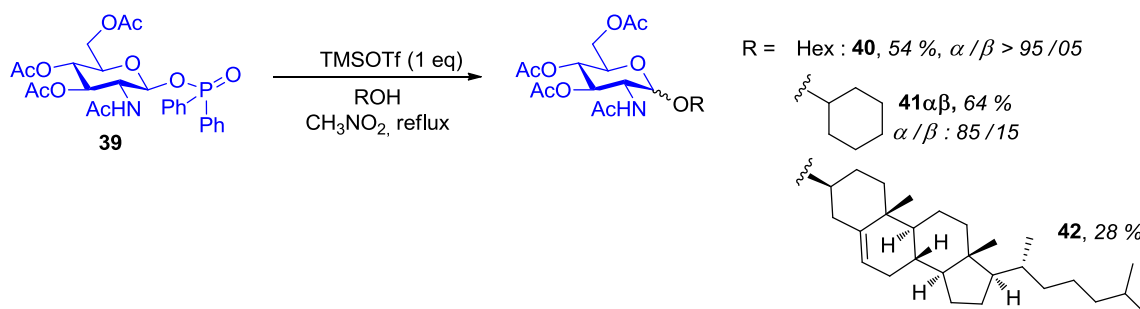


Schéma 16

La réaction a été appliquée à des alcools primaires et secondaires non glycosidiques, aboutissant aux produits de glycosylation avec des rendements allant de 22 % à 64 %. Dans chaque cas, le produit a été obtenu avec une bonne sélectivité en faveur de l'anomère α , ce qui s'expliquerait par une post-anomérisation du produit β initialement formé dans les conditions réactionnelles.

En 2005,⁵⁷ puis en 2015,⁵⁸ l'équipe d'Hashimoto a publié une méthode de glycosylation utilisant le donneur N-acétylglucosamine perbenzylée **43**, qui possède un groupement activable phosphite. Le triflate de triméthylsilyle⁵⁹ ou l'éthérate de trifluorure de bore,⁶⁰ promoteurs initialement utilisés pour activer les phosphites de glycosyle, se sont avérés peu efficaces pour l'activation de cette N-acétylglucosamine. Le promoteur ayant abouti aux meilleurs résultats est l'acide triflimidique et la réaction se fait à -78 °C dans le dichlorométhane (Schéma 17).

⁵⁶ J.-i. Kadokawa, T. Nagaoka, J. Ebana, H. Tagaya and K. Chiba, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 341-344.

⁵⁷ R. Arihara, S. Nakamura and S. Hashimoto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2245-2249.

⁵⁸ R. Arihara, K. Kakita, N. Suzuki, S. Nakamura and S. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4259-4277.

⁵⁹ T. J. Martin and R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6123-6126.

⁶⁰ H. Kondo, Y. Ichikawa and C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8748-8750.

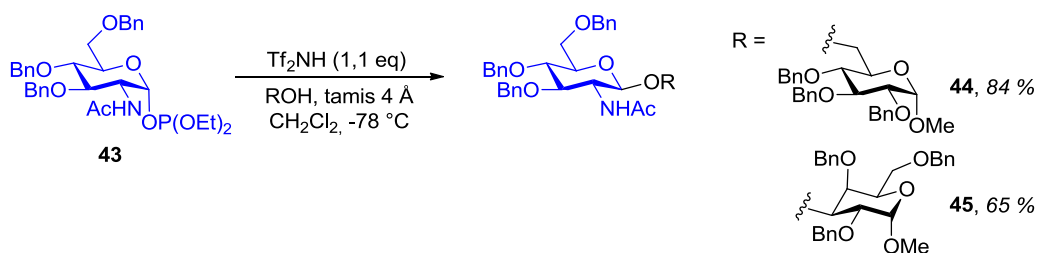


Schéma 17

La réaction a été appliquée à différents alcools glycosidiques, primaires et secondaires. Avec un glucoside libre en position 6, le disaccharide **44** a été obtenu avec un rendement de 84 % et une excellente sélectivité β . En revanche, avec des glucosides libres en position 2 ou 4, la glycosylation ne fonctionne pas. Avec un galactoside libre en position 3, la stéréosélectivité est la même, mais le disaccharide **45** correspondant a été obtenu avec un rendement plus faible (65 %).

La glycosylation 1,6 a ensuite été étendue à différents donneurs (Schéma 18).

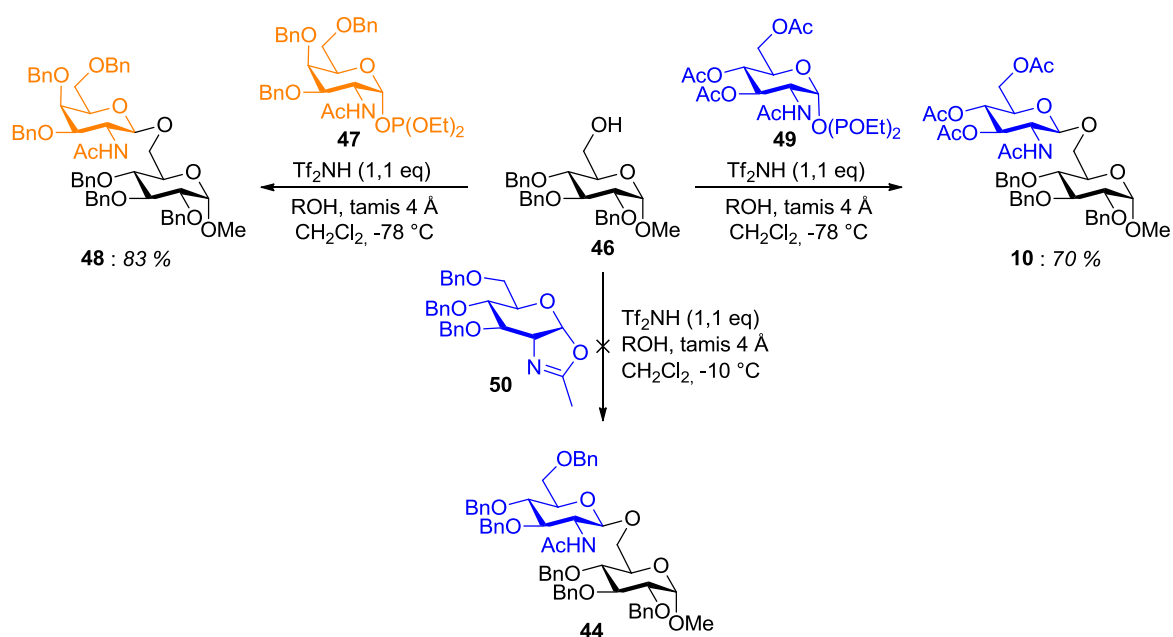


Schéma 18

Avec la N-acétylgalactosamine perbenzylée **47**, le rendement obtenu pour le produit de glycosylation **48** est identique à celui obtenu précédemment avec la glucosamine **43** (produit **44**). L'utilisation de la N-acétylglucosamine peracétylée **49**, donneur désarmé,⁶¹ à la place de la N-acétylglucosamine perbenzylée **43**, donneur armé, augmente considérablement la durée de la glycosylation (un jour au lieu d'une heure de réaction). De plus, le produit **10** est obtenu

⁶¹ D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong and B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584.

avec un rendement significativement plus faible (70 % contre 84 % pour le disaccharide **44**). Bien qu'observée comme sous produit, l'oxazoline perbenzylée **50** ne réagit pas dans les conditions développées. Les auteurs proposent donc un mécanisme au cours duquel il n'y aurait pas formation d'un intermédiaire oxazolinium, mais d'un intermédiaire de type triflimidure de glycosyle **C** (par analogie avec les triflates de glycosyle⁶²), stabilisé par effet anomère, qui réagirait avec l'accepteur selon une réaction de type S_N2 (Schéma 19).

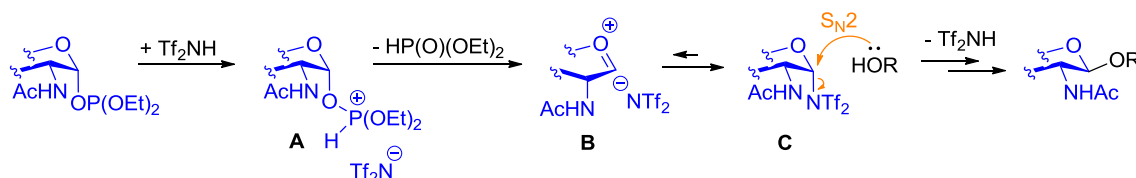


Schéma 19

L'accepteur pourrait également réagir directement avec l'intermédiaire **A** ou avec l'intermédiaire de type « paire d'ions » **B**.

Cette réaction permet donc de synthétiser des disaccharides de N-acétylglucosamines à -78 °C avec de très bons rendements et une stéréosélectivité β totale. Cependant, l'utilisation d'un donneur perbenzylé possédant un groupement activable phosphite requiert plusieurs étapes de synthèse et le promoteur est utilisé en quantité stœchiométrique.

Donneurs soufrés

Les donneurs possédant un groupement thioalkyle ou thioaryle en position anomérique présentent plusieurs avantages. En effet, ils peuvent généralement être préparés en grosses quantités et ce sont des composés stables dans beaucoup de conditions réactionnelles. La première glycosylation faisant intervenir un donneur N-acétylglucosamine de ce type a été décrite en 1993 par Mereyala *et al.*⁶³ Le donneur **51** utilisé possède un groupement anomérique 2-thiopyridine et est activé par de l'iodométhane, à reflux du dichlorométhane (Schéma 20).

⁶² D. Crich and S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217-11223.

⁶³ H. B. Mereyala and V. R. Gurijala, *Carbohydr. Res.* **1993**, *242*, 277-280.

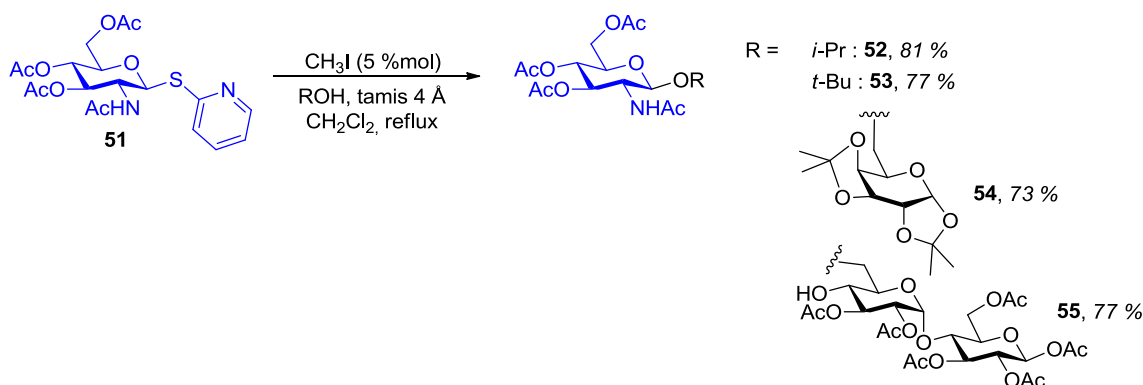


Schéma 20

La réaction a été étendue à des alcools secondaires et tertiaires non glycosidiques, avec une excellente sélectivité β et des rendements d'environ 80 %. Des accepteurs glycosidiques primaires ont également été glycosylés, aboutissant à la synthèse du disaccharide **54** et du trisaccharide **55** avec des rendements respectifs de 73 % et de 77 %.

Cette glycosylation est catalytique et permet de synthétiser des dérivés de N-acétylglucosamine de manière efficace. Cependant, le donneur utilisé possède un groupement partant très spécifique et la réaction n'a pas été étendue à des accepteurs glycosidiques secondaires.

En 2006, dans un article consacré aux avantages de la sonochimie⁶⁴ en glycochimie, Deng *et al.* ont montré qu'il était possible d'activer des donneurs moyennement réactifs, comme des phénylthioglycosides peracétylés, dans les conditions standards de van Boom⁶⁵ (utilisant un mélange N-iodosuccinimide/triflate de triméthylsilyle) en quelques minutes et avec de très bons rendements.⁶⁶ Cette glycosylation sous sonication a été étendue à la N-acétylglucosamine **56** avec succès (Schéma 21).



Schéma 21

⁶⁴ G. Cravotto and P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180-196.

⁶⁵ G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen and J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.

⁶⁶ S. Deng, U. Gangadharmath and C.-W. T. Chang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5179-5185.

A partir de l'alcool **57**, le produit de glycosylation **58** a été obtenu avec un rendement de 98 % et une β -stéréosélectivité totale. Cependant, la méthode n'a pas été étendue à des accepteurs glycosidiques.

En 2007, l'équipe de Demchenko a décrit l'activation de donneurs *S*-benzoxazolyle (*S*-Box) glucosamines en présence de triflate de méthyle ou de triflate d'argent.⁶⁷ La réactivité de différents donneurs présentant des groupements protecteurs NPhth, NHTroc, NHTFA ou NHAc, a été étudiée (Schéma 22).

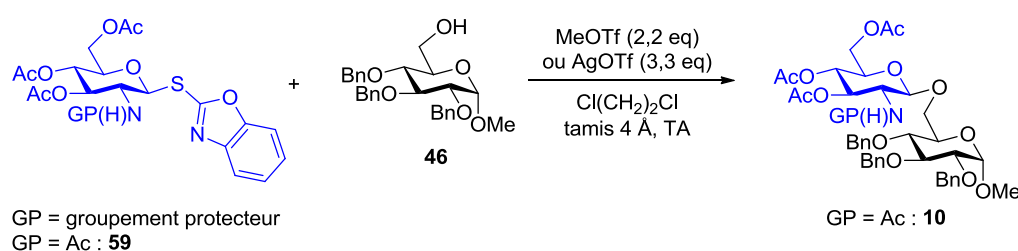


Schéma 22

Dans ces conditions, la glycosylation entre la *N*-acétylglucosamine **59** et l'accepteur 6-OH **46** a été réalisée avec un rendement de 79 %^a dans le cas du triflate de méthyle et avec un rendement de 87 %^b dans le cas du triflate d'argent, plus réactif. La glycosylation d'accepteurs libres en positions 2, 3 ou 4 s'est avérée trop lente (20 à 40 % de conversion en 24 heures), par rapport aux donneur NPhth, NHTroc ou NHTFA.

Dans un article datant de 2010, l'équipe de Jensen a développé une méthode d'activation de *N*-acétylglucosamines possédant un groupement thiophényl en position anomérique.⁶⁸ La réaction est décrite en présence de triflates de métaux combinés au *N*-iodosuccinimide (Schéma 23).

⁶⁷ A. F. G. Bongat, M. N. Kamat and A. V. Demchenko, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1480-1483.

^a Rendement basé sur la récupération de l'accepteur, 70 % de conversion en 16 heures

^b Rendement basé sur la récupération de l'accepteur

⁶⁸ J. Krag, M. S. Christiansen, J. G. Petersen and H. H. Jensen, *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 872-879.

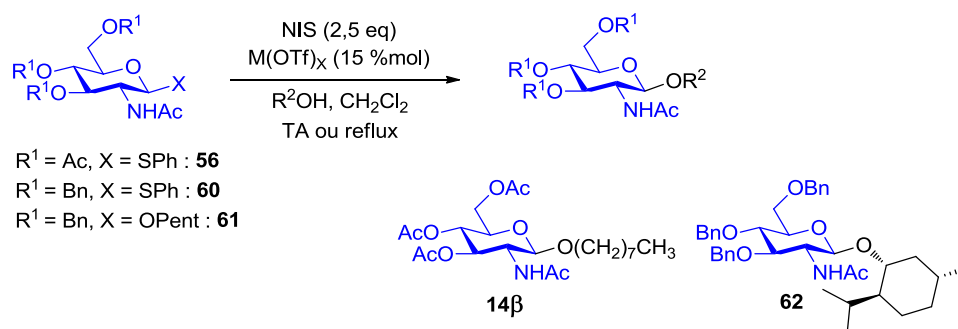


Schéma 23

Tous les triflates testés ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Mg}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$) catalysent la glycosylation de l'octanol avec la glucosamine peracétylée **56**. Le produit **14 β** a alors été isolé avec des rendements allant de 52 % pour le triflate de zinc(II), à 76 % pour le triflate de cuivre(II). En revanche, avec un alcool secondaire aglycone comme le (-)-menthol, il faut utiliser le donneur perbenzylé **60**, plus réactif, pour obtenir le produit **62** avec un rendement de 67 % (à température ambiante et avec le triflate de cuivre(II)). La β -sélectivité observée dans chaque cas s'expliquerait par la formation d'un intermédiaire de type oxazolinium.

La réaction a également été étendue au donneur pentényle perbenzylé **61** avec des rendements significativement meilleurs (76 % de rendement pour le produit **62** avec le triflate de cuivre(II)). En revanche, lorsque des accepteurs glycosidiques ont été utilisés, les produits n'ont été isolés qu'avec des rendements inférieurs à 50 %, même après plusieurs jours de réaction.

Différentes méthodes d'activation de donneurs *N*-acétylglucosamines portant des groupements activables variés ont donc été développées dans la littérature. Cependant, l'accès à ces donneurs nécessite généralement plusieurs étapes de synthèse. Le développement de nouvelles réactions utilisant des donneurs plus simples, sans protection temporaire de la fonction amine et sans groupement activable spécifique, est nécessaire afin de simplifier les voies d'accès à des dérivés naturels de *N*-acétylglucosamines.

I.B.2. Activation d'acétates de glycosyle

Les donneurs portant un groupement acétate en position anomérique font partie des composés les plus simples pour la formation de glycosides. Dans la littérature, plusieurs exemples d'activation de N-acétylglucosamines possédant un groupement activable acétate ont été décrits en présence d'acides d'acides de Brønsted, d'acides de Lewis classiques ou de triflates de métaux (métaux de transition, terres rares...).

Activation par des acides de Brønsted

L'activation d'acétates de N-acétylglucosamine peut se faire par des acides de Brønsted. La première activation de ce type a été développée par Sowell *et al.* en 1996.⁶⁹ Le promoteur décrit est l'acide camphorsulfonique, utilisé en quantité catalytique. La glycosylation est réalisée dans le benzène, en présence d'un Dean-Stark qui permet l'élimination de l'azéotrope acide acétique/benzène (Schéma 24).

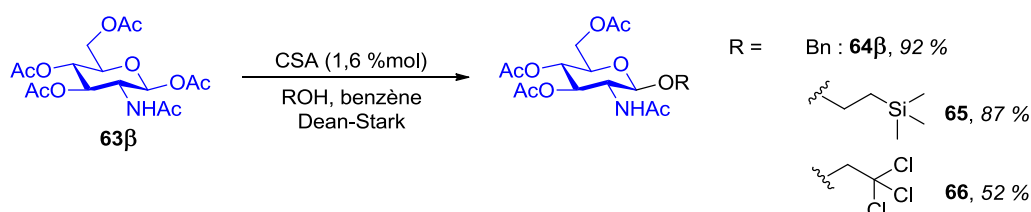


Schéma 24

La réaction avec le donneur **63β** a été étendue à des alcools primaires simples (comme l'alcool benzylique, conduisant au produit **64β** avec un rendement de 92 %), mais également à des alcools primaires fonctionnalisés (comme le triméthylsilyléthanol, conduisant au produit **65** avec un rendement de 87 %). En revanche, la réaction fonctionne moins bien avec des alcools primaires moins nucléophiles (52 % de produit **66** avec le trichloroéthanol). D'après les analyses RMN ^1H , seul le produit β est obtenu dans chaque cas. Sans élimination azéotropique de l'acide acétique formé, les rendements diminuent significativement et cette diminution serait due à l'anomérisation du donneur **63β** en donneur **63α**, moins réactif.

⁶⁹ C. Gregory Sowell, M. T. Livesay and D. A. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 609-610.

L'avantage de cette méthode réside dans l'utilisation de l'acide camphorsulfonique en quantité catalytique. Dans ces conditions, il est possible de synthétiser des produits simples sensibles aux acides de Lewis.

En 2009, Mandal *et al.* ont développé une méthode d'activation de N-acétylglucosamines peracétylées, en présence d'acide sulfurique supporté sur silice et sous chauffage par micro-ondes (Schéma 25).⁷⁰

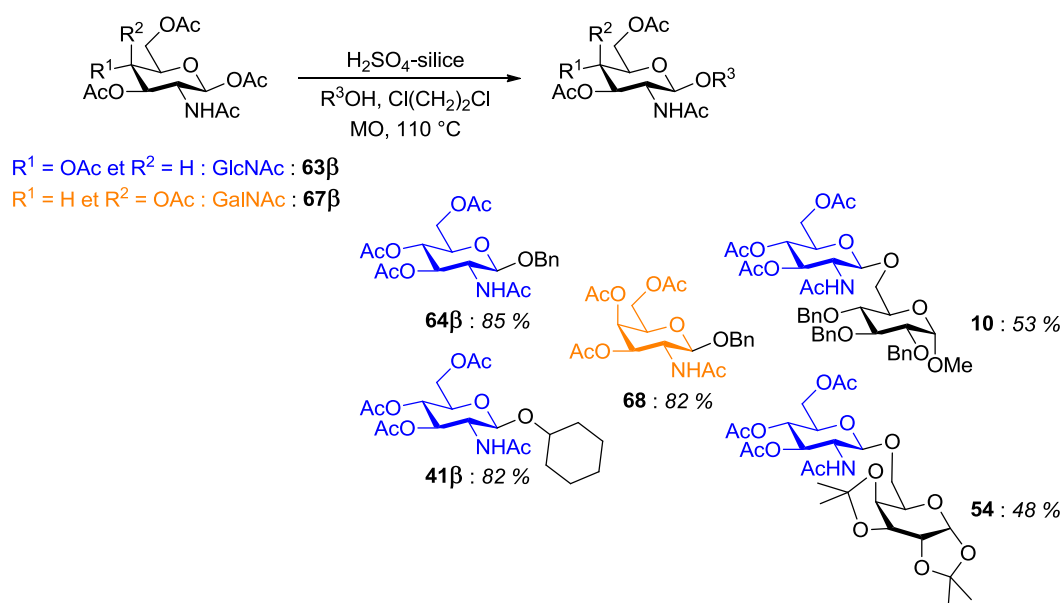


Schéma 25

La réaction avec la N-acétylglucosamine **63** β a d'abord été étendue à des alcools primaires ou secondaires simples. C'est le cas par exemple de l'alcool benzylique, qui conduit au produit **64** β avec un rendement de 85 %, ou du cyclohexanol, qui conduit au produit **41** β avec un rendement de 82 %. Dans chaque cas, seuls les glycosides β ont été isolés. L'utilisation du donneur N-acétylgalactosamine **67** β aboutit à des résultats semblables (82 % de produit de glycosylation de l'alcool benzylique **68**). Dans les mêmes conditions, des accepteurs glycosidiques primaires ont ensuite été glycosylés avec la glucosamine **63** β , aboutissant aux disaccharides **10** et **54** avec une excellente sélectivité β , mais avec des rendements plus faibles (environ 50 %).

⁷⁰ S. Mandal, N. Sharma and B. Mukhopadhyay, *Synlett* **2009**, 3111-3114.

Le promoteur utilisé dans cette réaction est peu cher et est isolé du milieu réactionnel par simple filtration. Cependant, si la réaction fonctionne bien avec des accepteurs simples, elle est moins efficace pour la synthèse d'oligosaccharides.

Activation par des acides de Lewis classiques (ZnCl_2 , FeCl_3 , SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)

L'activation d'acétates de N-acétylglucosamine peut également se faire par des acides de Lewis classiques. La première glycosylation de ce type a été décrite par le groupe de Fletcher en 1968.⁷¹ L'équipe avait observé précédemment qu'en présence d'anhydride acétique et d'une grande quantité de chlorure de zinc(II), la N-benzoylglucosamine **69** aboutissait à la formation de la glucosamine peracétylée **70**, mais aussi à l'oxazoline peracétylée **71** correspondante (Schéma 26).⁷²

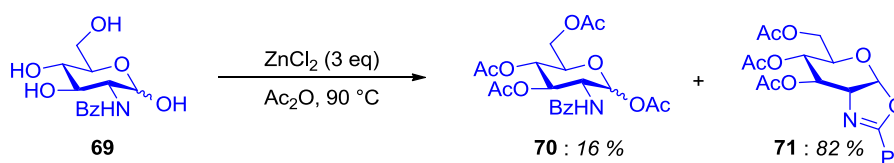


Schéma 26

Cette oxazoline **71** proviendrait de l'acétylation de la glucosamine, suivie de son activation par l'acide de Lewis et de la participation intramoléculaire du benzoate. En s'appuyant sur ces résultats, l'équipe a mis à réagir la β -N-acétylglucosamine peracétylée **63 β** en présence d'un excès de chlorure de zinc(II), dans un mélange alcool benzylique/acétate de butyle (Schéma 27).⁷¹

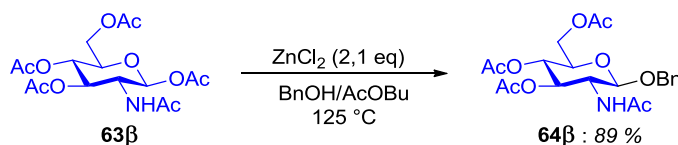


Schéma 27

Dans ces conditions, le produit de glycosylation **64 β** est obtenu sous forme d'un seul anomère, avec un rendement de 89 %. Le donneur sous forme α a également été testé dans les mêmes conditions, mais il réagit beaucoup moins vite et aboutit au produit sous forme d'un

⁷¹ W. L. Salo and H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3585-3588.

⁷² N. Pravdic, T. Inch and J. H. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1815-1818.

mélange α/β . La réaction n'a pas été étendue à des accepteurs plus complexes, mais l'utilisation de l'alcool comme co-solvant limite les applications de cette réaction.

En 1979, le groupe d'Anderson a développé une réaction de glycosylation à partir de la β -N-acétylglucosamine peracétylée **63 β** , ou de l'oxazoline correspondante **8**, en présence d'un excès de chlorure de fer(III) anhydre et de tétraméthylurée (Schéma 28).⁷³

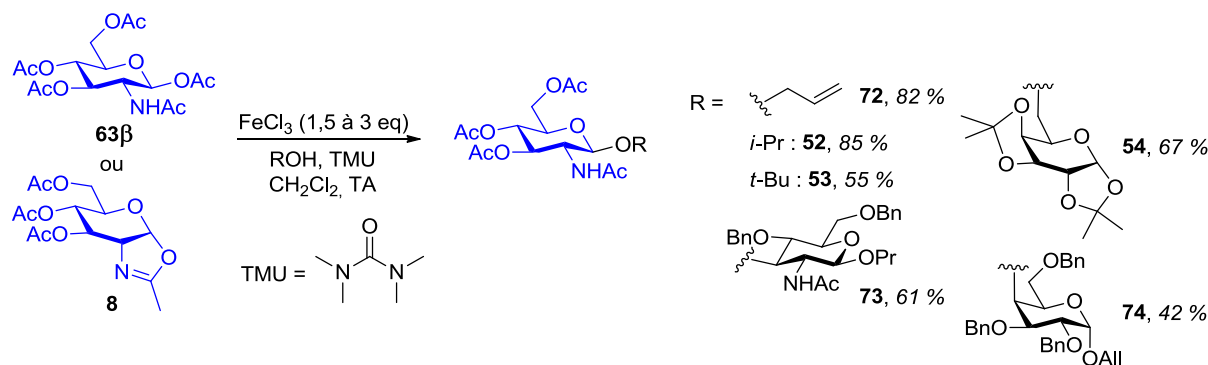


Schéma 28

La synthèse de glycosides β à partir d'accepteurs simples comme des alcools primaires et secondaires non glycosidiques est efficace (82 % pour le produit **72** et 85 % pour le produit **52**). En revanche, le rendement diminue avec des alcools tertiaires (55 % pour le produit **53**). La sélectivité de la réaction s'expliquerait par la formation d'un intermédiaire de type oxazolinium. En effet, en l'absence d'accepteur, la formation de l'oxazoline **8** est observée.⁷⁴ De plus, dans les mêmes conditions, la glycosylation de l'alcool allylique avec cette oxazoline **8** conduit au produit **72** plus rapidement qu'avec la glucosamine **63 β** (3 heures au lieu d'une nuit). La méthode a ensuite été appliquée à la synthèse de différents disaccharides β .^{75,10} Les disaccharides β -1,6 **54** et β -1,3 **73** ont été obtenus avec des rendements relativement bons, mais le disaccharide β -1,4 **74** a lui été isolé avec un rendement plus faible (42 %).

Le chlorure de fer(III) est un composé abondant, peu cher et peu toxique, mais il est utilisé ici en gros excès et les rendements obtenus lors de la synthèse de composés complexes restent limités.

⁷³ M. Kiso and L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1979**, 72, C12-C14.

⁷⁴ K. L. Matta and O. P. Bahl, *Carbohydr. Res.* **1972**, 21, 460-464.

⁷⁵ M. Kiso and L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1979**, 72, C15-C17.

30 ans plus tard, le même promoteur a été utilisé dans une glycosylation α -sélective via une activation de donneurs N-acétylglycosamines peracétylés par Wei *et al.*⁷⁶ La réaction se fait en présence d'un excès de promoteur et à reflux du dichloroéthane. Le donneur utilisé peut être l'anomère α ou β ou un mélange α/β de N-acétylglucosamine ou galactosamine (Schéma 29).

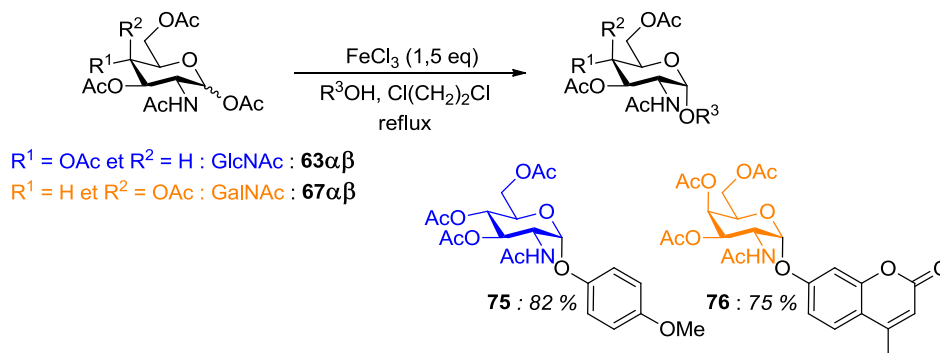


Schéma 29

La réaction avec la glucosamine **63 $\alpha\beta$** a été étendue à des accepteurs non glycosidiques (alcools primaires, phénol, naphthol...) avec des rendements allant jusqu'à 82 % pour le produit **75**. La réaction fonctionne également avec le donneur galactosamine **67 $\alpha\beta$** . Par exemple, le produit **76** a été obtenu avec un rendement de 75 %. La sélectivité observée s'explique par une post-anomérisation du produit β en produit α dans les conditions réactionnelles.

En 1997, Aguilera *et al.* ont mis au point une voie de synthèse proposant une étape de glycosylation de l'alcool benzylique avec la N-acétylglucosamine peracétylée **63 α** (Schéma 30).⁷⁷

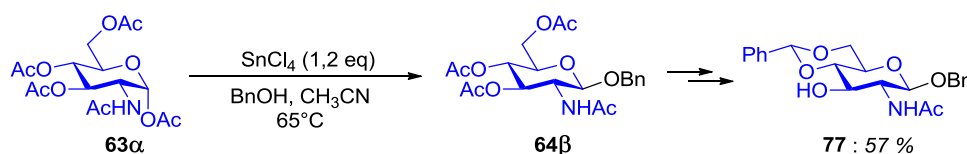


Schéma 30

L'anomère **63 α** de la glucosamine est moins réactif que l'anomère **63 β** , mais il est plus facilement accessible en grosse quantité à partir du chlorhydrate de glucosamine. Après avoir

⁷⁶ G. Wei, X. Lv and Y. Du, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3096-3099.

⁷⁷ B. Aguilera, A. Fernández-Mayoralas and C. Jaramillo, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5863-5876.

testé quelques promoteurs, les conditions qui ont été retenues utilisent du chlorure d'étain(IV). Le produit de glycosylation **64 β** est alors obtenu, conduisant ensuite au produit **77** après déacétylation et benzylidénation, avec un rendement global de 57 %. Le chlorure d'étain(IV), utilisé ici en excès, est un composé bon marché, mais très corrosif et peu pratique à manipuler. De plus, la réaction n'a pas été étendue à des accepteurs glycosidiques.

En 1994, Arsequell *et al.* ont développé une nouvelle méthode de synthèse de β -glycosides de la N-acétylglucosamine, afin d'obtenir des motifs utilisables en synthèse peptidique sur support solide.⁷⁸ Dans les conditions décrites, la β -N-acétylglucosamine peracétylée **63 β** est activée par de l'éthérate de trifluorure de bore, ce qui permet de former l'oxazoline **8** in situ, qui va ensuite réagir avec une sérine protégée par un groupement fluorénylméthoxycarboxyle (Schéma 31).

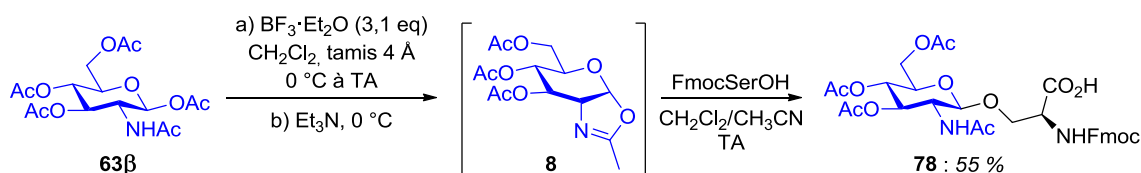


Schéma 31

Seul le produit **78** de sélectivité β a été observé et isolé avec un rendement de 55 %. Le rendement est limité, mais il a été établi que les dérivés de sérine N-acylés sont des accepteurs peu réactifs à cause d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'oxygène du groupement hydroxyle et le proton porté par l'azote.⁷⁹ Ce motif, synthétisé à l'échelle du gramme, a ensuite été utilisé dans la synthèse d'un nonapeptide O-glycosylé.

Activation par des triflates de métaux

En 2008, l'équipe de Jensen a développé une méthode d'activation de β -N-acétylglucosamines peracétylées,⁸⁰ permettant la synthèse de composés plus complexes que ce qui avait été décrit précédemment. Cette réaction se fait en présence d'une quantité

⁷⁸ G. Arsequell, L. Krippner, R. A. Dwek and S. Y. C. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2383-2384.

⁷⁹ L. Szabò, Y. Li and R. Polt, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 585-588.

⁸⁰ H. Christensen, M. S. Christiansen, J. Petersen and H. H. Jensen, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3276-3283.

catalytique de triflates de terres rares,⁸¹ composés présentant une acidité de Lewis remarquable (Schéma 32).

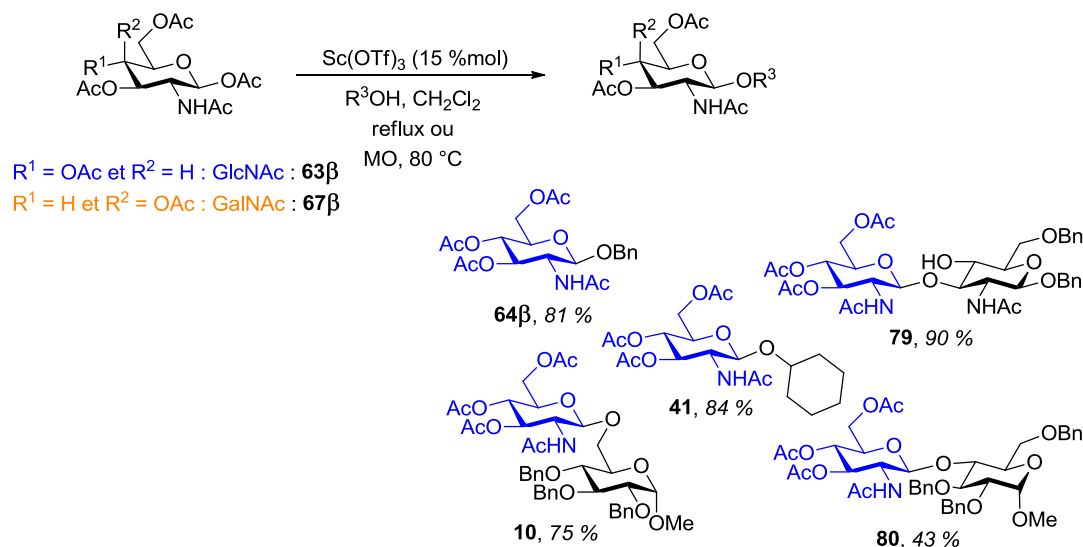


Schéma 32

La glycosylation de l'alcool benzylique avec la glucosamine **63β**, à reflux du dichlorométhane, fonctionne avec de nombreux triflates (Sm(OTf)₃, Yb(OTf)₃, La(OTf)₃, Dy(OTf)₃, Sc(OTf)₃ et Nd(OTf)₃), avec des rendements allant de 69 % à 88 %. Le triflate de scandium(III) a finalement été retenu pour ses meilleurs résultats d'un point de vue rendement et cinétique.

La réaction avec le donneur β -N-acétylglucosamine **63β** a ensuite été étendue à différents accepteurs non glycosidiques primaires et secondaires, avec de bons rendements. La sélectivité β observée dans chaque cas s'expliquerait par la formation d'un intermédiaire de type oxazolinium. En effet, en l'absence d'accepteur, l'oxazoline peracétylée **8** est formée et Crasto *et al.* ont montré précédemment que cette oxazoline **8** pouvait être activée en présence de triflate d'ytterbium(III) dans des conditions semblables.³³

L'activation de la β -N-acétylgalactosamine **67β**, plus réactive que la glucosamine **63β**,⁸² aboutit à une sélectivité et à des rendements semblables, mais avec des durées de réaction plus courtes. La N-acétylglucosamine **63αβ** sous forme d'un mélange d'anomères a été testée comme donneur, mais la présence de l'anomère α requiert des températures et des durées de réaction plus élevées à cause de son manque de réactivité. Dans ces conditions, une post-anomérisation du produit β est observée, conduisant donc à une moins bonne sélectivité.

⁸¹ S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa and W. W. L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227-2302.

⁸² M. Bols, X. Liang and H. H. Jensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8970-8974.

Avec des accepteurs glycosidiques, le milieu réactionnel a été chauffé à 80 °C sous activation micro-ondes, afin de diminuer les durées de réaction. Différents disaccharides de la glucosamine ont été synthétisés avec cette méthode. Par exemple, le disaccharide β -1,6 **10** et le disaccharide β -1,3 **79**, constitué de deux unités glucosamines, ont été obtenus avec des rendements respectifs de 75 % et de 90 %, tandis que le disaccharide β -1,4 **80** a été isolé avec un rendement plus faible (43 %).

En 2014, la même équipe a décrit des conditions similaires pour activer la N-acétylgalactosamine **82**, possédant un groupement anomérique pivaloylé (Schéma 33).⁸³

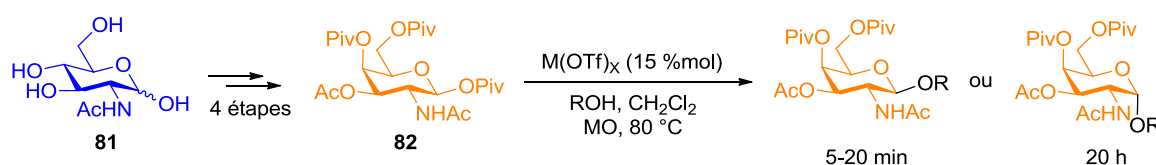


Schéma 33

L'intérêt de l'utilisation de ce donneur est qu'il est synthétisé en 4 étapes à partir de la N-acétylglucosamine déprotégée **81**,⁸⁴ qui est beaucoup moins onéreuse que les dérivés commerciaux de galactosamine.

Encore une fois, la glycosylation fonctionne avec de nombreux triflates (Bi(OTf)₃, Fe(OTf)₃, Sc(OTf)₃, Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₃, AgOTf), ainsi qu'avec l'acide triflique. Cependant, les durées de réaction varient beaucoup avec le promoteur utilisé et c'est le triflate de bismuth(III) qui a été retenu pour son efficacité.

Avec des alcools primaires ou secondaires non glycosidiques, il est possible d'obtenir le produit β ou le produit α en fonction de la durée de réaction. Par exemple, le produit de glycosylation β de l'octanol est obtenu avec un rendement de 89 % au bout de 5 minutes de réaction et le produit α est obtenu avec un rendement de 83 % au bout de 20 heures de réaction (Schéma 33, R = -(CH₂)₇CH₃).

⁸³ M. R. Rasmussen, M. H. S. Marqvorsen, S. K. Kristensen and H. H. Jensen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11011-11019.

⁸⁴ J. Feng and C.-C. Ling, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2450-2457.

La glycosylation d'accepteurs glycosidiques a nécessité à chaque fois une nouvelle optimisation des conditions (promoteur, quantité de promoteur et température), afin d'obtenir les produits de sélectivité β avec de bons rendements (Schéma 34).

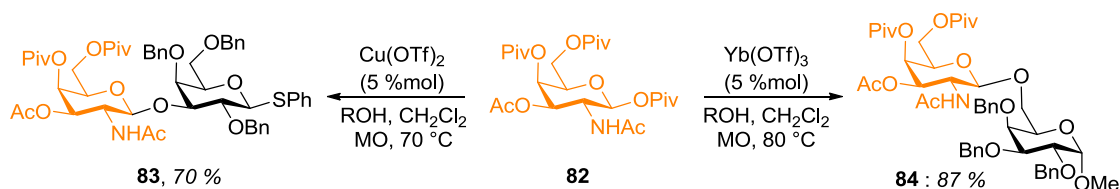


Schéma 34

Ces glycosylations utilisant des acétates ou des pivalates de N-acétylglucosamine font donc intervenir un promoteur en quantité catalytique et permettent de synthétiser des oligosaccharides de glucosamines de manière efficace. Les triflates de terres rares présentent plusieurs avantages : ils sont non hygroscopiques et très stables. Cependant, ce sont des composés relativement chers.

Dans l'idéal, une réaction de glycosylation doit remplir plusieurs critères :

- Le donneur utilisé doit pouvoir être obtenu facilement en grande quantité.
- L'activation doit se faire par une quantité catalytique de promoteur.
- L'étape de glycosylation doit être stéréosélective et aboutir aux produits avec de bons rendements.
- La réaction doit être applicable à grande échelle.

Dans la littérature, peu de méthodes d'activation de N-acétylglucosamines pouvant aboutir à des oligosaccharides remplissent ces critères. Il est donc toujours judicieux de développer de nouvelles réactions efficaces, faisant intervenir des donneurs et des promoteurs simples, commerciaux et peu chers, afin de simplifier les voies d'accès à des dérivés naturels en grosse quantité. C'est dans ce cadre qu'une glycosylation faisant intervenir directement le motif N-acétylglucosamine a été précédemment développée au sein du groupe.

I.C. Glycosylation utilisant directement le motif N-acétylglycosamine, précédemment développée au sein du groupe

Une glycosylation utilisant directement la β -N-acétyl-D-glucosamine peracétylée **63 β** a été décrite par l'équipe en 2012.⁸⁵ Dans les conditions optimisées, le promoteur utilisé en quantité catalytique est le triflate de fer(III) et la réaction se fait en présence de 2,4,6-tri-*tert*-butylpyrimidine (TTBP),⁸⁵ dans du dichlorométhane anhydre et à 80 °C sous irradiation micro-ondes (Schéma 35).

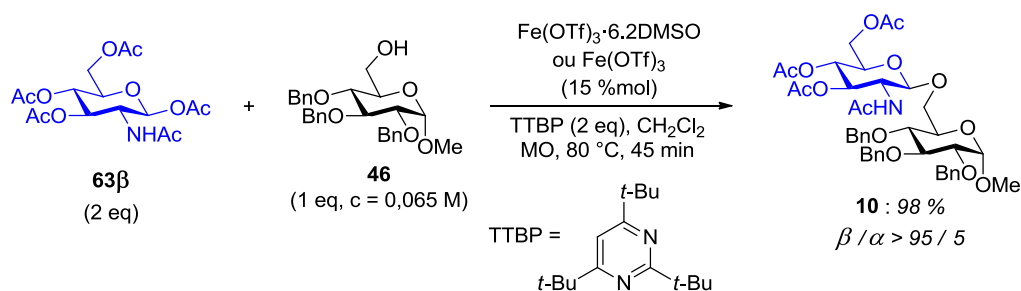


Schéma 35

La glycosylation se fait en présence d'un excès de donneur et le promoteur utilisé peut être le triflate de fer(III) commercial ou le triflate de fer(III) complexé au DMSO.⁸⁶ L'utilisation des micro-ondes permet de palier le manque de réactivité du donneur **63 β** . Dans ces conditions, le disaccharide β -1,6 **10** a été obtenu avec un excellent rendement (98 %) et une β -sélectivité totale.

Au cours de cette précédente étude, la glycosylation a été étendue à différents promoteurs et à différents substrats et plusieurs expériences ont été réalisées afin de tenter d'élucider son mécanisme.

I.C.1. Extension à différents promoteurs

L'efficacité de plusieurs catalyseurs a été comparée lors de la glycosylation de l'accepteur **46** libre en position 6 (Schéma 36 et Tableau 1).

⁸⁵ D. Crich, M. Smith, Q. Yao and J. Picione, *Synthesis* **2001**, 2001, 0323-0326.

⁸⁶ S. Antoniotti and E. Duñach, *Chem. Commun.* **2008**, 993-995.

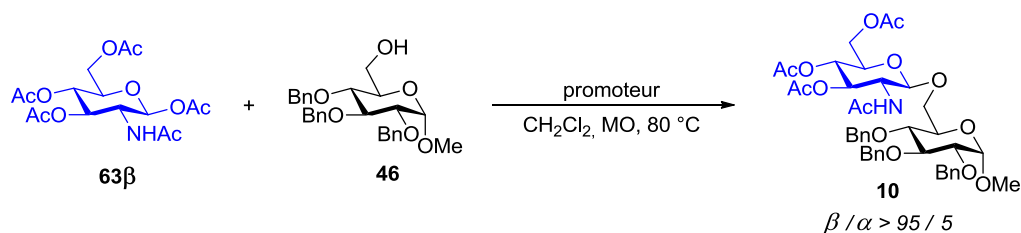


Schéma 36

Entrée	Catalyseur	TTBP (eq.)	Durée	Rendement
1	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO (15 % mol)	2	45 min	98 %
2	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO (15 % mol)	-	30 min	92 %
3	Bi(OTf) ₃ (15 % mol)	2	45 min	88 %
4	Fe(OTf) ₃ (15 % mol)	-	30 min	90 %
5	TfOH (45 % mol)	2	30 min	70 %
6	FeCl ₃ (15 % mol)	-	30 min	31 %
7	Fe(NTf ₂) ₃ ·6.2DMSO (15 % mol)	-	30 min	51 %
8	Sc(OTf) ₃ (15 % mol)	-	180 min	62 %

Tableau 1

Le rendement obtenu avec le triflate de fer(III) complexé au DMSO est optimal en présence de deux équivalents de TTBP (entrée 1 : 98 % de produit **10**). Cette base encombrée, qui permet de tamponner le milieu, limite la dégradation des composés mais ralentit également la vitesse de la réaction (entrées 1 et 2 : 98 % de rendement avec TTBP en 45 min au lieu de 92 % sans TTBP en 30 min).

Dans les mêmes conditions, la réaction fonctionne également très bien avec le triflate de bismuth(III),^{87,88} qui est un autre métal peu cher et abondant (entrée 3 : 88 % de rendement de produit **10**). Le triflate de fer(III) commercial (non complexé) permet d'obtenir le même résultat qu'avec le catalyseur complexé (entrées 4 et 2 : 90 % contre 92 % de rendement en l'absence de TTBP). En présence de 0,45 équivalents d'acide triflique, la glycosylation se fait moins efficacement qu'avec le triflate de fer(III) (entrée 5 et 1 : 70 % de rendement avec l'acide triflique, contre 98 % avec Fe(OTf)₃·6.2DMSO). Ce résultat signifie que la glycosylation ne se fait pas seulement grâce à l'acide libéré au cours de la réaction. Avec le chlorure de fer(III), le triflimidure de fer(III) et le triflate de scandium(III), les rendements obtenus sont nettement inférieurs (entrées 6, 7 et 8 : respectivement 31 %, 51 % et 62 % de rendements).

⁸⁷ H. Gaspard-Iloughmane and C. Le Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517-2532.

⁸⁸ V. Mandadapu, F. Wu and A. I. Day, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1275-1277.

I.C.2. Extension à différents substrats

La glycosylation de l'accepteur 6-OH **46** a également été étendue à différents donneurs (Schéma 37).

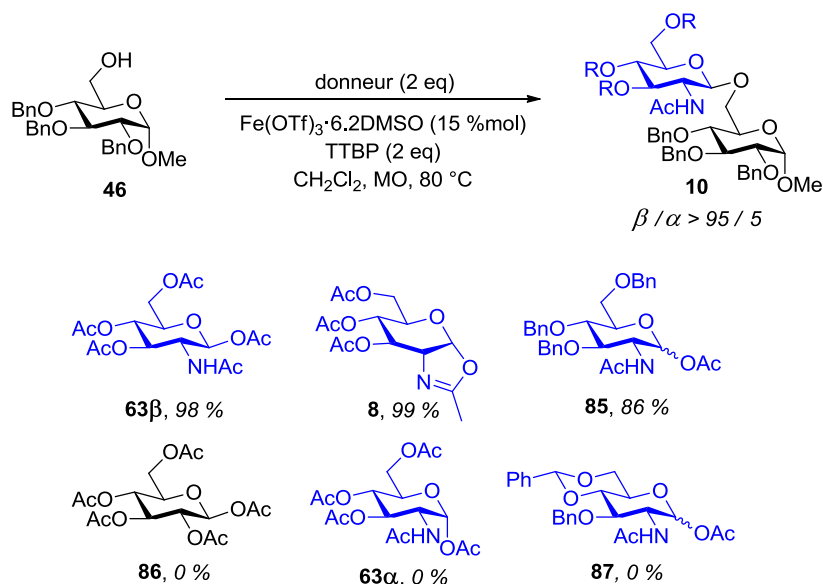


Schéma 37

La glycosylation de l'accepteur **46** à partir du donneur oxazoline peracétylée **8** aboutit à un résultat similaire à celui obtenu avec la β -N-acétylglucosamine **63 β** (respectivement 99 % et 98 % de rendement de produit **10**). Avec la N-acétylglucosamine perbenzylée **85**, le rendement en produit **10** est légèrement inférieur (86 %). En revanche, la réaction ne fonctionne pas avec le β -glucose peracétylé **86**, ni avec le donneur α -N-acétylglucosamine peracétylé **63 α** qui est trop stable, ni avec la glucosamine **87** protégée par un groupement 4,6-O-benzylidène.

La glycosylation avec la β -N-acétylglucosamine **63 β** a ensuite été étendue à des accepteurs glucosidiques libres en différentes positions (Schéma 38).

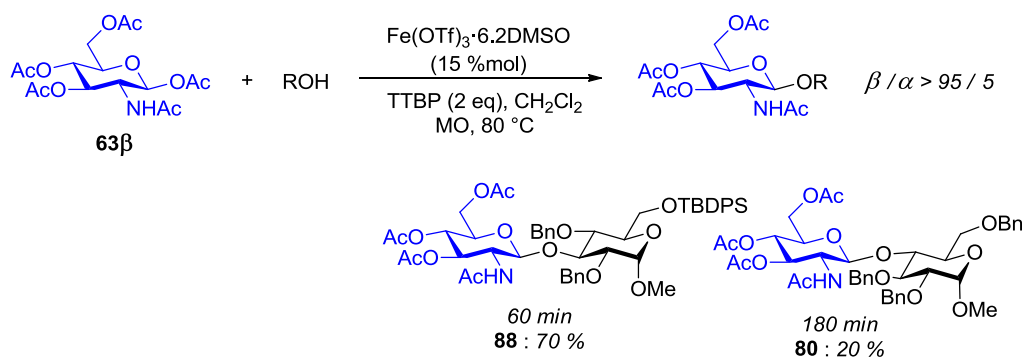


Schéma 38

Le disaccharide silylé β -1,3 **88** a été synthétisé de manière totalement β -sélective et avec un rendement un peu plus faible que dans le cas du disaccharide β -1,6 **10**. En revanche, le disaccharide β -1,4 **80** n'a été isolé qu'avec rendement de 20 %, malgré une modification de plusieurs paramètres, dont la température, la durée de réaction, la concentration, le promoteur...

I.C.3. Etude mécanistique

Le passage par un oxazolinium, intermédiaire généralement proposé pour ce type de glycosylation,² pourrait expliquer l'excellente stéréosélectivité β de la réaction. Plusieurs expériences ont été réalisées afin d'identifier précisément cet intermédiaire et de mettre en évidence le mécanisme de la réaction.

Tout d'abord, la réactivité du donneur N-acétylglucosamine **63β** et la réactivité de l'oxazoline **8** correspondante ont été comparées dans différentes glycosylations, dont celle de l'accepteur libre en position 4 **89** (Schéma 39).

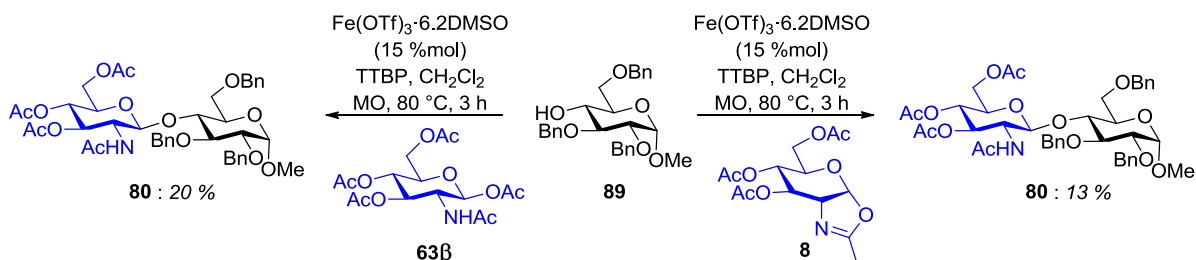


Schéma 39

Dans ce cas, la réaction avec l'oxazoline **8** aboutit à un rendement un peu plus faible qu'avec la N-acétylglucosamine **63 β** (13 % de rendement, contre 20 % de rendement). Or, si l'oxazolinium était l'intermédiaire réactionnel, les rendements de glycosylation obtenus avec l'oxazoline **8** devraient être supérieurs ou égaux à ceux obtenus avec la glucosamine **63 β** . Ce résultat n'est donc pas en faveur de la formation d'un tel intermédiaire.

L'influence du groupement protecteur de l'amine du donneur a ensuite été étudiée (Schéma 40).

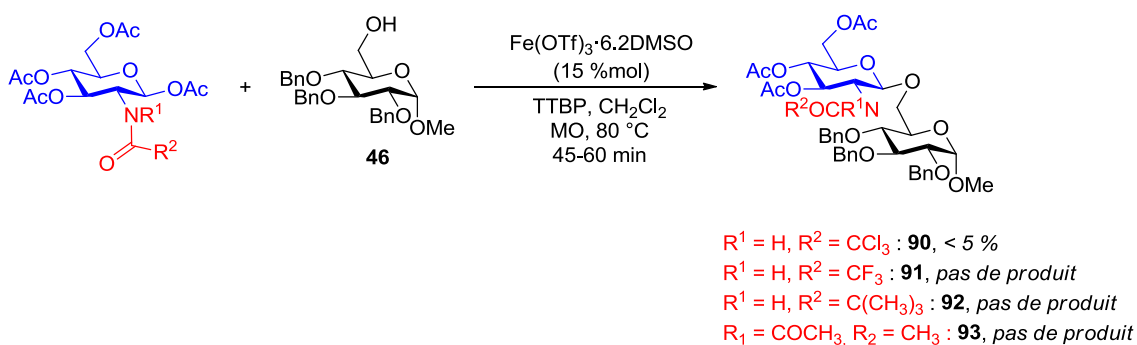


Schéma 40

En remplaçant le groupement acétamide par un groupement électroattracteur NHTCA ou NHTFA, la glycosylation de l'accepteur **46** ne fonctionne plus. Si la réaction se faisait via un oxazolinium, la présence de ces groupements électroattracteurs permettrait de rendre cet intermédiaire plus réactif et favoriserait donc la glycosylation (Schéma 4). Avec un groupement encombrant NHPiv, la réaction ne fonctionne pas non plus. Il y aurait donc un effet important de chélation entre le fer et la fonction acétamide du donneur. Dans le cas du groupement amino disubstitué NAc_2 , censé également faciliter la glycosylation, la seule réaction observée est le transfert d'un groupement acétyle au niveau de la position 6 de l'accepteur **46**, sans formation du disaccharide souhaité.

Finalement, l'oxazoline **8** n'a jamais été observée comme sous-produit de réaction, même en l'absence d'accepteur. Cependant, dans les conditions de glycosylation et en présence d'acide acétique, cette oxazoline **8** conduit à la formation du β -acétate **63 β** (Schéma 41).

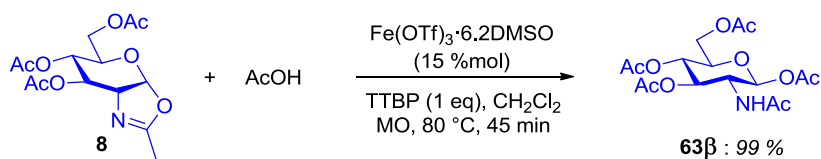


Schéma 41

L'oxazoline **8** n'est pas stable dans ces conditions et il est donc très difficile de l'observer au cours de la réaction, même à température ambiante avec une cinétique ralentie.

Toutes ces observations ne permettent pas d'identifier clairement l'espèce intermédiaire formée lors de la réaction.

En conclusion, la réaction développée précédemment au sein de l'équipe présente plusieurs avantages :

- Le promoteur est utilisé en quantité catalytique et le fer est un métal peu cher, abondant et peu dangereux pour l'environnement.
- Le donneur utilisé est simple, stable et commercial. Il peut également être synthétisé en grande quantité à partir du chlorhydrate de la glucosamine.⁸⁹
- Il n'y a pas besoin de protection temporaire de l'amine ou de groupement activable spécifique, ce qui permet de gagner des étapes de synthèse.
- Les rendements obtenus pour la synthèse de disaccharides 1,6 et 1,3 sont bons et la β -sélectivité de la réaction est totale.

Le but des travaux présentés dans la suite de ce chapitre est d'étendre la réaction à d'autres substrats, de synthétiser les produits à l'échelle du gramme à l'aide de la chimie en flux continu et de poursuivre l'étude mécanistique débutée.

⁸⁹ H. Myszka, D. Bednarczyk, M. Najder and W. Kaca, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 133-141.

II. Résultats et discussions

II.A. Extension de la glycosylation sous activation micro-ondes

Après une nouvelle optimisation de la température de glycosylation suite à un changement d'appareil micro-ondes, les triflates de fer complexé et non complexé au DMSO ont été comparés plus en détails et la glycosylation a été étendue à différents substrats (donneurs et accepteurs).

II.A.1. Changement d'appareil micro-ondes

L'utilisation d'un nouvel appareil micro-ondes Anton Paar Monowave 300®, à la place de l'appareil CEM Discover® utilisé lors des expériences précédentes, a nécessité une nouvelle optimisation de la température de réaction afin d'obtenir des résultats comparables. Les essais ont été faits sur la glycosylation 1,6 entre la glucosamine **63 β** et l'accepteur **46** (Schéma 42 et Tableau 2).

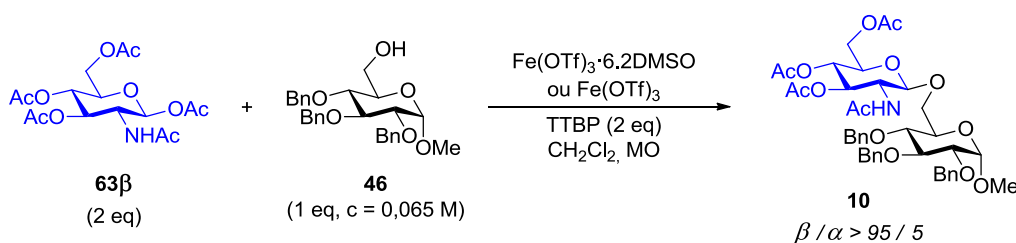


Schéma 42

Entrée	Appareil MO	Promoteur	Charge catalytique	Température	Durée	Conversion*	Rendement
1	CEM	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	15 % mol	80 °C	45 min	-	98 %
2	Anton Paar	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	15 % mol	80 °C	45 min	32 %	N. D.
3	Anton Paar	Fe(OTf) ₃	15 % mol	80 °C	45 min	29 %	N. D.
4	Anton Paar	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	30 % mol	80 °C	45 min	31 %	N. D.
5	Anton Paar	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	15 % mol	90 °C	45 min	46 %	N. D.
6	Anton Paar	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	15 % mol	100 °C	45 min	83 %	81 %
7	Anton Paar	Fe(OTf)₃·6.2DMSO	15 %mol	110 °C	45 min	94 %	89 %
8	Anton Paar	Fe(OTf)₃	15 %mol	110 °C	45 min	95 %	93 %
9	Anton Paar	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	15 % mol	120 °C	45 min	90 %	80 %
10	Anton Paar	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	15 % mol	110 °C	30 min	82 %	86 %

* Déterminée par RMN ¹H

Tableau 2

Le rendement de 98 % de produit **10**, précédemment obtenu à 80 °C en 45 minutes sur l'appareil CEM® (entrée 1), n'a pas pu être reproduit sur l'appareil Anton Paar®. En effet, dans les mêmes conditions, seule une faible conversion de 32 % a été observée en RMN ¹H (entrée 2). L'augmentation du temps de réaction, l'utilisation du triflate de fer commercial non complexé (entrée 3) et l'augmentation de la charge catalytique (entrée 4) n'ont pas permis d'améliorer cette conversion. Augmenter la température à 90 °C a permis d'améliorer légèrement la conversion jusqu'à une valeur de 46 % (entrée 5). A 100 °C, le produit a pu être isolé avec un bon rendement de 81 % (entrée 6). Le résultat optimal a été obtenu avec une température de 110 °C, qui a permis d'isoler le produit **10** avec un rendement de 89 % dans le cas du catalyseur complexé (entrée 7) et de 93 % dans le cas du catalyseur non complexé (entrée 8). Augmenter la température à 120 °C diminue significativement le rendement (entrée 9 : 80 % de rendement) et réduire la durée de réaction à 30 minutes ne permet pas de l'améliorer (entrée 10 : 86 % de rendement).

C'est donc la température de réaction de 110 °C qui sera utilisée dans la suite de l'étude.

Les réactions sous activation micro-ondes dépendent beaucoup de l'appareil utilisé, de sa maintenance et de son usure. Un détecteur infrarouge ou un thermomètre à fibre optique est couramment utilisé pour mesurer la température de réaction.⁹⁰ Le détecteur IR est plus répandu car il est moins cher et moins fragile que la sonde à fibre optique, mais il est également moins précis. En effet, ce capteur mesure la température de la paroi du réacteur (qui est généralement plus froide que le milieu réactionnel), alors que la sonde à fibre optique mesure la température au cœur du réacteur (donc au cœur du milieu réactionnel). Avec le détecteur IR, il y a toujours un temps de latence avant d'obtenir la mesure de la température du milieu réactionnel, correspondant au temps nécessaire au verre pour être chauffé de l'intérieur. La consigne de température peut donc être dépassée pendant plusieurs secondes si le chauffage est trop rapide, ce qui peut avoir une influence sur l'issue des réactions. De plus, ce type de capteur IR doit être calibré régulièrement pour fournir une mesure précise. Finalement, pour que la mesure via le détecteur IR soit efficace, il faut que le milieu réactionnel soit le plus homogène possible et que l'agitation soit correcte. En effet, le

⁹⁰ C. O. Kappe, D. Dallinger and S. S. Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, WILEY-VCH, Weinheim, **2008**.

détecteur n'est pas placé au même endroit sur tous les appareils, donc un milieu réactionnel hétérogène conduirait à des différences (Figure 4).

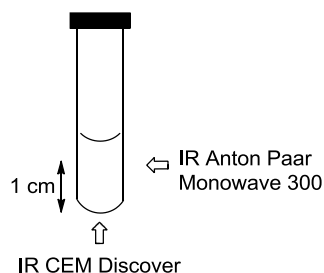


Figure 4. Position du détecteur IR pour différents appareils micro-ondes

Tous ces paramètres expliquent les différences souvent observées lorsqu'une même réaction est effectuée avec deux appareils micro-ondes différents. L'ancien appareil CEM® utilisé ne possédait qu'un détecteur IR, tandis que le nouvel appareil Anton Paar® possède un détecteur IR ainsi qu'un thermomètre à fibre optique. Dans le cas des réactions faites par la suite avec l'appareil Anton Paar®, la température a été contrôlée à l'aide du détecteur IR dans la majorité des cas, mais ce dernier a été calibré régulièrement à l'aide de la sonde à fibre optique. De plus, la température réelle au sein du milieu réactionnel a été contrôlée plusieurs fois à l'aide de cette même sonde. Pour éviter un chauffage trop rapide du milieu réactionnel, la température consigne de 110 °C a été réglée pour être atteinte en une minute. Finalement, l'agitation correcte du milieu réactionnel a été vérifiée à l'aide d'une caméra intégrée à l'appareil.

Avec ces nouvelles conditions, une étude plus poussée du catalyseur a ensuite été réalisée.

II.A.2. Synthèse et étude du catalyseur

En glycochimie, le triflate de fer(III) a précédemment été utilisé dans le clivage oxydant de liaisons carbone-carbone,⁹¹ dans la thioglycosylation de glycosides peracétylés,⁹² ainsi que dans le réarrangement de Ferrier de glucals.⁹³ C'est un composé très stable, qui existe sous

⁹¹ S. Ichikawa, I. Tomita, A. Hosaka and T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 513-520.

⁹² S.-S. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6414-6417.

⁹³ P. Chen and S. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5356-5362.

forme commerciale non solvatée, ou qui peut être synthétisé sous forme complexée au DMSO. Cette synthèse est réalisée par oxydation de limaille de fer, en solution dans le diméthylsulfoxyde, sous atmosphère d'oxygène et en présence d'acide triflique (Schéma 43).⁸⁶

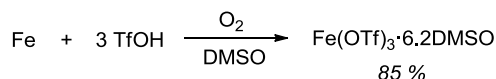


Schéma 43

Au cours des travaux sur l'activation de la N-acétylglucosamine **63 β** , des différences ont été observées entre le triflate de fer(III) solvaté et non solvaté. Une comparaison plus poussée entre ces deux promoteurs a donc été réalisée dans le cas de la glycosylation 1,6, à l'aide de différents modes de chauffage (Schéma 44 et Tableau 3).

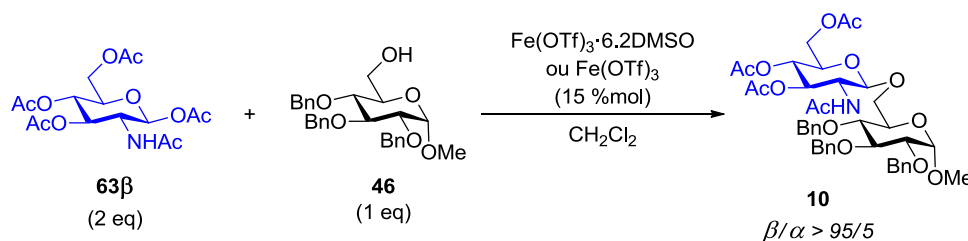


Schéma 44

Entrée	Catalyseur	TTBP	Chauffage	Durée	Rendement
1	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	-	TA	4 j	12 %
2	Fe(OTf) ₃	-	TA	4 j	38 %
3	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	2 eq	TA	4 j	< 5 %
4	Fe(OTf) ₃	2 eq	TA	4 j	< 5 %
5	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	-	40 °C	3,5 j	87 %
6	Fe(OTf) ₃	-	40 °C	3,5 j	86 %
7	Fe(OTf)₃·6.2DMSO	2 eq	MO, 110 °C	45 min	89 %
8	Fe(OTf)₃	2 eq	MO, 110 °C	45 min	93 %

Tableau 3

Avec le triflate de fer complexé au DMSO, la réaction à température ambiante est très lente (entrée 1 : 12 % de produit **10** après 4 jours). En revanche, dans les mêmes conditions, le catalyseur non complexé est plus réactif (entrée 2 : 38 % de produit **10** après 4 jours). Sans chauffage, la présence de la TTBP bloque totalement la réaction dans les deux cas (entrées 3 et 4). Plus de trois jours de chauffage à reflux sont nécessaires pour obtenir le produit **10** avec un bon rendement, sans différence notable entre les deux promoteurs (entrées 5 et 6 : 87 % dans le cas du catalyseur complexé et 86 % dans le cas du catalyseur non complexé). Ces résultats peuvent être reproduits en seulement 45 minutes sous activation micro-ondes à

110 °C, sans différence significative entre les deux triflates de fer (entrées 7 et 8 : 89 % de rendement avec le catalyseur complexé et 93 % de rendement avec le catalyseur non complexé).

Dans certaines conditions, le triflate de fer(III) commercial est donc plus réactif que le triflate de fer(III) complexé au DMSO.

Ces deux promoteurs ont également été comparés lors de la glycosylation de l'alcool benzylique, sous activation micro-ondes, aboutissant au produit **64 β** , qui est une brique monosaccharidique d'intérêt pour l'équipe (Schéma 45 et Tableau 4).

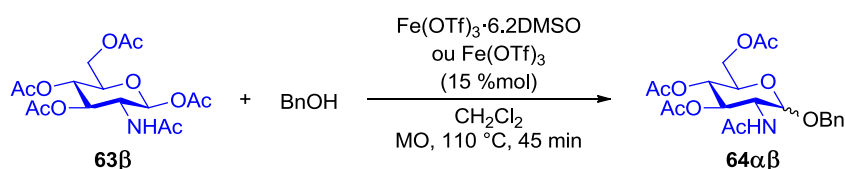


Schéma 45

Entrée	Catalyseur (15 %mol)*	Accepteur	Donneur	TTBP	Ratio β/α	Rendement
1	Fe(OTf) ₃	1 eq	2 eq	2 eq	> 95/5	95 %
2	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	1 eq	2 eq	2 eq	> 95/5	95 %
3	Fe(OTf) ₃	2 eq	1 eq	-	70/30	79 %
4	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	2 eq	1 eq	-	90/10	77 %
5	Fe(OTf) ₃	2 eq	1 eq	2 eq	> 95/5	97 %
6	Fe(OTf) ₃	1 eq	2 eq	-	95/5	89 %
7	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO	1 eq	2 eq	-	> 95/5	96 %
8	Fe(OTf) ₃	46 : 2 eq	1 eq	-	> 95/5	10 : 34 %

* 15 % molaire par rapport au réactif limitant

Tableau 4

Dans les conditions optimisées (2 équivalents de TTBP et 2 équivalents de donneur pour 1 équivalent d'accepteur), le produit de glycosylation a été isolé avec un rendement de 95 % et une sélectivité totale en faveur de l'anomère β , dans le cas des deux promoteurs (entrées 1 et 2). Pour réaliser la synthèse du produit **64 β** en grande quantité, il serait intéressant d'utiliser l'alcool benzylique en excès au lieu du donneur, pour des raisons de coût et pour simplifier la purification, et de faire la réaction sans la TTBP (qui coûte environ 66 €/g). Dans ces conditions, le rendement reste satisfaisant (79 % de produit), mais on observe un ratio de produit β/α de 70/30 avec le catalyseur non complexé (entrée 3). Le produit **64 α** proviendrait d'une post-anomérisation du produit **64 β** en présence de triflate de fer(III).^{76,80} Utiliser le catalyseur complexé permet de diminuer la proportion d'anomère α (entrée 4 : ratio β/α de

90/10 et 77 % de rendement). Ajouter de la TTBP (entrée 5), ou mettre le donneur en excès (entrées 6 et 7) empêche complètement cette post-anomérisation, tout en améliorant les rendements (de 89 % à 97 % de produit **64 β**). Dans le cas de l'accepteur glycosidique **46**, l'anomère α du produit **10** n'est pas du tout observé dans les conditions favorisant la post-anomérisation et le rendement obtenu est très limité (entrée 8 : 34 % de rendement).

Dans certaines conditions, le promoteur $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6.2\text{DMSO}$ est donc plus sélectif que le catalyseur $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ commercial. De plus, le triflate de fer complexé est moins hygroscopique, donc plus facile à manipuler, que le triflate de fer non solvato. Finalement, le promoteur complexé peut être synthétisé facilement en grande quantité⁸⁶ pour un prix de matières premières très inférieur (environ 8,5 €/g) au prix du triflate de fer commercial (environ 38 €/g). C'est donc ce promoteur qui a été utilisé pour la suite de l'étude.

II.A.3. Extension de la réaction à différents substrats

Le but de cette partie est d'étendre la glycosylation aux donneurs β -N-acétyl-D-glucosamine **63 β** et β -N-acétyl-D-galactosamine **67 β** et à différents accepteurs α -glucosidiques. L'ordre de réactivité théorique des groupements hydroxyles de ce type de glucosides est décrit dans la Figure 5.

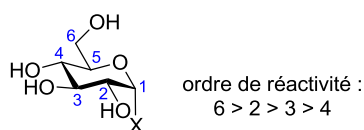


Figure 5. Ordre de réactivité théorique des groupements hydroxyles d'un α -glucoside

En théorie, l'hydroxyle primaire est le plus réactif, puis l'hydroxyle secondaire en position 2 est plus réactif que l'hydroxyle en position 3, lui-même plus réactif que l'hydroxyle en position 4. En pratique, cette réactivité dépend des groupements protecteurs des autres positions du glucoside, mais aussi des conditions réactionnelles.

Synthèse des accepteurs sélectivement protégés

Différents accepteurs libres en positions 2, 3 et 4 ont été synthétisés à partir du même glucoside **94**, portant un benzylidène en positions 4,6 (Schéma 46).

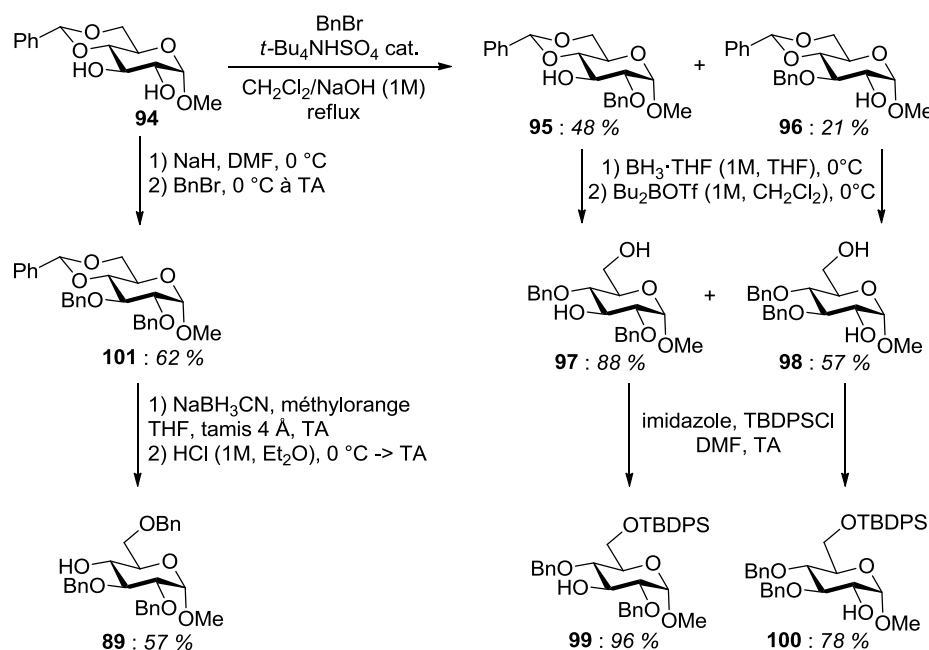


Schéma 46

Tout d'abord, le composé **94** a été monobenzylé en milieu biphasique, en présence de bromure de benzyle et d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium, permettant ainsi de limiter la formation du produit dibenzylé **101**.⁹⁴ Un mélange 7/3 des isomères **95** et **96**, sélectivement libres en position 3 et 2, a alors été obtenu avec un rendement global de 69 %. Après séparation, l'ouverture sélective du benzylidène par le complexe borane-tétrahydrofurane en présence de triflate de dibutylbore,⁹⁵ conduit aux composés **97** et **98**. Ces produits sont ensuite sélectivement protégés en position 6 en présence de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle, formant ainsi les glucosides **99** et **100**, respectivement libres en positions 3 et 2, avec de très bons rendements. Le glucoside **89**, libre en position 4, a ensuite été synthétisé à partir du composé **94** après une étape de dibenzylation^c et une étape ouverture sélective du benzylidène, en présence d'acide chlorhydrique et de cyanoborohydrure de sodium.^{96,97} Par la

⁹⁴ P. J. Garegg, T. Iversen and S. Oscarson, *Carbohydr. Res.* **1976**, *50*, C12-C14.

⁹⁵ L. Jiang and T.-H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355-358.

^c Le rendement de 62 % de cette étape s'explique par une perte d'une partie du milieu réactionnel au cours du traitement.

⁹⁶ P. J. Garegg, H. Hultberg and S. Wallin, *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97-101.

⁹⁷ S. Norsikian and A. Lubineau, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4089-4094.

suite, les composés **96**, **99**, **100** et **89**, portant des groupements protecteurs variés, ont été utilisés comme accepteurs dans la glycosylation catalysée au triflate de fer(III).

Glycosylations

Ces accepteurs ont été mis à réagir dans les conditions de glycosylation avec la N-acétylglucosamine peracétylée **63 β** , ainsi qu'avec la N-acétylgalactosamine peracétylée **67 β** , donneur commercial. Le motif N-acétylgalactosamine est un motif d'intérêt car il se retrouve également de manière abondante dans la nature, lié sous forme α ou β au sein de structures complexes.¹ Ces glycosylations ont abouti à des monosaccharides et à des disaccharides variés (Schéma 47).

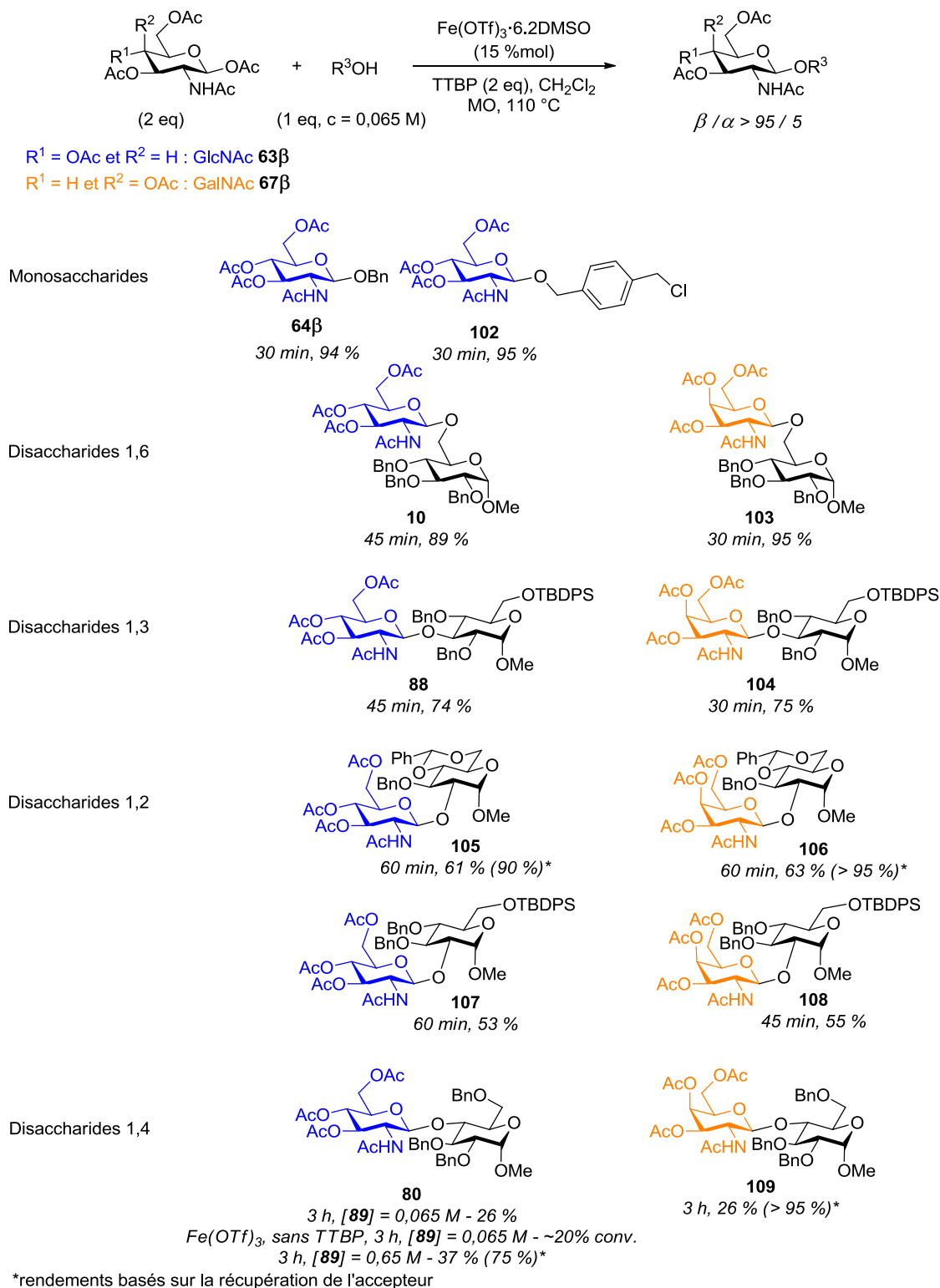


Schéma 47

Des monosaccharides d'intérêt pour l'équipe ont d'abord été synthétisés avec d'excellents rendements et une excellente sélectivité (94 % pour le produit **64 β** et 95 % pour le produit **102** en 30 min).

La glycosylation 1,6 précédemment développée pour la β -N-acétylglucosamine **63 β** (89 % de produit **10** en 45 min) a été étendue à la β -N-acétylgalactosamine **67 β** avec un excellent rendement, une β -sélectivité totale et une durée de réaction réduite (95 % de disaccharide **103** en 30 min). En effet, la galactosamine est plus réactive que la glucosamine car le groupement OAc en position 4 est moins électroattracteur s'il est axial que s'il est équatorial, donc la formation d'une charge positive en position anomérique est plus simple.⁹⁸

Le β -glycoside 1,3 **104**, synthétisé à partir de l'accepteur **99** et de la galactosamine **67 β** , a été obtenu avec un rendement satisfaisant et semblable à celui obtenu avec la glucosamine **63 β** (74 % en 45 min pour le disaccharide **88** et 75 % en 30 min pour le disaccharide **104**).

La réaction permet aussi d'accéder à des β -glycosides 1,2 avec des rendements un peu plus faibles. Le disaccharide de la glucosamine **105** a été obtenu avec un rendement de 61 % en 60 minutes, sans clivage du benzylidène. Ce rendement modéré s'explique par une conversion limitée (le rendement basé sur la récupération de l'accepteur est de 90 %). Augmenter la durée de réaction ne permet pas d'améliorer le rendement (52 % de produit **105** pour une durée de réaction de 100 min). Avec l'accepteur silylé **100**, le rendement obtenu est du même ordre de grandeur (53 % de disaccharide **107** en 60 min de réaction). Dans le cas de la β -N-acétyl-D-galactosamine **67 β** , plus réactive, des rendements comparables ont été obtenus pour la synthèse du disaccharide protégé par un benzylidène **106** (63 % en 60 min) et du disaccharide silylé **108** (55 % en 45 min).

Il avait été montré précédemment que la glycosylation 1,4 fonctionnait mal avec la glucosamine **63 β** (produit de glycosylation **80** obtenu avec un rendement de 26 % en 3 heures). Etendre cette réaction à la galactosamine **67 β** , donneur plus réactif, n'a pas permis d'améliorer le rendement (26 % de produit **109** en 3 heures). Seul l'anomère β a été observé en RMN ¹H et encore une fois, le faible rendement s'explique par une conversion limitée (le rendement basé sur la récupération de l'accepteur **89** est supérieur à 95 %). Augmenter le temps de réaction à 6 heures ne permet pas d'améliorer ce résultat. Dans le cas du donneur glucosamine **63 β** , utiliser le promoteur non complexé sans TTBP (plus réactif dans ces conditions que le catalyseur complexé, d'après le Tableau 3) n'a pas permis d'améliorer la conversion en produit **80** (environ 20 % de conversion en 3 heures). En revanche, augmenter la concentration permet d'améliorer significativement le rendement (26 % à 0,065 M et 37 % à 0,65 M).

⁹⁸ H. H. Jensen and M. Bols, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 259-265.

La réaction de glycosylation basée sur l'activation de la β -N-acétyl-D-glucosamine **63 β** a donc été étendue à d'autres substrats. Des β -glycosides 1,2, 1,3 et 1,6 de la glucosamine et de la galactosamine ont été synthétisés avec de bons rendements et un parfait contrôle de la stéréosélectivité. De plus, grâce à la TTBP qui tamponne le milieu réactionnel, différents groupements protecteurs tolèrent les conditions de glycosylation. Cependant, pour que cette glycosylation soit encore plus intéressante, il faut que les mono- et les disaccharides puissent être synthétisés à grande échelle. En effet, il y a aujourd'hui une demande importante en briques saccharidiques afin de synthétiser des glycoconjugués et des oligosaccharides.⁹⁹ Dans notre cas, l'utilisation des micro-ondes limite les échelles de travail et donc les quantités synthétisées. Pour résoudre ce problème, la réaction peut être étendue à la chimie en flux continu.

II.B. Glycosylation en flux continu

II.B.1. Principe de la chimie en flux continu

Les contraintes économiques et environnementales actuelles poussent les chimistes à repenser leurs procédés. C'est pour cette raison que depuis ces deux dernières décennies, la chimie en flux continu s'est énormément développée dans le milieu industriel, mais aussi dans le milieu académique, comme une alternative à la chimie discontinue (Figure 6).

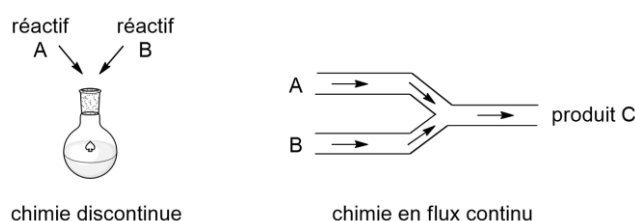


Figure 6. Chimie discontinue vs chimie en flux continu

La chimie discontinue est la voie classique pour faire une réaction : les réactifs sont introduits dans un réacteur, mélangés jusqu'à réaction complète, puis le produit est isolé après une étape de traitement. En chimie en flux continu, le milieu réactionnel est sous forme liquide et la réaction se fait au sein d'un réacteur tubulaire. Les réactifs sont pompés à travers le réacteur de manière continue et le produit est collecté de manière continue. L'utilisation de ce type de

⁹⁹ P. H. Seeberger and D. B. Werz, *Nature* **2007**, *446*, 1046-1051.

réacteur permet de développer une chimie automatisée, reproductible, plus sûre et plus efficace, avec un contrôle précis des conditions réactionnelles, mêmes extrêmes.

Généralités sur la chimie en flux continu

La chimie en flux continu^{100,101,102} s'appuie sur différentes grandeurs :

- Le nombre de Reynolds Re , qui représente le rapport entre les forces d'inertie (liées à la vitesse) et les forces de frottements (liées à la viscosité) au sein d'un fluide :
 - $Re = \ll \text{forces d'inertie/forces visqueuses} \gg = \rho v d / \mu$, avec ρ = masse volumique du fluide, v = vitesse caractéristique du fluide dans le tuyau, d = diamètre du tuyau, μ = viscosité dynamique du fluide
 - Un faible nombre de Reynolds est caractéristique d'un régime laminaire, donc d'un écoulement stable avec des lignes de courant bien ordonnées. Au contraire, pour une valeur supérieure à 2500, on parle de régime turbulent (Figure 7).

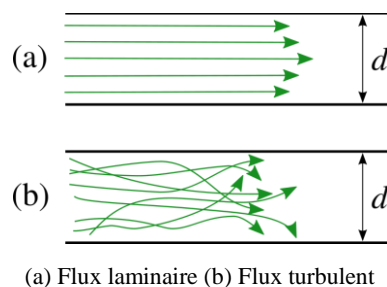


Figure 7. Flux laminaire vs flux turbulent

- La chimie en flux continu est généralement caractérisée par un régime laminaire. Les écoulements sont donc très précis, reproductibles et modélisés simplement. De plus, dans ces conditions, les transferts de chaleur et de masse ne se font pas par convection (phénomène macroscopique, déplacement de matière), mais majoritairement par diffusion (phénomène moléculaire, tendance d'un système à rendre sa température ou sa concentration homogène) (Figure 8).

¹⁰⁰ K. F. Jensen, R. Becker, E. Delville, M. Fekete, F. Fülöp, T. Glasnov, T. A. Hamlin, R. Harmel, C. O. Kappe and K. Koch, *Flow Chemistry: Fundamentals*, De Gruyter, **2014**.

¹⁰¹ T. Wirth, *Micromixers in Organic Chemistry and Catalysis*, Wiley, **2013**.

¹⁰² S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. M. Myers, C. Battilocchio and R. J. Ingham, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10122-10136.

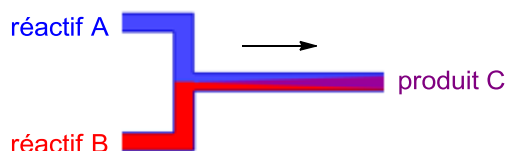
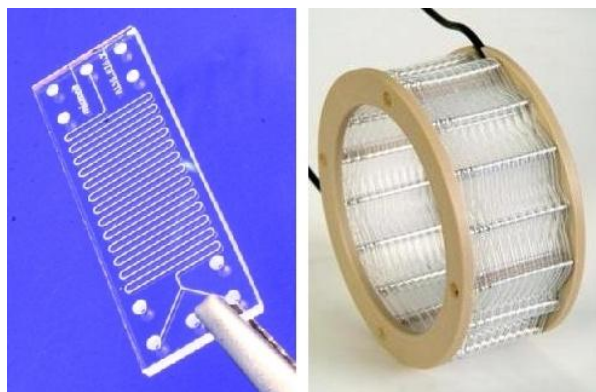


Figure 8. Diffusion au sein d'un réacteur continu tubulaire

Plus le diamètre du tuyau utilisé est faible, plus le nombre de Reynolds est faible et plus ces transferts sont rapides. Le mélange dans un réacteur tubulaire de très faible diamètre est donc plus efficace (rapide, homogène et reproductible) que dans un ballon (chaotique, hétérogène et plus lent).

- Le temps de résidence t_R , correspondant au temps de réaction en chimie classique, qui est la durée pendant laquelle chaque molécule réside au sein du réacteur tubulaire :
 - $t_R = V/Q$, avec V = volume du réacteur et Q = débit
 - Par exemple, pour augmenter le temps de résidence, le débit peut être réduit ou un réacteur de plus gros volume peut être utilisé.
- Le rapport surface/volume du milieu réactionnel :
 - $r = S/V$, avec S = surface du réacteur et V = volume du réacteur
 - Dans un réacteur tubulaire, ce rapport est très important comparé au rapport surface/volume du milieu réactionnel dans un ballon. Plus le réacteur est de faibles dimensions (faible diamètre de tuyau), plus ce rapport est élevé. Cette caractéristique induit un transfert de chaleur très efficace et une grande homogénéité thermique au sein du milieu.

En chimie continue, il est possible d'utiliser des réacteurs tubulaires dits « microfluidiques » ou « mésofluidiques ». On parle généralement de réacteur « microfluidique » lorsque le diamètre est inférieur à 500 μm . Selon le débit utilisé, certaines propriétés du fluide peuvent être conservées pour des diamètres allant jusqu'à plusieurs millimètres. On parle alors de réacteur « mésofluidique » (Figure 9).



Réacteur microfluidique

Réacteur mésofluidique

Figure 9. Réacteur microfluidique vs réacteur mésofluidique

Au sein de ce type de réacteur, il est possible de travailler sous hautes pressions et sous hautes températures, contrairement au chauffage classique qui est limité au point d'ébullition à pression atmosphérique du solvant utilisé. Cette caractéristique, combinée aux transferts de masse et de chaleur efficaces, induit plusieurs avantages par rapport à la chimie classique :

- Les conditions réactionnelles sont très contrôlées (cinétique, gradients de température et de concentration, mélange, pression) et les réactions sont très reproductibles.
- L'énergie nécessaire pour chauffer (ou refroidir) le milieu réactionnel est moins importante, ce qui est un gain économique et bénéfique pour l'environnement.
- La sécurité est améliorée car les réactions très exothermiques sont mieux contrôlées. De plus, la synthèse d'intermédiaires dangereux (toxiques ou explosifs) se fait de manière sécurisée car en petites quantités et dans un système clos. Par exemple, en 2014, l'équipe de Kappe a développé un procédé de synthèse du triaminophloroglucinol basé sur une nitration et une réduction séquentielles.¹⁰³ Dans cet exemple, l'utilisation du flux permet de contrôler la température lors de l'étape de nitration et d'éviter l'isolement de l'intermédiaire trinitrophloroglucinol, très instable et explosif.
- Les durées de réaction sont réduites, il est même possible d'aller jusqu'à des conditions supercritiques conduisant à des temps de résidence très courts.¹⁰⁴

¹⁰³ D. Cantillo, M. Damm, D. Dallinger, M. Bauser, M. Berger and C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1360-1366.

¹⁰⁴ T. Razzaq, T. N. Glasnov and C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321-1325.

- Les rendements et la sélectivité des réactions peuvent être améliorés (via une limitation de la dégradation de certains composés ou via une stabilisation et une consommation rapide des intermédiaires réactionnels).

La chimie en flux continu présente également des avantages pratiques :

- Une gamme très large de conditions réactionnelles (température, pression et temps de résidence) peut être utilisée.
- La synthèse est automatisée, ce qui permet de collecter le produit de manière continue, sans avoir à arrêter le flux.
- Dans le cas des microréacteurs, les quantités de réactifs utilisées sont très faibles, ce qui est intéressant pour l'optimisation de conditions réactionnelles.
- Contrairement à la chimie classique,¹⁰⁵ la montée en échelle se fait sans nouvelle optimisation : le diamètre des tuyaux n'étant pas modifié, pour synthétiser plus de matière il suffit d'utiliser un réacteur en continu (sur une durée plus longue), de mettre des réacteurs en parallèle, ou d'utiliser un réacteur de longueur (et donc de volume) plus importante.
- Il est possible de réaliser des réactions avec des gaz dissous et des réactions multiphasiques facilement, de manière efficace et avec une grande reproductibilité.¹⁰¹
- Il est possible de faire des réactions multi-étapes de manière continue, ce qui est particulièrement intéressant dans le cas d'intermédiaires instables, toxiques ou sensibles à l'air.¹⁰⁶
- Un appareil de détection (UV-Vis, IR,¹⁰⁷ HPLC¹⁰⁸...) peut être couplé au réacteur. Ce couplage permet de suivre la réaction en temps réel, d'observer des intermédiaires réactionnels, mais aussi de créer un système entièrement automatisé qui peut modifier séquentiellement les paramètres d'une réaction (stœchiométrie, temps de résidence et température), sans intervention extérieure. Par exemple, l'équipe de Cronin a couplé un réacteur fluidique à une RMN de paillasse.¹⁰⁹ Grâce à un algorithme, ce système a permis d'optimiser le temps de résidence et la stœchiométrie de la condensation entre le 4-fluorobenzaldéhyde et l'aniline.

¹⁰⁵ G. Caygill, M. Zanzfir and A. Gavriilidis, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 539-552.

¹⁰⁶ D. Webb and T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680.

¹⁰⁷ C. F. Carter, H. Lange, S. V. Ley, I. R. Baxendale, B. Wittkamp, J. G. Goode and N. L. Gaunt, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393-404.

¹⁰⁸ J. P. McMullen, M. T. Stone, S. L. Buchwald and K. F. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7076-7080.

¹⁰⁹ V. Sans, L. Porwol, V. Dragone and L. Cronin, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1258-1264.

- Un système de séparation basé sur de l'extraction liquide/liquide,¹¹⁰ de la distillation,¹¹¹ de la chromatographie,¹¹² ou sur l'utilisation de « scavengers »,¹¹³ peut également être couplé à l'appareil.

La chimie en flux continu présente également quelques inconvénients :

- Le milieu réactionnel doit être homogène tout au long de la réaction, sinon il y a un risque important de boucher le réacteur. Cependant, il est possible d'utiliser des colonnes remplies de substrats ou de catalyseurs sous forme solide ou supportée. C'est le cas par exemple dans la synthèse du (*R*)- et (*S*)-rolipram, publiée par l'équipe de Kobayashi en 2015,¹¹⁴ qui ne fait intervenir que des colonnes remplies de catalyseurs chiraux et achiraux hétérogènes.
- La chimie en flux continu n'est pas adaptée aux réactions ayant un temps de résidence trop long (dépassant largement l'heure). En effet, cela entraînerait une durée d'utilisation de l'appareil très longue pour une faible quantité de matière synthétisée.
- En régime laminaire, l'écoulement au centre du tube se fait plus rapidement qu'à proximité des parois (Figure 7). Ces effets de dispersions, qui augmentent lorsque le temps de résidence diminue et lorsque le diamètre du tube augmente, peuvent parfois affecter le rendement et la sélectivité de la réaction, car le contrôle de la concentration et de la stœchiométrie des réactifs devient plus difficile.¹¹⁵ De plus, dans certains cas particuliers (réactions très courtes, milieu réactionnel biphasique ou très visqueux), le mélange par diffusion n'est pas assez efficace. Pour pallier ces problèmes, un mélangeur peut être ajouté.^{101,115}

Actuellement, une grande variété de réactions a été développée en chimie en flux continu. Certaines réactions possibles en flux continu sont impossibles en synthèse classique. C'est un outil de synthèse organique qui est complémentaire à la chimie discontinue et les deux

¹¹⁰ D. R. Snead and T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2822-2827.

¹¹¹ R. L. Hartman, J. R. Naber, S. L. Buchwald and K. F. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 899-903.

¹¹² A. G. O'Brien, Z. Horváth, F. Lévesque, J. W. Lee, A. Seidel-Morgenstern and P. H. Seeberger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7028-7030.

¹¹³ I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield and C. D. Smith, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017-4021.

¹¹⁴ T. Tsubogo, H. Oyamada and S. Kobayashi, *Nature* **2015**, *520*, 329-332.

¹¹⁵ K. D. Nagy, B. Shen, T. F. Jamison and K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981.

techniques présentent des avantages et des inconvénients. Le choix entre les deux peut se poser pour chaque réaction.¹¹⁶

La chimie en flux continu en pratique

Historiquement, la chimie en flux continu était utilisée pour réaliser des réactions très exothermiques et de courte durée en toute sécurité, à température ambiante ou à basse température (on parle alors de « flash chemistry »¹¹⁷). Aujourd'hui, cette technique est utilisée dans différents domaines (en catalyse, en photochimie, en électrochimie, en radiochimie...¹⁰¹) pour la synthèse de molécules d'intérêt variées, pour l'optimisation de conditions réactionnelles, ou pour la synthèse à grande échelle. En revanche, son application à la réaction de glycosylation, initiée en 2005 par l'équipe de Seeberger,¹¹⁸ reste encore très limitée dans la littérature.

Selon la réaction étudiée, il est possible d'utiliser des réacteurs construits en différents matériaux dont le verre, les polymères, les métaux, le silicium ou la céramique, avec des diamètres de tuyaux variant de 10 μm à plusieurs millimètres. Cependant, les réacteurs microfluidiques et mésofluidiques présentent chacun des avantages et des inconvénients (Tableau 5).¹¹⁹

	Avantages	Inconvénients
Microfluidique ($\text{\O} = 10$ à $500 \mu\text{m}$)	Très grand rapport surface/volume Très bon transfert de chaleur Mélange efficace Faibles quantités mises en jeu (idéal pour l'optimisation de conditions)	Débits limités Tendance à se boucher Nettoyage et démontage plus difficiles
Mésofluidique ($\text{\O} = 500 \mu\text{m}$ à quelques mm)	Débits plus importants Moins de bouchages Préparation de plusieurs g/kg de produit possible	Rapport surface/volume plus faible Transfert de chaleur moins efficace

Tableau 5

L'appareil utilisé au sein de l'équipe est un appareil Vapourtec® mésofluidique, avec des réacteurs constitués de tuyaux de 1 mm de diamètre (Figure 10).

¹¹⁶ R. L. Hartman, J. P. McMullen and K. F. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502-7519.

¹¹⁷ J.-i. Yoshida, A. Nagaki and T. Yamada, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450-7459.

¹¹⁸ D. M. Ratner, E. R. Murphy, M. Jhunjhunwala, D. A. Snyder, K. F. Jensen and P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2005**, 578-580.

¹¹⁹ J. Wegner, S. Ceylan and A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583-4592.

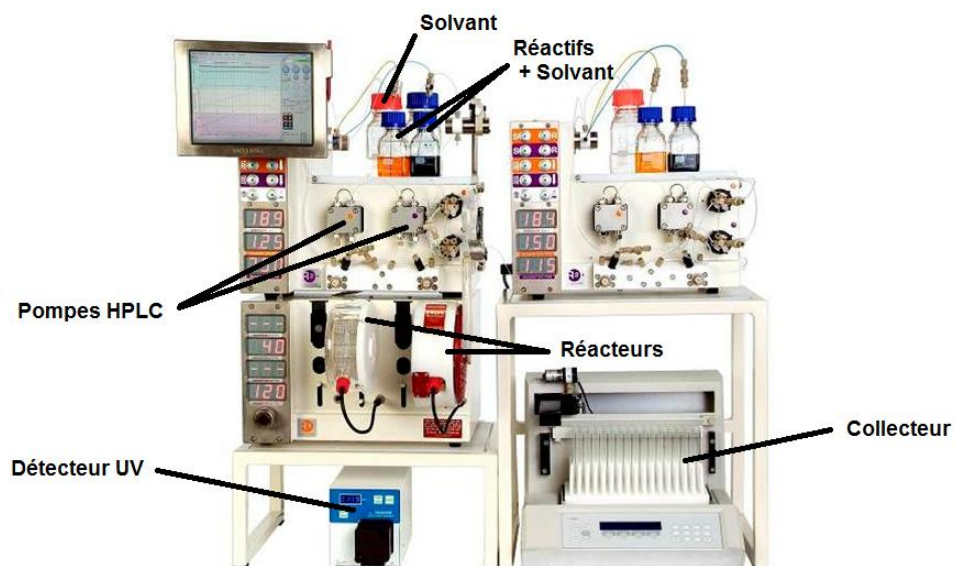


Figure 10. Système de flux continu Vapourtec®

L'appareil est muni de plusieurs pompes HPLC, de quatre emplacements possibles pour différents réacteurs, d'un détecteur UV et d'un collecteur de fractions. La limite de pression de l'appareil est de 42 bars et la température au sein des réacteurs peut varier de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $250\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les conditions réactionnelles peuvent être contrôlées manuellement ou à l'aide d'un logiciel intégré à l'appareil. Les réacteurs utilisés peuvent être constitués d'un enroulement de tuyaux en PFA (perfluoroalkoxy), en inox ou en cuivre, d'une capacité de 5 mL ou de 10 mL. Un réacteur liquide/gaz, ainsi qu'une colonne à support solide sont également disponibles. Il est possible de faire des réactions en milieu anhydre en connectant l'appareil à une entrée d'argon ou d'azote.

En pratique, du solvant est pompé lentement au sein du réacteur (ou des réacteurs en série) pendant que ce dernier est chauffé ou refroidi à la température consigne. Ensuite, les solutions de réactifs sont pompées à leur tour jusqu'au(x) réacteur(s) avec des débits fixés (propres à chaque solution) qui vont contrôler la stœchiométrie, ainsi que le temps de résidence. Le milieu réactionnel peut ensuite potentiellement passer par un détecteur UV, puis par un régulateur de pression qui impose une pression donnée à l'ensemble du système. Finalement, le tout est récupéré à l'aide d'un collecteur. Tant que les solutions de réactifs sont disponibles, l'appareil peut fonctionner de manière continue. Lorsque tous les réactifs ont été pompés, du solvant est pompé à son tour (au même débit global) pour pousser le reste de milieu réactionnel à travers le réacteur, puis vers le collecteur.

Parallèle avec la chimie sous activation micro-ondes^{90,120}

Dans la glycosylation développée par l'équipe, les micro-ondes sont nécessaires pour l'activation des donneurs β -acétates. Ces micro-ondes sont constituées d'un champ électrique et d'un champ magnétique. Le champ électrique va interagir avec les molécules ayant un moment dipolaire, qui vont s'aligner sur le champ extérieur oscillant constamment. Ces molécules vont donc s'agiter, ce qui va générer très rapidement de la chaleur. Sachant que l'« effet micro-ondes » n'intervient généralement pas en chimie organique,¹²¹ c'est leur effet thermique qui est important ici. Le chauffage micro-ondes est caractérisé par un transfert de chaleur rapide et uniforme et son efficacité dépend de la nature du solvant et des molécules présentes dans le milieu. De plus, comme les réacteurs sont scellés, il est possible de chauffer à haute température et sous pression, contrairement au chauffage classique qui est limité à la température d'ébullition du solvant à pression atmosphérique. Dans ces conditions, il est possible de diminuer les temps de réaction et, dans certains cas, d'améliorer les rendements et la pureté des produits obtenus. Cependant, les réactions effectuées sous activation micro-ondes posent des problèmes de montée en échelle. En effet, pour synthétiser de grosses quantités de produit, un appareil de grande capacité serait nécessaire et le transfert de chaleur n'y serait plus aussi efficace, car la longueur de pénétration des micro-ondes dans le milieu réactionnel est limitée.¹²² Ce problème de changement d'échelle peut être résolu en utilisant la chimie en flux continu.

Les réactions homogènes développées sous micro-ondes sont généralement transposables en chimie en flux continu et les deux techniques présentent des avantages et des inconvénients (Tableau 6).^{104,123}

	Avantages	Inconvénients
Micro-ondes	Transfert de chaleur rapide Hautes pressions et hautes températures	Problèmes de montée en échelle
Flux continu	Transfert de chaleur rapide Hautes pressions et hautes températures Montée en échelle facile Automatisation facile Procédé plus sécurisé	Problèmes de solubilité

Tableau 6

¹²⁰ C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127-1139.

¹²¹ C. O. Kappe, B. Pieber and D. Dallinger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.

¹²² J. D. Moseley, P. Lenden, M. Lockwood, K. Ruda, J.-P. Sherlock, A. D. Thomson and J. P. Gilday, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 30-40.

¹²³ T. N. Glasnov and C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956-11968.

Les deux méthodes s'appuient sur un transfert de chaleur rapide et permettent un chauffage à hautes températures et sous hautes pressions. Cependant, avec la chimie en flux continu, une réaction réalisée à petite échelle est transposable à grande échelle sans nouvelle optimisation. En revanche, il est absolument nécessaire d'avoir un milieu réactionnel homogène tout au long de la réaction, afin de ne pas boucher les tuyaux de l'appareil.

Le but de cette partie est donc d'étendre la synthèse de β -glycosides de la N-acétylglucosamine **63 β** à la chimie en flux continu, afin de synthétiser les produits à l'échelle du gramme.

II.B.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Etude de solubilité

La principale contrainte de la chimie en flux continu est liée à la nécessité d'avoir un milieu réactionnel totalement homogène tout au long de la réaction, afin d'éviter le bouchage de l'appareil. La solubilité de la N-acétyl-D-glucosamine peracétylée **63 β** et du promoteur a donc été étudiée dans différents solvants (Tableau 7).

Entrée	Solvant	GlcNAc 63β (c = 0,1 M)	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO (c = 0,008 M)	Mélange GlcNAc 63β et Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO
1	CH ₂ Cl ₂	Soluble	Insoluble	Insoluble
2	Cl ₂ CH ₂ CH ₂ Cl ₂	Insoluble	Insoluble	Insoluble
3	CHCl ₃	Soluble	Insoluble	Insoluble
4	CH ₃ CN	Soluble	Soluble	Soluble
5	Cl ₂ CH ₂ CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ CN 7/3			Insoluble
6	CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ CN 7/3			Soluble
7	CHCl ₃ /CH ₃ CN 7/3			Soluble

Tableau 7

Le dichloroéthane et le chloroforme ont été testés pour leur similarité avec le dichlorométhane, utilisé précédemment dans les conditions micro-ondes. Les différents essais montrent que le dichlorométhane, le chloroforme ou l'acétonitrile permettent de solubiliser la N-acétyl-D-glucosamine peracétylée **63 β** (entrées 1, 3 et 4), contrairement au dichloroéthane (entrée 2). Cependant, seul l'acétonitrile permet de solubiliser le triflate de fer complexé au DMSO ou non complexé (entrée 4). Finalement, l'acétonitrile pur, un mélange 7/3

dichlorométhane/acétonitrile ou un mélange 7/3 chloroforme/acétonitrile permettent de solubiliser à la fois le donneur et le promoteur (entrées 4, 6 et 7).

Les différents mélanges possibles (acétonitrile, dichlorométhane/acétonitrile 7/3 et chloroforme/acétonitrile 7/3) ont ensuite été testés en glycosylation 1,6 sous activation micro-ondes, afin de vérifier l'absence de précipitation tout au long de la réaction et afin d'étudier l'influence du solvant sur le rendement et la sélectivité (Schéma 48).

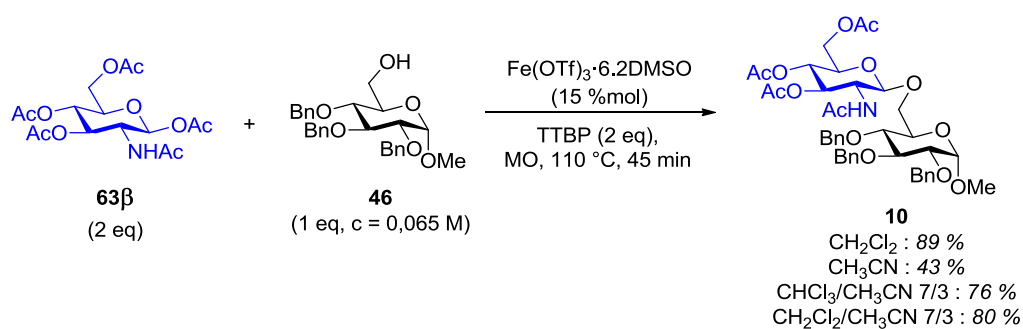


Schéma 48

Dans tous les cas, le milieu réactionnel est homogène pendant et à la fin de la réaction. Cependant, une chute de rendement du produit **10** a été observée en utilisant de l'acétonitrile pur (43 % de produit **10**, contre 89 % dans le dichlorométhane pur). De bons rendements et une excellente stéréosélectivité ont été obtenus avec le mélange chloroforme/acétonitrile 7/3, ainsi qu'avec le mélange dichlorométhane/acétonitrile 7/3 (respectivement 76 % et 80 % de rendement). Ce dernier mélange a été retenu pour l'optimisation des conditions réactionnelles en flux continu.

Optimisation des conditions

Les conditions ont été optimisées sur faible quantité (2 mL de mélange réactionnel), en utilisant une boucle d'injection intégrée à l'appareil (Figure 11).

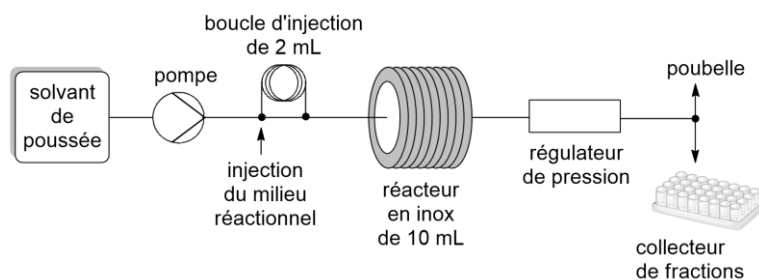


Figure 11. Montage utilisé pour l'optimisation des conditions

Comme la réaction se fait très lentement à température ambiante, tous les réactifs et le solvant anhydre sont mélangés préalablement et ce milieu réactionnel est introduit dans le montage via la boucle d'injection. Ensuite, le « solvant de poussée » est pompé via la pompe HPLC, passe par la boucle et pousse le milieu réactionnel dans un réacteur de 10 mL en inox chauffé à la température consigne. Finalement, le tout passe par un régulateur de pression et est récupéré par le collecteur. L'ensemble du montage est mis sous argon, afin d'opérer en conditions anhydres.

Beaucoup de paramètres peuvent être optimisés en chimie en flux continu : la quantité de catalyseur, de réactifs et d'additifs, la concentration, le solvant, la température, la pression, le temps de résidence... L'optimisation a été faite sur la glycosylation 1,6 entre la N-acétylglucosamine **63 β** et l'accepteur **46** (Schéma 49).

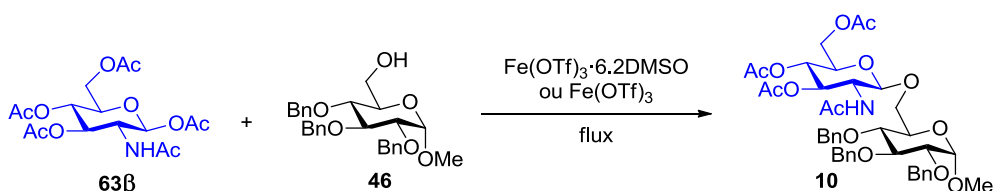


Schéma 49

Tout d'abord, la proportion de TTBP, de promoteur et de donneur a été optimisée (Tableau 8).

Entrée	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO (%mol)	TTBP (eq)	63 β /46 (eq)	[46] (M)	P (bar)	T (°C)	Temps de résidence (min)	Solvant de réaction CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ CN	Solvant de poussée	Rendement
1	15	2	2/1	0,05	25	110	45	7/3	CH ₃ CN	25 %
2	15	-	2/1							62 %
3	10	-	2/1							51 %
4	30	-	2/1							61 %
5	15	-	1/1							45 %

Tableau 8

Les conditions réactionnelles utilisées initialement se rapprochent de celles utilisées sous activation micro-ondes, sauf que le solvant n'est plus du dichlorométhane pur mais un mélange dichlorométhane/acétonitrile 7/3 et que le régulateur de pression est fixé arbitrairement à 25 bar (la pression ici est nécessaire pour pouvoir chauffer le dichlorométhane à 110 °C sans qu'il ne se vaporise). Le solvant utilisé pour pousser le milieu réactionnel au sein du réacteur est l'acétonitrile pur, car il est moins volatil que le dichlorométhane. Ces conditions conduisent au produit **10** avec une β -sélectivité totale, mais avec un faible rendement (25 %) qui s'explique par une conversion limitée (entrée 1).

L'absence de TTBP permet d'augmenter la conversion de la réaction et donc d'augmenter le rendement jusqu'à une valeur de 62 % (entrée 2).

Une diminution de la charge catalytique à 10 % molaire entraîne également une diminution du rendement (entrée 3 : 51 % de produit **10**). En revanche, augmenter la charge catalytique à 30 % molaire n'a pas d'influence (entrée 4 : 61 % de produit **10**).

Finalement, mettre un seul équivalent de donneur pour un équivalent d'accepteur fait chuter le rendement de manière significative (entrée 5 : 45 % de rendement).

Ensuite, l'influence de la température, de la pression et de la concentration a été étudiée (Tableau 9).

Entrée	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO (%mol)	TTBP (eq)	63 β /46 (eq)	[46] (M)	P (bar)	T (°C)	Temps de résidence (min)	Solvant de réaction CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CN	Solvant de poussée CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CN	Rendement
1	15	-	2/1	0,05	25	110	45	7/3	CH ₃ CN	62 %
2				0,05	25	100			CH ₃ CN	44 %
3				0,05	25	120			CH ₃ CN	61 %
4				0,05	25	110			7/3	70 %
5				0,05	33	110			7/3	73 %
6				0,05	33	110			7/3	73 %
7				0,075	33	110			7/3	73 %

Tableau 9

Diminuer la température de 110 °C à 100 °C entraîne une diminution du rendement (entrée 2 : 44 % de produit **10**) et augmenter la température à 120 °C donne le même résultat qu'à 110 °C (entrée 3 : 61 % de produit **10**).

Remplacer le solvant de poussée, qui était initialement de l'acétonitrile pur, par le mélange dichlorométhane/acétonitrile 7/3 utilisé comme solvant de réaction, permet d'augmenter le

rendement jusqu'à 70 % (entrée 4). Le dichlorométhane pur n'a pas été utilisé comme solvant de poussée pour éviter des problèmes de précipitation (Tableau 7). Il a été montré précédemment que la glycosylation ne fonctionnait pas de manière efficace dans l'acétonitrile pur (Schéma 48) et il y a toujours un phénomène de dispersion à la frontière entre le solvant de poussée et le milieu réactionnel, d'où l'augmentation de rendement observée. Il faut noter que la nature de ce solvant de poussée a une importance sur petite échelle, mais son influence à grande échelle est négligeable.

Augmenter la valeur du régulateur de pression de 25 à 33 bars ne modifie pas le rendement (entrée 5 : 73 % de produit **10**), mais permet de limiter les chutes de pression potentielles au cours de la réaction, qui posent problème avec la volatilité du dichlorométhane à cette température.

La concentration peut être augmentée jusqu'à un maximum de 0,075 M en accepteur **46** (correspondant à limite de solubilité du milieu réactionnel), sans influence sur le rendement (entrée 7 : 73 % de produit **10**), ce qui permet de synthétiser d'avantage de produit en un temps donné.

Finalement, l'optimisation du temps de résidence a permis d'obtenir les conditions réactionnelles optimales (Tableau 10).

Entrée	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO (%mol)	TTBP (eq)	63 β /46 (eq)	[46] (M)	P (bar)	T (°C)	Temps de résidence (min)	Solvant de réaction CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CN	Solvant de poussée CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CN	Rendement
1	15	-	2/1	0,075	33	110	45	7/3	7/3	73 %
2							70			78 % (86 %)*
3							100			71 %
4	15	2	2/1	0,075	33	110	70	7/3	7/3	56 %**
5	15	-	2/1	0,075	33	110	70	7/3 non anhydre	7/3 non anhydre	67 %
6	Fe(OTf) ₃ 15	-	2/1	0,075	33	110	70	7/3	7/3	75 %
7	Fe(OTf) ₃ 15						45			69 %

* Rendement basé sur la récupération de l'accepteur

** Conversion déterminée par RMN ¹H et non rendement en produit isolé

Tableau 10

Le meilleur résultat est obtenu avec un temps de résidence de 70 minutes, conduisant à un rendement de 78 %, ou de 86 % en se basant sur la récupération de l'accepteur (entrée 2).

Augmenter la durée de réaction à 100 minutes diminue le rendement (entrée 3 : 71 % de produit **10**).

Réintroduire la TTBP, qui servait à limiter la dégradation du donneur dans les conditions micro-ondes, fait à nouveau chuter la conversion (entrée 4 : 56 % de conversion). L'utilisation de solvants non anhydres conduit également à une diminution du rendement (entrée 5 : 67 % de produit **10**).

L'utilisation du catalyseur commercial non complexé conduit aux mêmes résultats qu'avec le catalyseur complexé (entrée 6 : 75 % de rendement en 70 minutes). Bien que ce catalyseur soit plus réactif (Tableau 3), son utilisation ne permet pas de diminuer le temps de résidence tout en conservant le rendement (entrée 7 : 69 % de produit **10** en 45 minutes).

Après une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles, la synthèse du disaccharide **10** a donc pu être étendue à la chimie en flux continu avec un très bon rendement de 78 % (contre 89 % sous activation micro-ondes) et une stéréosélectivité β totale.

II.B.3. Extension à d'autres substrats

La glycosylation à petite échelle en flux continu a ensuite été étendue à différents substrats (Schéma 50).

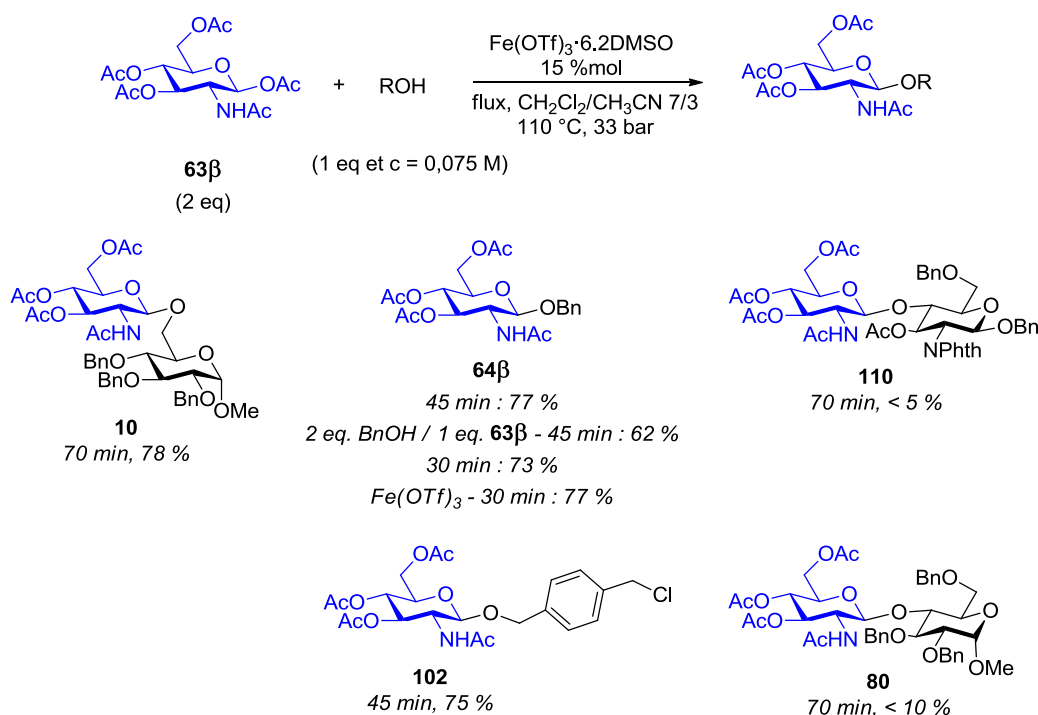


Schéma 50

Les monosaccharides **64 β** et **102** ont été obtenus avec de très bons rendements avec un temps de résidence de 45 minutes (respectivement 77 % et 75 %, contre 94 % et 95 % sous activation micro-ondes). Pour le produit **64 β** , augmenter le nombre d'équivalents d'accepteur à 2 pour 1 équivalent de donneur **63 β** aboutit à une diminution du rendement jusqu'à une valeur de 62 %, mais sans la post-anomérisation observée dans les conditions micro-ondes (Tableau 4). Réduire le temps de résidence à 30 minutes, ce qui est plus pratique pour la synthèse à grande échelle, permet d'obtenir le produit de glycosylation avec un rendement de 73 % avec le catalyseur complexé au DMSO et de 77 % avec le catalyseur commercial. Finalement, comme dans les conditions micro-ondes, la glycosylation 1,4 est inefficace en flux continu (moins de 5 % de conversion pour le produit **110** et moins de 10 % pour le produit **80**, même en chauffant le milieu réactionnel à 130 °C).

II.B.4. Montée en échelle

La glycosylation a ensuite été réalisée à plus grande échelle, avec l'appareil micro-ondes ainsi qu'avec l'appareil de chimie en flux continu, afin de pouvoir comparer les résultats.

Sous activation micro-ondes

La montée en échelle a été réalisée sur l'exemple de la glycosylation 1,6 aboutissant au produit **10** (Schéma 51 et Tableau 11).

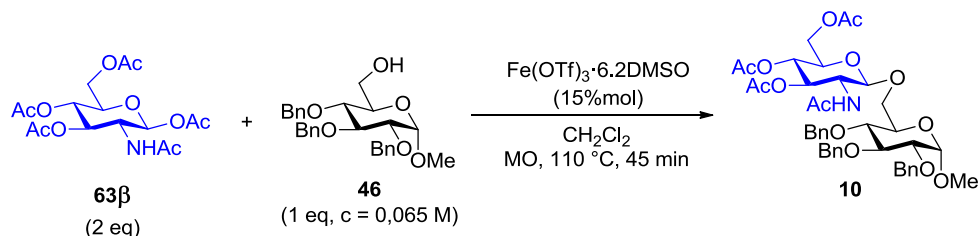


Schéma 51

Entrée	Echelle	TTBP	Rendement	Masse de produit
1	1 mL	2 eq	89 %	46 mg
2	20 mL	-	77 %	795 mg

Tableau 11

Avec l'appareil Anton Paar Monowave 300®, la taille des réacteurs disponibles limite le volume de milieu réactionnel à 20 mL. La TTBP n'a pas été utilisée pour la montée en échelle, à cause de son coût élevé (environ 66€/g). Le rendement obtenu (77 % de produit **10**, entrée 2) est un peu plus faible que celui obtenu à petite échelle (89 % de produit **10**, entrée 1). Ce résultat peut s'expliquer par l'absence de TTBP, mais aussi par le moins bon transfert de chaleur au sein du réacteur, résultant du plus gros volume de milieu réactionnel mis en jeu. A cette échelle, 795 mg de produit **10** ont été isolés. Il serait possible d'augmenter cette quantité en concentrant davantage le milieu réactionnel, mais la limite imposée par la taille du réacteur restera incompatible avec une synthèse à grande échelle.

En flux continu

Pour la montée en échelle en flux continu, un montage différent de celui de l'optimisation (Figure 11) a été utilisé (Figure 12).

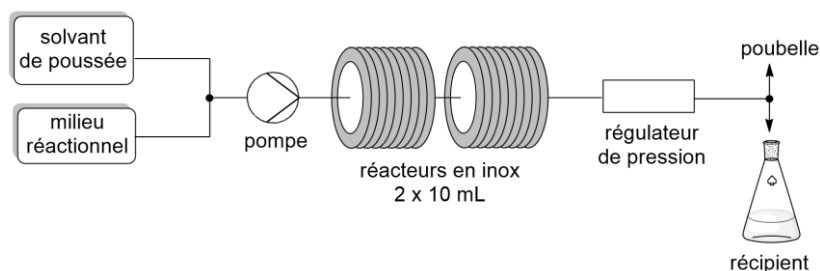


Figure 12. Montage utilisé pour la montée en échelle

Avec ce montage, le milieu réactionnel (réactifs et solvant de réaction) est introduit dans une bouteille sous pression d'argon, puis le tout est pompé via une pompe HPLC jusqu'à un enchaînement de deux réacteurs de 10 mL en inox (qui sont équivalents à un seul réacteur de 20 mL), chauffés à la température de consigne. Pour un même temps de résidence, l'utilisation de ces deux réacteurs en série permet de multiplier le débit par deux et donc de diminuer la durée d'utilisation totale de l'appareil. Le milieu réactionnel passe ensuite par le régulateur de pression et le tout est collecté dans un récipient unique. L'ensemble de l'appareil est utilisé sous argon. Une fois que tout le milieu réactionnel a été pompé, le solvant de poussée est pompé à son tour, pour pousser le reste de milieu réactionnel au sein des réacteurs et vers un récipient collecteur.

La montée en échelle a été également réalisée sur la synthèse du disaccharide **10** (Schéma 52).

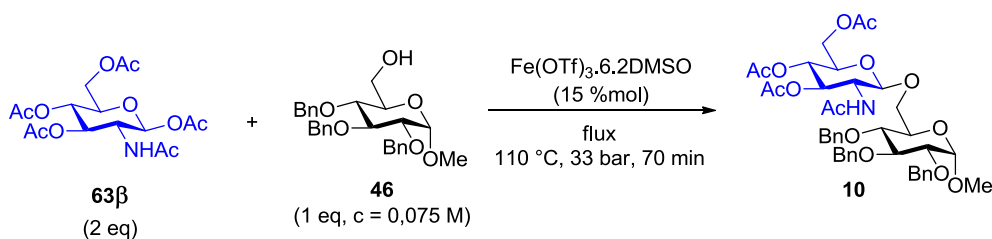


Schéma 52

Avec l'appareil de chimie en flux continu, la synthèse en grande quantité ne demande pas de nouvelle optimisation (puisque la réaction se fait localement toujours à la même échelle), il suffit seulement de faire fonctionner l'appareil plus longtemps. Cependant, sur de longues durées d'utilisation, la volatilité du dichlorométhane a posé des problèmes. En effet, à la moindre chute de pression, le dichlorométhane se volatilise et crée des bulles de gaz dans la pompe, ce qui entraîne des variations de débit et donc de temps de résidence. Comme le mélange chloroforme/acétonitrile avait donné des résultats similaires au mélange

dichlorométhane/acétonitrile lors des essais sous activation micro-ondes (Schéma 48), il a été utilisé pour la synthèse du produit **10** à l'échelle du gramme. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 12.

Entrée	Echelle	Solvant	Rendement	Masse de produit
1	2 mL	CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ CN 7/3	78 %	93 mg
2	2 mL	CHCl ₃ /CH ₃ CN 7/3	73 %	86 mg
3	50 mL	CHCl ₃ /CH ₃ CN 7/3	78 %	2 g

Tableau 12

A petite échelle, comme sous activation micro-ondes, il n'y a pas de différence significative de rendement entre l'utilisation du mélange dichlorométhane/acétonitrile et chloroforme/acétonitrile (entrées 1 et 2 : 78 % et 73 % de produit **10**). La montée en échelle a donc été effectuée avec ce mélange de solvant et a conduit à l'isolement de 2 g de produit de glycosylation **10**, avec un très bon rendement de 78 % (entrée 3).

En conclusion, après une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles, l'activation de la N-acétylglucosamine **63 β** a pu être étendue à la chimie en flux continu. Le disaccharide **10** a été synthétisé à l'échelle multi-grammes avec un très bon rendement et une β -sélectivité totale. Comme la montée en échelle en chimie en flux continu ne nécessite pas de nouvelle optimisation, la synthèse à une échelle plus importante pourrait se faire aisément.

En flux comme sous activation micro-ondes, la stéréosélectivité observée pourrait s'expliquer par la formation d'un oxazolinium. Cependant, d'après les expériences préliminaires (I.C.3. Etude mécanistique), cette espèce ne semble pas être l'intermédiaire ici. L'étude a donc été poursuivie afin de mettre en évidence le mécanisme de la réaction.

II.C. Poursuite de l'étude mécanistique

Il est généralement admis que la glycosylation basée sur l'activation de donneurs N-acétylglucosamines se fait via un intermédiaire de type oxazolinium.² Le passage par cet intermédiaire pourrait expliquer la β -sélectivité totale de la réaction étudiée. Cependant, il a été montré précédemment que la glycosylation de l'accepteur **89** avec la N-acétyl-D-glucosamine peracétylée **63 β** fonctionnait mieux que lorsque l'oxazoline **8**

correspondante était utilisée comme donneur (Schéma 39). De plus, lorsque le groupement acétamide du donneur a été remplacé par des groupements électroattracteurs, connus pour favoriser la glycosylation par déstabilisation de l'oxazolinium (Schéma 4), la réaction ne fonctionnait plus. Tous ces résultats suggèrent que la glycosylation ne se ferait pas via un oxazolinium, mais via un autre intermédiaire. De plus, l'oxazoline **8** n'a jamais été observée comme sous-produit lors des glycosylations à petite échelle, même en l'absence d'accepteur. Cependant, il a été montré que cette espèce était instable dans les conditions réactionnelles (Schéma 41). Il serait donc très difficile de l'observer lors de la glycosylation.

Il a également été montré qu'en remplaçant le groupement acétamide par un pivaloylamide, groupement protecteur encombrant, la glycosylation ne fonctionnait pas (Schéma 40). De plus, la réaction n'a pas lieu non plus si le groupement acétamide est remplacé par le groupement acétate du glucose peracétylé **86** (Schéma 37). Il y aurait donc un effet important de chélation entre le fer et la fonction acétamide du donneur.

Toutes ces observations ne permettent pas d'identifier l'espèce intermédiaire formée lors de la réaction. Ces premiers travaux d'étude mécanistique ont été poursuivis.

II.C.1. Utilisation d'un groupement protecteur phtaloyle

Le groupement phtaloyle est un groupement protecteur disubstitué, très utilisé pour favoriser la glycosylation entre les donneurs glycosamines et différents accepteurs, en déstabilisant l'intermédiaire oxazolinium (Schéma 4).^{2,9} La β -N-phtaloyl-D-glucosamine **111** a donc été mise à réagir dans les conditions de glycosylation sous activation micro-ondes, avec l'accepteur 6-OH **46** (Schéma 53).

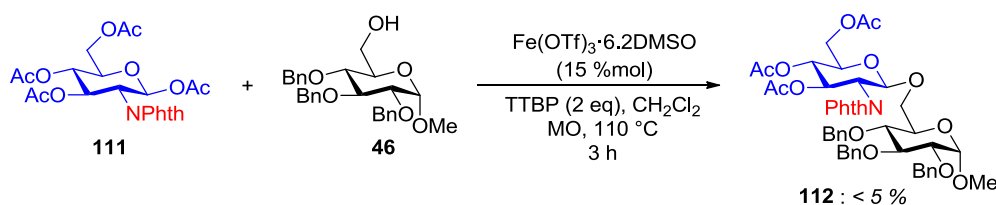


Schéma 53

D'après les analyses, seulement des traces du produit de glycosylation **112** ont été observées, même après 3 heures de chauffage. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus

précédemment : il suggère encore une fois qu'il n'y aurait pas de formation d'un intermédiaire oxazolinium.

II.C.2. Isolement de l'oxazoline

Lors de la montée en échelle de la glycosylation de l'alcool benzylique sous activation micro-ondes, les sous-produits de la réaction ont pu être isolés plus facilement (Schéma 54).

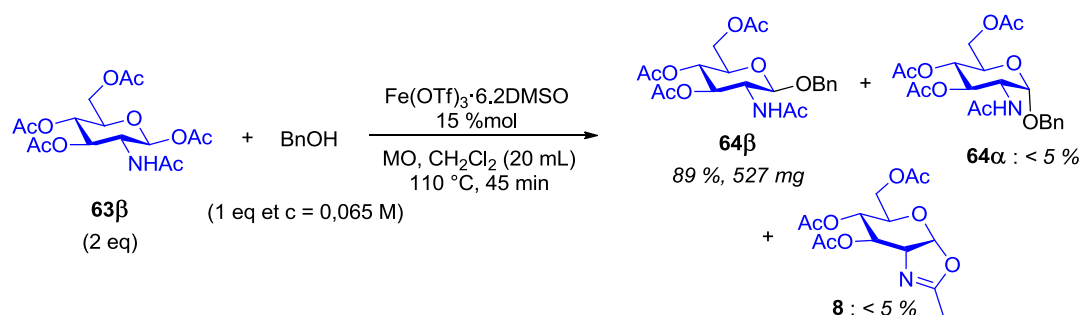


Schéma 54

Dans ces conditions, le produit **64 β** a été obtenu avec un rendement de 89 % et le produit **64 α** ainsi que l'oxazoline **8** ont été isolés en très faibles quantités (< 5 %).

Cette oxazoline **8** a également été observée en RMN ^1H lors de la montée en échelle de la glycosylation de l'accepteur 6-OH **46**, sous activation micro-ondes (Schéma 51 et Tableau 11) et en flux continu (Schéma 52 et Tableau 12). Contrairement aux résultats précédents, ces observations peuvent suggérer une contribution partielle d'un intermédiaire de type oxazolinium dans la formation des glycosides.

II.C.3. Tentative de piégeage de l'intermédiaire

Intermédiaire de type aziridinium

La β -sélectivité de la réaction pourrait s'expliquer par un autre type de participation que la formation d'un oxazolinium **C**. Une hypothèse possible serait la formation d'un intermédiaire de type aziridinium **B** (Schéma 55).

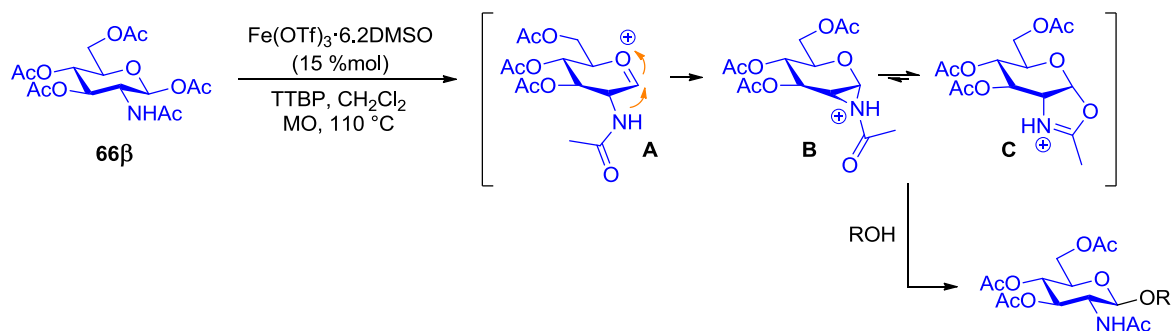


Schéma 55

L'aziridinium **B**, s'il se forme, est très instable dans le milieu réactionnel. Il a été montré que ce type d'espèce se réarrangeait très rapidement en oxazolinium.¹²⁴ La glycosylation pourrait s'effectuer de manière β -stéréosélective sur chacun de ces deux intermédiaires.

Ce type d'intermédiaire a été précédemment présumé dans le cas de la β -glycosylation décrite en 1999 par Jiao *et al.*, basée sur l'activation du donneur *N,N*-dibenzylgalactosamine **113** (Schéma 56).²³

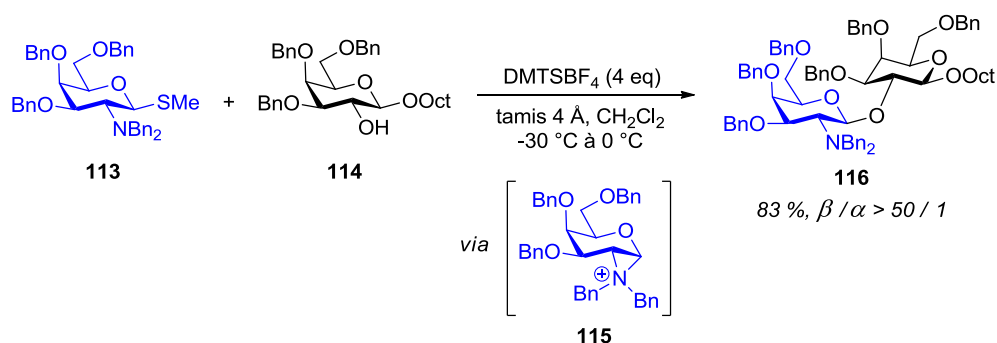


Schéma 56

La formation de l'aziridinium **115** expliquerait la rétention de configuration en C1 observée pour le produit **116**, mais aucune preuve de son existence n'a été apportée.

Piégeage de l'intermédiaire

Pour mettre en évidence le mécanisme de la glycosylation développée au sein de l'équipe, l'intermédiaire pourrait être piégé de manière intramoléculaire (en l'absence d'accepteur) grâce à un groupement carbamate en position 3 du donneur, ce qui aboutirait à un résultat différent dans le cas de l'intermédiaire aziridinium **A'** ou oxazolinium **B'** (Schéma 57).

¹²⁴ T. Nishiguchi, H. Tochio, A. Nabeya and Y. Iwakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5835-5841.

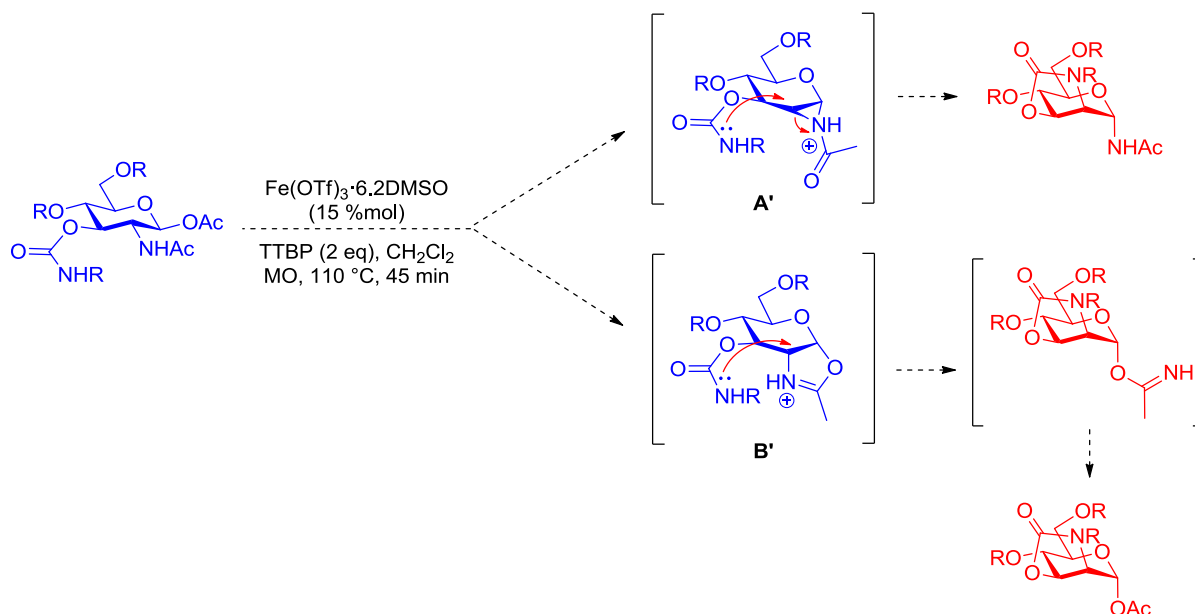


Schéma 57

Ce type de piégeage intramoléculaire d'un centre électrophile a été décrit précédemment dans la littérature, notamment par l'équipe de Crich qui a piégé des intermédiaires de glycosylation via la formation de carbonates cycliques.¹²⁵

Le substrat **119** utilisé pour la tentative de piégeage a été synthétisé en 4 étapes à partir de la β -N-acétyl-D-glucosamine peracétylée **63 β** (Schéma 58).

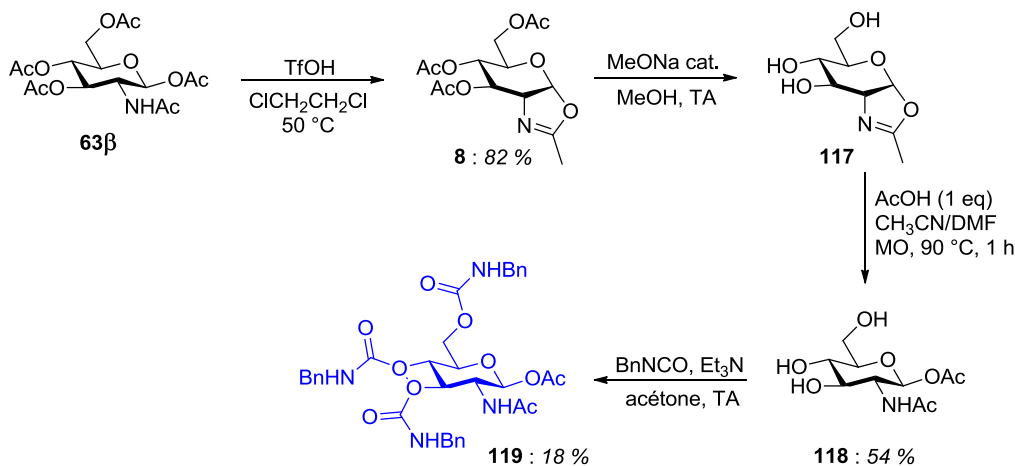


Schéma 58

La première étape est la formation de l'oxazoline **8** en présence d'acide triflique,¹²⁶ avec un rendement de 82 %. Cette oxazoline a ensuite été déacétylée en présence de méthanolate de

¹²⁵ D. Crich, T. Hu and F. Cai, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8942-8953.

¹²⁶ S. Nakabayashi, C. D. Warren and R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **1986**, 150, c7-c10.

sodium et une étape de glycosylation¹²⁷ de l'acide acétique a permis d'obtenir le produit β **118**, avec un rendement de 54 % sur deux étapes. L'insertion des groupements carbamates se fait en présence d'isocyanate de benzyle,¹²⁸ avec un faible rendement de 18 %, qui s'expliquerait par une mauvaise stabilité et une mauvaise solubilité du produit et donc une perte au moment de la purification.

Ce composé **119** a ensuite été mis à réagir dans les conditions de glycosylation en l'absence d'accepteur (Schéma 59).

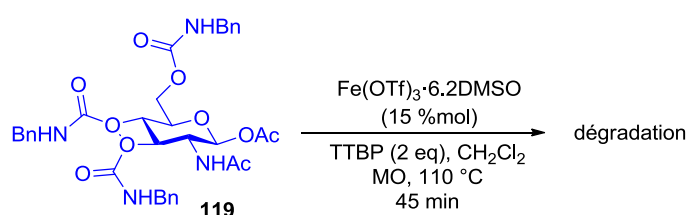


Schéma 59

Dans ces conditions, un mélange complexe de produits de dégradation a été obtenu. Un intermédiaire de glycosylation n'a pas pu être identifié ou piégé par cette approche et la présence d'un intermédiaire de type aziridinium n'a pas pu être mise en évidence.

II.C.4. Mécanisme proposé

Suite à ces différentes observations, un mécanisme faisant intervenir plusieurs intermédiaires est proposé (Schéma 60).

¹²⁷ R. Haddoub, N. Laurent, M. M. Meloni and S. L. Flitsch, *Synlett* **2009**, 3328-3332.

¹²⁸ G. Fodor and L. Ötvös, *Chem. Ber.* **1956**, 89, 701-708.

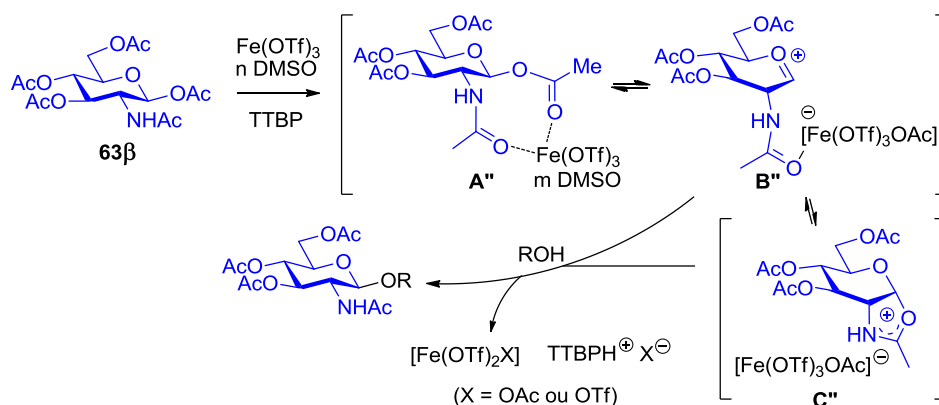


Schéma 60

Pour que la glycosylation s'effectue, le catalyseur doit non seulement activer l'acétate anomérique, mais aussi se complexer au groupement protecteur acétamide (intermédiaire A''). Cette précomplexation n'est pas possible dans le cas d'un groupement amido « désactivé » (NHTCA, NHTFA) ou avec un fort encombrement stérique (NHPiv), d'où les résultats précédemment observés (Schéma 40). Ceci expliquerait également l'impossibilité de la réaction avec le glucose paracétylé **86**. En effet, l'acétate en position 2 est moins nucléophile que l'acétamide du donneur **63β**. Selon les substrats, l'attaque de l'accepteur pourrait se faire directement sur l'intermédiaire A'', ou sur l'intermédiaire de type paire ionique B'', ou sur l'oxazolium en équilibre C''. Dans tous les cas, l'excellente stéréosélectivité β de la réaction s'expliquerait par un encombrement de la face menant au produit α .

III. Conclusions et perspectives

En conclusion, la glycosylation basée sur l'activation du donneur β -N-acétyl-D-glucosamine peracétylée **63β** en présence de triflate de fer(III) a été développée.¹²⁹ Après une étude plus poussée du promoteur, la réaction a été utilisée pour synthétiser des glycosides β -1,6, β -1,3, et β -1,2 de la glucosamine et de la galactosamine, de manière efficace et totalement sélective. Les conditions sont compatibles avec différents groupements protecteurs grâce à l'utilisation de la TTBP, une base faible non nucléophile, qui tamponne le milieu réactionnel. Cependant, les rendements obtenus pour la formation de liaisons β -1,4 sont limités.

¹²⁹ A. Xolin, A. Stévenin, M. Pucheault, S. Norsikian, F.-D. Boyer and J.-M. Beau, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 992-1000.

Après une nouvelle optimisation des conditions, la réaction a ensuite été étendue à la chimie en flux continu. Ces nouvelles conditions ont été appliquées à la synthèse de différents substrats d'intérêt avec de bons résultats. Cependant, le rendement de la glycosylation 1,4 n'a pu être amélioré. Le dichlorométhane utilisé dans les conditions micro-ondes a dû être remplacé par un mélange acétonitrile/chloroforme, afin de pouvoir synthétiser le disaccharide β -1,6 **10** à l'échelle multi-grammes. A l'avenir, le trifluorotoluène, solvant non-toxique utilisé comme substitut du dichlorométhane dans l'industrie,¹³⁰ pourrait être utilisé pour la montée en échelle, à condition d'obtenir la solubilité nécessaire tout au long de la réaction.

Finalement, la poursuite de l'étude mécanistique nous a amené à suggérer un mécanisme ne faisant pas intervenir exclusivement l'intermédiaire oxazolinium généralement proposé dans la littérature.

Cette glycosylation est très efficace pour la synthèse de disaccharides de glucosamines. Elle pourrait donc être appliquée à la synthèse de substrats plus élaborés. Dans tous les N-glycane complexes, des unités glucosamines sont branchées sur un cœur mannoside selon une liaison glycosidique β (Figure 13).

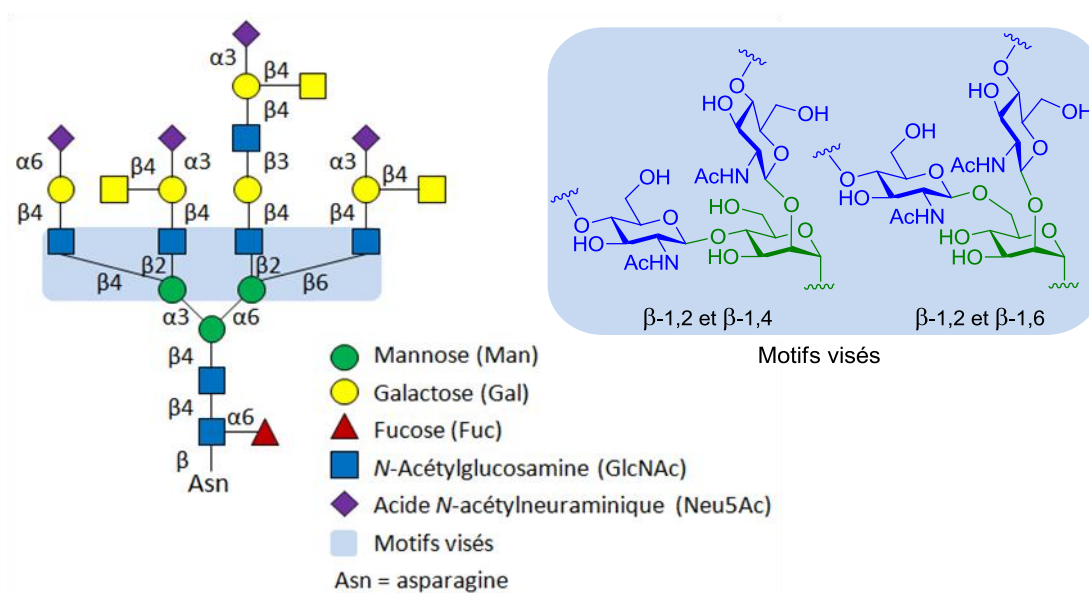


Figure 13. Exemple de N-glycane complexe et de motifs vus

Les conditions micro-ondes pourraient donc être appliquées à la synthèse de ce type de substrat via des réactions de polyglycosylation. C'est l'objet du deuxième chapitre.

¹³⁰ A. Ogawa and D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 450-451.

Chapitre 2 :

Synthèse de Mimes de *N*-Glycanes Complexes via une Réaction de Polyglycosylation au Triflate de Fer(III)

La partie saccharidique des glycoconjugués naturels, appelée « glycane », intervient dans de nombreux phénomènes biologiques. Par conséquent, un intérêt croissant leur est porté pour des applications biologiques et thérapeutiques. Cependant, leur énorme diversité naturelle et les propriétés chimiques inhérentes aux oligosaccharides rendent leur synthèse plus compliquée que la majorité des autres biomolécules. Il n'existe pas de méthode générale permettant d'accéder facilement à des glycanes variés. Ainsi, le développement de nouvelles méthodes pour accéder à ces structures ou à des modules simplifiés reste attractif, à condition que les transformations retenues soient particulièrement simples.

Parmi ces glycanes, les *N*-glycanes complexes sont une classe de molécules intéressante. Leur structure est caractérisée par la présence de plusieurs unités *N*-acétylglucosamine. Dans la suite de ces travaux, l'activation de la *N*-acétyl-D-glucosamine peracétylée **63β** en présence de triflate de fer(III), utilisée précédemment dans la synthèse de disaccharides (Schéma 47, page 54), a été étendue à la synthèse de modules retrouvés au sein de ces *N*-glycanes.

Après quelques généralités sur les *N*-glycanes complexes et une étude des synthèses décrites dans la littérature, ce chapitre expose les résultats obtenus sur la synthèse de motifs de *N*-glycanes via une étape de polyglycosylation au triflate de fer(III).

I. Les *N*-glycanes complexes dans la littérature

I.A. Généralités sur les *N*-glycanes¹³¹

I.A.1. Définition et structure

Le terme générique « glycane » correspond à un mono-, oligo- ou polysaccharide parfois libre ou le plus souvent lié de manière covalente à une macromolécule. Dans ce dernier cas, on parle alors de « glycoconjugué » (glycolipide ou glycoprotéine). La glycosylation est la modification la plus courante que subissent les protéines (chez l'homme, plus de 50 % des protéines sont concernées¹³²). Suivant la nature de la liaison glycosidique entre la partie glycane et la protéine, on parle de « *O*-glycane » ou de « *N*-glycane ». Dans le cas des

¹³¹ A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko, H. H. Freeze, P. Stanley, C. R. Bertozzi, G. W. Hart and M. E. Etzler, *Essentials of Glycobiology*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, **2009**.

¹³² R. Apweiler, H. Hermjakob and N. Sharon, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **1999**, 1473, 4-8.

N-glycanes, la partie saccharidique est généralement liée à la protéine via une liaison entre l'atome d'azote d'une asparagine (Asn) et un motif *N*-acétylglucosamine (Figure 14).

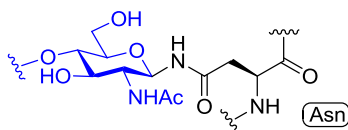


Figure 14. Liaison GlcNAc-Asn au sein d'un *N*-glycane

Les glycanes naturels présentent une très grande diversité. En effet, ils peuvent être constitués de plusieurs types de monosaccharides (pentoses, hexoses, hexosamines, déoxyhexoses, acides uroniques, acides sialiques...), différemment substitués, reliés entre eux via des liaisons glycosidiques en différentes positions, avec une stéréochimie α ou β . De plus, leur structure peut être linéaire ou branchée. Ce sont donc des biomolécules plus compliquées à étudier que les polypeptides ou les polynucléotides. Par exemple, trois nucléotides ou acides aminés différents peuvent générer 27 trimères uniques, alors que trois monosaccharides différents peuvent théoriquement former jusqu'à 38 016 trisaccharides uniques.¹³³

Bien que la structure de la majorité des glycanes naturels reste encore à découvrir, certains motifs reviennent régulièrement. Par exemple, tous les *N*-glycanes ont un cœur pentasaccharidique commun **A**, constitué de deux motifs *N*-acétylglucosamine liés à trois unités mannosides ($\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$), à partir duquel on distingue trois classes principales de molécules (Figure 15) :

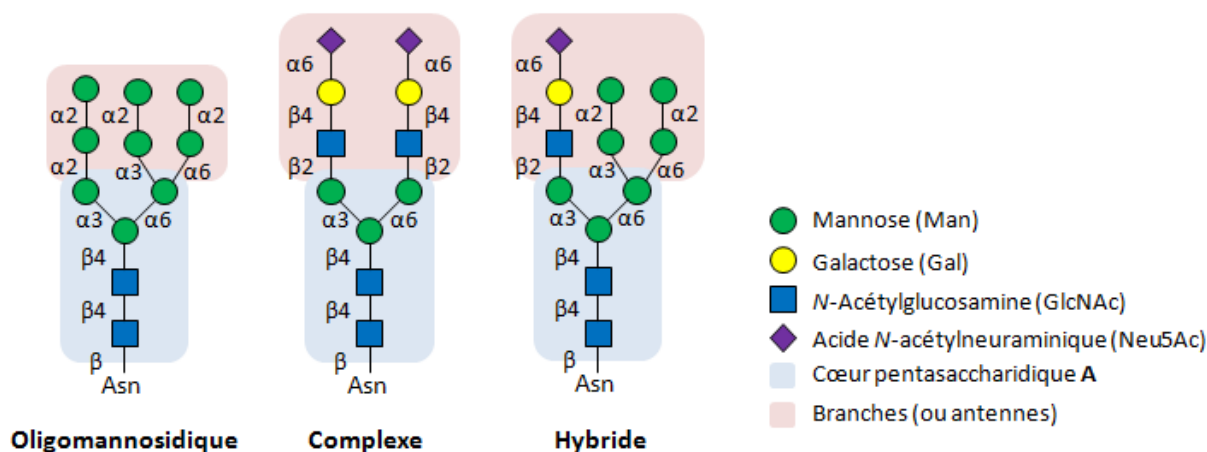
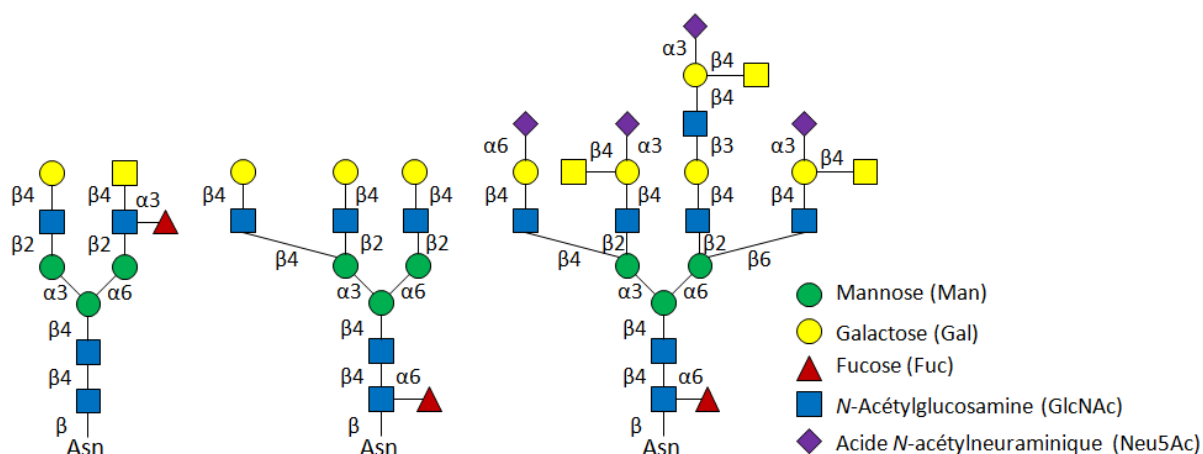


Figure 15. Les trois classes de *N*-glycanes

¹³³ R. A. Laine, *Glycobiology* **1994**, *4*, 759-767.

- Les *N*-glycanes oligomannosidiques, au sein desquels seuls des résidus mannoses sont attachés au cœur pentasaccharidique **A**.
- Les *N*-glycanes complexes, au sein desquels des « branches » (ou « antennes ») de compositions variées sont attachées au cœur pentasaccharidique **A**.
- Les *N*-glycanes hybrides, au sein desquels des résidus mannose et une ou deux branches sont attachées au cœur pentasaccharidique **A**.

Ce sont les *N*-glycanes complexes, dont quelques exemples naturels sont représentés en Figure 16, qui présentent la plus grande diversité de structures.



Ces structures varient selon des modifications du cœur pentasaccharidique **A**, notamment par l'ajout d'unités fucosides, ainsi que selon le nombre et la composition des branches. En effet, chaque branche est reliée aux mannoses terminaux du cœur pentasaccharidique **A** via différentes liaisons glycosidiques avec une ou plusieurs unités *N*-acétylglucosamines. Ensuite, ces branches peuvent être allongées par des unités galactose (Gal), poly-*N*-acétyllactosamine (Galβ1→4GlcNAcβ1→3)_n, acide sialique (ou acide *N*-acétylneuraminique, Neu5Ac), *N*-acétylgalactosamine (GalNAc), ou fucose (Fuc).

Cette diversité s'explique par la biosynthèse des *N*-glycanes. En effet, les événements de glycosylation des protéines, qui sont post-traductionnels, font intervenir plusieurs étapes sous l'action de nombreuses enzymes. Cette complexité fait qu'une protéine encodée par un seul gène peut être substituée par des glycanes variés au niveau d'un même site de glycosylation : c'est le phénomène de « microhétérogénéité ». Une protéine peut donc exister sous plusieurs

« glycoformes ». Par exemple, 58 N-glycanes complexes possibles ont été identifiés au niveau d'un seul site de glycosylation de la glycoprotéine Zona Pellucida 3, retrouvée chez la souris.

Les différents types de glycanes sont présents partout dans la nature. Ils se retrouvent à la surface des cellules, sur les protéines sécrétées, mais également dans le noyau ou le cytoplasme et interviennent dans des phénomènes biologiques variés.

I.A.2. Activités biologiques

Beaucoup de glycanes naturels n'ont pas encore été associés à une activité biologique. Cependant, les fonctions biologiques actuellement connues sont variées, allant d'activités non essentielles à des activités cruciales pour le développement, la fonction et la survie de l'organisme producteur. Les glycanes ont tout d'abord un rôle structural et modulateur des propriétés physico-chimiques et biochimiques des glycoconjugués. Par exemple, liés de manière covalente à des protéines, ils ont un effet sur leur conformation, leur solubilité, leur résistance aux protéases, leur antigénicité... Cependant, ils jouent principalement un rôle d'étiquette, notamment dans le cas des glycoprotéines situées à la surface des cellules. En effet, ces glycanes sont reconnus de manière non-covalente par des protéines (appelées « Glycan-Binding Proteins », ou GBP) provenant du même organisme ou d'un organisme extérieur (comme des microorganismes ou des toxines) (Figure 17).

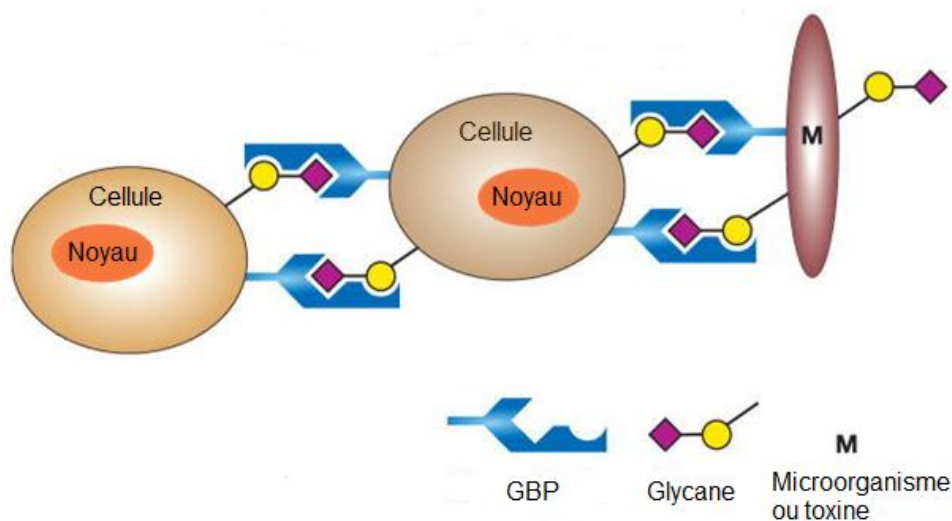


Figure 17. Reconnaissance glycane-GBP

Les glycanes ont donc un rôle de ligands intervenant dans de nombreux processus biologiques liés à la reconnaissance et à la communication cellulaire, tels que la croissance et la mort cellulaire, les interactions hôte-pathogène, les processus immunitaires, la reproduction... Des anomalies dans la synthèse des *N*-glycanes aboutissent à des maladies variées et la présence et la progression d'un cancer sont caractérisées par des événements de glycosylation altérés.

Les *N*-glycanes jouent un rôle très important dans la nature, mais leurs mécanismes d'action ne sont pas toujours connus. En effet, il est difficile d'attribuer des fonctions biologiques à des séquences spécifiques à cause du phénomène de microhétérogénéité. Il y a un réel manque de bibliothèques d'oligosaccharides bien définis, pouvant servir de standards afin de déterminer la structure exacte de glycanes présents au sein de mélanges complexes et afin d'étudier plus précisément les interactions non-covalentes protéines-glycanes dans la nature. L'isolement à partir de sources naturelles est souvent difficile et ne permet d'isoler les glycanes des différentes glycoformes d'une protéine qu'en très faibles quantités.¹³⁴ Par ailleurs, une approche génétique n'est pas possible car les événements de glycosylation sont post-traductionnels. Le seul moyen d'accéder à des glycanes homogènes est la synthèse chimique ou chimio-enzymatique. Plusieurs exemples de synthèse de motifs de *N*-glycanes ou de synthèses totales de *N*-glycanes complexes ont été précédemment décrits dans la littérature. Ces exemples sont développés dans la partie suivante.

I.B. Synthèse de *N*-glycanes complexes

I.B.1. Généralités

La synthèse totale de *N*-glycanes complexes est longue et techniquement difficile. La synthèse chimique est caractérisée par la manipulation de nombreux groupements protecteurs, ainsi que par des étapes de glycosylation et des purifications souvent compliquées. L'utilisation d'enzymes peut simplifier les voies de synthèse. En effet, les enzymes permettent des glycosylations totalement régio- et stéréosélectives, sans utilisation de groupement protecteur. Cependant, elles doivent être utilisées dans des conditions réactionnelles particulières et ne

¹³⁴ S. Thobhani, C.-T. Yuen, M. J. A. Bailey and C. Jones, *Glycobiology* **2009**, *19*, 201-211.

sont pas toujours accessibles. De nombreuses synthèses combinent donc des procédés chimiques et enzymatiques.

Les synthèses décrites sont convergentes et suivent deux stratégies différentes :

- D'une part, la synthèse peut reposer sur la formation d'un trisaccharide ManGlcNAc₂ **B**, puis sur des glycosylations successives de ce trisaccharide **B** avec des motifs constitués d'unités glucosamines branchées sur un centre mannosidique (comme les motifs **C** et **C'**) ou d'unité lactosamines (GalGlcNAc) branchées sur un centre mannosidique (comme les motifs **D** et **D'**). Après déprotection de l'oligosaccharide obtenu chimiquement (**E** ou **F**), les branches peuvent être étendues et le cœur peut être fonctionnalisé à l'aide de différentes glycosyltransférases, conduisant aux N-glycanes **G** et **H** (Schéma 61).

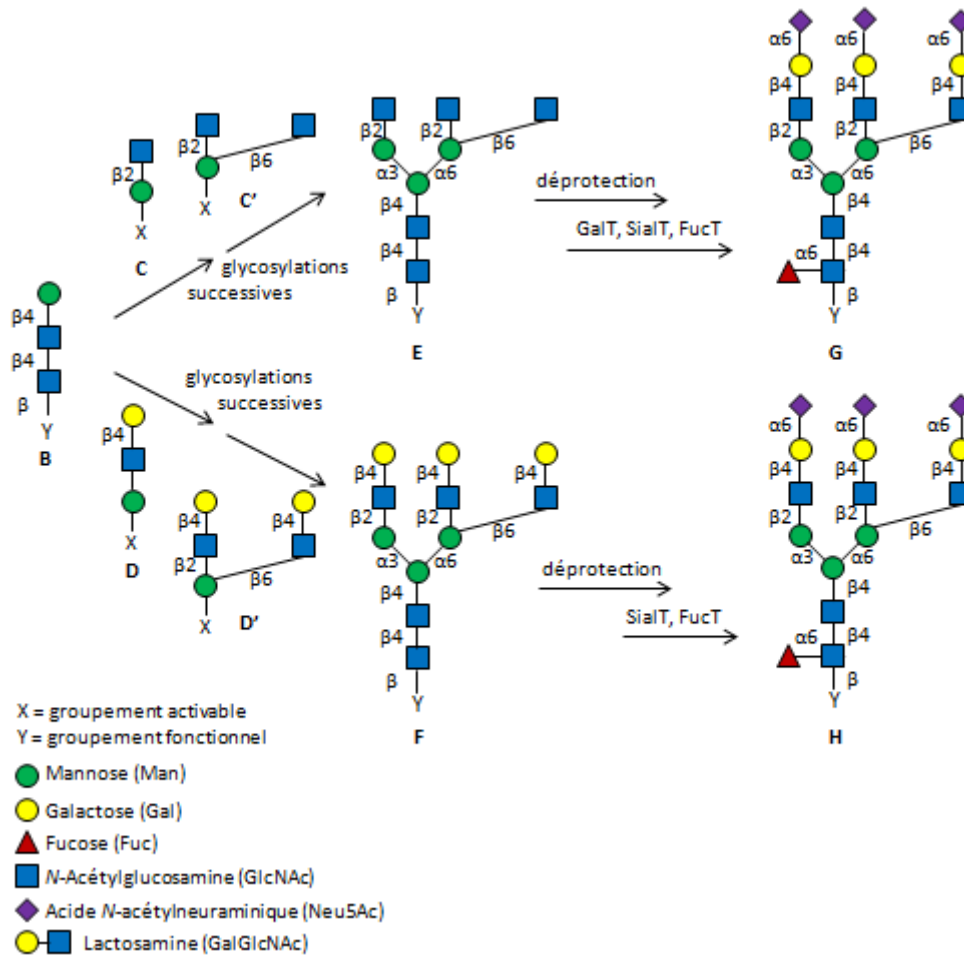


Schéma 61

- D'autre part, un cœur pentasaccharidique $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ **A** peut être formé dans un premier temps, puis être polyglycosylé ou glycosylé successivement avec des branches plus ou moins longues, comme les motifs glucosamine **I** ou lactosamine (GalGlcNAc) **J**. Après déprotection de l'oligosaccharide obtenu (**E** ou **F**), le cœur peut être fonctionnalisé et les branches peuvent être étendues à l'aide de différentes glycosyltransférases, conduisant aux *N*-glycanes **G** et **H** (Schéma 62).

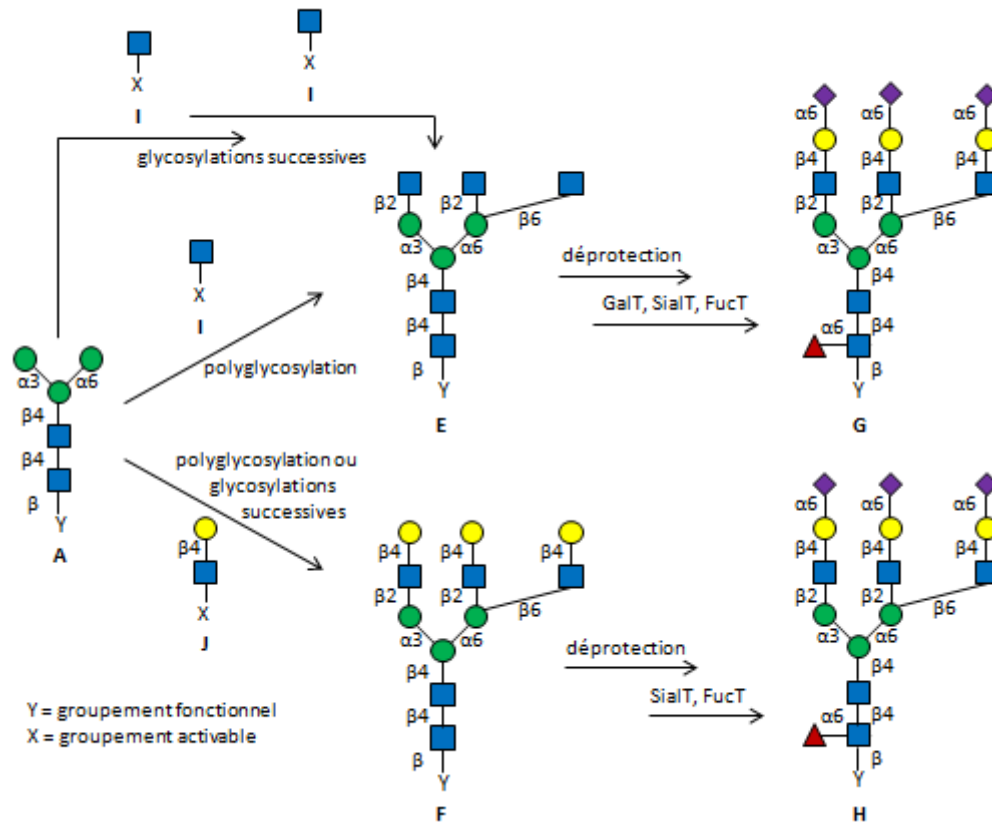


Schéma 62

Dans notre étude, nous nous intéressons aux *N*-glycanes complexes présentant au moins trois antennes et en particulier aux motifs présentant plusieurs unités glucosamines, ou lactosamines, branchées sur un seul centre mannosidique, tels que les motifs **C'** et **D'** (Schéma 61). Dans la nature, ces branchements multiples entre les unités glucosamines et le cœur mannosidique se font selon des liaisons glycosidiques β -1,2 et β -1,4, β -1,2 et β -1,6 (motifs dibranchés, comme dans l'exemple de la Figure 18), ou β -1,2, β -1,4 et β -1,6 (motif tribranché).

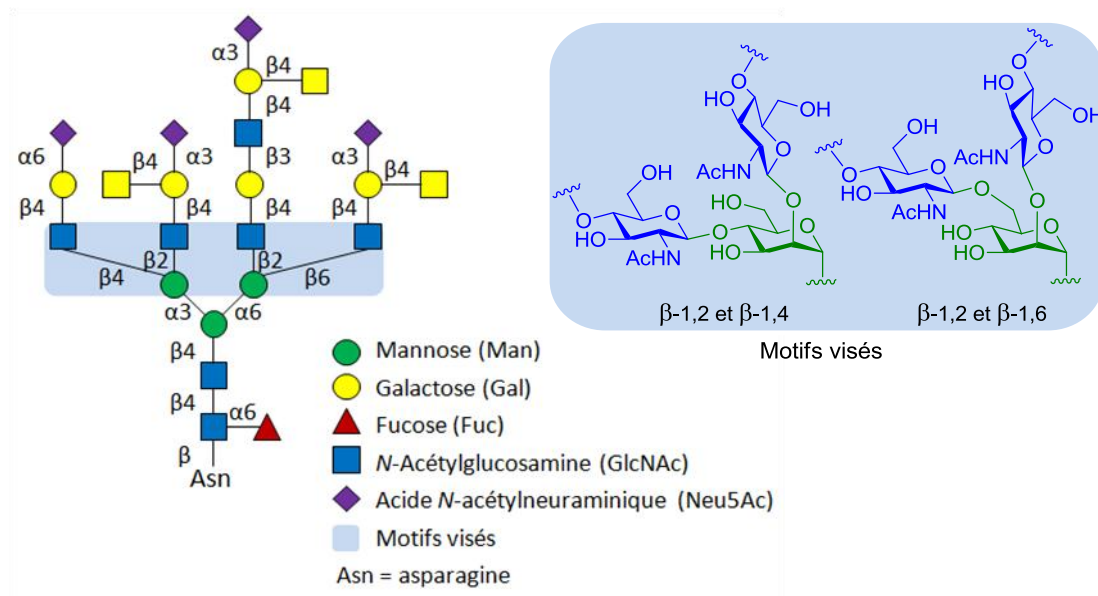


Figure 18. Motifs naturels visés : unités GlcNAc branchées sur un centre Man

I.B.2. Synthèse de motifs de *N*-glycanes complexes multiantennés : unités glucosamines ou lactosamines branchées sur un cœur mannosidique

Plusieurs articles décrivent la synthèse de motifs de *N*-glycanes complexes constitués d'unités glucosamines, ou lactosamines, branchées sur un cœur mannosidique, tels que les motifs **C'** et **D'** (Schéma 61). Ces synthèses font intervenir des polyglycosylations ou des glycosylations successives entre un donneur glucosamine **I**, ou lactosamine **J** et un accepteur mannoside **K** (Schéma 63).

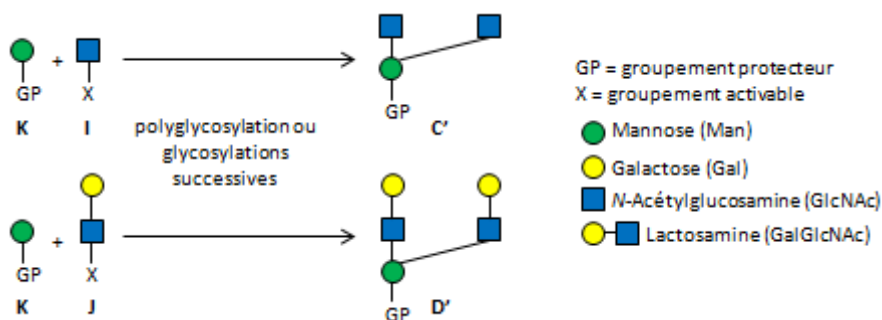


Schéma 63

Les donneurs utilisés dans la littérature sont de type *N*-phthaloylglucosamine, *N*-allyloxycarbonylglucosamine, ou 2-*N*-acétyl-2*N*,3*O*-oxazolidinone-glucosamine.

Donneurs N-phtaloylglucosamines

En 1980, l'équipe de Lönngren a décrit la première synthèse de motifs constitués de plusieurs unités glucosamines branchées sur un centre mannosidique.¹³⁵ Cette synthèse fait intervenir un donneur N-phtaloylglucosamine **120**, ou son dérivé lactosamine **125**, possédant un brome en position anomérique, activé en présence de triflate d'argent et de 2,4,6-triméthylpyridine (Schéma 64).^{136,137,138}

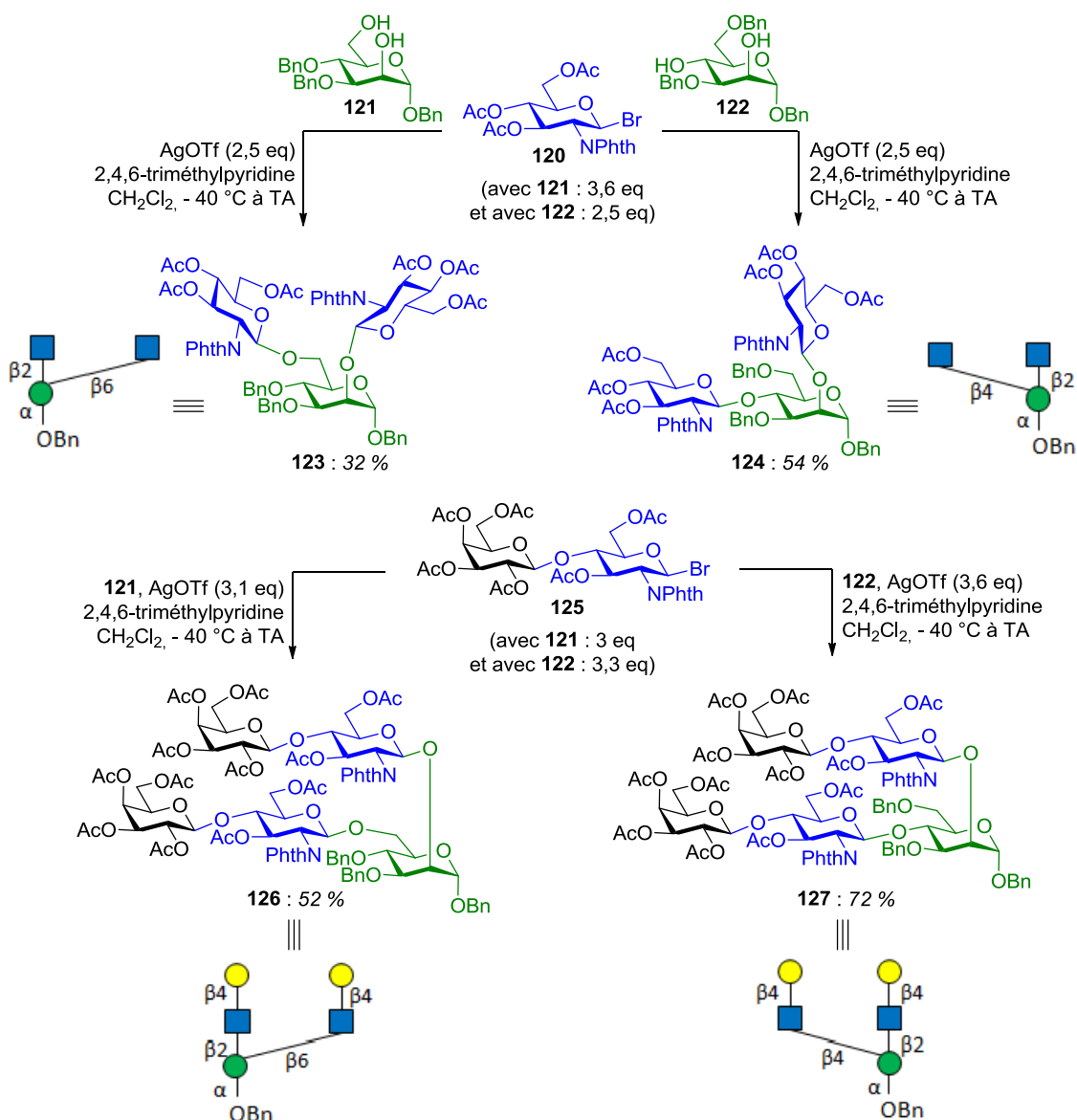


Schéma 64

¹³⁵ J. Arnarp and J. Lönngren, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1000-1002.

¹³⁶ J. Arnarp, M. Haraldsson and J. Lönngren, *Carbohydr. Res.* **1981**, 97, 307-313.

¹³⁷ J. Arnarp and J. Lönngren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2070-2074.

¹³⁸ J. Arnarp, H. Baumann, H. Lönn, J. Lönngren, H. Nyman and H. Ottosson, *Acta Chem. Scand.* **1983**, 37b, 329-334.

L'accepteur **121** libre en positions 2 et 6 a été polyglycosylé avec la glucosamine **120**, aboutissant au produit **123** avec un rendement de 32 %, ainsi qu'avec l'accepteur **122** libre en positions 2 et 4, aboutissant au produit **124** avec un rendement de 54 %. La polyglycosylation de ces accepteurs a aussi été étendue au donneur lactosamine **125**, permettant d'isoler les pentasaccharides **126** et **127** avec des rendements de respectifs 52 % et de 72 %.

Ensuite, la même méthode d'activation a été utilisée pour la synthèse de motifs de *N*-glycanes nonasaccharidiques.^{139,140} C'est le cas par exemple du motif **129** (Schéma 65).

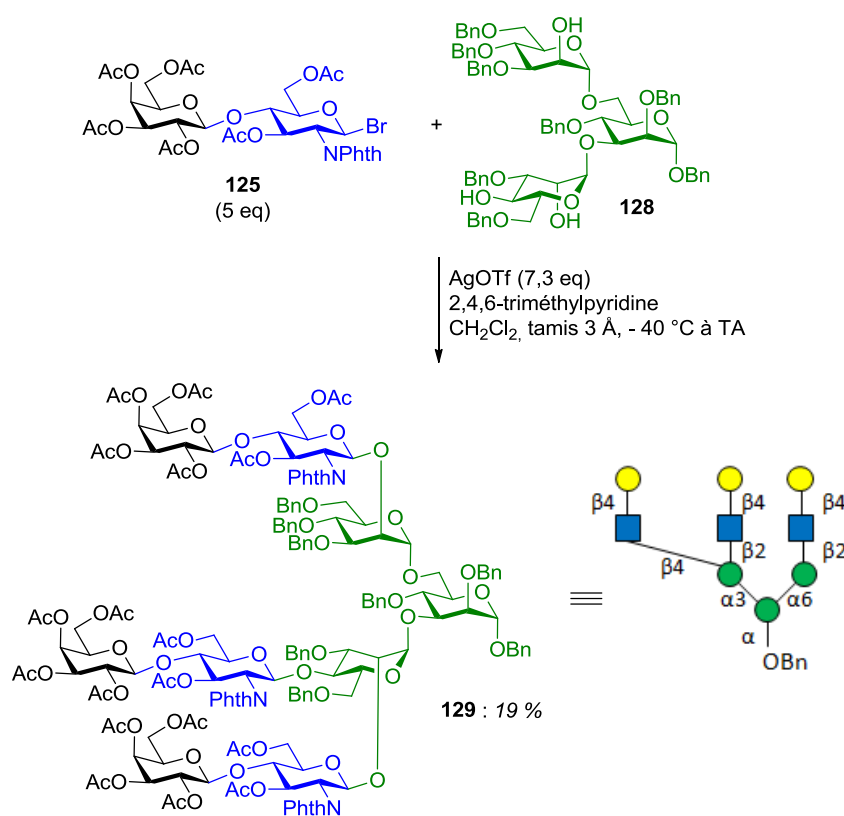


Schéma 65

Cet oligosaccharide **129** a été obtenu par une polyglycosylation entre le donneur **125** et l'accepteur trimannoside **128**, avec un rendement de 19 %.

Par la suite, le donneur *N*-phtaloyglucosamine **120**, portant un brome en position anomérique, a été utilisé par d'autres équipes pour la synthèse de motifs branchés sur un centre mannosidique dans des conditions de glycosylation semblables.^{141,142,143,144}

¹³⁹ J. Arnarp, M. Haraldsson and J. Lönngrén, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1841-1844.

¹⁴⁰ H. Lönn and J. Lönngrén, *Carbohydr. Res.* **1983**, *120*, 17-24.

¹⁴¹ R. N. Shah, D. A. Cumming, A. A. Grey, J. P. Carver and J. J. Krepinsky, *Carbohydr. Res.* **1986**, *153*, 155-161.

Ogawa est également un précurseur dans la synthèse de motifs de *N*-glycanes. En parallèle avec Lönngren, son équipe a développé des voies d'accès à des structures branchées de manière semblable, en utilisant un donneur *N*-phtaloylglucosamine chloré **130** (Schéma 66).³¹

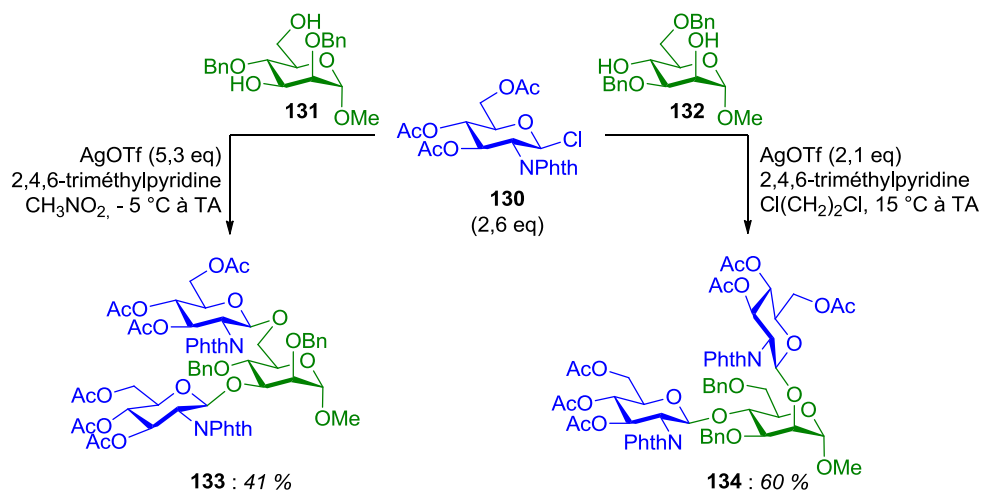


Schéma 66

L'accepteur **131**, libre en positions 3 et 6, a été glycosylé avec la *N*-phtaloylglucosamine **130**, en présence de triflate d'argent et dans le nitrométhane, aboutissant au trisaccharide **133** avec un rendement de 41 %. L'accepteur **132**, libre en positions 2 et 4, a été glycosylé avec le même donneur **130**, en présence du même promoteur mais dans le dichloroéthane et à une température différente, aboutissant au trisaccharide **134** avec un rendement de 60 %. Ces rendements sont donc semblables à ceux obtenus par l'équipe de Lönngren (Schéma 64).

Les conditions de glycosylation dans le dichloroéthane ont ensuite été appliquées à la formation du motif hexasaccharidique **136**, isolé avec un rendement de 35 % à partir de l'accepteur **135** (Schéma 67).^{145,146}

¹⁴² O. Hindsgaul, S. H. Tahir, O. P. Srivastava and M. Pierce, *Carbohydr. Res.* **1988**, *173*, 263-272.

¹⁴³ T. Mukai, M. Hagimori, K. Arimitsu, T. Katoh, M. Ukon, T. Kajimoto, H. Kimura, Y. Magata, E. Miyoshi, N. Taniguchi, M. Node and H. Saji, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4312-4321.

¹⁴⁴ H. Paulsen and B. Helpap, *Carbohydr. Res.* **1992**, *216*, 289-313.

¹⁴⁵ T. Ogawa and S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, C1-C5.

¹⁴⁶ T. Ogawa, S. Nakabayashi and T. Kitajima, *Carbohydr. Res.* **1983**, *114*, 225-236.

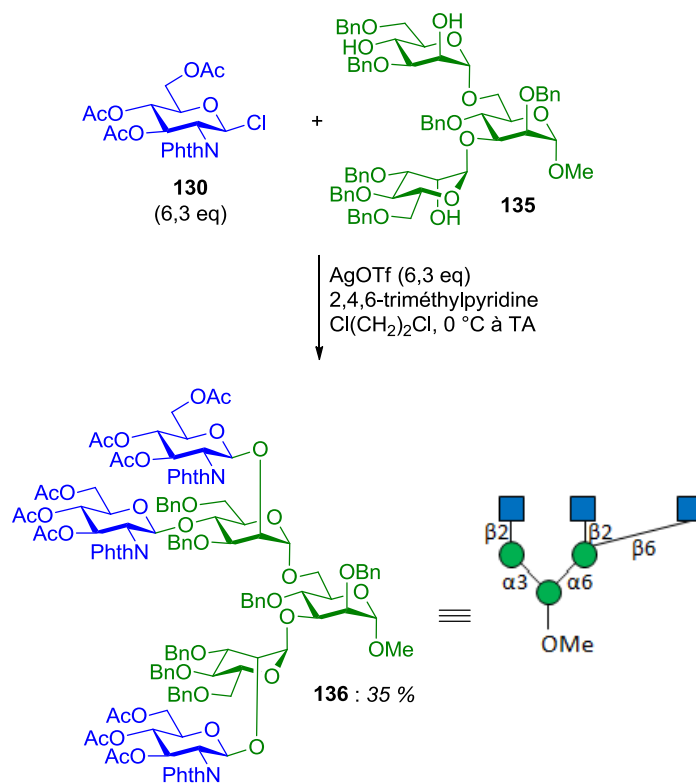


Schéma 67

En 1986, l'équipe d'Ogawa a également développé une polyglycosylation d'un centre mannosidique avec des donneurs lactosamines, conduisant au motif de N-glycane pentasaccharidique **140** (Schéma 68).^{147,148}

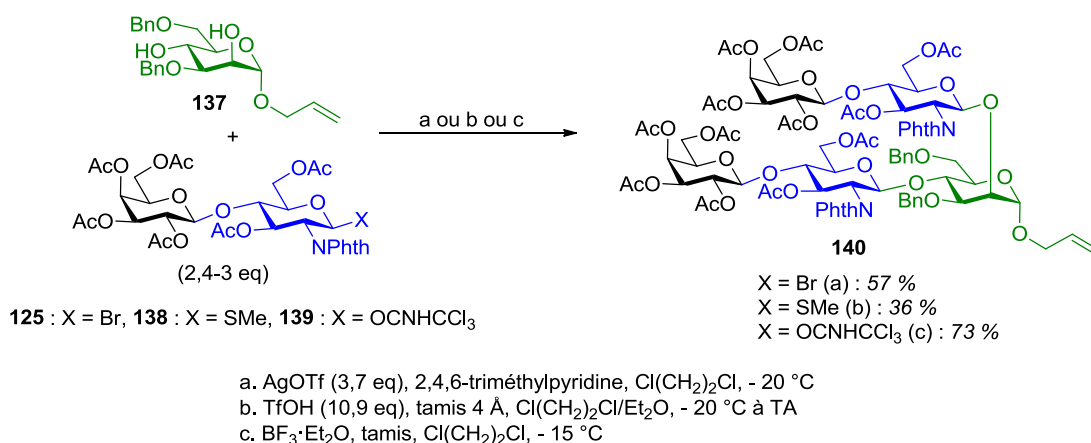


Schéma 68

Différents donneurs ont été testés pour la synthèse : le dérivé bromé **125**, le composé thiométhylé **138** et le composé trichloroacétimide **139**. Ces donneurs ont été utilisés pour la

¹⁴⁷ K. K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa and A. Kobata, *Carbohydr. Res.* **1986**, *157*, 101-123.

¹⁴⁸ K. K. Sadozai, Y. Ito, T. Nukada, T. Ogawa and A. Kobata, *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, 91-101.

polyglycosylation du mannoside **137**, libre en en positions 2 et 4, dans différentes conditions. Le meilleur résultat a été obtenu avec le trichloroacétimidate de lactosamine **139**, en présence d'éthérate de trifluorure de bore. Dans ces conditions, le produit **140** a alors été isolé avec un rendement de 73 %.

En 1995, Kajihara *et al.* ont également synthétisé une structure branchée via des glycosylations successives à partir d'un donneur N-phtaloylglucosamine **141**, possédant un groupement activable thioéthyle (Schéma 69).¹⁴⁹

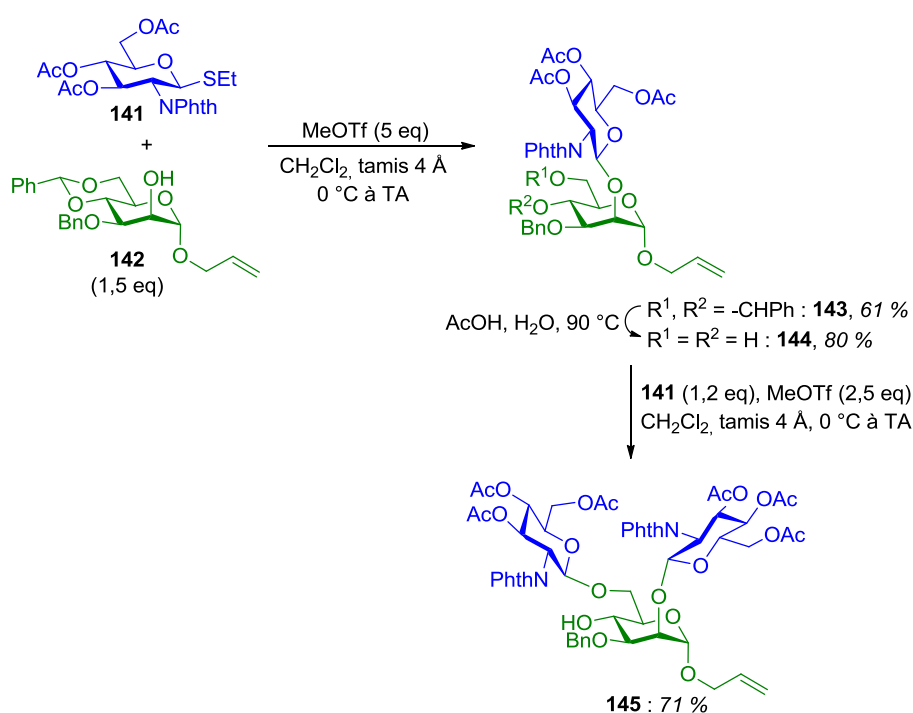


Schéma 69

L'accepteur mannoside **142** libre en position 2 a été glycosylé avec la glucosamine **141**, en présence de triflate de méthyle, aboutissant au produit **143** avec un rendement de 61 %. Après clivage du benzylidène, la position 6 du disaccharide **144** obtenu a été glycosylée sélectivement dans les mêmes conditions, aboutissant au motif branché **145** avec un rendement de 71 %. Le composé **145** a donc été obtenu en trois étapes à partir de l'accepteur **142**, avec un rendement global de 35 %.

¹⁴⁹ Y. Kajihara, T. Endo, H. Ogasawara, H. Kodama and H. Hashimoto, *Carbohydr. Res.* **1995**, 269, 273-294.

En 1996, Zhu *et al.* ont utilisé un donneur lactosamine **146**, portant un groupement activable trichloroacétate, pour la synthèse du motif hexasaccharidique **148** (Schéma 70).^{150,151}

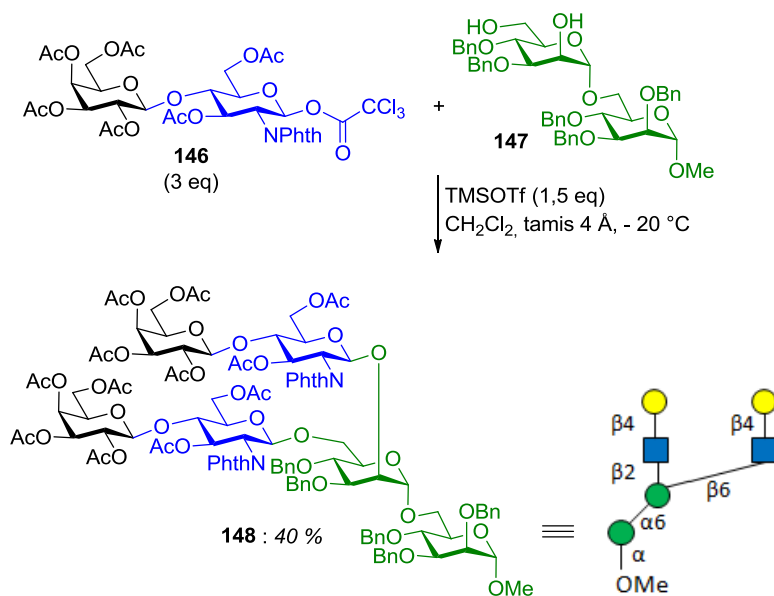


Schéma 70

La polyglycosylation de l'accepteur disaccharidique **147**, libre en positions 2 et 6, avec le donneur **146**, en présence de triflate de triméthylsilyle, conduit alors au composé **148** avec un rendement de 40 %.

En 1999, McAuliffe *et al.* ont synthétisé un motif branché basé sur des glycosylations successives faisant intervenir différents substrats : des donneurs de type glucosamine ou lactosamine, portant un groupement activable chlorure ou trichloroacétimidate, et un accepteur mannoside libre en positions 2 et 6. Cette méthode a permis d'isoler le pentasaccharide **152** (Schéma 71).¹⁵²

¹⁵⁰ X. X. Zhu, P. Y. Ding and M. S. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8549-8552.

¹⁵¹ X.-X. Zhu, D. Ping Yu and M.-S. Cai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2833-2838.

¹⁵² J. C. McAuliffe, M. Ujita, M. Fukuda and O. Hindsgaul, *Glycoconjugate J.* **1999**, 16, 767-772.

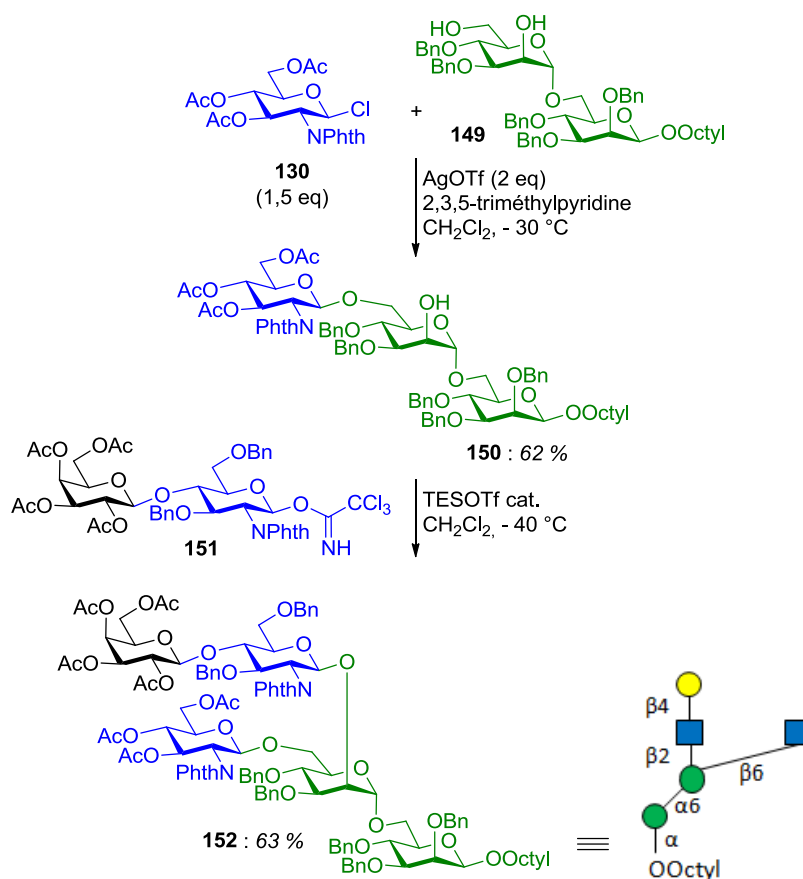


Schéma 71

Le donneur chloré **130**, moyennement réactif, permet de glycosyler régiosélectivement la position 6 de l'accepteur **149**, conduisant au produit **150** avec un rendement de 62 %. Ensuite, la glycosylation en position 2, moins réactive, est réalisée avec le donneur trichloroacétimidate **151**, plus réactif, aboutissant au produit **152** avec un rendement de 63 %. Le composé **152** a donc été obtenu en deux étapes à partir du composé **149**, avec un rendement global de 39 %.

Donneur N-allyloxycarbonylglucosamine

En 1990, Lafont *et al.* ont décrit une glycosylation du dérivé 1,6-anhydro-mannose **153** avec la N-allyloxycarbonylglucosamine peracétylée **154** et en présence de triflate de triméthylsilyle (Schéma 72).¹⁵³

¹⁵³ D. Lafont, P. Boullanger, J. Banoub and G. Descotes, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 828-835.

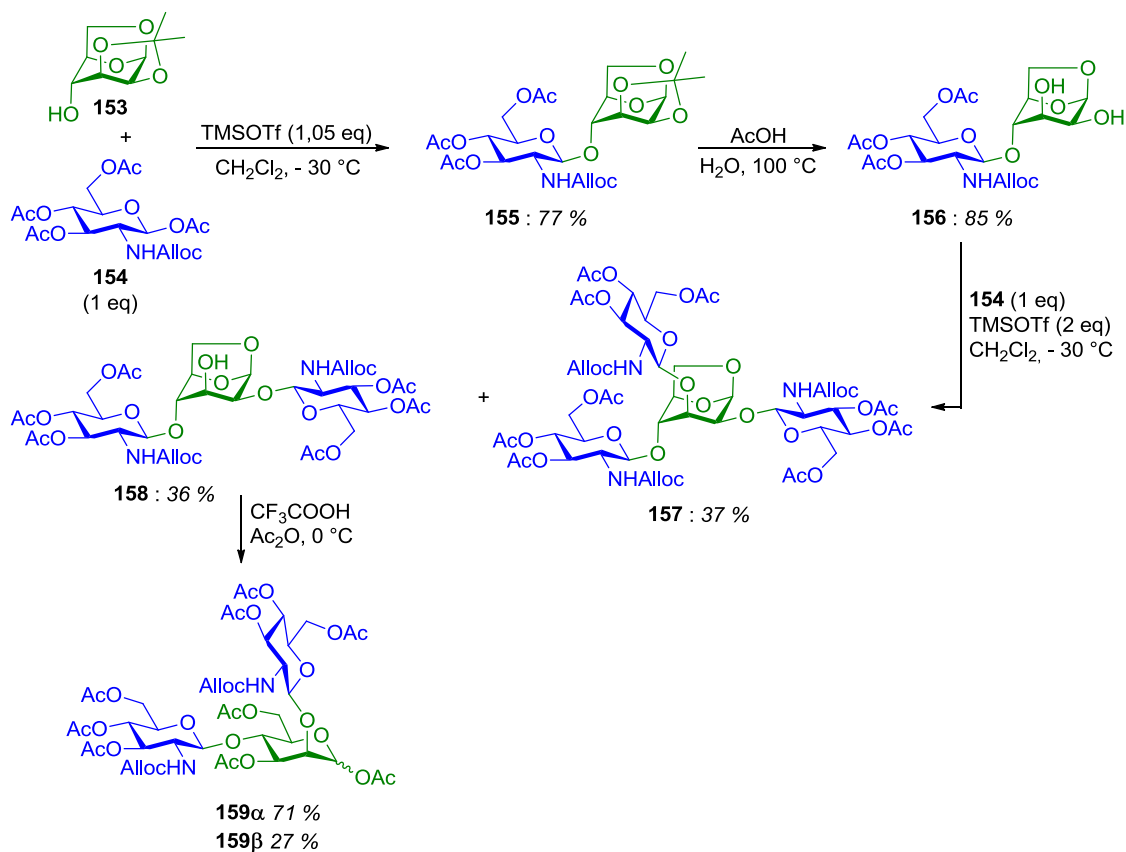


Schéma 72

Cette glycosylation a permis d'isoler le disaccharide **155**, qui après déprotection conduit au diol **156**, utilisé ensuite dans une nouvelle glycosylation avec le donneur **154**, dans les mêmes conditions que précédemment. Cette étape aboutit au trisaccharide d'intérêt **158** avec un rendement de 36 %, limité par la formation du tétrasaccharide **157** (obtenu avec un rendement de 37 %). L'ouverture de l'unité 1,6-anhydro du composé **158**, aboutit à un mélange d'anomères α et β du trisaccharide **159**, séparables par chromatographie. Le motif de N-glycane **159 $\alpha\beta$** , branché en positions 2 et 4, a donc été obtenu en 4 étapes à partir du composé **153**, avec un rendement global de 23 %.

Donneur 2-N-acétyl-2N,3O-oxazolidinone-glucosamine

Dans un article datant de 2008, Olsson *et al.* décrivent l'activation du donneur 2-N-acétyl-2N,3O-oxazolidinone-glucosamine **160**, en présence d'un mélange triflate de diméthyl(méthylthio)sulfonium/2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine pour aboutir au produit de

glycosylation β , ou en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/triflate d'argent pour conduire au produit α (Schéma 73).¹⁵⁴

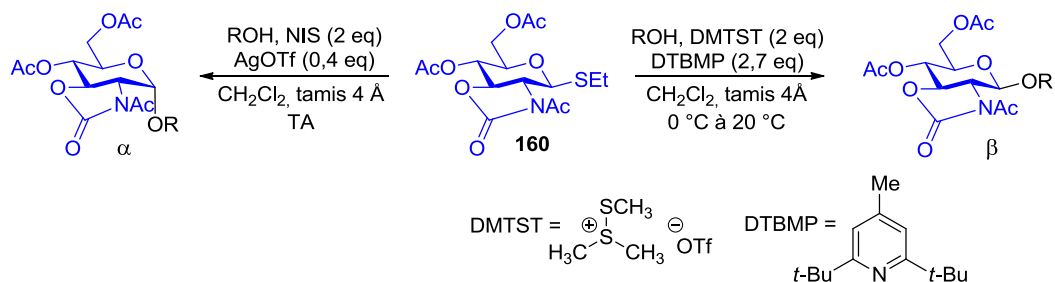


Schéma 73

La formation du produit de sélectivité α s'explique par une post-anomérisation dans les conditions acides du produit β initialement formé. Cette méthode a été utilisée pour synthétiser le motif branché **164**, analogue α -(1 \rightarrow 2)- du trisaccharide β -GlcNAc-(1 \rightarrow 2)-[β -GlcNAc-(1 \rightarrow 6)]- α -Man retrouvé dans les *N*-glycanes complexes naturels (Schéma 74).

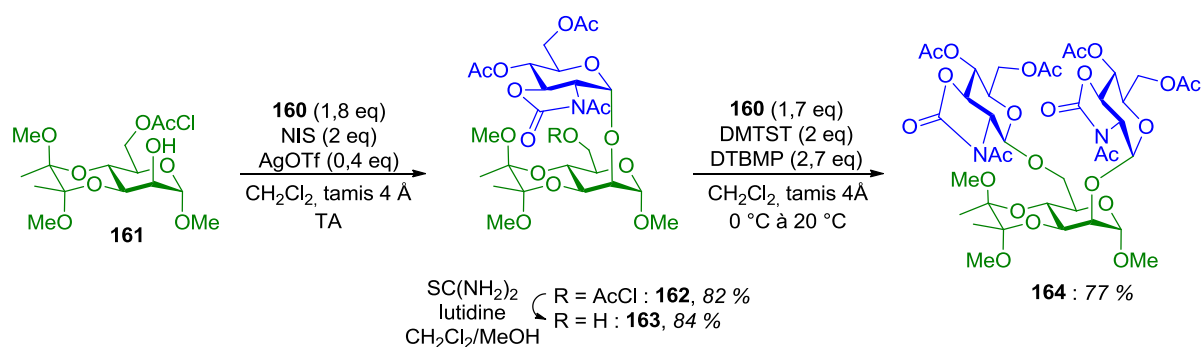


Schéma 74

La première glycosylation a été réalisée avec l'accepteur **161**, libre en position 2, en présence du mélange *N*-iodosuccinimide/triflate d'argent, conduisant au disaccharide **162** avec une stéréosélectivité α et un rendement de 82 %. Ensuite, après déprotection de la position 6 de l'unité mannoside du composé **162**, la seconde glycosylation a été réalisée en présence du mélange DMTST/DTBMP, conduisant au produit **164** avec une stéréosélectivité β et un rendement de 77 %.

En conclusion, la synthèse de structures présentant plusieurs unités glucosamines branchées sur un centre mannosidique est complexe. Dans la littérature, ce type de motifs est synthétisé

¹⁵⁴ J. D. M. Olsson, L. Eriksson, M. Lahmann and S. Oscarson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.

via des glycosylations successives ou via une étape de polyglycosylation, avec des rendements variables. A ce jour, il n'existe pas de méthode décrite faisant intervenir directement des donneurs de type *N*-acétylglucosamine. Les donneurs utilisés possèdent une fonction amine protégée par un groupement temporaire, ainsi que des groupements anomériques spécifiques. Ils nécessitent donc plusieurs étapes de synthèse.

Après cette étape de polyglycosylation ou ces étapes de glycosylations successives, la plupart des exemples cités précédemment décrivent des étapes de conversion du groupement protecteur temporaire de l'unité glucosamine en groupement acétamide et des étapes de déprotection des unités monosaccharidiques (désacétylation et débenzylation). Ces étapes se font selon des procédures classiques, dont plusieurs exemples seront développés par la suite.

Dans la suite de cette partie bibliographique, les exemples de la littérature de synthèses totales de *N*-glycanes complexes multiantennés à partir d'un trisaccharide ManGlcNAc₂ **B** (Schéma 61) sont présentés.

I.B.3. Synthèse totale de *N*-glycanes multiantennés à partir d'un trisaccharide ManGlcNAc₂ **B**

En 1997, Unverzagt décrit la synthèse totale de *N*-glycanes tri- et tétraantennés, à l'aide de briques oligosaccharidiques modulaires.¹⁵⁵ En 2009, son équipe utilise la même stratégie pour synthétiser différents *N*-glycanes ayant de deux à cinq antennes.¹⁵⁶ La synthèse repose sur la formation de plusieurs motifs branchés.

Dans un premier temps, le motif **169**, branché en positions 2 et 4, a été synthétisé (Schéma 75).

¹⁵⁵ C. Unverzagt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1989-1992.

¹⁵⁶ C. Unverzagt, G. Gundel, S. Eller, R. Schuberth, J. Seifert, H. Weiss, M. Niemietz, M. Pischl and C. Raps, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12292-12302.

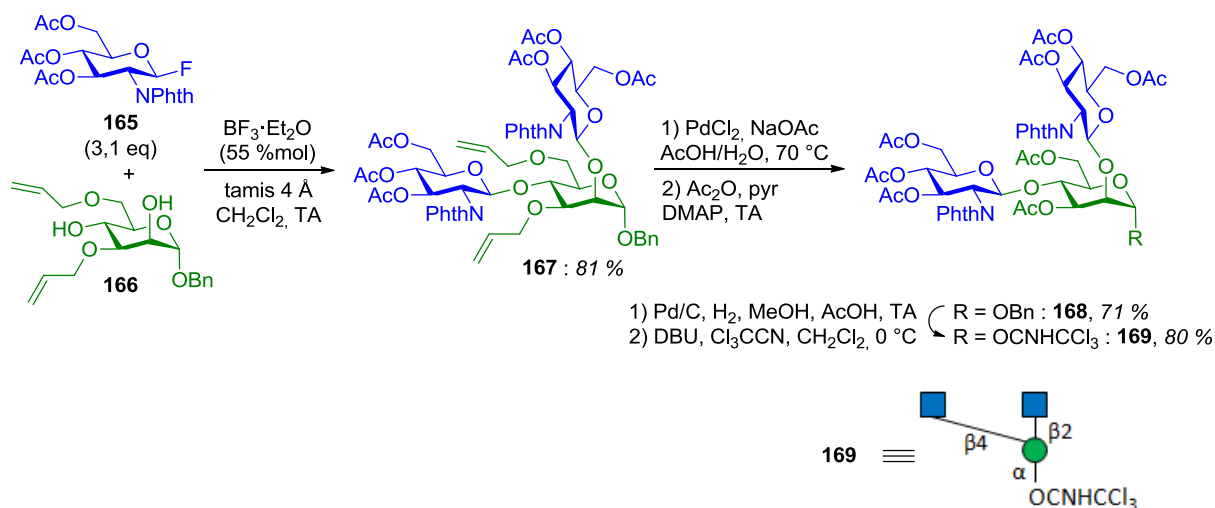


Schéma 75

Le mannoside **166**, libre en positions 2 et 4, a été glycosylé avec la *N*-phthaloylglucosamine fluorée **165**, en présence d'éthérate de trifluorure de bore, aboutissant au trisaccharide **167** avec un rendement de 81 % et une excellente stéréosélectivité β. Les groupements allyliques ont ensuite été convertis en acétates, puis le trisaccharide **168** a été transformé en trichloroacétimidate de glycosyle **169**. Au final, le motif branché **169** a donc été obtenu en 5 étapes à partir du composé **166**, avec un rendement global de 46 %.

La même stratégie a été appliquée à la synthèse du motif **173**, branché en positions 2, 4 et 6 (Schéma 76).

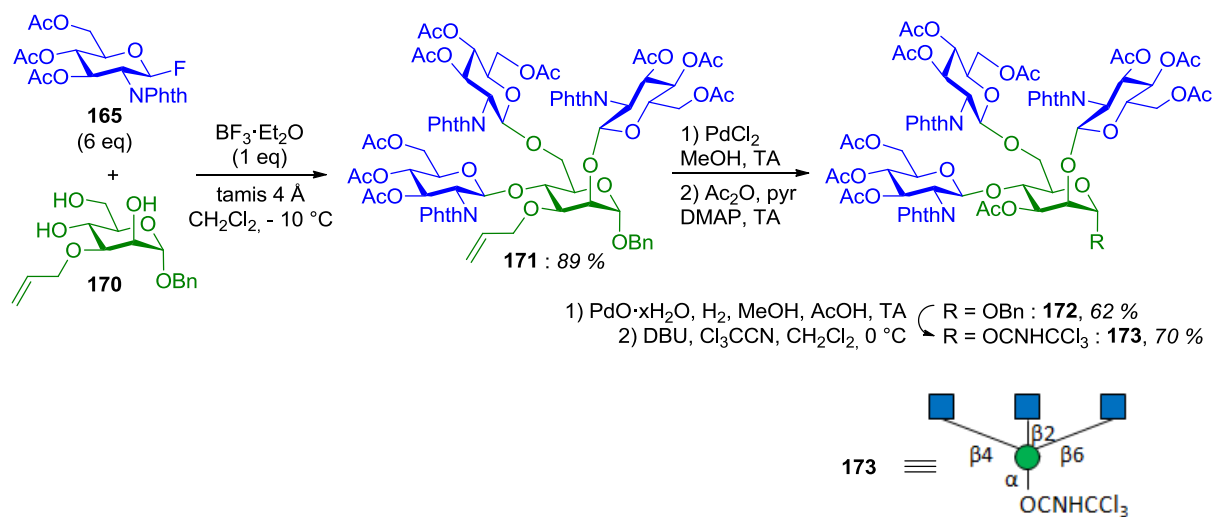


Schéma 76

L'accepteur **170**, sélectivement protégé en position 3, a été polyglycosylé avec la glucosamine fluorée **165**, aboutissant au tétrasaccharide **171** avec un rendement de 89 % et une excellente

stéréosélectivité β . Ce tétrasaccharide **171** a ensuite été transformé en quatre étapes en nouveau donneur **173**, acétylé et possédant un groupement activable trichloroacétimide. Au final, le motif branché **173** a donc été obtenu en 5 étapes à partir du composé **170**, avec un rendement global de 39 %.

Pour la synthèse du motif branché en positions 2 et 6 **177**, une N-phthaloylglucosamine **174**, possédant un groupement activable trichloroacétimide, a été utilisée (Schéma 77).

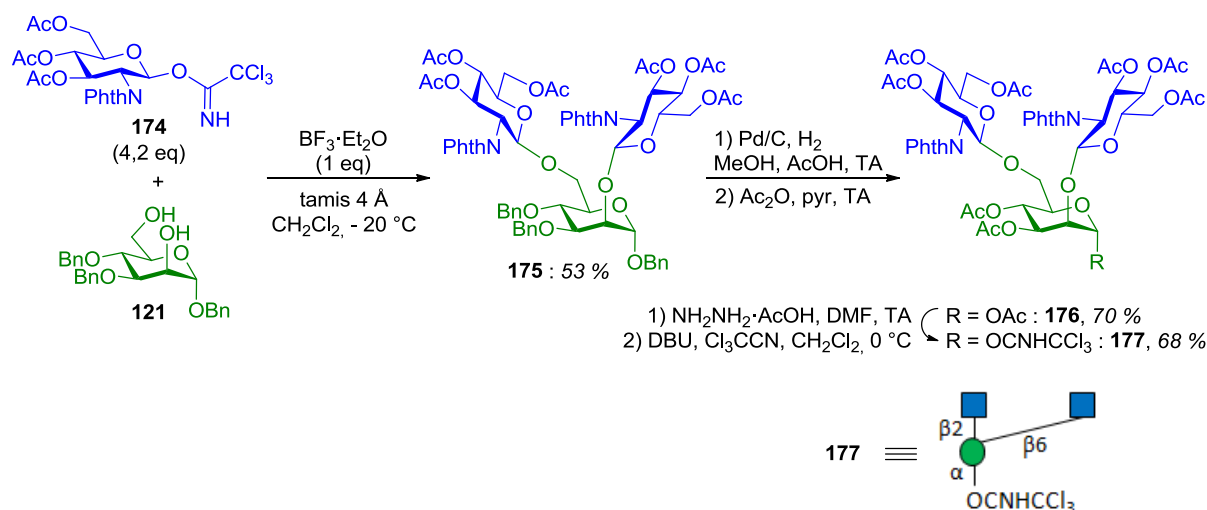


Schéma 77

La glycosylation entre le trichloroacétimide de glucosamine **174** et le mannoside **121**, libre en positions 2 et 6, permet d'obtenir le trisaccharide **175** avec un rendement plus faible de 53 % et toujours une excellente stéréosélectivité β . Pour ce motif, l'utilisation du donneur fluoré **165** menait à la formation d'un sous-produit de configuration α , en plus du produit **175**. Les benzyles du trisaccharide **175** ont ensuite été transformés en acétates, puis un groupement activable trichloroacétimide a été introduit en position anomérique afin d'aboutir au produit **177**. Ce motif **177** a donc été obtenu en 5 étapes à partir du composé **121**, avec un rendement global de 25 %.

Ces différents motifs branchés **169**, **173** et **177** ont ensuite été utilisés en tant que donneurs pour la synthèse de différents N-glycanes complexes. C'est le cas par exemple du décасaccharide protégé **181** (Schéma 78).

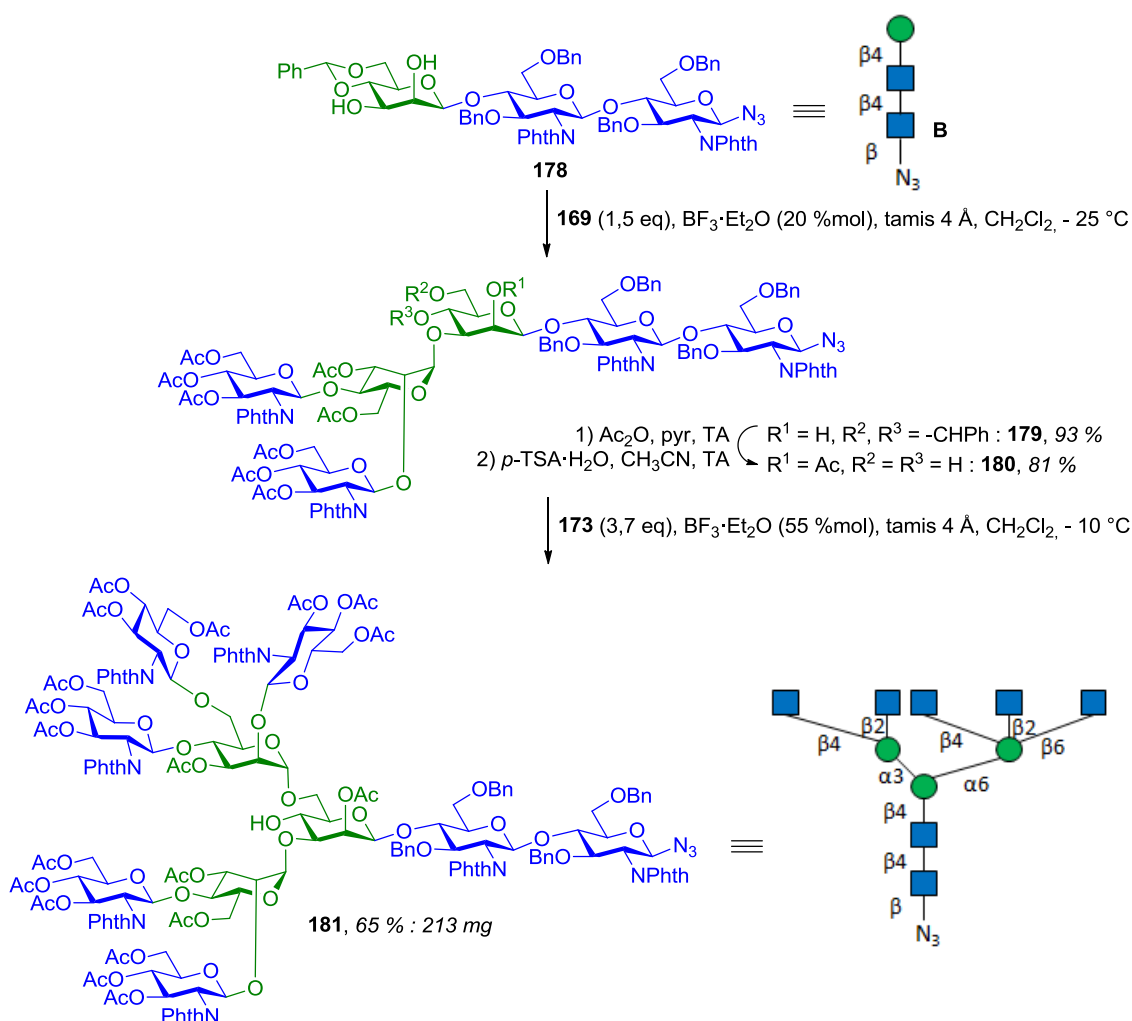


Schéma 78

L'accepteur trisaccharidique ManGlcNAc₂ **178** a été glycosylé avec le donneur branché **169** de manière régio- et stéréosélective, en présence d'une quantité catalytique d'éthérate de trifluorure de bore. Cette glycosylation a permis d'aboutir à l'oligosaccharide **179** avec un rendement de 93 %. Après des étapes de protection/déprotection de cet oligosaccharide **179**, l'hydroxyle primaire du composé **180** a été glycosylé régiosélectivement avec le donneur **173**, aboutissant au composé **181** avec un rendement de 65 %. Cette étape de glycosylation, plus difficile à cause de l'encombrement stérique, nécessite un plus gros excès de donneur et une plus grande quantité d'activateur que pour la première glycosylation du trisaccharide **178**.

Les groupements phtalimides des unités glucosamines de l'oligosaccharide **181** devront ensuite être convertis en groupements acétamides, puis les groupements hydroxyles devront être déprotégés pour pouvoir allonger les branches du glycanes à l'aide de glycosyltransférases, afin d'aboutir à une structure plus complexe.

Dans d'autres articles, la même stratégie a également été appliquée à la synthèse de N-glycanes multiantennés portant des substituants fucose ou N-acétylglucosamine au niveau du cœur pentasaccharidique **A**.^{157,158,159}

En 2010¹⁶⁰ et en 2011,¹⁶¹ l'équipe de Reichardt décrit la synthèse chimio-enzymatique de plusieurs glycanes multiantennés. Certaines synthèses font intervenir un donneur N-phthaloylglucosamine possédant un groupement activable trichloroacétimide.

Par exemple, la polyglycosylation entre la glucosamine **174** et l'accepteur mannoside **182**, libre en positions 2 et 4, en présence de triflate de triméthylsilyle, permet d'aboutir au motif branché **183** (Schéma 79).

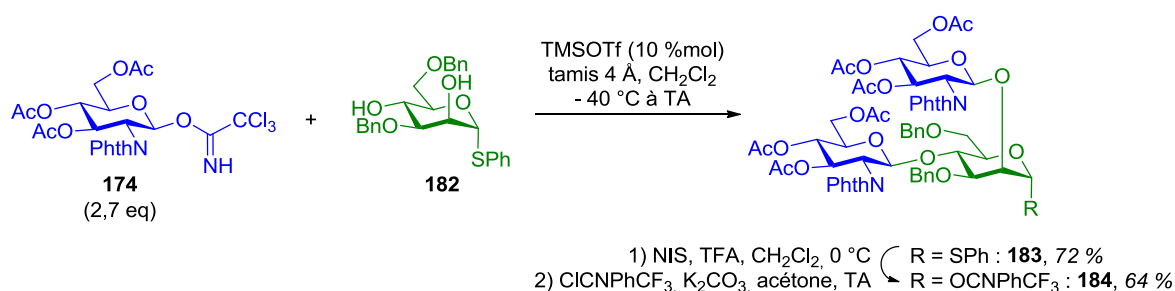


Schéma 79

Ce trisaccharide **183** a été obtenu avec un rendement de 72 %. Le groupement thiophényle de l'unité mannoside a ensuite été transformé en groupement N-phényltrifluoroacétimide, plus réactif, pour aboutir au nouveau donneur **184**. Ce motif branché **184** a donc été synthétisé en 3 étapes à partir du composé **182**, avec un rendement global de 46 %.

Ce donneur **184** a ensuite été utilisé dans la synthèse du glycanes protégé **189** (Schéma 80).

¹⁵⁷ H. Weiss and C. Unverzagt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4261-4263.

¹⁵⁸ S. Eller, R. Schuberth, G. Gundel, J. Seifert and C. Unverzagt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 4173-4175.

¹⁵⁹ S. Eller, C. Raps, M. Niemietz and C. Unverzagt, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2648-2651.

¹⁶⁰ S. Serna, J. Etxebarria, N. Ruiz, M. Martin-Lomas and N.-C. Reichardt, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13163-13175.

¹⁶¹ S. Serna, S. Yan, M. Martin-Lomas, I. B. H. Wilson and N.-C. Reichardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16495-16502.

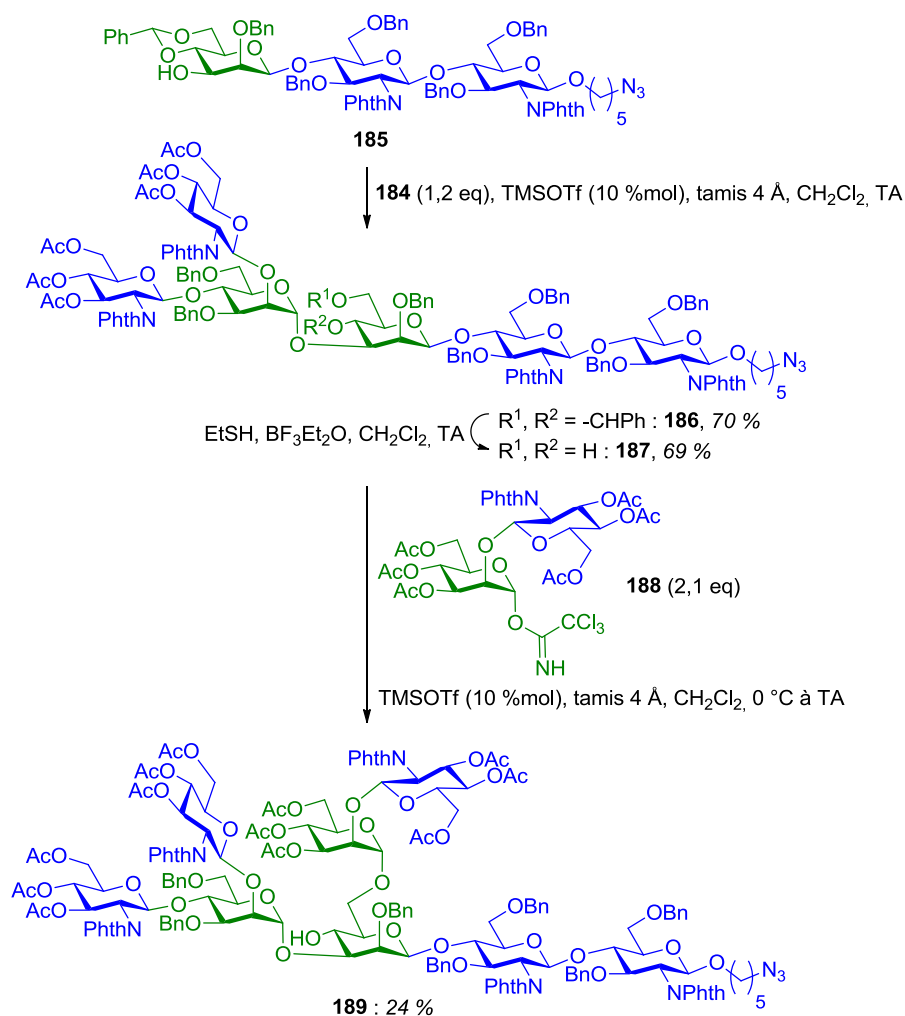


Schéma 80

L'accepteur trisaccharidique ManGlcNAc₂ **185** a été glycosylé avec le donneur **184**, en présence d'une quantité catalytique de triméthylsilyltriflate, aboutissant à l'oligosaccharide **186** avec un rendement de 70 %. Après une déprotection sélective, l'oligosaccharide **187** obtenu a été glycosylé avec le donneur trichloroacétimide **188** dans les mêmes conditions, aboutissant au motif **189** avec un rendement de 24 %.

Les groupements phthalimides des unités glucosamines ont ensuite été convertis en groupements acétamides et les autres groupements protecteurs ont été clivés, aboutissant au motif déprotégé **190**, avec un rendement global de 58 % (Schéma 81).

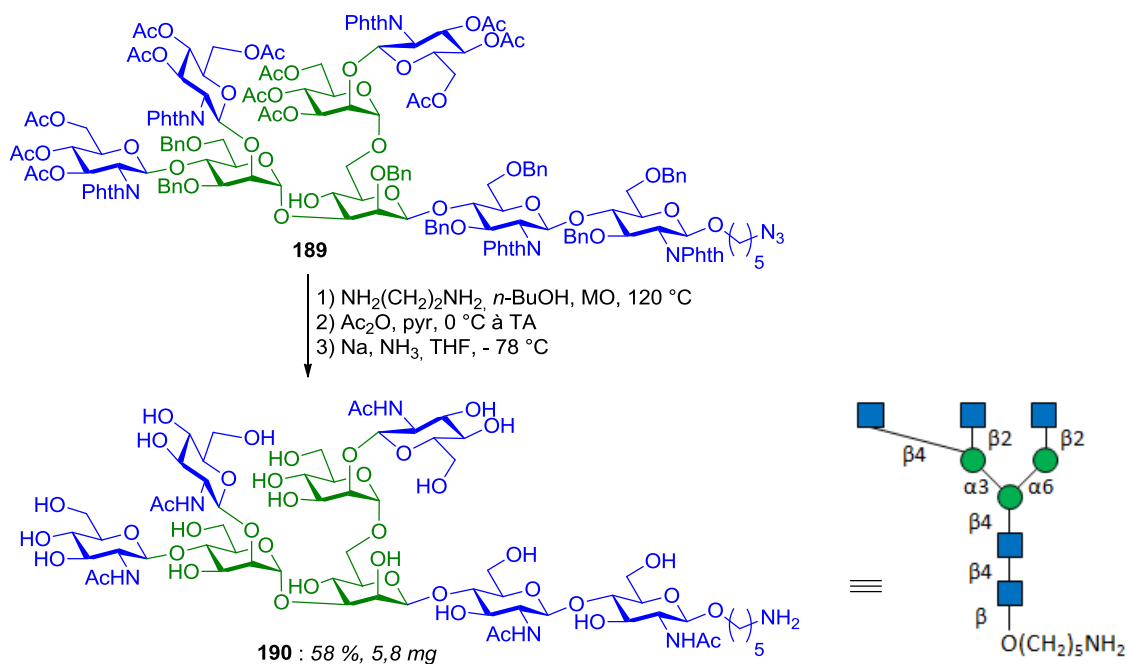


Schéma 81

Ce motif déprotégé **190** a ensuite été immobilisé sur une surface en verre puis a été glycosylé à l'aide de nanogouttes de solutions de glycosyltransférases.

En 2013, Kumar *et al.* décrivent également l'utilisation d'une glucosamine possédant un groupement activable trichloroacétimide pour la synthèse de N-glycanes branchés, mais cette fois avec une protection N-trichloroéthoxycarbonyle.¹⁶²

Dans cet article, le mannoside **192**, libre en positions 2 et 6, a été polyglycosylé avec le donneur **191** en présence de triflate de triméthylsilyle (Schéma 82).

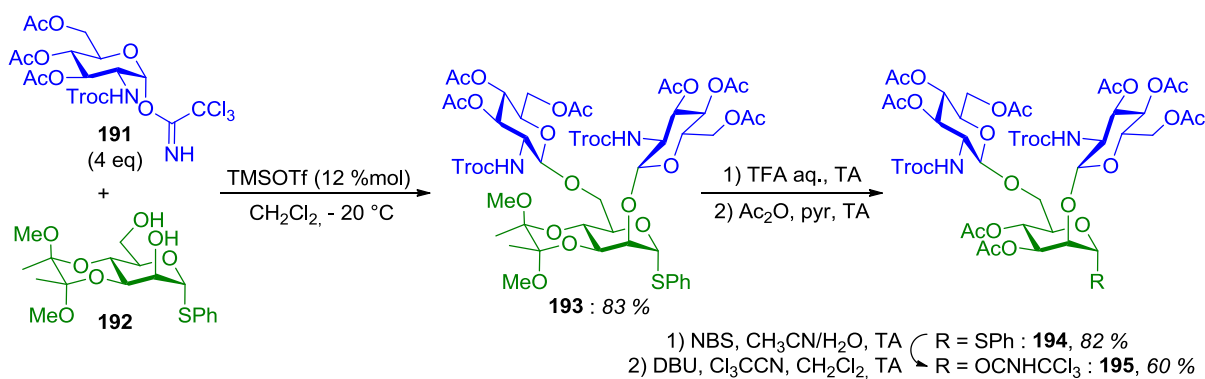


Schéma 82

¹⁶² R. Kumar H. V, K. Naruchi, R. Miyoshi, H. Hinou and S.-I. Nishimura, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6278-6281.

Le trisaccharide **193** a alors été obtenu avec un rendement de 83 %. Ensuite, les positions 3 et 4 de ce trisaccharide **193** ont été déprotégées, puis transformées en acétates. Finalement, le trisaccharide **194** obtenu a été transformé en nouveau donneur **195**, en changeant le groupement anomérique thiophényle en trichloroacétimidate, plus réactif. Le rendement global de la synthèse de ce motif branché **195** est de 41 % sur 5 étapes, à partir du composé **192**.

Le mannoside **196**, libre en positions 2 et 4, a également été polyglycosylé avec le donneur glucosamine **191**, dans les mêmes conditions (Schéma 83).

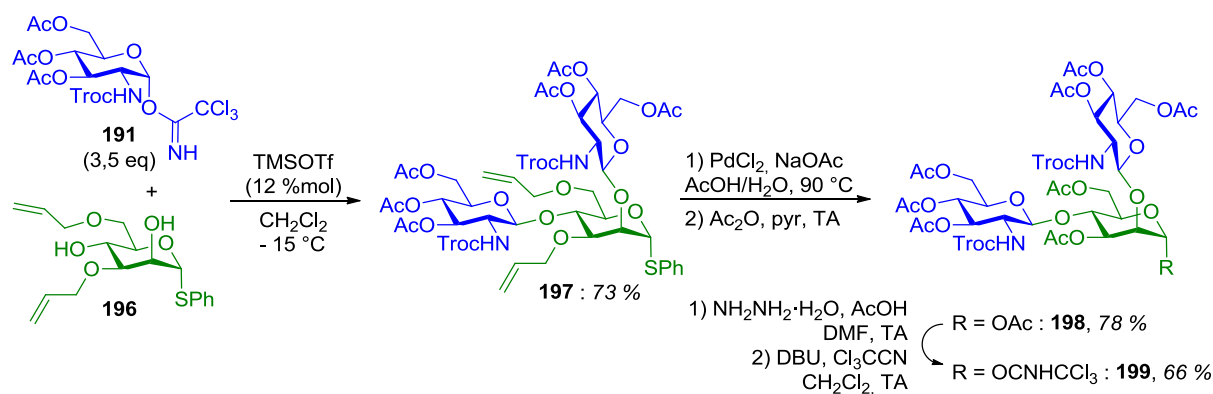


Schéma 83

Le trisaccharide **197** a alors été obtenu avec un rendement de 73 %, puis a été transformé en trichloroacétimidate de mannosyle acétylé **199** en quatre étapes. Le motif branché **199** a donc été obtenu en 5 étapes à partir du composé **196**, avec un rendement global de 38 %.

Les deux donneurs branchés **195** et **199** ont ensuite été utilisés dans la synthèse de plusieurs motifs de N-glycanes. Par exemple, l'oligosaccharide protégé **203** a été obtenu à partir de l'accepteur **200** en trois étapes, dont deux glycosylations successives en présence d'éthérate de trifluorure de bore (Schéma 84).

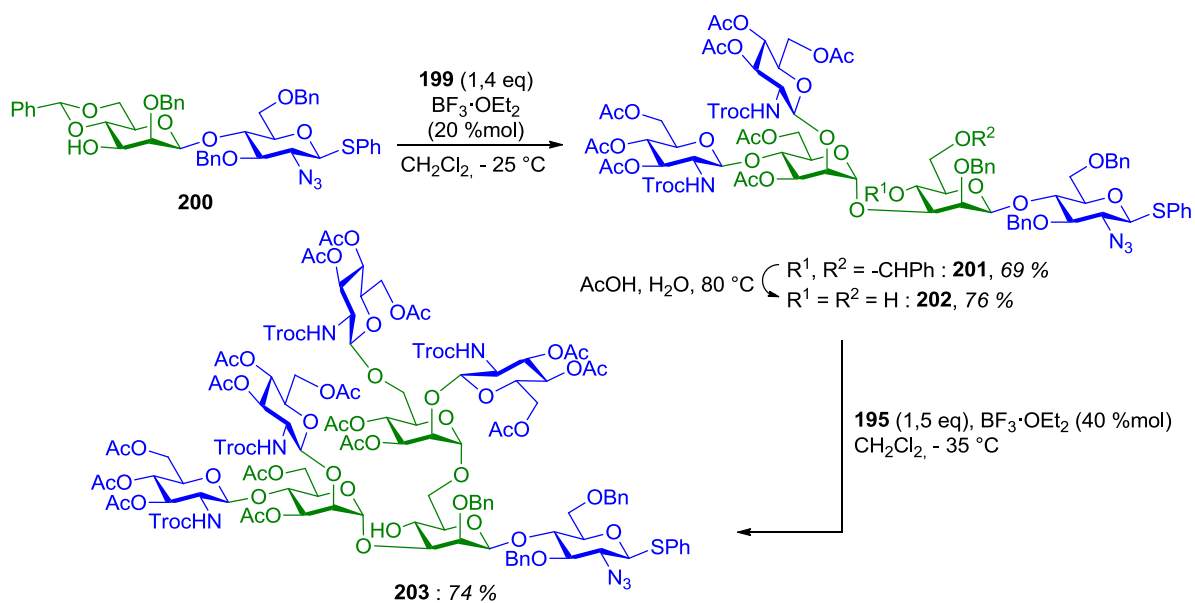


Schéma 84

Les groupements NHTroc et N_3 des unités glucosamines du composé **203** ont ensuite été convertis en groupements NHAc, puis les acétates ont été clivés, aboutissant au composé **204** avec un rendement global de 79 % sur 3 étapes (Schéma 85).

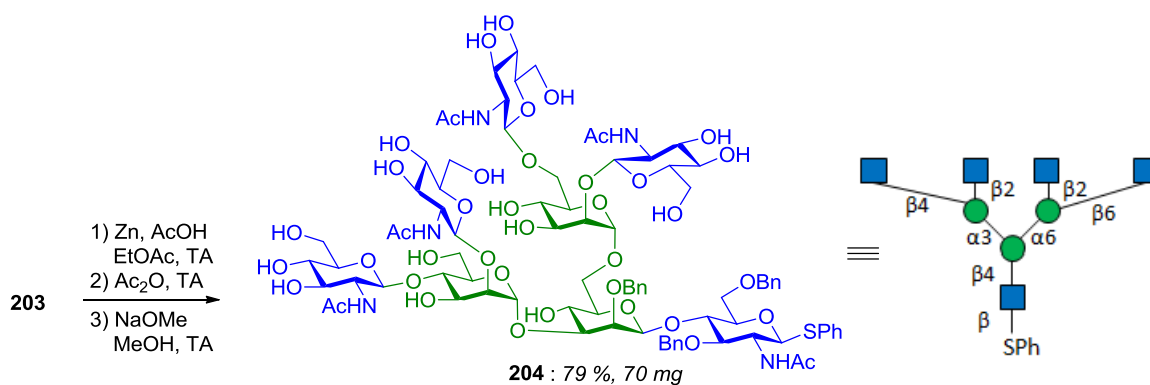


Schéma 85

Les branches de ce glycanes **204** partiellement protégé ont ensuite été allongées en présence d'une β -1,4-galactosyltransférase (Schéma 86).

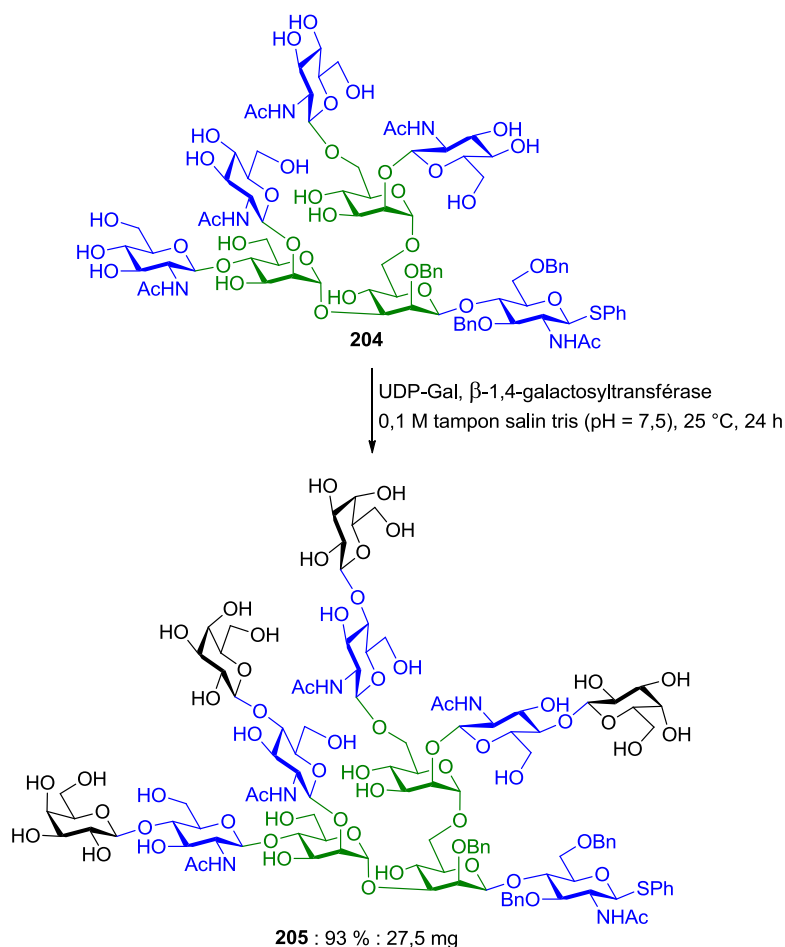


Schéma 86

Le dodécasaccharide **205** a alors été obtenu avec un rendement de 93 %. Il a ensuite été déprotégé, transformé en oxazoline, puis couplé avec un peptide portant une unité glucosamine.

En 2013, Shivatare *et al.* décrivent une méthode de synthèse chimio-enzymatique de glycanes complexes multiantennés sialylés.¹⁶³

Dans un premier temps, le donneur lactosamine **206**, possédant un groupement activable thioaryle et une unité glucosamine protégée par un groupement *N*-phtaloyle, a été activé en présence de l'accepteur mannoside **207** et de l'accepteur mannoside **208**, respectivement libres en position 2,6 et 2,4 (Schéma 87).

¹⁶³ S. S. Shivatare, S.-H. Chang, T.-I. Tsai, C.-T. Ren, H.-Y. Chuang, L. Hsu, C.-W. Lin, S.-T. Li, C.-Y. Wu and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15382-15391.

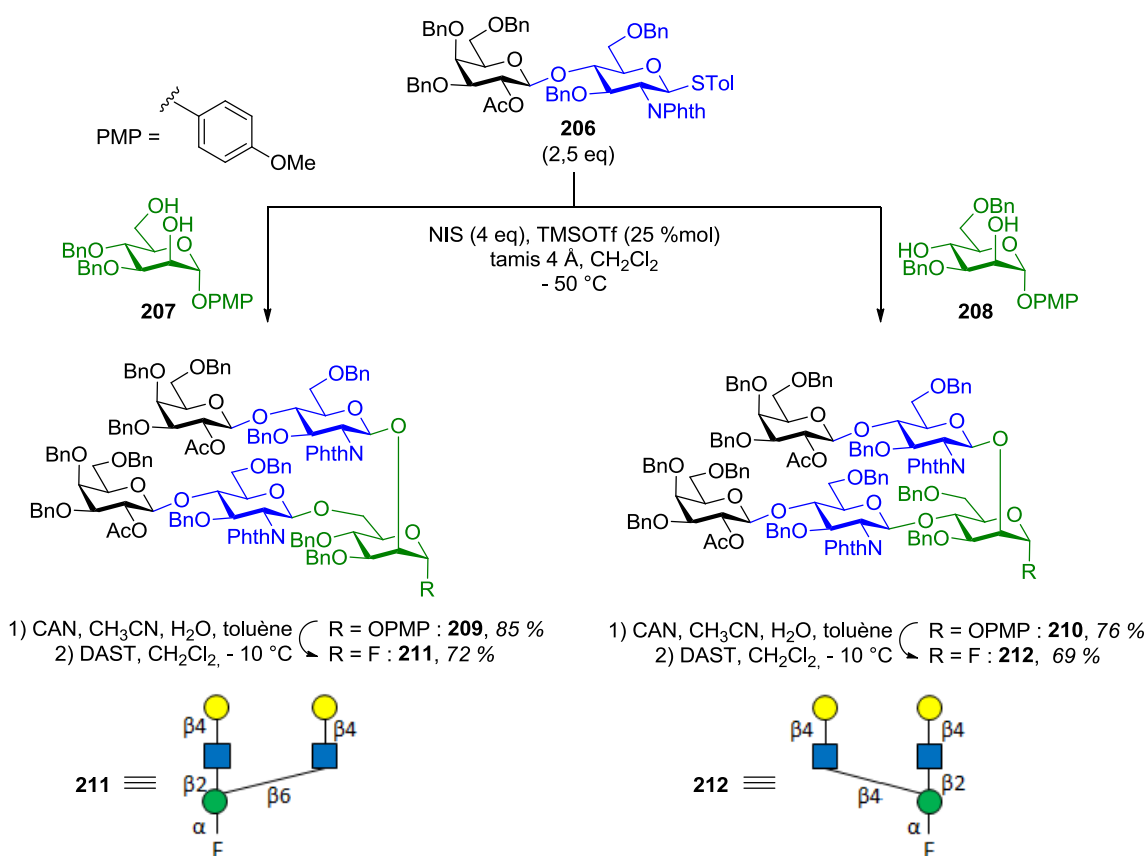


Schéma 87

La polyglycosylation, réalisée en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/triflate de triméthylsilyle, aboutit aux deux oligosaccharides **209** et **210** avec des rendements respectifs de 85 % et de 76 %. Ces deux oligosaccharides ont ensuite été transformés en nouveaux donneurs **211** et **212**, en introduisant un fluor en position anomérique de l'unité mannoside. Au final, les oligosaccharides branchés **211** et **212** ont donc été obtenu en 3 étapes à partir des accepteurs **207** et **208**, avec des rendements globaux respectifs de 61 % et de 52 %.

Ces motifs ont ensuite été utilisés dans la formation de différents *N*-glycanes anténés, dont le composé tétraantenné **216** (Schéma 88).

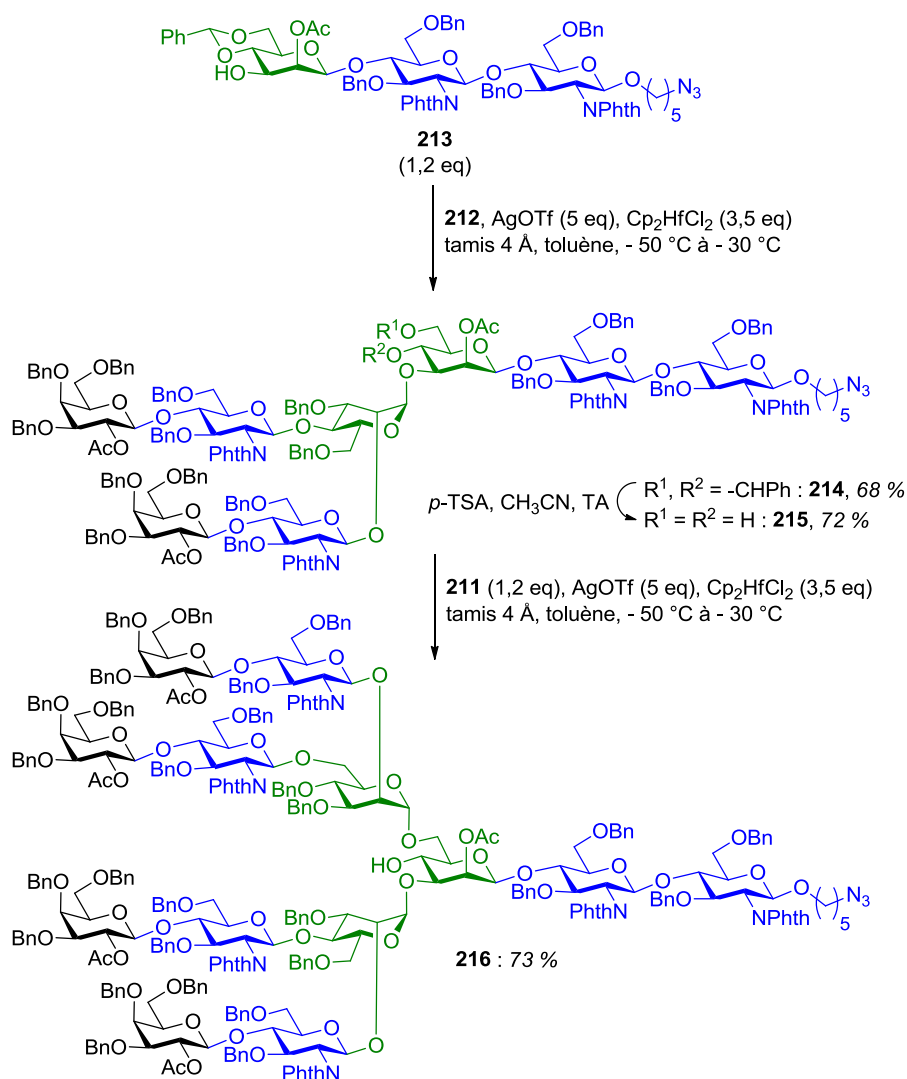


Schéma 88

L'oligosaccharide **216** été obtenu à partir de l'accepteur ManGlcNAc₂ **213** en trois étapes, dont deux glycosylations avec les donneurs fluorés **212** et **211**, en présence d'un excès de triflate d'argent et d'un complexe d'hafnium. Les rendements obtenus pour chaque glycosylation sont de 68 % et de 73 %. Des donneurs branchés portant un groupement anomérique trichloroacétimide ont également été testés pour cette synthèse, mais les rendements obtenus étaient beaucoup plus faibles, sûrement à cause de leur moins bonne stabilité.

Ensuite, les groupements NPhth du composé **216** ont été convertis en groupements NHAc, les groupements acétates et les groupements benzyles ont été clivés et l'azoture a été réduit en amine, avec un rendement global de 27 % sur 4 étapes (Schéma 89).

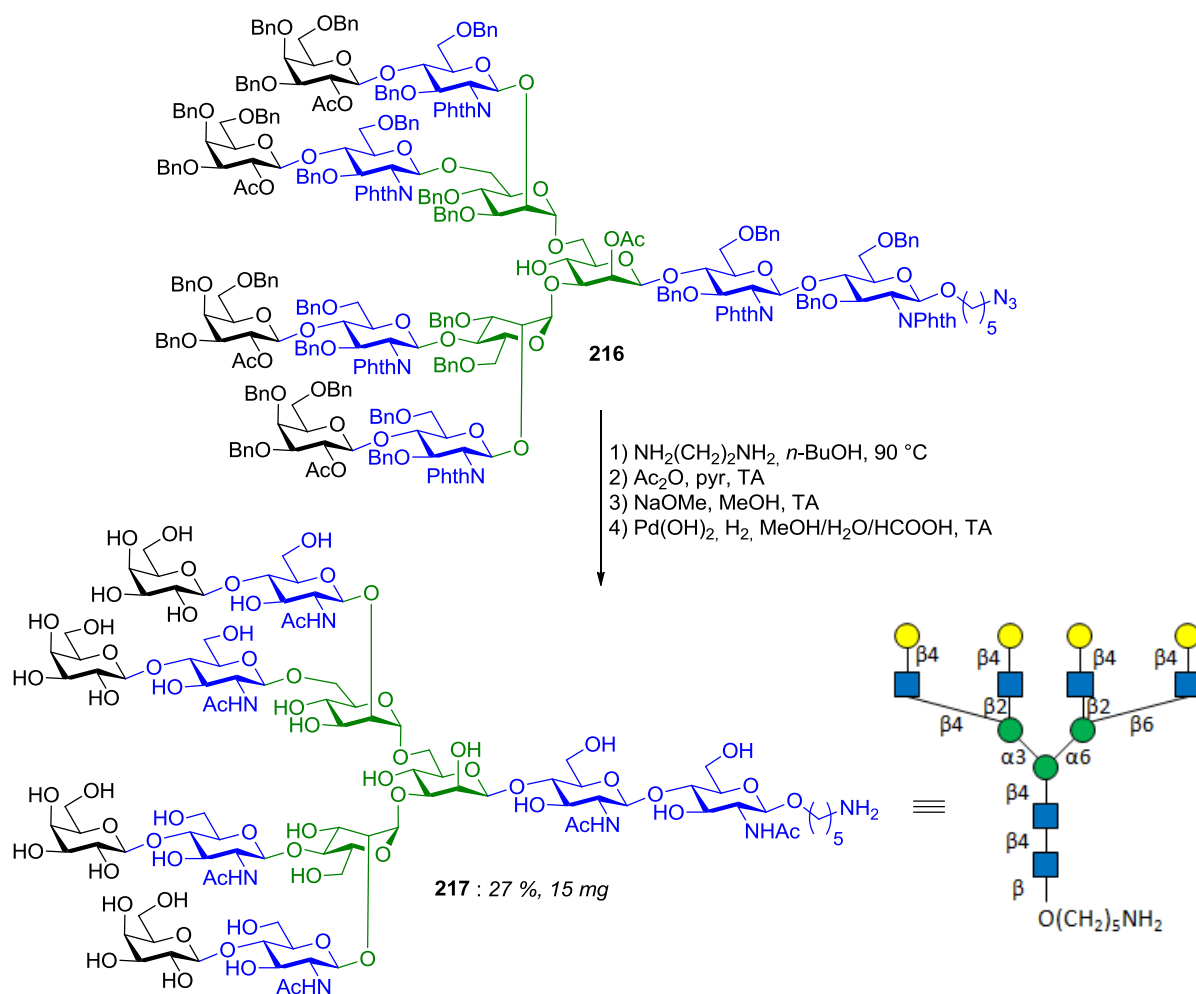


Schéma 89

Les branches du glycanes **217** obtenu ont ensuite été allongées en présence de sialyltransférases.

En conclusion, plusieurs synthèses totales de *N*-glycanes complexes multiantennés à partir d'un trisaccharide ManGlcNAc₂ **B** (Schéma 61) ont été décrites. Les étapes de ces synthèses sont généralement efficaces mais nombreuses. Plus particulièrement, l'étape de polyglycosylation d'un cœur mannosidique avec des unités glucosamines fait intervenir des donneurs possédant des groupements activables spécifiques et des groupements protecteurs temporaires de la fonction amine. Ce type de donneurs est obtenu en plusieurs étapes. De plus, leur utilisation dans les synthèses totales nécessite l'introduction de deux étapes supplémentaires : le clivage du groupement protecteur temporaire de la fonction amine, puis sa conversion en groupement acétamide présent dans la nature.

Les autres synthèses totales décrites au sein de la littérature sont basées sur un pentasaccharide $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ **A** (Schéma 62).

I.B.4. Synthèse totale de *N*-glycanes multiantennés à partir d'un pentasaccharide $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ **A**

L'équipe de Danishefsky a décrit plusieurs synthèses totales de *N*-glycanes complexes multiantennés, faisant intervenir des polyglycosylations d'un cœur pentasaccharidique $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ **A** avec des branches plus ou moins complexes.^{164,165,166} Un exemple récent décrit la synthèse totale très efficace de deux *N*-glycanes complexes, dont un présentant trois antennes sialylées.¹⁶⁷ Cette synthèse se fait via une polyglycosylation de l'accepteur pentasaccharidique **220** avec le donneur trisaccharidique thioalkyle **218** ou le donneur fluoré **219**, possédant tous les deux une unité *N*-phtaloylglucosamine (Schéma 90).

¹⁶⁴ V. Y. Dudkin, J. S. Miller and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 736-738.

¹⁶⁵ V. Y. Dudkin, J. S. Miller, A. S. Dudkina, C. Antczak, D. A. Scheinberg and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13598-13607.

¹⁶⁶ M. A. Walczak and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16430-16433.

¹⁶⁷ M. A. Walczak, J. Hayashida and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4700-4703.

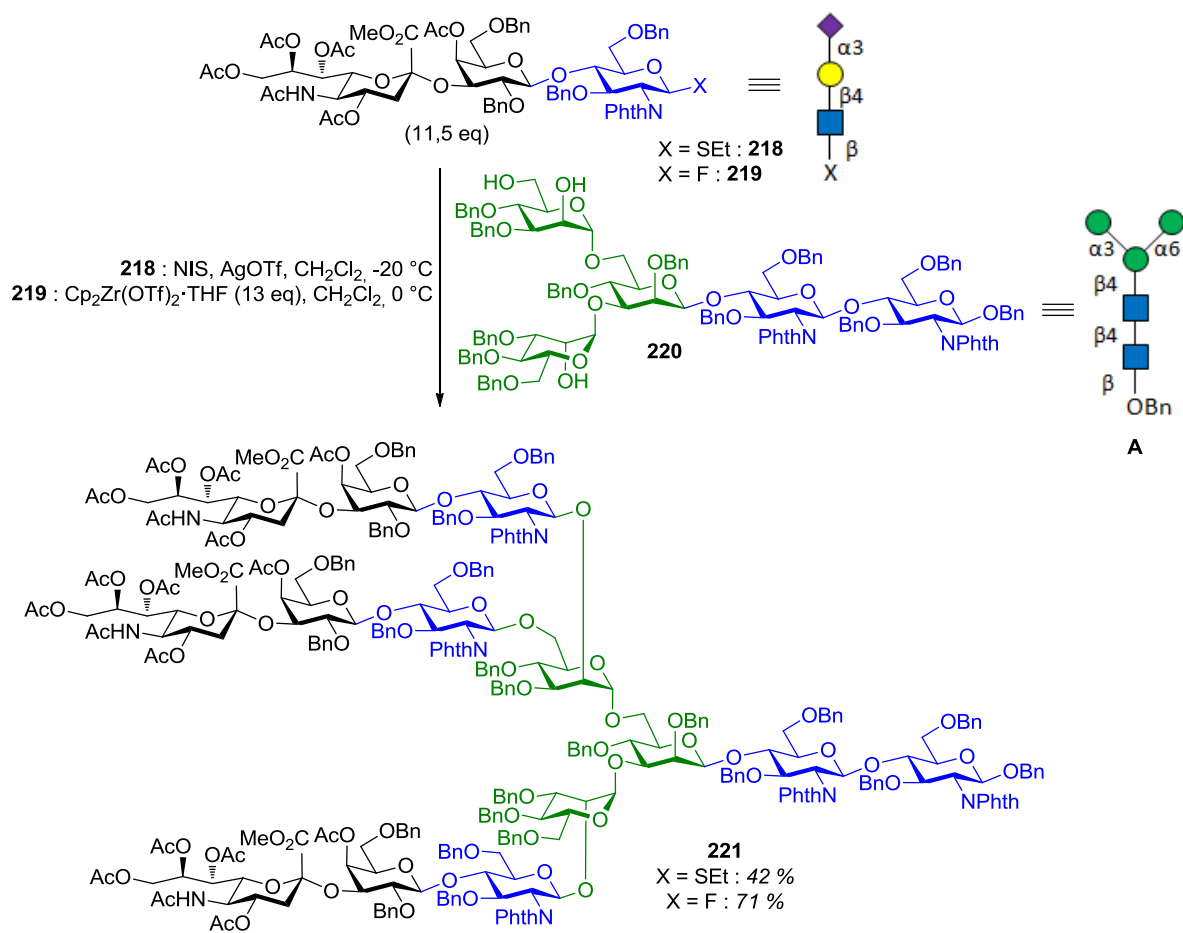


Schéma 90

L'activation du donneur thioéthyle **218** se fait en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/triflate d'argent et aboutit au tétradéca-saccharide **221** avec un rendement de 42 %. En revanche, avec le donneur fluoré **219** et en présence d'un gros excès d'un complexe de triflate de zirconium(IV), le tétradéca-saccharide **221** a été isolé avec un rendement étonnamment élevé de 71 % (soit, d'après les auteurs, un rendement moyen théorique de 89 % par glycosylation). Avec ce donneur fluoré **219**, aucun produit issu de la diglycosylation n'a été observé comme sous-produit, contrairement au donneur trioalkyle **218**.

Cet oligosaccharide **221** a ensuite été engagé dans une séquence de déprotection (Schéma 91).

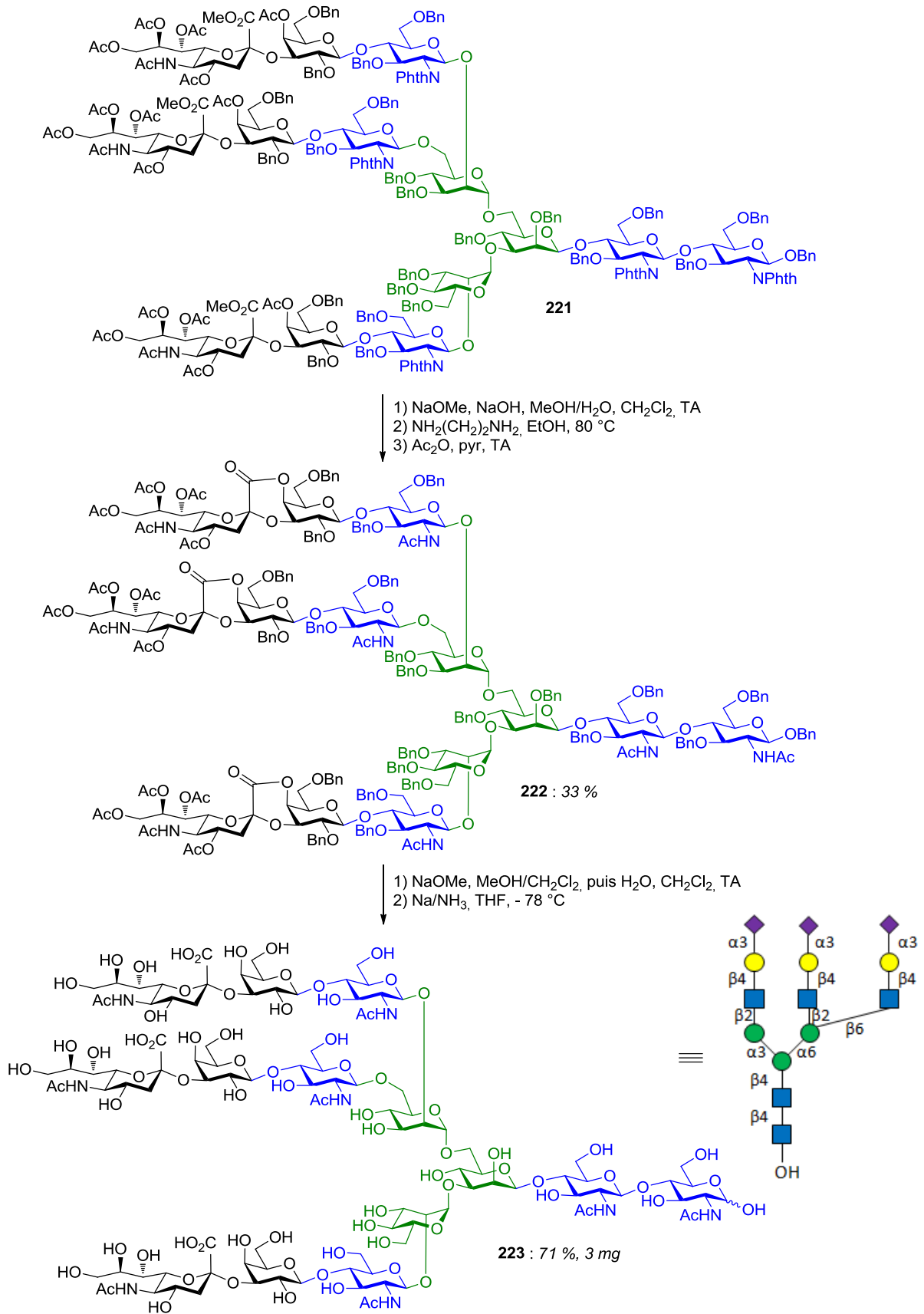


Schéma 91

Tout d'abord, les groupements acétates ont été clivés et les esters méthyliques ont été saponifiés en présence d'un mélange méthanolate de sodium/hydroxyde de sodium dans le méthanol. Les groupements phtalimides des unités glucosamines du triacide résultant ont ensuite été clivés en présence d'éthylènediamine, puis une étape d'acétylation a conduit à la trilactone **222**, avec un rendement global de 33 % sur 3 étapes. Ensuite, une étape de saponification combinée à une réduction de type Birch ont conduit au N-glycane déprotégé **223**, avec un rendement de 71 % sur deux étapes.

Finalement, ce glycane déprotégé **223** a été conjugué à un oligopeptide (Schéma 92).

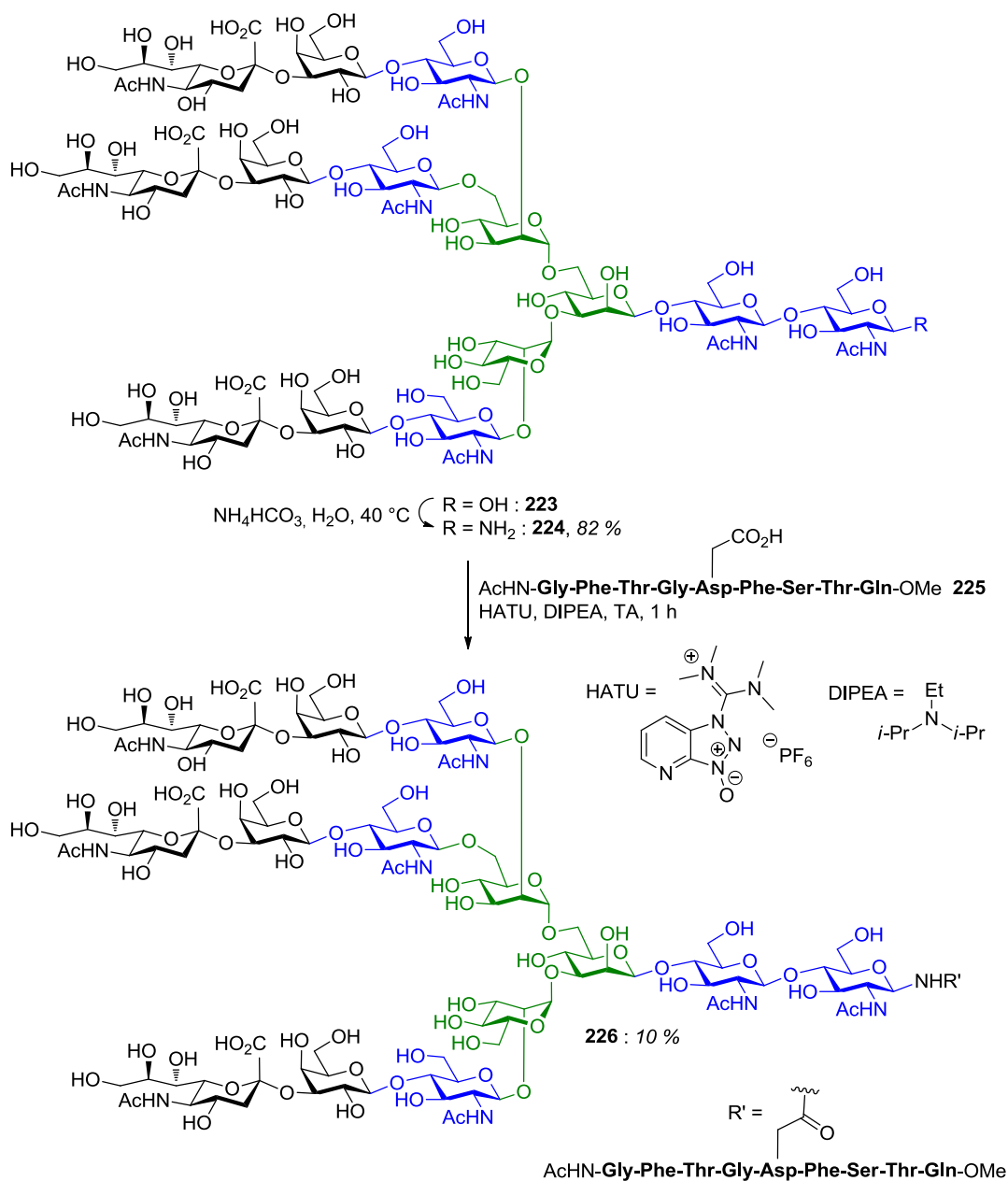


Schéma 92

Dans un premier temps, la position anomérique de l'unité réductrice de l'oligosaccharide **223** a été transformée en amine, conduisant au composé **224** avec un rendement de 82 %. Ce composé **224** a ensuite été couplé à l'oligopeptide **225**, pour aboutir au *N*-glycane **226** avec un rendement de 10 %.

Les glycanes symétriques, c'est-à-dire possédant des branches identiques, sont plus faciles à synthétiser que les glycanes asymétriques. Ces derniers représentent pourtant environ 85 % des glycanes naturels. En 2013, Wang *et al.* ont mis au point la première méthode permettant de synthétiser des bibliothèques de *N*-glycanes asymétriques.¹⁶⁸ Cette synthèse repose sur un cœur pentasaccharidique Man₃GlcNAc₂ **227** possédant des groupements protecteurs orthogonaux (lévulinoyle ou Lev, fluorénylméthoxycarbonate ou Fmoc, allyloxycarbonate ou Alloc et 2-naphtylméthyle ou NM) à différentes positions de branchements naturels. Ce pentasaccharide **227** peut être sélectivement déprotégé, puis être utilisé comme accepteur dans la glycosylation avec différents donneurs lactosamines (**228** et **229**) ou glucosamines (**230** et **231**). Ces donneurs portent une protection temporaire *N*-trichloroéthoxycarbonyl et un groupement activable *N*-phényltrifluoroacétimide,¹⁶⁹ plus stable que le groupement classique trichloroacétimide.¹⁷⁰

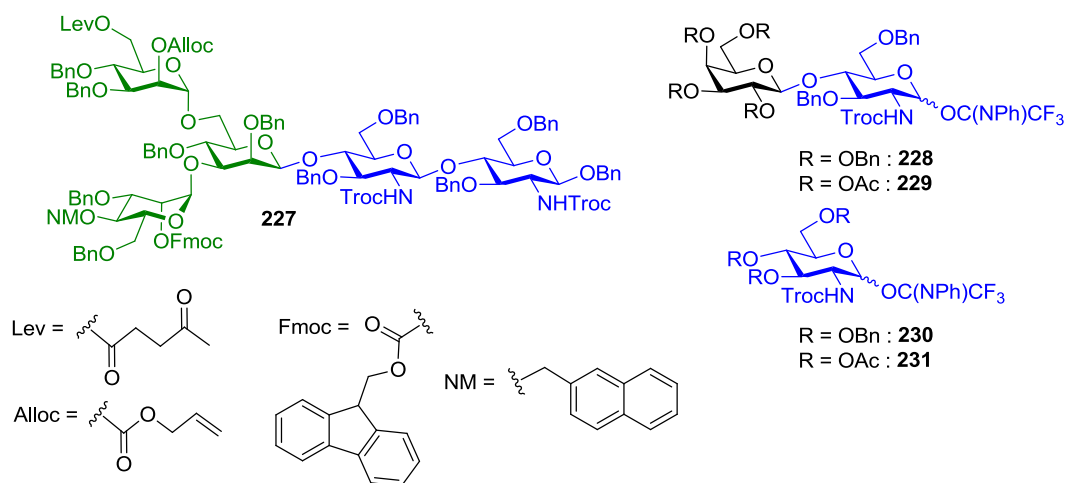


Schéma 93

¹⁶⁸ Z. Wang, Z. S. Chinoy, S. G. Ambre, W. Peng, R. McBride, R. P. de Vries, J. Glushka, J. C. Paulson and G.-J. Boons, *Science* **2013**, *341*, 379-383.

¹⁶⁹ B. Yu and H. Tao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2405-2407.

¹⁷⁰ A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley, **2008**.

Deux oligosaccharides ont été synthétisés à partir de ces substrats. Par exemple, le glycanes protégé triantenné **237** a été obtenu par des déprotections sélectives et des glycosylations successives avec les donneurs **228**, **229** et **230**, en présence d'acide trifluorométhanesulfonique (Schéma 94).

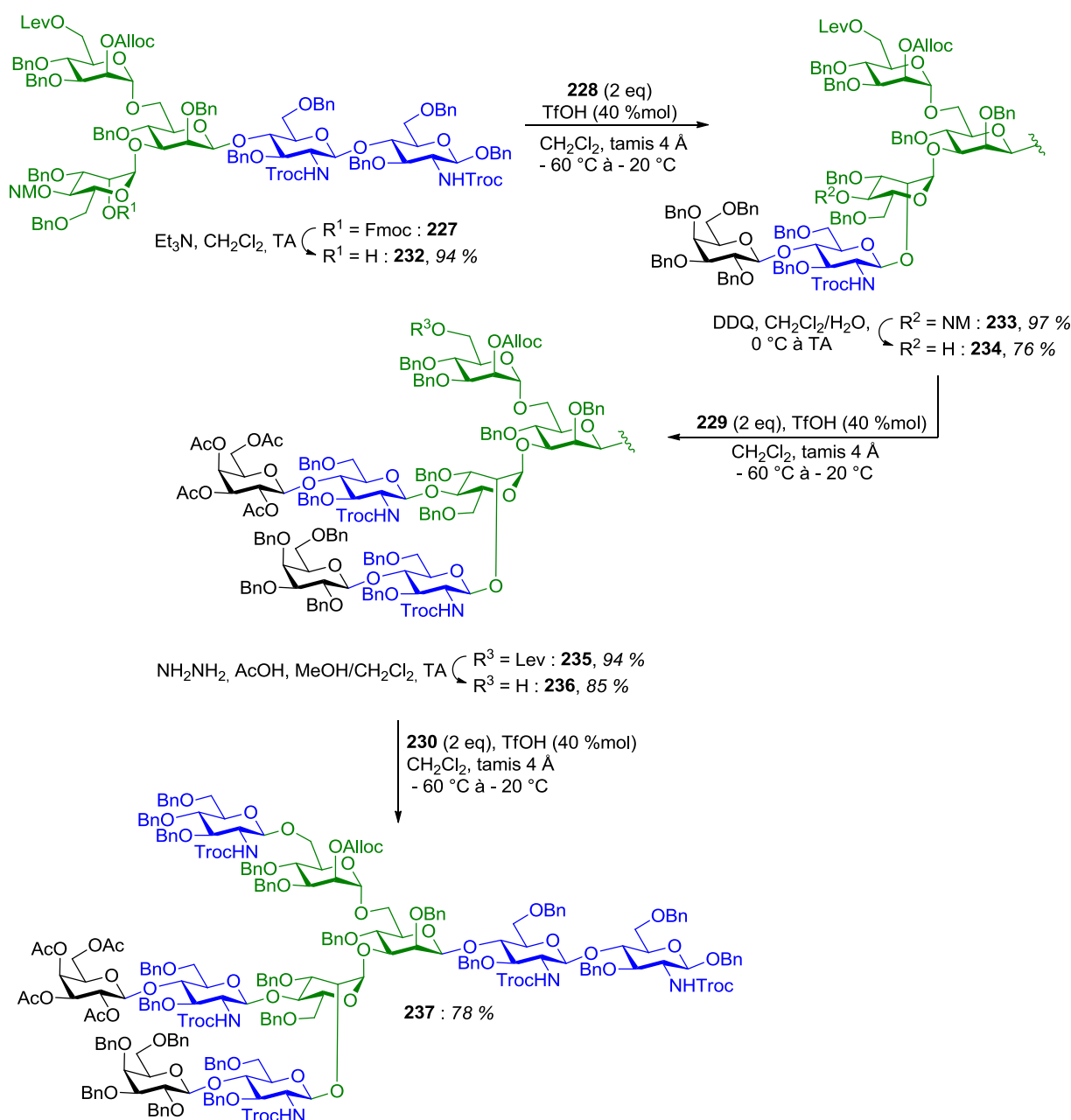


Schéma 94

Le groupement Alloc du composé **237** a ensuite été clivé, les groupements trichloroéthoxycarbonyles des unités glucosamines ont été transformés en groupements acétamides, puis le glycanes résultant a été débenzylé, conduisant au composé **238** avec un rendement de global 46 % sur quatre étapes (Schéma 95).

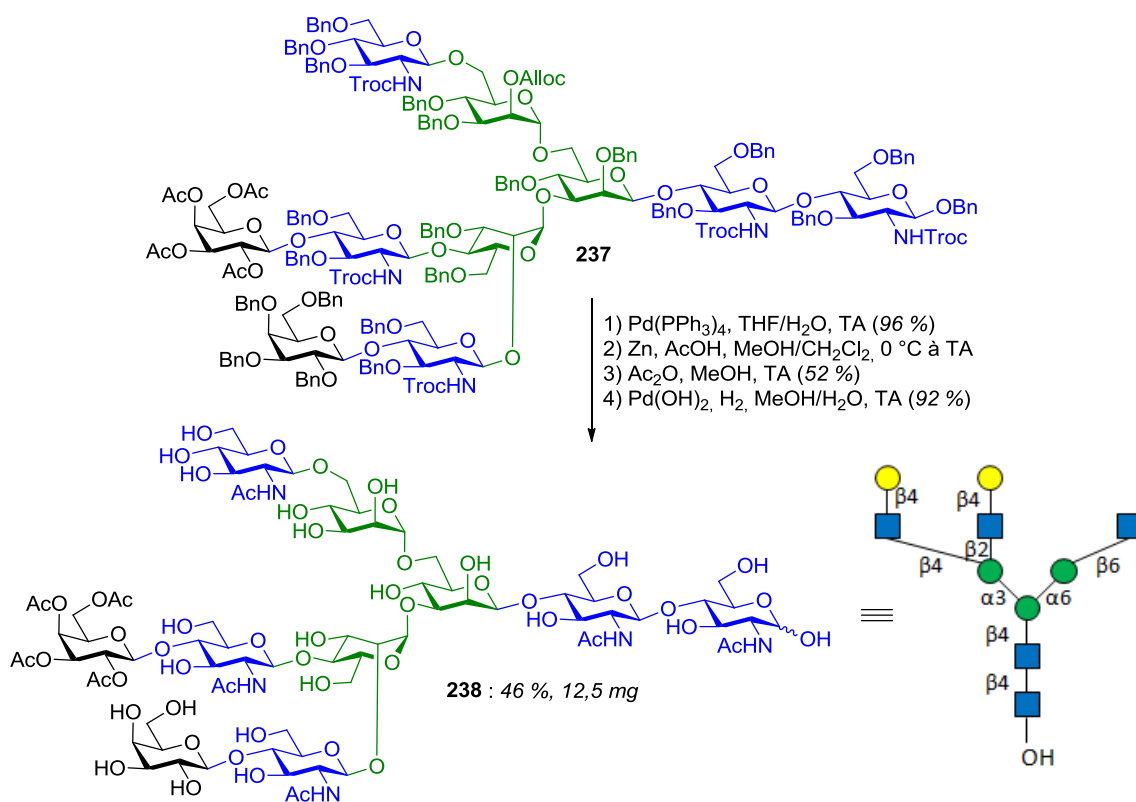


Schéma 95

Les branches du glycanes déprotégé **238** ont ensuite été allongées sélectivement à l'aide de différentes glycosyltransférases. En effet, ce composé **238** présente trois branches différentes (une branche *N*-acétylglucosamine déprotégée, une branche *N*-acétyllactosamine acétylée et une branche *N*-acétyllactosamine déprotégée) et les glycosyltransférases différencient les motifs glucosamines des motifs lactosamines et ne réagissent que sur les sucres déprotégés. Ces trois branches ont donc pu être allongées de manière indépendante et aboutir aux structures asymétriques que l'on retrouve dans la nature. Quelques exemples de glycanes synthétisés par Wang *et al.* sont rassemblés en Figure 19.

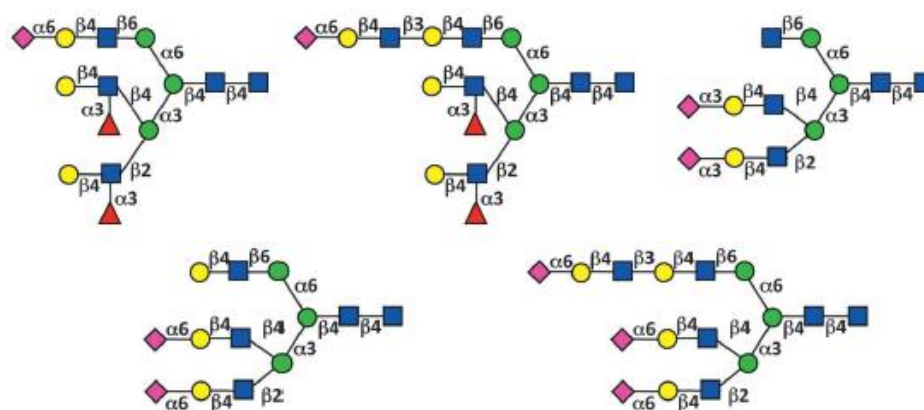


Figure 19. Exemples de *N*-glycanes complexes synthétisés par Wang *et al.*

Cette méthode est donc très efficace pour synthétiser des bibliothèques de *N*-glycanes asymétriquement branchés.

En conclusion, plusieurs synthèses de motifs de *N*-glycanes hyperbranchés et de *N*-glycanes hyperbranchés ont été précédemment décrites dans la littérature. Ces *N*-glycanes ou les glycoprotéines obtenues^{162,164,165,167} après ligation¹⁷¹ avec un oligopeptide pourraient à l'avenir être utilisés à des fins thérapeutiques.¹⁷² D'autre part, des bibliothèques de *N*-glycanes, ou de motifs de *N*-glycanes, peuvent être utilisés pour des études analytiques et structurales, ou pour la fabrication de micromatrices à glycanes (ou « glycan microarrays »). Ces micromatrices rassemblent un ensemble de glycanes, ou de fragments de glycanes, variés et immobilisés sur une surface. Elles sont ensuite mises en incubation avec différentes protéines et permettent ainsi d'étudier les interactions non-covalentes glycanes-protéines.^{173,168}

Cependant, malgré les nombreux efforts consacrés à la synthèse de ces *N*-glycanes hyperbranchés, le nombre de bibliothèques disponible reste faible par rapport à la taille du glycome humain. En effet, les voies d'accès à ces structures sont souvent longues et complexes. Il est donc toujours intéressant de développer de nouveaux outils de synthèse, afin de simplifier l'accès à ces composés. Le but du projet présenté dans ce chapitre est de développer une méthode permettant de synthétiser des motifs de *N*-glycanes complexes de manière plus rapide. Les motifs visés sont les structures retrouvées dans chaque *N*-glycane

¹⁷¹ C. Unverzagt and Y. Kajihara, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4408-4420.

¹⁷² A. Fernández-Tejada, F. J. Cañada and J. Jiménez-Barbero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10616-10628.

¹⁷³ S. Park, J. C. Gildersleeve, O. Blixt and I. Shin, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4310-4326.

complexe hyperbranché, constituées de plusieurs unités *N*-acétylglucosamines branchées sur un centre mannosidique via des liaisons glycosidiques β .

II. Résultats et discussions

II.A. Stratégie et expériences préliminaires

II.A.1. Stratégie

Les motifs de *N*-glycanes pourraient être obtenus en deux étapes (Schéma 96) :

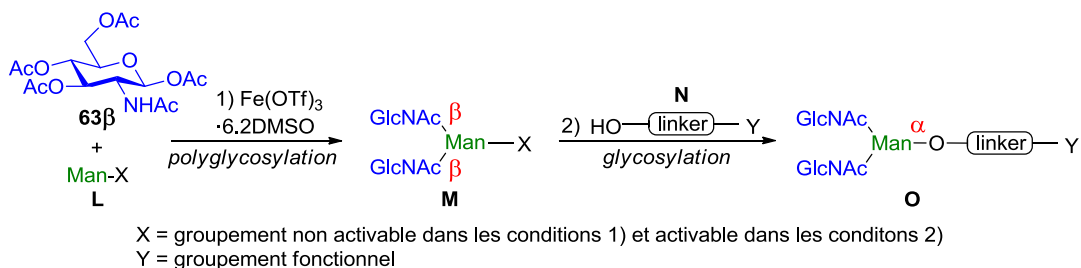


Schéma 96

L'étape principale est une réaction de polyglycosylation β -sélective, en présence de triflate de fer(III), entre le donneur *N*-acétylglucosamine **63 β** et un accepteur mannoside **L** (étape 1). Le but est d'utiliser un accepteur mannoside qui possède un groupement anomérique activable dans des conditions différentes. Cette étape permettrait donc d'aboutir à un oligosaccharide branché **M**, directement utilisable dans une autre étape de glycosylation.

L'oligosaccharide branché **M** obtenu pourrait être impliqué dans une nouvelle glycosylation avec un trisaccharide ManGlcNAc₂ **B**, afin d'aboutir à un *N*-glycane (Schéma 61). L'autre possibilité est de glycosyler un linker fonctionnalisé **N** avec cet oligosaccharide branché **M** (étape 2). Le but étant d'obtenir le produit final **O** avec la sélectivité α retrouvée au sein des motifs naturels (Figure 18). La présence de ce linker pourrait, par exemple, permettre l'immobilisation du motif sur un support solide, afin de fabriquer une micromatrice à glycanes.¹⁷³

Plusieurs expériences préliminaires ont été réalisées afin de mettre en place la rétrosynthèse de ces motifs branchés.

II.A.2. Expériences préliminaires de polyglycosylations

Tout d'abord, l'accepteur méthyl α -D-mannopyranoside **22** a été glycosylé avec la N-acétylglucosamine peracétylée **63 β** dans des conditions semblables à celles développées précédemment (cf. chapitre 1), après optimisation de la durée de réaction (Schéma 97).

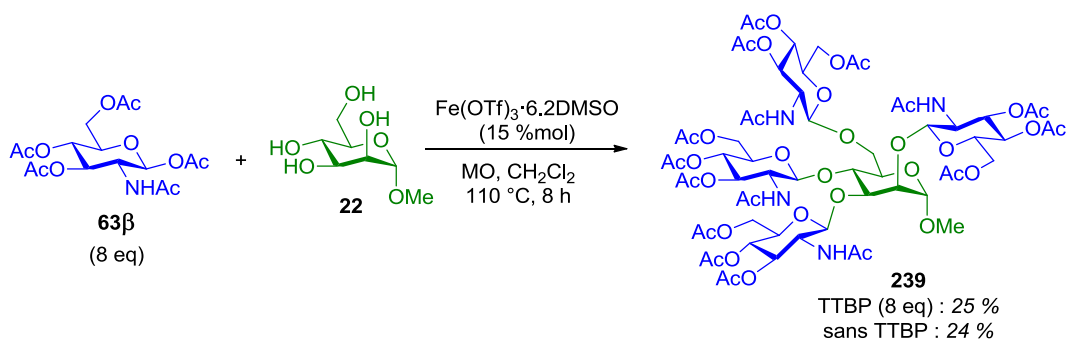


Schéma 97

Avec 2 équivalents de donneur **63 β** et 2 équivalents de TTBP par position à glycosyler et après 8 heures de chauffage sous activation micro-ondes, le pentasaccharide **239** a été isolé avec un rendement de 25 %, après une prépurification sur gel de silice en phase normale et une purification en phase inverse. En l'absence de TTBP, le résultat obtenu est semblable (24 % de produit **239**). La glycosylation est donc possible pour toutes les positions libres du mannoside **22** et chaque liaison glycosidique créée présente la sélectivité β désirée. D'après les différentes analyses, aucun autre stéréoisomère du pentasaccharide **239** n'a été observé. La β -sélectivité de la réaction est donc excellente. D'après les analyses UPLC-MS, le reste du milieu réactionnel est constitué d'un mélange complexe de tétra- et de trisaccharides non isolés.

Ensuite, un autre accepteur **243**, possédant un groupement anomérique thioaryle, a été synthétisé en deux étapes à partir du mannose pentaacétate **240** (Schéma 98).^{174,175}

¹⁷⁴ G. Despras, R. Robert, B. Sendid, E. Machez, D. Poulain and J.-M. Mallet, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1817-1831.

¹⁷⁵ S. Picard and D. Crich, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5501-5510.

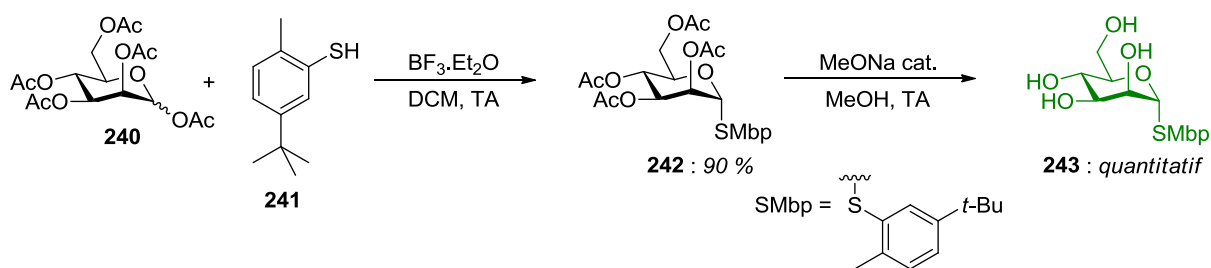


Schéma 98

Dans un premier temps, le 2-méthyl-5-*tert*-butylthiophénol **241**, un thiol peu odorant, est glycosylé par le mannose peracétylé **240**, en présence d'éthérate de trifluorure de bore, aboutissant au produit **242** avec un rendement de 90 %. Ce produit **242** est ensuite déprotégé en présence de méthanolate de sodium, conduisant au composé **243** de manière quantitative.

La stabilité de cet accepteur mannoside **243** a été testée dans des conditions de glycosylation semblables aux conditions précédentes, mais en l'absence de donneur et en l'absence de TTBP (Schéma 99).

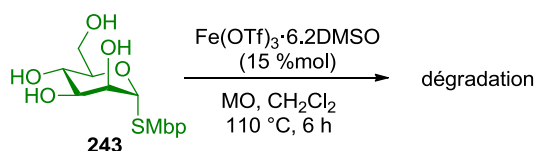


Schéma 99

D'après les différentes analyses, le composé **243** n'est pas stable dans ces conditions. Cet accepteur **243** a alors été polyglycosylé avec le donneur *N*-acétylglucosamine **63β** en présence de TTBP, afin de tamponner le milieu réactionnel (Schéma 100).

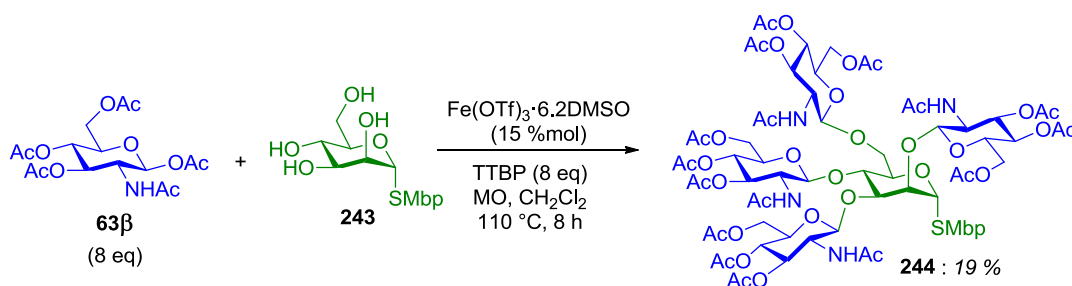


Schéma 100

Le pentasaccharide **244** a alors été obtenu avec un rendement de 19 % et avec une excellente stéréosélectivité β. Encore une fois, aucun autre stéréoisomère du produit **244** n'a été observé. Ce pentasaccharide n'a pu être isolé que par HPLC semi-préparative. En effet, d'après les analyses UPLC-MS, un milieu réactionnel complexe, constitué de tétra-, de trisaccharides et

du pentasaccharide **244**, est obtenu. La présence d'un reste d'accepteur **243**, ou de disaccharide, ou d'un transfert du groupement thioaryle au donneur **63β** n'est pas détectée. La glycosylation de l'accepteur **243** est donc semblable à celle du méthyle mannose **22**, mais la TTBP est nécessaire pour éviter la dégradation de l'accepteur.

En conclusion, il est possible de travailler avec des accepteurs possédant un groupement thioaryle en position anomérique. Ce groupement anomérique, connu pour être stable dans beaucoup de conditions réactionnelles,⁸ n'est pas activé dans les conditions de glycosylation au triflate de fer(III), mais pourra être activé dans l'étape suivante (par exemple en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/acide triflique).

Au sein des *N*-glycanes complexes, les glycosylations naturelles entre les motifs *N*-acétylglucosamines et les unités mannosides se font en β-1,2 ; β-1,2 et β-1,4 ; β-1,2 et β-1,6 ou β-1,2, β-1,4 et β-1,6 (Figure 18). Il peut également être intéressant de synthétiser des structures non-naturelles branchées en β-1,3 et β-1,6. Les motifs visés lors de l'étape de polyglycosylation sont donc les suivants :

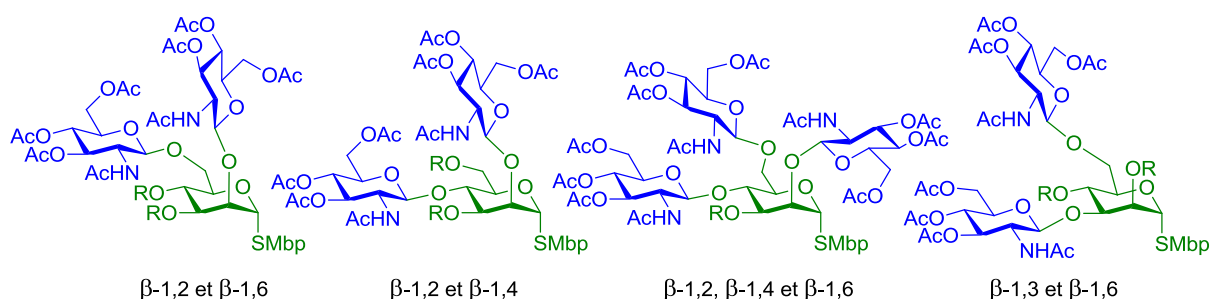


Figure 20. Motifs visés lors de l'étape de polyglycosylation

Le but des expériences suivantes est d'étudier la régiosélectivité de la réaction et donc la nécessité d'utiliser des groupements protecteurs au niveau de l'accepteur mannoside.

L'ordre de réactivité théorique des groupements hydroxyyles d'un α-mannoside est décrit dans la Figure 21.

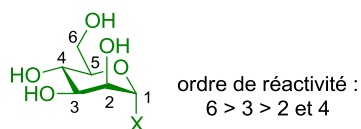


Figure 21. Ordre de réactivité théorique des groupements hydroxyles d'un α -mannoside

En théorie, l'hydroxyle primaire est le plus réactif, puis l'hydroxyle secondaire en position 3 est plus réactif que les hydroxyles en positions 2 et 4. En pratique, cette réactivité dépend également des conditions réactionnelles.

Si la différence de réactivité entre les différents hydroxyles est assez grande et si les conditions réactionnelles sont assez sélectives, il serait possible d'isoler certains motifs branchés via des glycosylations itératives, en évitant l'utilisation de groupement protecteurs, ou en évitant la protection de l'ensemble des positions ne devant pas réagir.

La glycosylation entre un nombre varié d'équivalents de donneur **63 β** et l'accepteur libre **243** a donc été étudiée (Schéma 101).

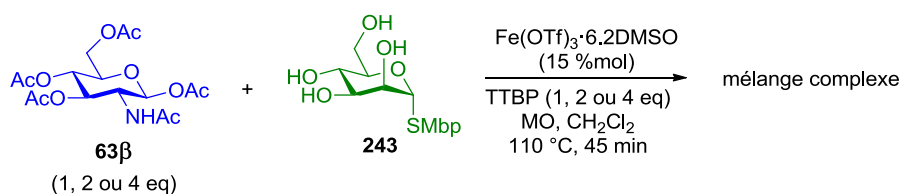


Schéma 101

En utilisant 1, 2 ou 4 équivalents de donneur **63 β** , la glycosylation de l'accepteur **243** aboutit à chaque fois à un mélange complexe de disaccharides, trisaccharides, tétrasaccharides et pentasaccharide (sauf dans le cas où 1 équivalent de donneur est utilisé, le pentasaccharide **244** n'est pas observé d'après les analyses UPLC-MS.). Les conditions réactionnelles sous activation micro-ondes sont donc trop dures et la glycosylation n'est pas sélective, même en réduisant la température de réaction. Par conséquent, il est nécessaire de synthétiser des accepteurs sélectivement protégés.

Suite aux résultats de ces différentes expériences préliminaires, plusieurs accepteurs mannosides, sélectivement protégés et portant un groupement thioaryle en position anomérique, ont été synthétisés.

II.B. Synthèse des accepteurs sélectivement protégés

Les accepteurs sélectivement libres en positions 3,6 ; 2,4 ; 2,6 et 2,4,6 ont été obtenus à partir du précurseur (2-méthyl-5-*tert*-butylphényl) thio- α -D-mannoside **243**, lui-même obtenu précédemment en 2 étapes à partir du mannose peracétylé **240** (Schéma 98). Les protections régiosélectives de ce précurseur **243** peuvent se faire aisément grâce à l'utilisation de groupements benzyles (Schéma 102).

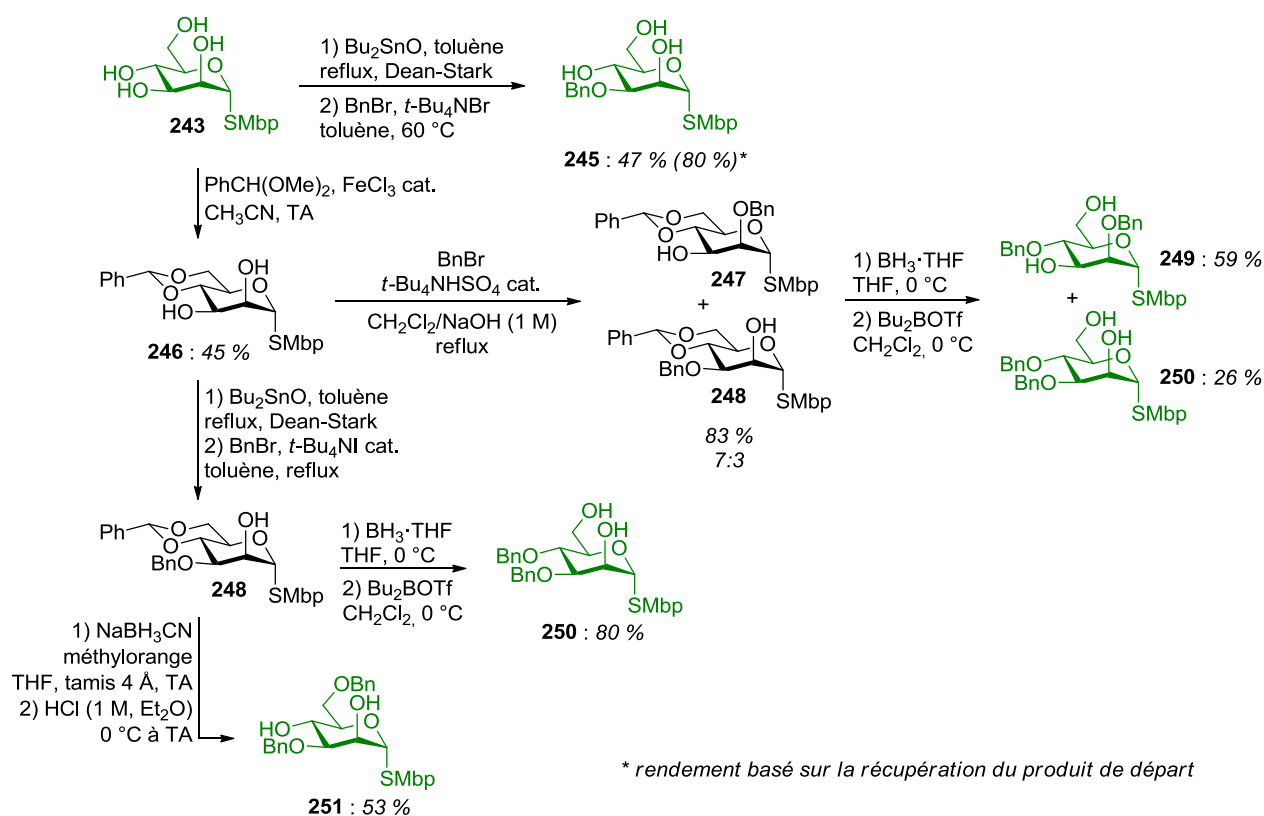


Schéma 102

Le précurseur **243** peut aboutir directement à l'accepteur **245**, libre en positions 2,4 et 6, grâce à une benzylation sélective de l'hydroxyle en position 3 via la formation d'un stannylène.¹⁷⁶ Le produit **245** est alors obtenu avec un rendement non optimisé de 47 % (ou de 80 % en se basant sur la récupération du produit de départ **243**).

Pour synthétiser les autres accepteurs, le précurseur **243** a tout d'abord été fonctionnalisé par un benzylidène en positions 4,6, conduisant au produit **246** avec un rendement limité de

¹⁷⁶ T. Polat and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12795-12800.

45 %.^{177,d} Ensuite, une étape de monobenzoylation en milieu biphasique,⁹⁴ décrite comme étant sélective de la position 2 pour des substrats semblables,¹⁷⁸ conduit à un mélange 7/3 des produits **247** et **248** avec un rendement global de 83 %. Ces isomères **247** et **248** ont été séparés à l'étape suivante, qui est une ouverture sélective du benzylidène en position 6, en présence d'éthérate de trifluorure de bore et de triflate de dibutylbore.¹⁶⁵ Les produits **249** et **250**, respectivement libres en positions 3 et 6 et 2 et 6, ont alors été isolés avec des rendements respectifs de 59 % et de 26 %.

A partir du même composé **246**, portant un groupement 4,6-benzylidène, une étape de benzoylation sélective de la position 3 via la formation d'un stannylène a permis d'aboutir régiosélectivement au produit **248**, utilisé tel quel dans l'étape suivante.¹⁶⁵ L'ouverture sélective du benzylidène en position 6 a ensuite conduit au produit **250**, libre en positions 2 et 6, avec un rendement de 80 % sur deux étapes. Finalement, l'ouverture du benzylidène en position 4, en présence de cyanoborohydrure de sodium et d'acide chlorhydrique,^{96,97} aboutit au produit **251** libre en positions 2 et 4, avec un rendement non optimisé de 53 %.

La polyglycosylation en présence de triflate de fer(III) et de la *N*-acétylglucosamine **63β** a ensuite été étendue à ces accepteurs sélectivement protégés, après une étude de leur stabilité et une optimisation des conditions réactionnelles.

II.C. Polyglycosylations

II.C.1. Stabilité des accepteurs

Tout d'abord, la stabilité des différents accepteurs benzylés a été étudiée. L'accepteur **249**, libre en positions 3 et 6, a été mis à réagir dans les conditions de glycosylation, mais en l'absence de donneur et de TTBP (Schéma 103).

¹⁷⁷ N. Basu, S. K. Maity, S. Roy, S. Singha and R. Ghosh, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 534-539.

^d Ce rendement est limité par la formation du bis(benzylidène)mannoside. Modifier l'acide (CSA, Cu(OTf)₂, APTS...), la quantité de benzaldéhyde diméthylacétal, le solvant ou la température de réaction n'a pas permis d'améliorer ce résultat.

¹⁷⁸ D. Crich, W. Li and H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15081-15086.

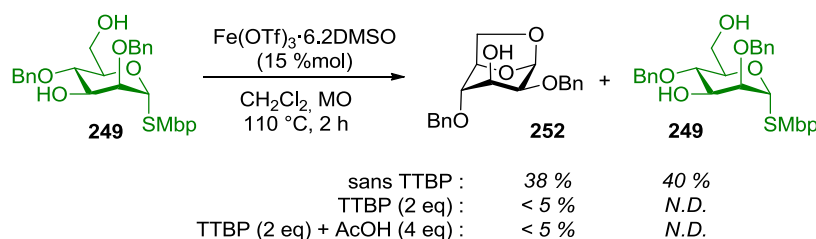


Schéma 103

Dans ces conditions, le composé de type 1,6 anhydro **252**¹⁷⁹ a été isolé avec un rendement de 38 %. Ce résultat signifie que le groupement thioaryle est activé en présence du triflate de fer(III) complexé au DMSO et cette activation aboutit à une glycosylation intramoléculaire. En revanche, dans les mêmes conditions mais en présence 2 équivalents de TTBP, cette activation n'est plus observée, même en ajoutant 4 équivalents d'acide acétique (correspondant à la quantité maximale pouvant être libéré lors de l'activation du donneur **63β**).

La présence de TTBP est donc nécessaire pour cette polyglycosylation. Les autres paramètres de la réaction ont ensuite été optimisés.

II.C.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Optimisation de la polyglycosylation en positions 2 et 6

Les conditions de la réaction ont été optimisées pour la synthèse du substrat **254**, branché en positions 2 et 6 (Schéma 104).

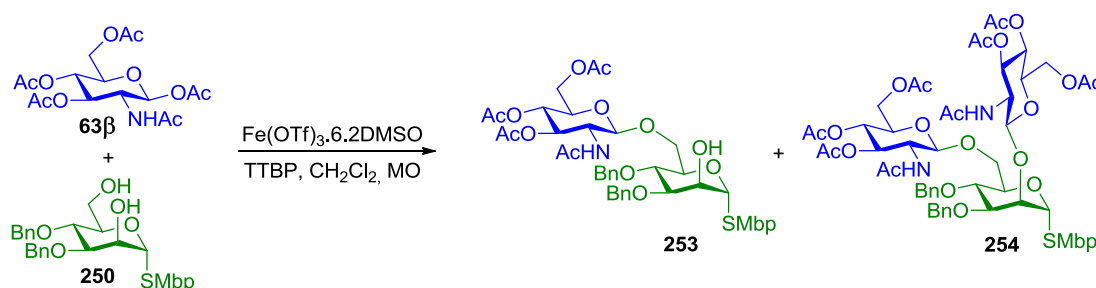


Schéma 104

¹⁷⁹ H. Paulsen and R. Lebuhn, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1983, 1047-1072.

Dans un premier temps, l'influence de la quantité de promoteur a été étudiée (Tableau 13).

Entrée	Promoteur	[250]	63 β	TTBP	Durée	Température	Rendements		
							250	253	254
1	15 % mol	0,067 M	4 eq	4 eq	6 h	110 °C	N.D.	35 %	17 %
2	30 % mol						15 %	31 %	20 %
3	15 % mol + 15 % mol						11 %	39 %	17 %

Tableau 13

Le premier essai (entrée 1), reprend les conditions initialement développée pour la formation de disaccharides sous activation micro-ondes (Schéma 47, page 54), en augmentant la durée de réaction à 6 heures et le nombre d'équivalents de donneur **63 β** et de TTBP à 4 (soit 2 équivalents par position à glycosyler). Le trisaccharide d'intérêt **254** a alors été isolé avec un rendement de 17 % et le sous-produit majoritaire est le disaccharide **253**, obtenu avec un rendement de 35 %.

En augmentant la quantité de promoteur de 15 à 30 % molaire, le rendement en trisaccharide **254** n'a pas été amélioré de manière significative (20 %, entrée 2). Ajouter les 30 % molaire de triflate de fer(III) en deux fois n'a pas permis d'améliorer ce résultat (17 % de trisaccharide **254**, entrée 3).

D'après ces résultats préliminaires, on peut en conclure que le rendement en produit **254** est limité par la conversion de l'accepteur **250** et du disaccharide **253** en trisaccharide, mais également par des phénomènes de dégradation (de l'accepteur, du donneur ou des produits). Les analyses RMN ¹H des bruts réactionnels montrent qu'une partie du donneur **63 β** est transformée en donneur **63 α** , non réactif dans ces conditions (Schéma 37, page 42).

Plusieurs expériences ont ensuite été réalisées afin d'étudier l'effet de la variation de la durée de réaction sur la conversion et sur la dégradation des différents composés (Tableau 14).

Entrée	Promoteur	[250]	63 β	TTBP	Durée	Température	Rendements		
							250	253	254
1	15 % mol	0,067 M	4 eq	4 eq	6 h	110 °C	N.D.	35 %	17 %
2					3 h		7 %	54 %	14 %
3					1 h		15 %	53 %	8 %

Tableau 14

Diminuer la durée de réaction de 6 à 3 heures permet de limiter la dégradation, mais semble également limiter la conversion. En effet, le trisaccharide **254** a été isolé avec un rendement

de 14 % en 3 heures (entrée 2), contre 17 % en 6 heures (entrée 1), tandis que le disaccharide **253** a été isolé avec un rendement de 54 % (entrée 2), contre 35 % en 6 heures (entrée 1).

Pour confirmer ce résultat, une réaction a été réalisée sur une durée d'une heure (entrée 3). Dans ces conditions, la quantité isolée d'accepteur **250** a augmenté de 7 % à 15 % et la quantité de trisaccharide **254** a diminué de 14 % à 8 %.

Finalement, il a été montré pour un substrat similaire (le trisaccharide **256**, Tableau 19, page 138) qu'augmenter la durée de réaction ne permettait pas d'améliorer les rendements.

L'effet de la température a ensuite été étudié (Tableau 15).

Entrée	Promoteur	[250]	63 β	TTBP	Durée	Température	Rendements		
							250	253	254
1	15 %mol	0,067 M	4 eq	4 eq	6 h	110 °C	N.D.	35 %	17 %
2					6 h	120 °C	14 %	33 %	16 %
3					3 h	130 °C	12 %	33 %	11 %
4					9 h	100 °C	N.D.	39 %	18 %

Tableau 15

Augmenter la température de 110 °C (entrée 1) à 120 °C (entrée 2) n'a pas eu d'influence sur les rendements (17 % de trisaccharide **254** à 110 °C, contre 16 % à 120 °C).

Chauffer à 130 °C, avec une durée de réaction de 3 heures au lieu de 6, a réduit le rendement en trisaccharide **254** à 11 %. La dégradation est donc trop importante à cette température, malgré la diminution du temps de réaction.

Chauffer à 100 °C en augmentant la durée de réaction à 9 heures, pour tenter de réduire la dégradation mais aussi d'améliorer la conversion du disaccharide **253** en trisaccharide **254**, n'a pas eu d'influence significative sur les rendements (18 % de trisaccharide **254** et 39 % de disaccharide **253**, entrée 4).

Ensuite, l'influence des quantités de donneur **63 β** et de TTBP a été analysée (Tableau 16).

Entrée	Promoteur	[250]	63 β	TTBP	Durée	Température	Rendements		
							250	253	254
1	15 %mol	0,067 M	4 eq	4 eq	6 h	110 °C	N.D.	35 %	17 %
2		0,067 M	8 eq	8 eq			9 %	32 %	22 %
3		0,067 M	4 eq +	4 eq +			N.D.	25 %	22 %
4		0,067 M	8 eq	8 eq	8 h		N.D.	35 %	15 %
5		0,067 M 0,5 eq + 0,5 eq	4 eq	4 eq			N.D.	49 %	14 %

Tableau 16

Passer de 4 équivalents de donneur **63 β** et de TTBP à 8 équivalents chacun a permis d'améliorer légèrement le rendement en trisaccharide **254** (22 %, entrée 2 contre 17 % initialement). Cette amélioration s'est faite sans différence significative sur le rendement en disaccharide **253** (32 % contre 35 % initialement). Ceci pourrait s'expliquer par une limitation de la dégradation du milieu réactionnel grâce à la présence de davantage de TTBP, ou par une meilleure conversion de l'accepteur **250** grâce à l'excès de donneur plus important.

Ajouter ces 8 équivalents de donneur **63 β** et de TTBP en deux fois, afin d'essayer de limiter la formation de donneur **63 α** , n'a pas permis d'améliorer le rendement en trisaccharide **254** (22 %, entrée 3).

En ajoutant l'accepteur **250** en deux fois, afin de limiter sa dégradation potentielle au sein du milieu réactionnel, la conversion obtenue est limitée. En effet, le trisaccharide **254** a été obtenu avec un rendement de 14 %, contre 49 % pour le disaccharide **253** (entrée 5).

Finalement, la concentration de la réaction a été augmentée afin de tenter d'améliorer la vitesse de la réaction et un essai de polyglycosylation a été réalisé en présence de tamis moléculaire (Tableau 17).

Entrée	Promoteur	[250]	63 β	TTBP	Durée	Température	Rendements		
							250	253	254
1	15 %mol	0,067 M	4 eq	4 eq	6 h	110 °C	N.D.	35 %	17 %
2		0,134 M					7 %	30 %	20 %
3		0,325 M					N.D.	22 %	20 %
4		0,067 M + tamis					N.D.	49 %	8 %

Tableau 17

Passer d'une concentration en accepteur **250** de 0,067 M (entrée 1) à une concentration de 0,134 M (entrée 2), permet d'améliorer légèrement le rendement en trisaccharide **254** (17 % contre 20 %) et permet de synthétiser d'avantage de produit en une expérience. Augmenter la concentration jusqu'à 0,325 M ne permet pas d'améliorer les résultats et le rendement en disaccharide **253** diminue de 30 % à 22 % (entrée 3).

Finalement, un essai de polyglycosylation avec du tamis moléculaire 4 Å a conduit à une chute de la conversion (8 % de rendement pour le trisaccharide **254** et 49 % de rendement pour le disaccharide **253**, entrée 4).

Suite à ces essais, on remarque donc qu'il y a une compétition entre conversion et dégradation lors de ces polyglycosylations. Modifier les quantités de réactifs, la durée, la température et la concentration de la réaction ne permet pas d'améliorer le rendement en produit **254** de manière significative. Finalement, ce trisaccharide **254** a été isolé avec un rendement optimal de 20 % (entrée 2, Tableau 17), avec 30 % de disaccharide **253**.

Il serait possible que la formation du trisaccharide **254** ne se fasse pas via la formation du disaccharide **253**. Pour le vérifier, ce disaccharide a été utilisé comme accepteur dans la réaction de glycosylation avec la N-acétylglucosamine **63β**.

Conversion du disaccharide **253** en trisaccharide **254**

Le disaccharide **253** a été glycosylé dans des conditions semblables à celles précédemment utilisées, mais cette fois avec 2 équivalents de donneur **63β** (Schéma 105).

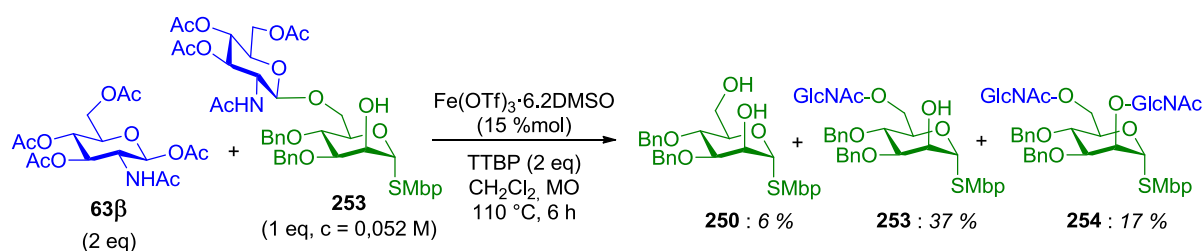


Schéma 105

En utilisant ce substrat **253** comme produit de départ, le trisaccharide **254** a été obtenu avec un rendement de 17 %, ce qui est semblable aux essais précédents (Tableau 17, entrée 1). Ce rendement est limité par la récupération du disaccharide **253** à hauteur de 37 %, mais aussi par la formation du monosaccharide **250** en faible quantité (6 %). Dans ces conditions, il y a donc une compétition entre la création d'une nouvelle liaison glycosidique et la coupure d'une autre liaison glycosidique.

En conclusion, la formation du trisaccharide **254** se ferait bien via le disaccharide **253**. Cependant, la glycosylation 1,6 est réalisée plus facilement que la glycosylation 1,2. En utilisant des conditions réactionnelles moins dures, il serait donc possible d'obtenir le disaccharide **253** de manière sélective, comme suggéré par les résultats du Tableau 14. Cette glycosylation sélective n'est pas profitable dans le cadre de la synthèse de structures branchées. Cependant, elle pourrait permettre de ne pas protéger l'ensemble des groupements hydroxyles de l'accepteur lors de la synthèse de disaccharides de la glucosamine et aussi d'introduire un autre sucre en position 2 dans le cadre d'autres synthèses.

Synthèse sélective du disaccharide

Quelques expériences ont été réalisées afin de synthétiser sélectivement le disaccharide **253** (Schéma 106 et Tableau 18).

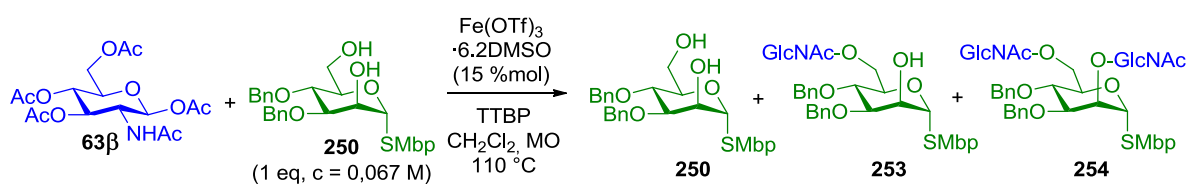


Schéma 106

Entrée	63β	TTBP	Durée	Rendements		
				250	253	254
1	4 eq	4 eq	6 h	N.D.	35 %	17 %
2	2 eq	2 eq	45 min	27 %	65 %	5 %
3	2 eq	2 eq	70 min	23 %	59 %	9 %
4	3 eq	3 eq	45 min	15 %	62 %	8 %

Tableau 18

En diminuant le nombre d'équivalents de donneur **63β** et de TTBP de 4 à 2 et en réduisant la durée de réaction à 45 minutes, le disaccharide **253** est isolé avec un rendement de 65 % (soit 89 % en se basant sur la récupération de l'accepteur), tandis que le trisaccharide **254** est isolé avec seulement 5 % de rendement (entrée 2). Dans ces conditions, le disaccharide correspondant à la glycosylation en position 2 de l'accepteur **250** n'a pas été observé. Augmenter le temps de réaction jusqu'à 70 minutes (entrée 3) ou augmenter le nombre d'équivalents de donneur **63β** et de TTBP à 3 équivalents (entrée 4) ne change pas significativement le rendement du disaccharide **253** (respectivement 59 % et 62 % vs 65 % initialement).

En conclusion, la polyglycosylation de l'accepteur mannoside **250** avec la N-acétylglucosamine **63β** est complexe. Le rendement en trisaccharide d'intérêt **254** est limité par la formation du disaccharide **253**, produit de la monoglycosylation. Dans des conditions réactionnelles moins poussées, ce disaccharide **253** peut même être synthétisé avec une très bonne sélectivité (ratio disaccharide/trisaccharide de 93/7).

Le trisaccharide d'intérêt **254** a été isolé avec un rendement de 20 % après optimisation. Cependant, dans la littérature, ce type de motif branché est obtenu avec un minimum de 5 à 7 étapes et avec des rendements globaux limités (Schéma 107).

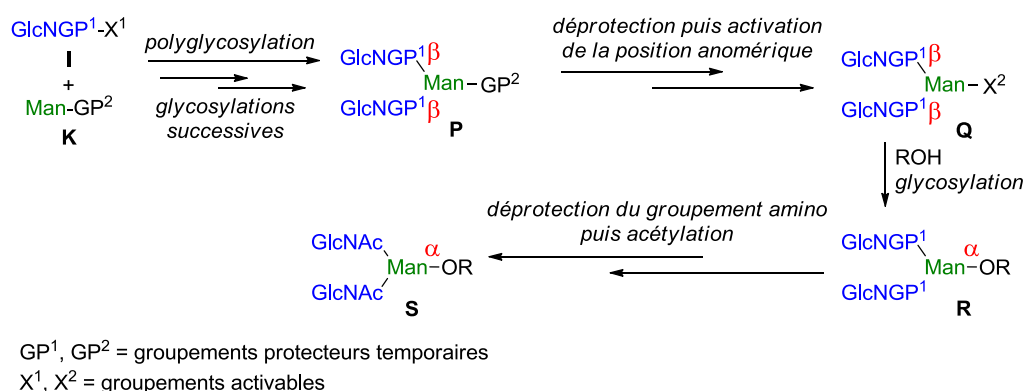


Schéma 107

Tout d'abord, un accepteur mannoside **K** avec une position anomérique protégée est diglycosylé avec un donneur glucosamine **I**, possédant un groupement protecteur temporaire de la fonction amine. Ces deux glycosylations se font soit de manière successive (2 étapes), soit via une réaction de polyglycosylation (1 étape). Ensuite, le trisaccharide obtenu **P** est transformé en nouveau donneur trisaccharidique **Q**, via une déprotection puis une activation

de la position anomérique (2 étapes). Finalement, après une étape de glycosylation d'un accepteur d'intérêt ROH avec ce substrat branché **R**, le groupement protecteur temporaire de l'amine est converti en groupement naturel acétamide, après une étape de déprotection et une étape d'acétylation (2 étapes), conduisant ainsi au substrat d'intérêt **S**.

Dans notre cas, le motif complexe **254** est obtenu en une seule étape à partir de la N-acétylglucosamine peracétylée, qui est commerciale, et il peut être directement utilisé comme donneur lors d'une nouvelle réaction de glycosylation, grâce au groupement anomérique thioaryle. La polyglycosylation a donc ensuite été étendue à d'autres substrats.

II.C.3. Extension à différents substrats

La polyglycosylation des différents accepteurs sélectivement protégés **249**, **251** et **245** avec la N-acétylglucosamine peracétylée **63β** a ensuite été étudiée, afin de synthétiser plusieurs structures branchées (Schéma 108 et Tableau 19).

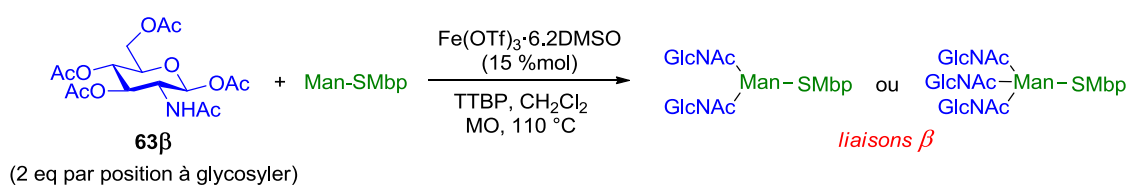


Schéma 108

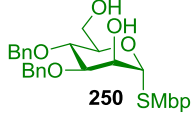
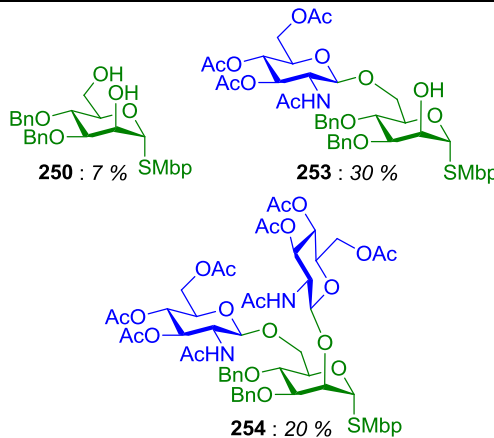
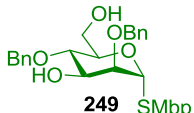
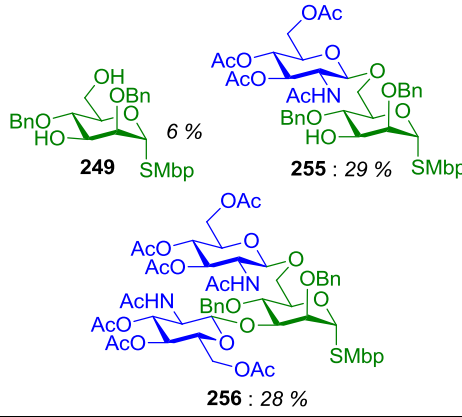
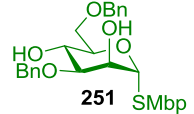
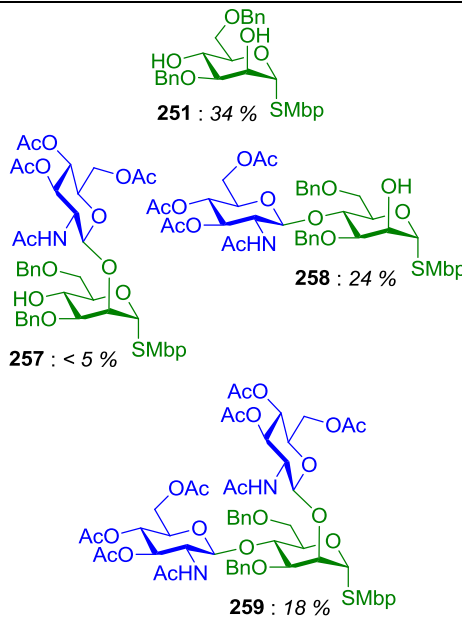
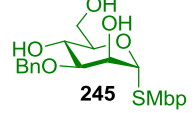
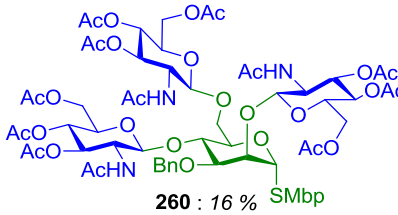
Entrée	Accepteur	63 β	Durée	Produits isolés
1	 250 SMbp	4 eq	6 h	 <p>250 : 7 % SMbp 253 : 30 % SMbp</p> <p>254 : 20 % SMbp</p>
2	 249 SMbp	4 eq	6 h	 <p>249 : 6 % SMbp 255 : 29 % SMbp</p> <p>256 : 28 %</p>
3	249	4 eq	9 h	249 : N.D. - 255 : N.D. - 256 : 24 %
4	 251 SMbp	4 eq	6 h	 <p>251 : 34 % SMbp</p> <p>257 : < 5 % SMbp</p> <p>258 : 24 % SMbp</p> <p>259 : 18 % SMbp</p>
5	 245 SMbp	6 eq	6 h	 <p>260 : 16 % SMbp</p>

Tableau 19

En plus de l'accepteur **250** libre en positions 2 et 6 (entrée 1), la glycosylation a été étendue à l'accepteur **249** libre en positions 3 et 6 (entrée 2), aboutissant au trisaccharide branché **256**, avec un rendement de 28 %. Le sous-produit majoritaire de cette réaction est le disaccharide **255**, branché en position 6, provenant de la monoglycosylation (29 % de rendement). L'accepteur **249** a également été récupéré à hauteur de 6 %. Augmenter la durée de réaction à 9 heures (entrée 3) ne permet pas d'améliorer le rendement du trisaccharide **256**, qui est alors de 24 %.

La polyglycosylation de l'accepteur **251** libre en positions 2 et 4 (entrée 4) a permis d'isoler le trisaccharide **259** avec un rendement de 18 %. Ce rendement limité s'explique par la récupération de l'accepteur **251** à hauteur de 34 % et du disaccharide **258** avec un rendement de 24 %. Le disaccharide **257** a lui été obtenu sous forme de traces.

L'accepteur **245**, libre en positions 2, 4 et 6, a été polyglycosylé dans les mêmes conditions (entrée 5). D'après les analyses UPLC-MS, le milieu réactionnel obtenu est constitué d'un mélange de disaccharides et de trisaccharides et de tétrasaccharide. Cette complexité a nécessité une purification par HPLC semi-préparative, ce qui a permis d'isoler le tétrasaccharide **260** avec un rendement de 16 %. Ce rendement limité s'explique par la formation de produits de mono- et de diglycosylation non isolés. Une structure complexe tribranchée, très peu représentée dans la littérature (Schéma 76),¹⁵⁶ a donc été synthétisée en une seule étape.

Diverses structures branchées ont donc été synthétisées en une seule étape, via des réactions de polyglycosylation au triflate de fer(III). Ces motifs complexes ont été obtenus avec des rendements modérés, mais dans la littérature, ce type de motifs nécessite 5 à 7 étapes de synthèse avec des rendements globaux également modérés. C'est donc actuellement la méthode la plus rapide pour synthétiser ces structures branchées.

Une fois les différents oligosaccharides synthétisés, leur utilisation dans la glycosylation d'un linker fonctionnalisé a été étudiée.

II.D. Glycosylation d'un linker

II.D.1. Expériences préliminaires

Dans un premier essai, le 3-bromopropan-1-ol **261**, qui est un bras simple et fonctionnalisé, a été glycosylé avec le trisaccharide **256**, qui possède des unités glucosamines branchées en positions 3 et 6 de son cœur mannosidique (Schéma 109).

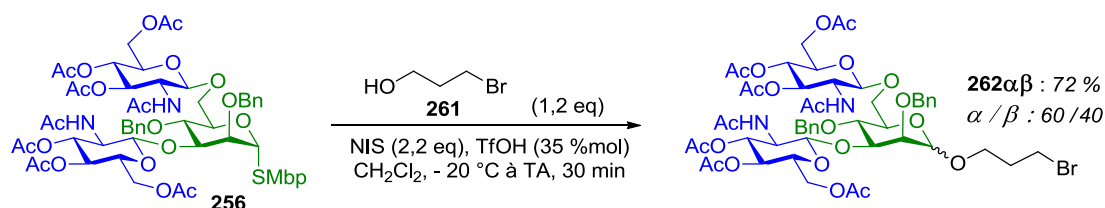


Schéma 109

La glycosylation a été réalisée dans des conditions classiques, c'est-à-dire en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/acide triflique.⁶⁵ Le produit de glycosylation **262** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 72 %, mais sous forme d'un mélange non séparable d'anomères avec un ratio α/β d'environ 60/40 (déterminé par UPLC-UV-MS du brut réactionnel).

Il n'est pas étonnant d'obtenir de l'anomère **262 β** au cours de cette réaction car le groupement en position 2 de l'unité mannoside n'est pas participant. Cependant, compte tenu de la stabilisation du produit α par effet anomère⁷ et de l'encombrement stérique en C2, ce ratio est anormalement élevé. La formation de cet anomère β en grande quantité pourrait s'expliquer par une compétition entre le mécanisme de glycosylation classique de type S_N1 et un mécanisme de type S_N2 , avec une inversion de configuration du centre anomérique. Une modification de la conformation du trisaccharide donneur **256** pourrait également être une autre explication possible.

Dans les mêmes conditions, le 3-bromopropan-1-ol **261** a été glycosylé avec le produit **254**, possédant des unités glucosamines branchées en positions 2 et 6 de l'unité mannoside, afin d'étudier l'influence de la nature du groupement en C2 sur la sélectivité (Schéma 110).

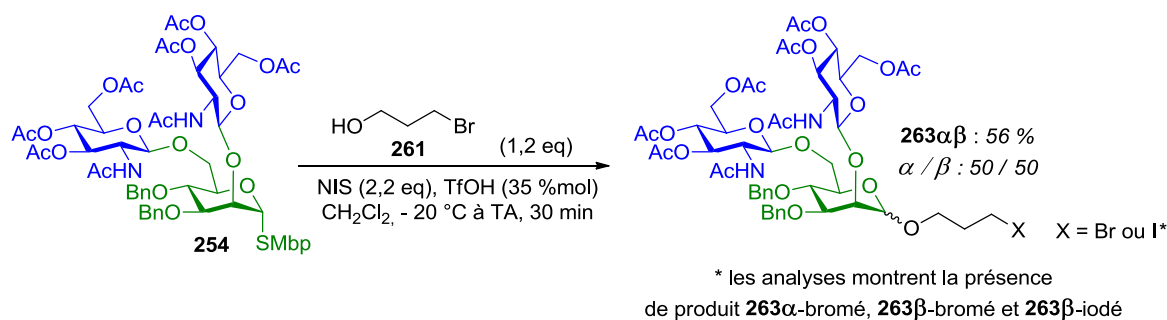


Schéma 110

Le produit **263** a alors été obtenu avec un rendement plus faible de 56 %, sous forme d'un mélange α/β de ratio d'environ 50/50 (déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel). Avec ce substrat, la proportion de produit β est donc encore plus importante, malgré l'encombrement stérique de la position 2 qui est plus grand que dans le cas du substrat **256**. L'unité *N*-acétylglucosamine présente en C2 pourrait interagir avec le nucléophile et favoriser une attaque par la face aboutissant au produit β .

En présence d'un groupement benzyle ou d'une unité *N*-acétylglucosamine acétylée en C2 du donneur branché, la proportion de produit de glycosylation β est donc anormalement élevée. D'après la littérature, ce problème de sélectivité a déjà été rencontré dans plusieurs cas similaires. Ces exemples sont décrits dans la partie suivante.

II.D.2. Activation de mannosides branchés en C2 dans la littérature

Seuls les exemples de glycosylation entre des donneurs mannosides branchés au moins en position 2 et des accepteurs aglycones ou mannosides sont détaillés ici. Plusieurs types de donneurs sont utilisés dans la littérature, variant notamment selon leur groupement activable (thioalkyle, thioaryle ou fluor) ou selon les groupements protecteurs de leurs positions non branchées (groupements benzyles ou acétyles).

Donneurs thioalkyles ou thioaryles, protégés par des groupements benzyles

En 1999, l'équipe de Ley a décrit une glycosylation α -sélective avec des mannosides branchés en position 2 et portant un groupement thioalkyle en position anomérique, comme le substrat **264**, en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/acide triflique, dans un solvant dichlorométhane/éther diéthylique 1/1 (Schéma 111).¹⁸⁰

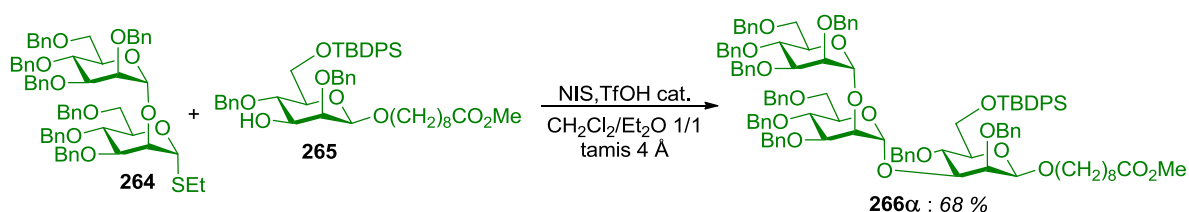


Schéma 111

Dans ces conditions, le produit de glycosylation **266α** a été obtenu avec un rendement de 68 % et de manière stéréosélective. La sélectivité obtenue pour cette réaction pourrait s'expliquer par la présence d'éther diéthylique, solvant participant qui favoriserait la formation de l'anomère α .¹⁸¹

En 2008, l'équipe de Davis a décrit une glycosylation entre un donneur et un accepteur très semblables aux produits **264** et **265**, en présence d'anhydride triflique, de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine et de diméthylsulfure dans le dichlorométhane, aboutissant également à une sélectivité α .¹⁸²

En 2010, Karelin *et al.* ont décrit une réaction de glycosylation avec le donneur **267**, semblable au composé **264**, en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/acide triflique, dans le dichlorométhane (Schéma 112).^{183,184}

¹⁸⁰ A. Duffels and S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 375-378.

¹⁸¹ S. S. Nigudkar and A. V. Demchenko, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2687-2704.

¹⁸² K. J. Doores and B. G. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2692-2696.

¹⁸³ A. A. Karelin, Y. E. Tsvetkov, L. Paulovičová, S. Bystrický, E. Paulovičová and N. E. Nifantiev, *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 1283-1290.

¹⁸⁴ D. A. Argunov, A. A. Karelin, A. A. Grachev, Y. E. Tsvetkov and N. E. Nifantiev, *Russ. Chem. Bull.* **2011**, 60, 1004-1011.

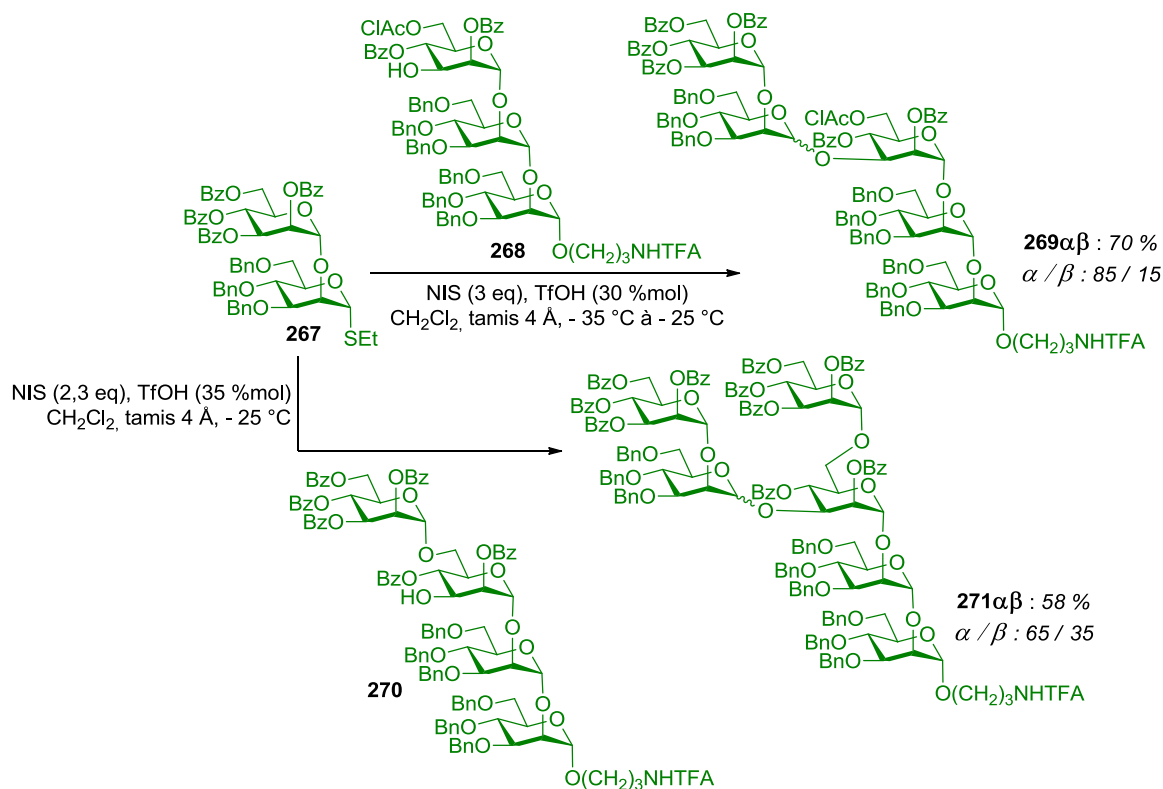


Schéma 112

Avec l'accepteur trisaccharidique **268**, le produit de glycosylation **269** a été isolé avec un rendement de 70 % sous forme d'un mélange α/β de ratio 85/15. En revanche, avec l'accepteur **270**, semblable au composé **268** mais possédant une unité 6-*O*-mannosidique supplémentaire, le produit de glycosylation **271** est obtenu dans des conditions similaires avec un ratio α/β de 65/35. La stéréosélectivité de ce type de glycosylation dépendrait donc de l'accepteur.

Dans plusieurs articles, Ito *et al.* ont décrit l'activation du donneur branché **272**, portant un groupement thioalkyle en position anomérique, par du triflate de méthyle dans le dichloroéthane et en présence de l'accepteur trisaccharidique **273** (Schéma 113).^{185,186,187}

¹⁸⁵ I. Matsuo, M. Wada, S. Manabe, Y. Yamaguchi, K. Otake, K. Kato and Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3402-3403.

¹⁸⁶ I. Matsuo, K. Totani, A. Tatami and Y. Ito, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8262-8277.

¹⁸⁷ A. Koizumi, I. Matsuo, M. Takatani, A. Seko, M. Hachisu, Y. Takeda and Y. Ito, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7426-7431.

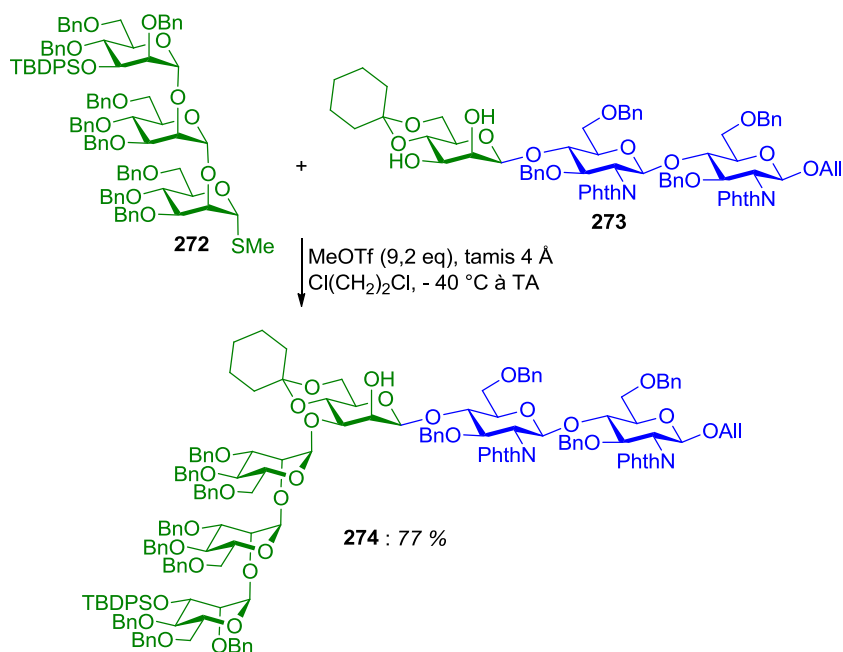


Schéma 113

Le produit de glycosylation **274** a alors été isolé avec un rendement de 77 %, seulement sous forme α d'après les auteurs. La même équipe a également décrit la glycosylation d'un accepteur protégé par un groupement cyclohexylidène avec le même type de donneur, mais branché en position 2 par une unité glucosamine, en présence de triflate de méthyle à 50 °C et le produit de glycosylation a alors été obtenu de manière α -stéréosélective.¹⁸⁸

En 2010, Tanifum *et al.* ont décrit l'activation du donneur branché **277**, portant un groupement thiophényle en position anomérique, avec l'accepteur **276** lié à un support solide.¹⁸⁹ Cette réaction se fait en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/trifluorométhanesulfonate, dans le dichlorométhane et sous sonication (Schéma 114).

¹⁸⁸ J. Nakano, H. Ohta and Y. Ito, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 928-933.

¹⁸⁹ C. T. Tanifum, J. Zhang and C.-W. T. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4323-4327.

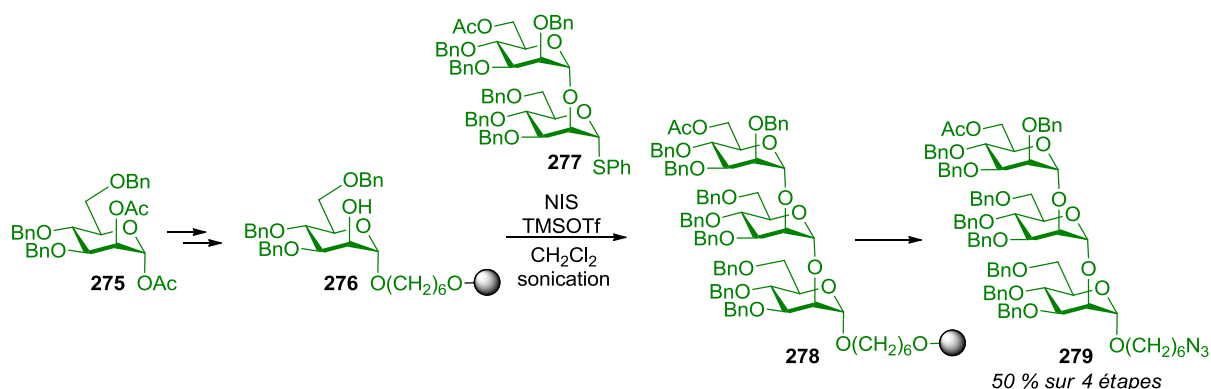


Schéma 114

Le produit **278** obtenu possède une sélectivité α , qui, d'après les différents exemples développés dans cet article, serait favorisée par la sonication. Après clivage du support solide, le produit **279** a finalement été isolé avec un rendement de 50 % sur 4 étapes.

En 2007, Teumelsan *et al.* décrivent la polyglycosylation entre le motif branché **280**, portant un groupement activable thioaryle, et l'accepteur mannosidique **281**, en présence de chlorure *p*-toluènesulfonyle et de triflate d'argent (Schéma 115).¹⁹⁰

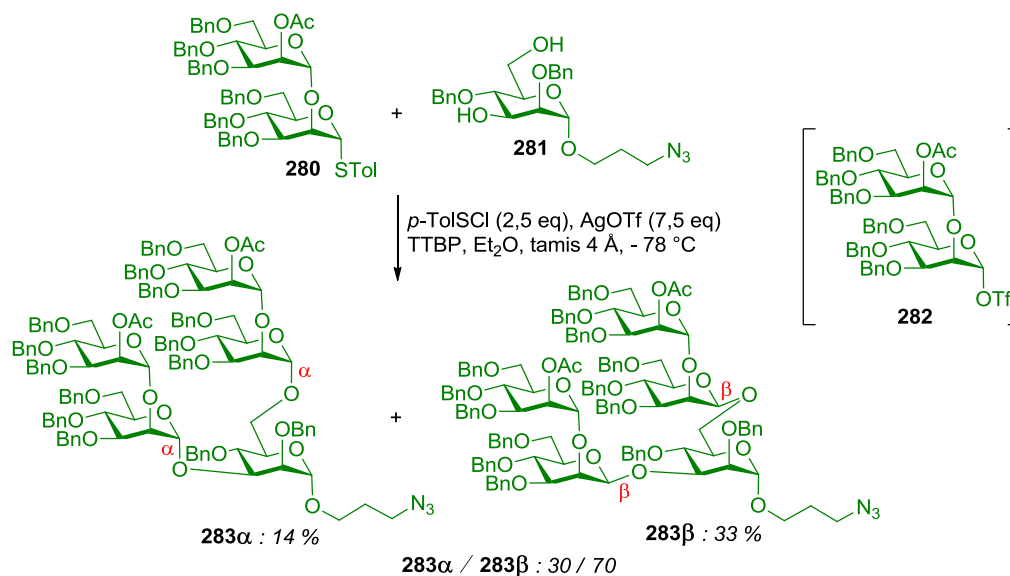


Schéma 115

Dans ces conditions, une proportion anormalement élevée de produit présentant des liaisons glycosidiques de sélectivité β a été obtenue (ratio **283α**/**283β**^e de 30/70). Ce résultat est étonnant car le produit **283α** est stabilisé par effet anomère, la position 2 du donneur **280** est

¹⁹⁰ N. Teumelsan and X. Huang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8976-8979.

^e Les auteurs ne mentionnent pas la formation d'oligosaccharide branché mixte α/β

encombrée et la réaction est réalisée dans l'éther diéthylique, connu pour favoriser la formation de liaisons glycosidiques avec une sélectivité α . Pour expliquer la forte proportion de produit **283 β** les auteurs proposent la formation d'un intermédiaire de type triflate de mannosyle **282**, aboutissant au produit **283 β** via un mécanisme de type S_N2 .⁶² Le sucre branché en position 2 du donneur **280**, assimilé à un groupement électroattracteur, permettrait de stabiliser cet intermédiaire.

En 2011, Li *et al.* ont utilisé le même donneur **280** lors d'une réaction de glycosylation d'un accepteur disaccharidique, en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/triméthylsilyltriflate, dans le dichlorométhane à 0 °C. Ils ont obtenu le produit α désiré avec un rendement de 61 %, sans mentionner la formation de produit de glycosylation β .¹⁹¹

Donneurs fluorés, protégés par des groupements benzyles

En 2009, Kawahira *et al.* ont décrit la glycosylation d'une sérine sélectivement protégée **286** avec différents mannosides branchés en position 2 (Schéma 116).¹⁹²

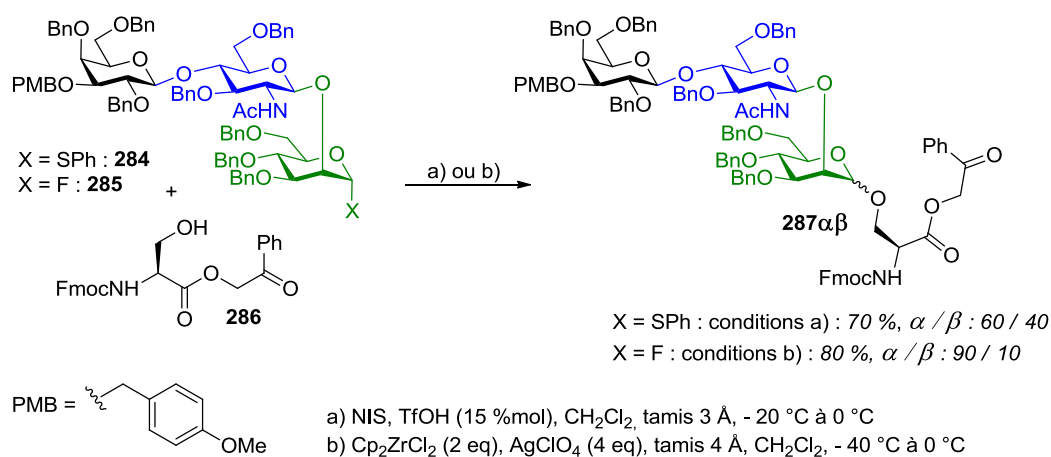


Schéma 116

Avec le donneur **284** portant un groupement thiophényle en position anomérique, le produit de glycosylation **287** a été obtenu sous forme d'un mélange d'anomères (avec un ratio α/β de 60/40). Plusieurs autres groupements activables ont été testés, dont le trichloroacétimide et le *N*-phényltrifluoroacétimide et finalement c'est le donneur fluoré **285**, activé en présence d'un mélange Cp₂ZrCl₂/AgClO₄ qui a permis d'obtenir le produit **287** avec la meilleure

¹⁹¹ Y. Li, B. Roy and X. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8952-8954.

¹⁹² K. Kawahira, H. Tanaka, A. Ueki, Y. Nakahara, H. Hojo and Y. Nakahara, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8143-8153.

sélectivité (ratio α/β de 90/10). Cependant, en 2011, l'équipe d'Ito a glycosylé un accepteur trisaccharidique avec le même type de donneurs que les composés **284** et **285**, dans les mêmes conditions que Kawahira *et al.*, et dans chaque cas ils n'ont pas pu isoler le produit désiré avec une bonne stéréosélectivité α .¹⁹³

Lors d'autres synthèses, l'équipe d'Ito^{185,186,187} et Shivatare *et al.* (Schéma 88)¹⁶³ ont également utilisé des donneurs branchés fluorés, activés en présence d'un mélange $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgOTf}$, aboutissant cette fois au produit de glycosylation désiré avec une bonne stéréosélectivité α .

Donneurs protégés par des groupements acétyles

En 1986, l'équipe d'Ogawa a montré que la sélectivité de la glycosylation avec un donneur mannosidique branché dépendait du groupement activable et de la méthode d'activation, ainsi que de l'accepteur (glycosidique ou non glycosidique), sans généralisation possible.¹⁴⁷ Dans ce même article, ils montrent que cette sélectivité dépend également des groupements protecteurs de l'unité mannosidique. En effet, si le mannoside, branché en positions 2 et 4 et portant un groupement trichloroacétimidate en position anomérique, est protégé par des groupements benzyles en positions 3 et 6 (donneur **288**), le produit de glycosylation du composé **290** est obtenu sous forme d'un mélange d'anomères α/β en proportions quasiment égales, avec un rendement de 66 % (produit **291**). En revanche, avec des groupements acétates (donneur **289**), le rendement du produit de glycosylation **292** est plus faible (52 %), mais d'après les auteurs, l'anomère α est obtenu de manière stéréosélective (Schéma 117).

¹⁹³ M. Hagiwara, M. Dohi, Y. Nakahara, K. Komatsu, Y. Asahina, A. Ueki, H. Hojo, Y. Nakahara and Y. Ito, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5229-5239.

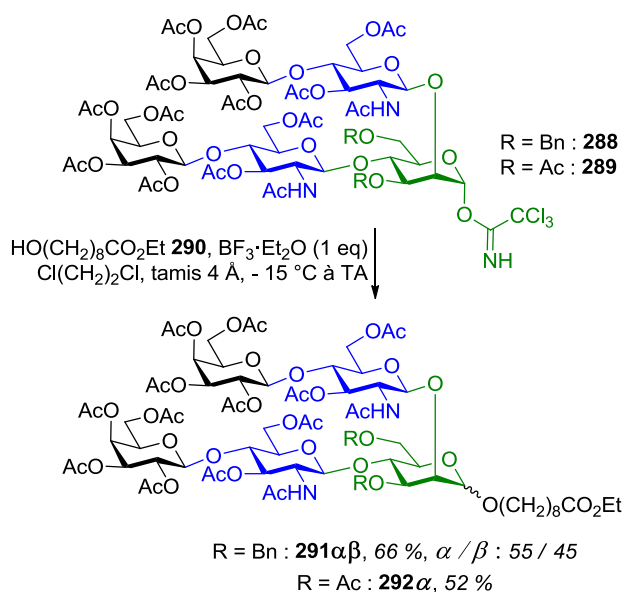


Schéma 117

Dans le cas de donneurs monosaccharidiques, la présence d'un acétate en position 3 ou 6 permettrait d'aboutir à la formation du produit de glycosylation α via un phénomène de participation à distance.¹⁹⁴ Cette participation paraît plus difficile dans le cas de structures branchées, tel que le substrat **289**. Cependant, les substituants encombrants peuvent induire des changements conformationnels.

Cette influence des groupements protecteurs acétates expliquerait la sélectivité α obtenue lors de la synthèse de motifs de N-glycanes par Unverzagt *et al.* (Schéma 78)^{155,156,157,159} ou Kumar *et al.* (Schéma 84).¹⁶² D'autres donneurs branchés en position 2, acétylés et portant des groupements anomériques variés ont été utilisés dans la littérature et ont également abouti au produit de glycosylation α .^{143,185,186,187}

Cependant, dans le même type de synthèse, l'équipe de Reichardt a utilisé des motifs branchés benzylés, portant un groupement activable N-phényltrifluoroacétimide, dans des glycosylations aboutissant majoritairement au produit α (Schéma 80), sans commenter la stéréosélectivité obtenue.^{160,161}

L'équipe d'Unverzagt, qui utilise des groupements protecteurs benzyles et allyles lors de ses synthèses de structures branchées pour les transformer ensuite en acétates (Schéma 75, Schéma 76 et Schéma 77, pages 103-104), justifie ces étapes supplémentaires en mentionnant les problèmes de sélectivité possibles lors de l'étape d'activation de ces structures branchées

¹⁹⁴ J. Y. Baek, B.-Y. Lee, M. G. Jo and K. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17705-17713.

(Schéma 78).¹⁵⁶ Cependant, dans un article datant de 2007, cette équipe compare le donneur **293** au donneur **294**, dont l'unité mannosidique n'est pas acétylée, et ne mentionne pas de différence de stéréosélectivité entre les deux lors de la glycosylation du composé **295** (Schéma 118).¹⁵⁸

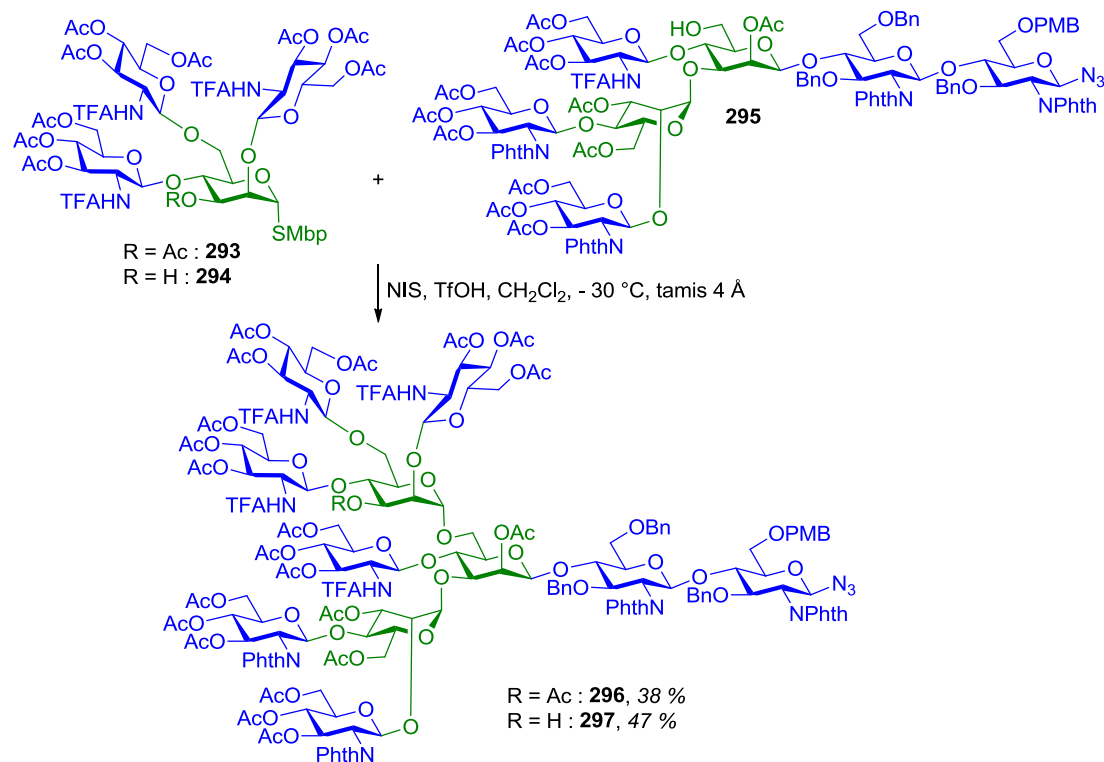


Schéma 118

En conclusion, la stéréosélectivité d'une glycosylation sans groupement participant en position 2 du donneur est très difficile à prévoir. En effet, cette sélectivité dépend de nombreux facteurs qui ne sont pas encore bien identifiés et il n'y a pas de généralisation possible.

Dans la suite de ce chapitre, plusieurs expériences ont été réalisées afin d'essayer d'améliorer le ratio anomérique obtenu en faveur du produit désiré α . Dans un premier temps, l'influence des conditions réactionnelles sur la sélectivité de la glycosylation a été étudiée. Ensuite, une anomérisation du produit β en produit α a été tentée. Finalement, la modification des groupements protecteurs de l'unité mannosidique a été envisagée.

II.D.3. Tentative d'optimisation de la stéréosélectivité de la glycosylation

L'étude a été faite avec le monosaccharide **298**, car il possède un groupement 2-méthyl-5-*tert*-butylthiophényle en position anomérique, un groupement benzyle non participant en C2 et il est facilement accessible en grande quantité (Schéma 119).

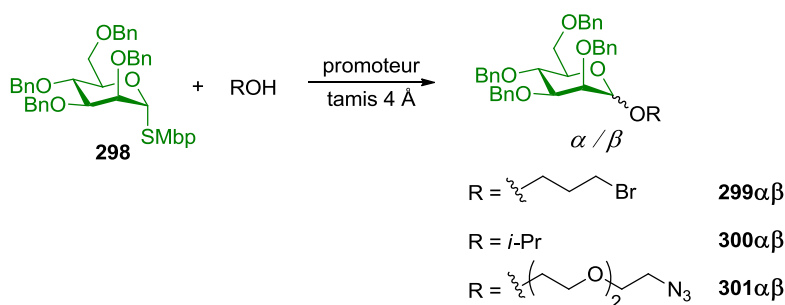


Schéma 119

Plusieurs facteurs ont été modifiés, tels que la température de réaction et la nature de l'accepteur, du promoteur et du solvant.

Nature de l'accepteur

Dans un premier temps, plusieurs accepteurs aglycones ont été utilisés (Tableau 20).

Entrée	Accepteur	Promoteur	Temp.	Solvant	Durée	Ratio α/β ¹	Conv. ²	Rdt
1	 261	NIS (2,2 eq) TfOH (35 % mol)	- 20 à 0 °C	CH ₂ Cl ₂	30 min	59/41	100 %	299αβ 91 %
2	<i>i</i> -PrOH					53/47	100 %	300αβ N.D.
3	 302					59/41	100 %	301αβ 95 %

¹ Déterminé par UPLC-UV-MS ; ² Déterminée par RMN ¹H

Tableau 20

La glycosylation du 3-bromopropan-1-ol **261** avec le monosaccharide perbenzylé **298** aboutit au produit **299** avec un ratio α/β de 59/41 et un rendement de 91 % (entrée 1). Comme avec les trisaccharides branchés **256** et **254**, la proportion de produit β est donc anormalement élevée (Schéma 109 et Schéma 110).

Avec l'isopropanol, un alcool secondaire, la glycosylation dans les mêmes conditions aboutit au produit **300** avec un ratio α/β semblable (ratio α/β de 53/47, entrée 2).

Pour la suite des expériences, c'est le linker d'intérêt **302** de type triéthylène glycol qui a été utilisé. Ce linker possède une fonction azoture facilement transformable en fonction amine, qui est une fonctionnalité intéressante pour l'utilisation ultérieure des substrats branchés. De plus, ce linker est plus stable que le bromopropanol **261** utilisé précédemment (Schéma 110). Dans les mêmes conditions, la glycosylation de cet accepteur **302** aboutit à un résultat semblable à ceux observés précédemment (95 % de produit **301**, ratio α/β de 59/41, entrée 3).

Température de réaction

Plusieurs expériences ont ensuite été réalisées en faisant varier la température de réaction (Tableau 21).

Entrée	Accepteur	Promoteur	Température	Solvant	Durée	Ratio α/β	Conv.	Rdt
1	302	NIS (2,2 eq) TfOH (35 %mol)	- 20 à 0 °C	CH ₂ Cl ₂	30 min	59/41	100 %	301$\alpha\beta$ 95 %
2	302		- 78 °C		3 h	56/44	100 %	301$\alpha\beta$ N.D.
3	302		0 °C		1 h	62/38	100 %	301$\alpha\beta$ N.D.
4	302		TA		30 min	62/38	100 %	301$\alpha\beta$ N.D.
5	<i>i</i> -PrOH		- 20 à 0 °C		30 min	53/47	100 %	300$\alpha\beta$ N.D.
6	<i>i</i> -PrOH		70 °C		1 nuit	55/45	100 %	300$\alpha\beta$ N.D.

Tableau 21

Dans le dichlorométhane, réaliser la glycosylation du linker **302** à - 78 °C (entrée 2, ratio α/β de 56/44), à 0 °C (entrée 3, ratio α/β de 62/38) ou à température ambiante (entrée 4, ratio α/β de 62/38) ne modifie pas le ratio α/β de manière significative par rapport aux conditions initiales (entrée 1, température allant de - 20 °C à 0 °C, ratio α/β de 59/41).

La glycosylation de l'isopropanol, conduisant au produit **300**, a été réalisée dans des conditions plus drastiques, afin d'essayer de favoriser la formation du produit thermodynamique α . En chauffant le milieu réactionnel à 70 °C pendant une nuit entière (entrée 6), le produit **300** a alors été obtenu sous forme d'un mélange α/β avec un ratio de 55/45. Ce résultat est quasiment identique à celui obtenu précédemment (entrée 5, température allant de - 20 à 0 °C avec une durée de réaction 30 minutes, ratio α/β de 53/47).

Solvant de réaction

L'influence de la nature du solvant a ensuite été étudiée. Il est connu que certains solvants peuvent modifier la sélectivité d'une glycosylation via un phénomène de participation.¹⁸¹ C'est le cas par exemple de l'éther diéthylique, ou de l'acétonitrile. Ces deux solvants ont donc été utilisés lors de la glycosylation de l'accepteur de type triéthylène glycol **302** (Tableau 22).

Entrée	Accepteur	Promoteur	Température	Solvant	Durée	Ratio 301 α /301 β	Conv.	Rdt 301 $\alpha\beta$
1	302	NIS (2,2 eq) TfOH (35 % mol)	- 20 à 0 °C	CH ₂ Cl ₂	30 min	59/41	100 %	95 %
2			- 20 à 0 °C	Et ₂ O	30 min	-	< 5 %	< 5 % *
3			- 20 à 0 °C	CH ₃ CN	30 min	-	30 %	< 5 % *
4			TA	CH ₃ CN	30 min	70/30	100 %	< 20 % *
5			TA	CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ CN 1:1	30 min	66/34	100 %	< 30 % *
6			TA	CH ₂ Cl ₂ + CH ₃ CN (6 eq)	45 min	65/35	100 %	N.D.
7			- 78 °C	CH ₂ Cl ₂ + CH ₃ CN (24 eq)	3 h	53/47	100 %	N.D.
8			TA	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O 1:1	30 min	64/36	100 %	N.D.
9			- 78 °C	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O 1:1	24 h	58/42	50 %	N.D.

* Déterminé par RMN ¹H

Tableau 22

Dans les conditions initiales, c'est-à-dire avec une température allant de - 20 à 0 °C et une durée de réaction de 30 minutes, la glycosylation qui fonctionnait bien dans le dichlorométhane (95 % de produit **301** et ratio α/β de 59/41, entrée 1), ne fonctionne pas du tout dans l'éther diéthylique (conversion inférieure à 5 %, entrée 2).

Dans les mêmes conditions mais dans l'acétonitrile, la conversion est meilleure qu'avec l'éther diéthylique (30 %, entrée 3), mais le produit majoritairement obtenu est le produit d'hydrolyse du donneur. Le produit de glycosylation **301** n'est donc obtenu qu'avec un rendement inférieur à 5 %. A température ambiante, la conversion est totale, mais le rendement reste limité (entrée 4). Dans ces conditions, le produit majoritaire est encore le produit d'hydrolyse du donneur. Dans l'acétonitrile, le donneur **298** serait donc activé, mais la glycosylation de l'accepteur **302** ne se ferait pas facilement. Cependant, dans ces conditions, la stéréosélectivité est améliorée jusqu'à une valeur de 70/30 pour le ratio α/β .

Avec un mélange dichlorométhane/acétonitrile 1/1, le produit majoritaire est encore le produit d'hydrolyse du donneur (entrée 5). D'autres essais ont donc été réalisés avec une quantité

beaucoup plus faible d'acétonitrile, à température ambiante (entrée 6) ou à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 7), mais dans chaque cas la quantité d'anomère β reste élevée (ratios α/β respectifs de 65/35 et de 53/47).

Dans un mélange dichlorométhane/éther diéthylique 1/1, la réaction fonctionne bien à température ambiante, mais la sélectivité est limitée (ratio α/β de 64/36, entrée 8). A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la conversion n'est que de 50 % après 24 heures de réaction et la sélectivité n'est pas améliorée (ratio α/β de 58/42, entrée 9).

Nature du promoteur

Finalement, la glycosylation du triéthylène glycol **302** a été testée avec deux autres promoteurs (Tableau 23).

Entrée	Accepteur	Promoteur	Température	Solvant	Durée	Ratio 301 α /301 β	Conv.	Rdt 301 α/β
1	302	NIS (2,2 eq) TfOH (35 %mol)	TA	CH ₂ Cl ₂	30 min	62/38	100 %	N.D.
2		NIS (2,2 eq) TMSOTf (35 %mol)				61/39	100 %	N.D.
3		NIS (2,2 eq) TESOTf (35 %mol)				61/39	100 %	N.D.

Tableau 23

Dans les mêmes conditions, le mélange NIS/triflate de triméthylsilyle (entrée 2, ratio α/β de 61/39) et le mélange NIS/triflate de triéthylsilyle (entrée 3, ratio α/β de 61/39) aboutissent au même résultat qu'avec le mélange NIS/acide triflique (entrée 1, ratio α/β de 62/38), malgré leur plus faible réactivité.

Il a également été montré lors de la formation d'un substrat semblable au produit **301** que diminuer la quantité de N-iodosuccinimide à 1,5 équivalents et d'acide triflique à 15 % molaire n'avait pas non plus d'influence sur la stéréosélectivité de la réaction.

En conclusion, malgré les différents essais réalisés, la stéréosélectivité de la glycosylation n'a pas pu être améliorée en variant les conditions réactionnelles. Une autre stratégie, qui consiste en l'anomérisation du produit de glycosylation β obtenu en produit désiré α , a été tentée.

II.D.4. Autre stratégie : tentative d'anomérisation du produit β

Dans le chapitre précédent, il a été montré que l'anomérisation du produit de glycosylation β en produit α était possible dans le cas de substrats simples, en présence de triflate de fer(III) non complexé au DMSO (Tableau 4, page 50). Une autre méthode possible pour obtenir uniquement le produit α après l'étape de glycosylation non-sélective du linker, serait donc de transformer le produit β obtenu en produit α par une étape de post-anomérisation (Schéma 120).

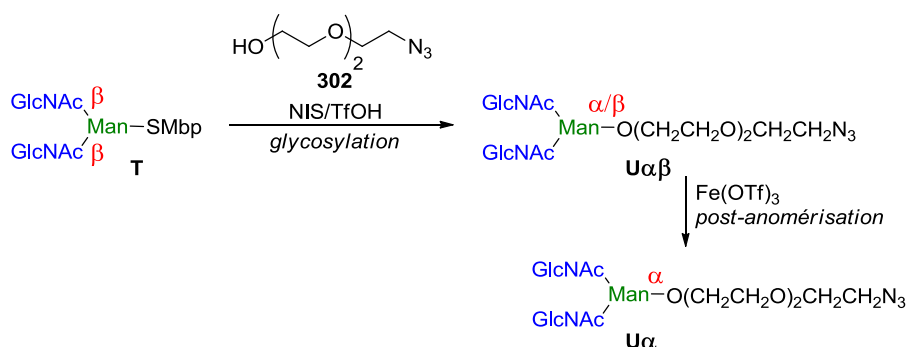


Schéma 120

Dans un premier temps les essais d'anomérisation ont été réalisés sur le monosaccharide **301 $\alpha\beta$** , un substrat simple et facilement accessible en grande quantité.

Anomérisation du monosaccharide **301 $\alpha\beta$**

Le produit **301**, obtenu sous forme d'un mélange α/β lors de la glycosylation du linker de type triéthylène glycol **302** avec le monosaccharide perbenzylé **298** (II.D.2), a été mis à réagir avec le triflate de fer(III) (Schéma 121).

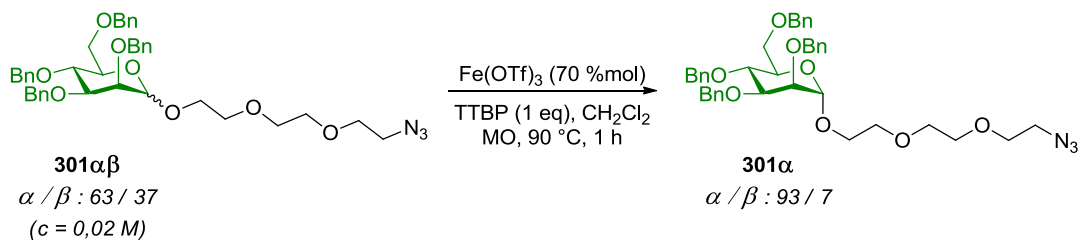


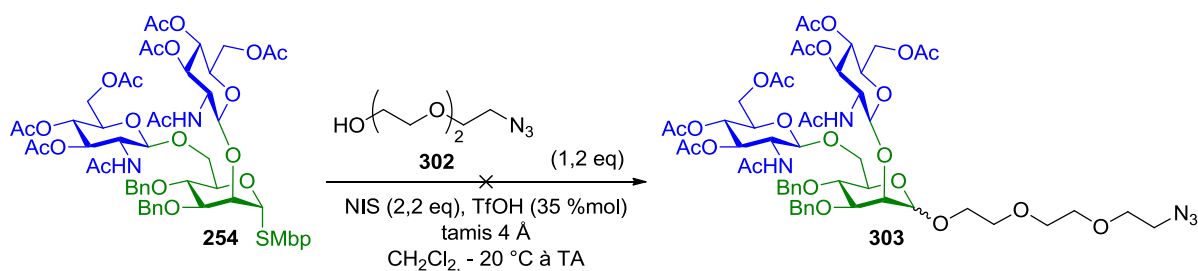
Schéma 121

Après une courte optimisation, il a été montré qu'en présence de 70 % molaire de triflate de fer(III) commercial, un équivalent de TTBP et sous activation micro-ondes à 90 °C, le produit **301**, initialement présent sous forme d'un mélange α/β (ratio de 63/37), a abouti à une grande majorité de produit α (ratio α/β de 93/07). D'après les analyses RMN ^1H et UPLC-MS, cette anomérisation se fait sans dégradation apparente.

Cette méthode d'anomérisation a ensuite été testée dans le cas des oligosaccharides branchés.

Application aux substrats branchés

Dans un premier temps, le trisaccharide **254** a été mis à réagir avec le linker **302** en présence du mélange *N*-iodosuccinimide/acide triflique (Schéma 122).



Dans les mêmes conditions d'activation que pour le monosaccharide perbenzylé **298** (Tableau 20, entrée 3), le trisaccharide de départ **254** ne réagit pas. Après ajout de plus de linker **302**, de plus de *N*-iodosuccinimide et d'acide triflique et après un chauffage à 50 °C, le produit de glycosylation **303** n'est formé qu'en faible quantité. Cette formation s'accompagne d'une forte dégradation du milieu réactionnel et de la formation du produit d'hydrolyse du donneur, d'après les analyses RMN ^1H et UPLC-MS.

Par la suite, un linker plus simple, le 3-azidopropan-1-ol **30**, a donc été utilisé comme accepteur (Schéma 123).

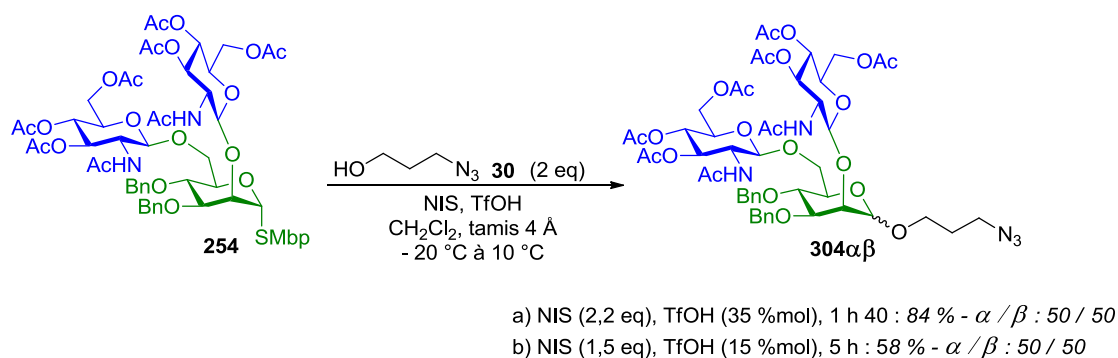


Schéma 123

Dans les conditions précédentes, le nouveau produit de glycosylation **304** a alors été obtenu avec un rendement de 84 %, sous forme d'un mélange α/β (avec un ratio d'environ 50/50, déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel). On peut noter qu'avec ce donneur **254**, le fait de diminuer la quantité de *N*-iodosuccinimide et d'acide triflique diminue également la conversion, même en augmentant la durée de réaction (58 % de rendement de produit **304 $\alpha\beta$**), sans effet significatif sur la stéréosélectivité.

Ce motif **304 $\alpha\beta$** a ensuite été mis à réagir dans les conditions d'anomérisation, précédemment développées avec le monosaccharide **301 $\alpha\beta$** (Schéma 121), en présence de triflate de fer(III) (Schéma 124).

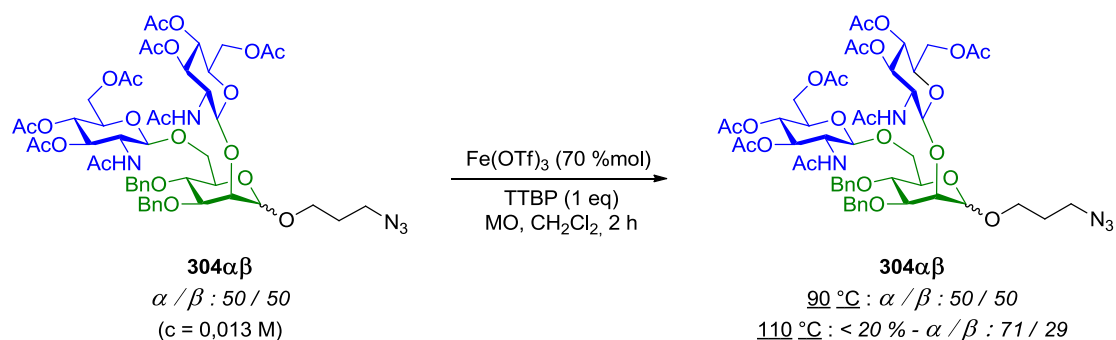


Schéma 124

A une température de 90 °C et après 2 heures de réaction, le ratio α/β n'est pas modifié d'après les analyses UPLC-UV-MS. En augmentant la température à 110 °C, le ratio α/β obtenu est de 71/29, mais une dégradation importante est observée d'après les analyses. La modification du ratio α/β pourrait donc s'expliquer par une dégradation plus rapide du produit β , moins stable dans ces conditions réactionnelles.

L'anomérisation dans ces conditions ne fonctionne donc pas avec le trisaccharide **304 $\alpha\beta$** , substrat plus complexe que le monosaccharide **301 $\alpha\beta$** .

Une autre solution possible pour améliorer la stéréosélectivité de la glycosylation serait de modifier les groupements protecteurs de l'unité mannosidique du donneur branché.

II.D.5. Autre stratégie : changement des groupements protecteurs de l'unité mannosidique

D'après la littérature, la présence d'un ester en position 3 de l'unité mannosidique branchée permettrait d'améliorer la stéréosélectivité de la glycosylation avec ce type de donneur (II.D.2). Dans notre cas, il faudrait donc modifier les groupements protecteurs de cette unité, soit en utilisant des mannosides sélectivement estérifiés lors de l'étape de polyglycosylation (voie 1, Schéma 125), soit en transformant les benzyles initiaux en esters une fois le motif branché obtenu (voie 2, Schéma 125).

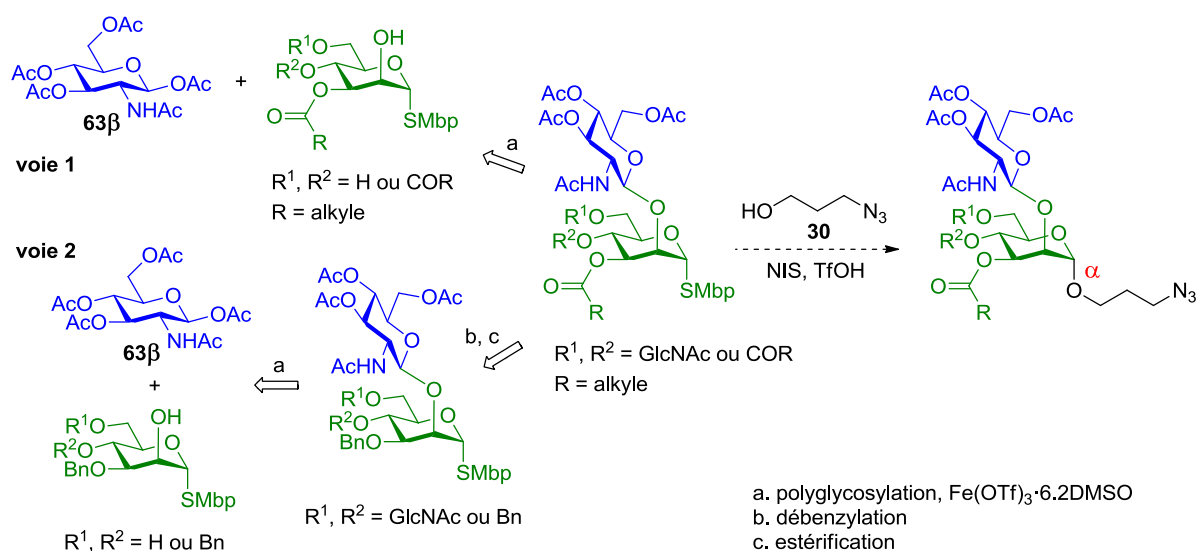
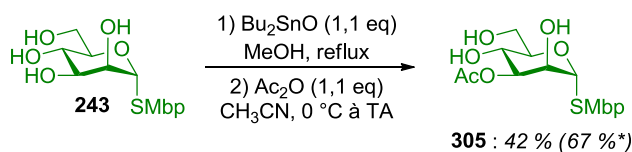


Schéma 125

La stratégie consistant à utiliser des accepteurs mannosidiques sélectivement estérifiés lors de l'étape de polyglycosylation a tout d'abord été étudiée (voie 1, Schéma 125).

Synthèse de mannosides sélectivement estérifiés

Dans un premier temps, le mannoside déprotégé **243** a été sélectivement acétylé en position 3, en présence d'oxyde de dibutylétain et d'anhydride acétique¹⁹⁵ (Schéma 126).



* rendement basé sur la récupération du composé **243**

Schéma 126

Dans ces conditions, le produit **305** a été isolé avec un rendement non optimisé de 42 %. La stabilité de ce mannoside **305** dans les conditions de polyglycosylation a ensuite été vérifiée en l'absence de donneur (Schéma 127).

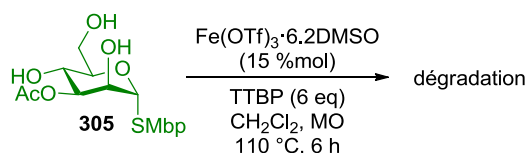


Schéma 127

D'après les analyses RMN ¹H, un mélange de plusieurs produits a été obtenu. Cet accepteur n'est donc pas stable dans les conditions de glycosylation au triflate de fer(III). De ce fait, la glycosylation en présence de la N-acétylglucosamine peracétylée **63β** a abouti à un mélange très complexe.

Les benzoates sont connus pour être des groupements protecteurs plus stables que les acétates. Ce type de protection a donc été étudié pour la synthèse de mannosides sélectivement estérifiés. Le mannoside déprotégé **243** a été mis à réagir en présence d'oxyde de dibutylétain et de chlorure de benzoyle (Schéma 128).

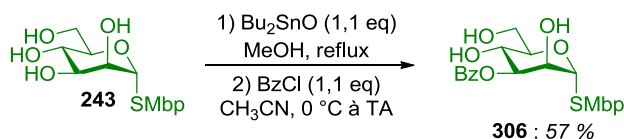


Schéma 128

¹⁹⁵ D'après un protocole modifié de : H. Dong, Z. Pei, S. Byström and O. Ramström, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1499-1502.

Dans ces conditions, le mannoside **306** libre en positions 2, 4 et 6 a été isolé avec un rendement non optimisé de 57 %. Ensuite, plusieurs voies de synthèse du mannoside benzoylé sélectivement libre en positions 2 et 6 ont été testées, sans jamais permettre d'aboutir au produit désiré. La synthèse des accepteurs sélectivement benzoylés est donc plus complexe que la synthèse de leurs analogues benzylés.

De plus, comme son analogue acétylé, le mannoside **306** n'est pas stable dans les conditions de polyglycosylation (Schéma 129).

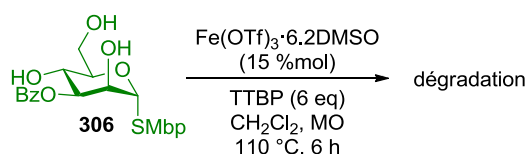


Schéma 129

Cette voie de synthèse a donc été mise de côté et la stratégie faisant intervenir la déprotection des benzyles de l'unité mannosidique après l'étape de polyglycosylation a été étudiée (voie 2, Schéma 125).

Déprotection du motif branché

Le monosaccharide **298**, perbenzylé et portant un groupement 2-méthyl-5-*tert*-butylthiophényle en position anomérique, a été utilisé comme substrat modèle afin de mettre au point des conditions de débenzylation, avant de les appliquer à un motif branché plus complexe (Schéma 130).

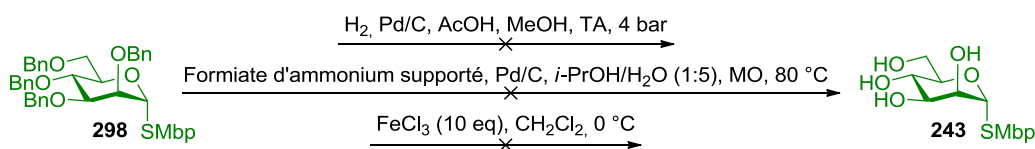


Schéma 130

L'hydrogénolyse dans des conditions classiques, c'est-à-dire en présence d'hydrogène et de palladium sur charbon, ne fonctionne pas. Seul du produit de départ **298** est obtenu, même en présence d'acide acétique et sous une pression d'hydrogène de 4 bars. Dans des conditions plus poussées, c'est-à-dire en présence de formiate d'ammonium supporté et de palladium sur

charbon à 80 °C et sous activation micro-ondes,¹⁹⁶ la réaction ne fonctionne pas non plus. Le groupement thioaryle empêcherait donc toute hydrogénolyse en empoisonnant le palladium sur charbon.

Une méthode de déprotection sans palladium a ensuite été testée. Le chlorure de fer(III) anhydre est classiquement utilisé en glycochimie pour le clivage d'éthers de benzyle.¹⁹⁷ Cependant, dans ces conditions, une forte dégradation du milieu réactionnel est observée. Le groupement thioaryle ne serait donc pas compatible avec une aussi grande quantité d'acide de Lewis, même à 0 °C.

Une autre stratégie consiste à protéger sélectivement les mannosides avant l'étape de polyglycosylation à l'aide de groupements stables et dont les conditions de déprotection sont compatibles avec le thioaryle présent en position anomérique, contrairement aux benzyles. Après l'étape de polyglycosylation faisant intervenir ces nouveaux accepteurs, il serait donc possible de déprotéger l'unité mannoside du motif branché obtenu, afin d'introduire à la place des groupements esters (Schéma 131).

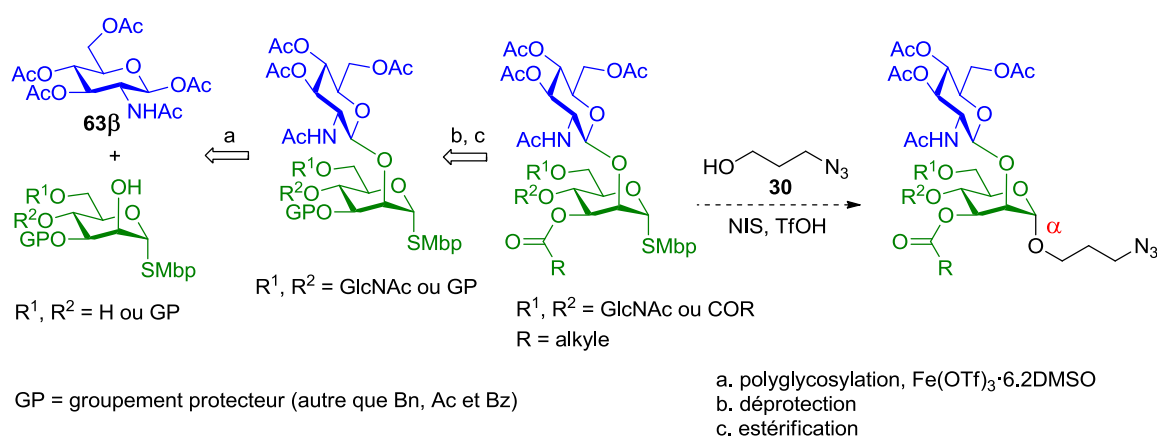
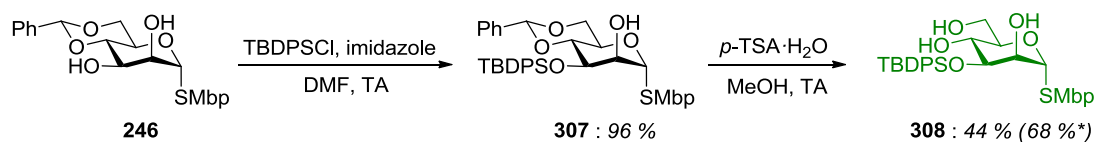


Schéma 131

Dans ce cadre, le produit **308**, sélectivement protégé par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle en position 3, a été synthétisé en deux étapes à partir du composé **246** (Schéma 132).

¹⁹⁶ M. François-Heude, A. Méndez-Ardoy, V. Cendret, P. Lafite, R. Daniellou, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, V. Moreau and F. Djedaini-Pilard, *Chem. Eur. J.* **2014**, *21*, 1978-1991.

¹⁹⁷ K. P. R. Kartha, F. Dasgupta, P. P. Singh and H. C. Srivastava, *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 437-444.



* rendement basé sur la récupération du produit de départ (réaction arrêtée avant conversion totale)

Schéma 132

Après avoir vérifié la stabilité de ce groupement protecteur dans les conditions de polyglycosylation, cet accepteur **308** a ensuite été mis à réagir avec la *N*-acétylglucosamine **63 β** , en présence de triflate de fer(III) (Schéma 133).

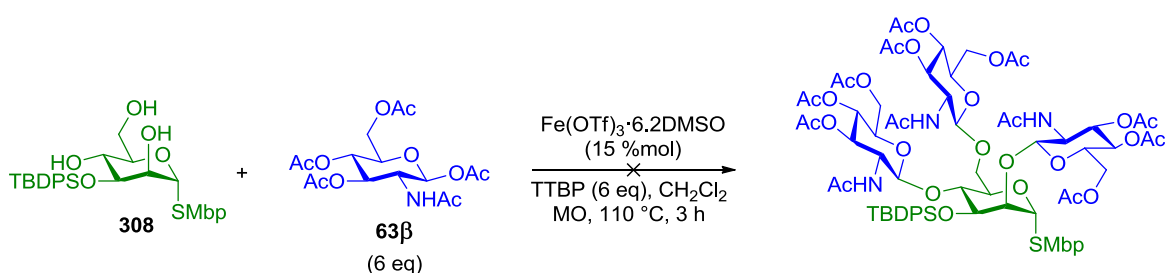


Schéma 133

Cependant, d'après les analyses UPLC-MS, aucune trace du tétrasaccharide désiré n'a été observée. Le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle est peut-être trop encombrant pour que la polyglycosylation soit réalisée sur ce substrat **308**.

Finalement, une autre voie de synthèse a été mise au point, permettant d'éviter l'étape de glycosylation du linker et donc les problèmes de stéréosélectivité rencontrés.

II.E. Nouvelle voie de synthèse

II.E.1. Principe

Dans cette nouvelle voie de synthèse, les motifs branchés de *N*-glycanes complexes seraient également synthétisés en deux étapes (Schéma 134).

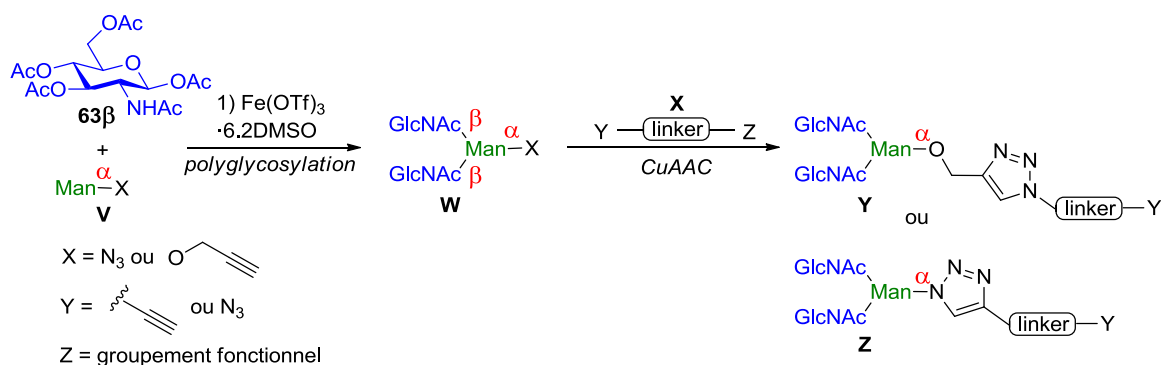


Schéma 134

Dans un premier temps, la polyglycosylation au triflate de fer(III) avec la *N*-acétylglucosamine peracétylée **63β** pourrait être réalisée à partir d'un accepteur mannoside **V** sélectivement protégé et portant un groupement anomérique propargylique ou azoture, avec une sélectivité α . Cette polyglycosylation aboutirait au motif branché **W**.

Dans un deuxième temps, un linker **X**, portant un groupement azoture ou un groupement acétylénique, pourrait être attaché au motif branché **W** via une CuAAC (ou « Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition »), aboutissant au motif **Y** ou **Z**. Ce passage par une réaction « click » permettra de conserver la sélectivité α initiale de l'unité mannoside.

Dans un premier temps, les différents accepteurs nécessaires pour cette stratégie ont été synthétisés.

II.E.2. Synthèse des accepteurs

Pour cette nouvelle stratégie, plusieurs accepteurs sélectivement protégés et possédant un groupement anomérique propargylique ou azoture ont été préparés (Schéma 135).

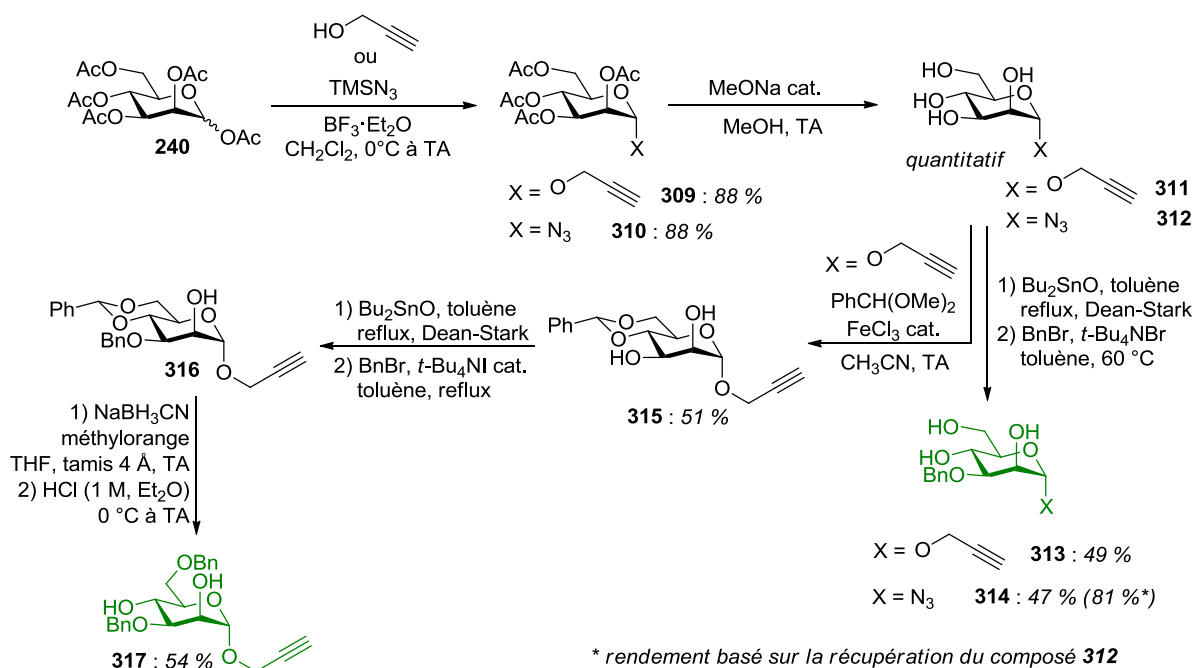


Schéma 135

Les mimosides déprotégés **311** et **312** ont été obtenus à partir du mannose peracétylé **240** en deux étapes avec d'excellents rendements.¹⁹⁸ La benzylation sélective en position 3 de ces substrats a ensuite été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 102), aboutissant au produit **313** avec un rendement non optimisé de 49 % et au produit **314** avec un rendement non optimisé de 47 %. Encore une fois, les rendements moyens s'expliquent par des conversions limitées. En effet, le produit **314** a été obtenu avec un rendement de 81 % en se basant sur la récupération du produit de départ **312**.

Ensuite, le mimoside **317** libre en positions 2 et 4 et portant un groupement anomérique propargylique a été synthétisé en trois étapes à partir du même précurseur **311**, dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 102). La première étape est une étape de formation d'un benzylidène en positions 4,6, aboutissant au produit **315** avec un rendement de 51 %.^f Une benzylation sélective en position 3, via la formation d'un stannylène, a ensuite permis d'obtenir le produit **316**. Ce composé **316** a été utilisé tel quel dans l'étape suivante d'ouverture sélective du benzylidène en position 4, conduisant à l'accepteur **317**, libre en position 2 et 4, avec un rendement non optimisé de 53 %.

¹⁹⁸ V. Percec, P. Leowanawat, H.-J. Sun, O. Kulikov, C. D. Nusbaum, T. M. Tran, A. Bertin, D. A. Wilson, M. Peterca, S. Zhang, N. P. Kamat, K. Vargo, D. Mook, E. D. Johnston, D. A. Hammer, D. J. Pochan, Y. Chen, Y. M. Chabre, T. C. Shiao, M. Bergeron-Brlek, S. André, R. Roy, H.-J. Gabius and P. A. Heiney, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9055-9077.

^f Comme dans le cas du produit **246** (Schéma 102), le rendement de cette étape est limité par la formation du bis(benzylidène)mimoside.

II.E.4. CuAAC et déprotections

Généralités sur la CuAAC¹⁹⁹

En théorie, la chimie « click » englobe une catégorie de réactions sélectives, aux rendements très élevés, applicables à de nombreux substrats, compatibles avec des conditions aqueuses, faciles à mettre en œuvre et avec lesquelles le produit pur peut être isolé sans chromatographie. L'exemple le plus représenté au sein de la littérature est la CuAAC.^{200,201} Cette réaction consiste en une cycloaddition entre un alcyne terminal et un azoture, catalysée par le cuivre(I) et aboutissant à une fonction 1,2,3-triazole. La catalyse au cuivre permet de n'obtenir que le régioisomère 1,4 disubstitué, contrairement à la réaction initiale de Huisgen qui aboutit au régioisomère 1,4 et 1,5 (Schéma 137).²⁰²

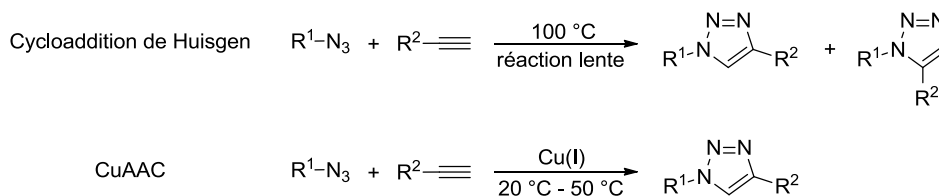


Schéma 137

Pour catalyser la réaction, des dérivés de cuivre(I) peuvent être directement utilisés, ou le cuivre(I) peut être généré in situ par oxydation de cuivre(0) ou par réduction de cuivre(II). La méthode la plus couramment utilisée associe un sel de cuivre(II), comme le sulfate ou l'acétate de cuivre, à un réducteur, comme l'ascorbate de sodium.

Cette réaction est utilisée dans de nombreux domaines de la chimie, dont la chimie des sucres, par exemple pour relier des oligosaccharides à des biomolécules (synthèse de glycoconjugués), pour la formation de mimes d'oligosaccharides (notamment pour simplifier les voies de synthèse), ou pour le marquage de biomolécules.²⁰³

¹⁹⁹ L. Liang and D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2933-2945.

²⁰⁰ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin and K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.

²⁰¹ C. W. Tornøe, C. Christensen and M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064.

²⁰² R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, 2, 565-598.

²⁰³ D. Kushwaha, P. Dwivedi, S. K. Kuanar and V. K. Tiwari, *Curr. Org. Synth.* **2013**, 10, 90-135.

Application au motif 318

Une CuAAC a été réalisée entre le tétrasaccharide **318**, qui porte un groupement propargylique en position anomérique, et le linker triéthylène glycol **302**, qui possède une fonction azoture (Schéma 138).

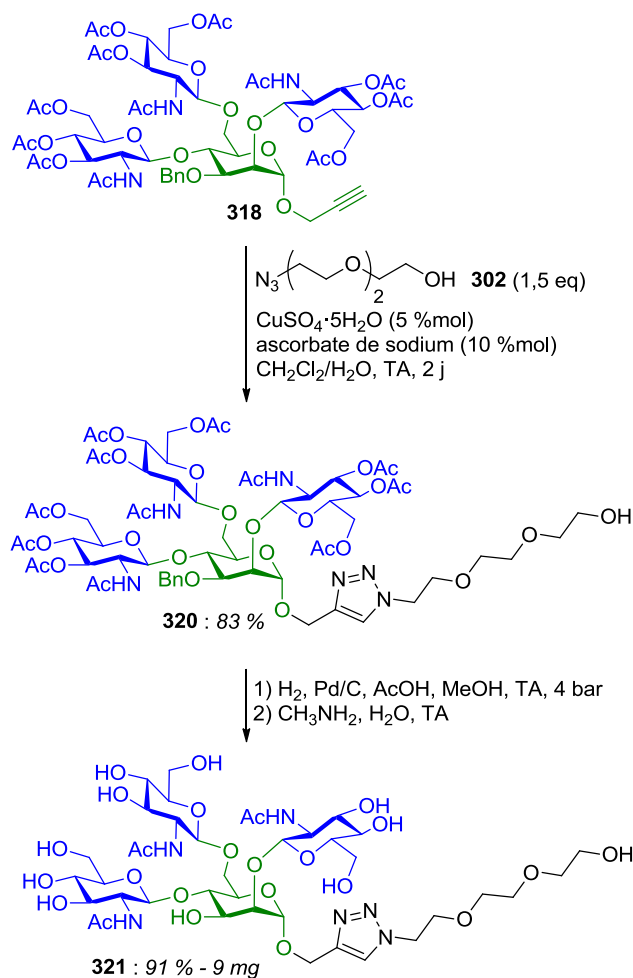


Schéma 138

La CuAAC a été effectuée en présence d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium, dans un mélange dichlorométhane/eau.²⁰⁴ Après une courte optimisation, ces conditions ont permis d'aboutir au produit **320**, avec un rendement de 83 %.

La déprotection de ce motif **320** a ensuite été réalisée en deux étapes successives. La débenzylation s'est faite via une hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon, nécessitant de l'acide acétique et une pression d'hydrogène de 4 bars. Le produit brut obtenu a ensuite été directement engagé dans l'étape de désacétylation, en présence d'une solution

²⁰⁴ B.-Y. Lee, S. R. Park, H. B. Jeon and K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5105-5109.

aqueuse de méthylamine, aboutissant au produit déprotégé **321**. Ce composé a été isolé après une chromatographie d'exclusion stérique avec un rendement sur deux étapes de 91 %.

La formation du composé déprotégé **321** a donc été réalisée avec un rendement global de 76 % sur trois étapes. Cette nouvelle voie de synthèse permet d'éviter l'étape de glycosylation du linker et ses problèmes de stéréosélectivité.

III. Conclusions et perspectives

En conclusion, deux stratégies de synthèse de motifs de *N*-glycanes ont été développées (Schéma 139).

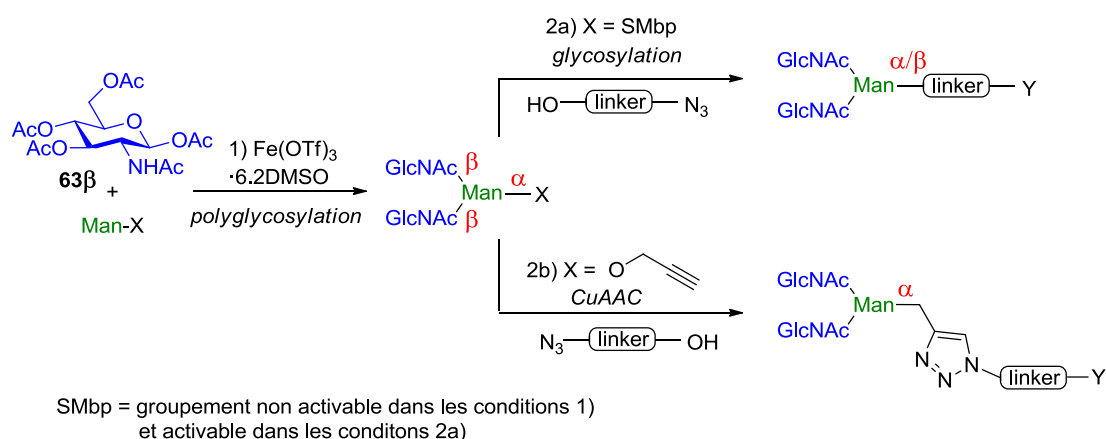


Schéma 139

Tout d'abord, des structures branchées d'unités *N*-acétylglucosamine sur un cœur mannosidique, portant un groupement thioaryle en position anomérique, ont été synthétisées en une étape via une polyglycosylation au triflate de fer(III) (étape 1, Schéma 139). Cette réaction fait intervenir directement le groupement naturel acétamide des unités glucosamines, ce qui évite des étapes classiques de protection/déprotection, et les structures formées peuvent être utilisées dans une nouvelle étape de glycosylation sans transformation supplémentaire. Plusieurs motifs d'intérêt ont été isolés avec des rendements limités par la formation de produits de monoglycosylation. Néanmoins, cette voie de synthèse est beaucoup plus courte que celles décrites actuellement dans la littérature, qui généralement présentent également des rendements globaux limités.

Ensuite, ces structures branchées ont été impliquées dans une étape de glycosylation d'un linker fonctionnalisé (étape 2a, Schéma 139). Cependant, les conditions utilisées n'ont pas permis d'isoler le produit désiré de manière stéréosélective, même après modification de divers paramètres (solvant, température, promoteur...). La proportion d'anomère α pourrait être améliorée en continuant l'extension à d'autres types de promoteurs, ou en utilisant encore d'autres solvants ou additifs connus pour modifier la sélectivité des réactions de glycosylation. De plus, la stéréosélectivité d'une glycosylation dépend aussi de l'accepteur (Schéma 112), c'est donc un paramètre qui pourrait également être étudié.

Une autre solution, consistant à transformer le produit non désiré β en produit α via une réaction d'anomérisation n'a pas fonctionné.

Il serait également possible d'améliorer la sélectivité en transformant les groupements protecteurs benzyles de l'unité mannoside en esters (Schéma 117). Pour cela, il faudrait transformer le groupement anomérique thioaryle en groupement compatible avec les conditions d'hydrogénolyse.

Finalement, en utilisant un mannoside portant un groupement anomérique propargylique, il a été possible de synthétiser un motif de *N*-glycane via une étape de polyglycosylation (étape 1, Schéma 138), suivie d'une CuAAC (étape 2b, Schéma 139) et de deux étapes de déprotection. Par la suite, ce motif déprotégé pourrait être étendu à l'aide d'une galactosyltransférase.

Au cours de ce projet, il a été montré que l'hydrogénolyse du monosaccharide **298** n'était pas possible en présence du groupement anomérique thioaryle. Le résultat est le même après une oxydation de ce thioaryle en sulfoxyde (substrat **322**). En revanche, après une nouvelle oxydation en sulfone (substrat **324**), la complexation avec le palladium n'est plus possible et l'hydrogénolyse fonctionne (Schéma 140).

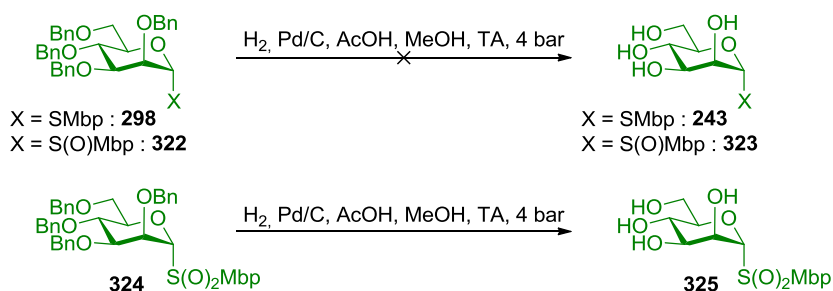


Schéma 140

Ce type de groupement anomérique pourrait donc être utilisé dans le cas des substrats branchés **254**, **256**, **259** et **260** (Tableau 19), afin de transformer les groupements benzyles en acétates. Cependant, pour que cette solution soit exploitable, il faut que la glycosylation du linker **30** avec le substrat obtenu, qui portera un groupement sulfone en position anomérique, soit possible (Schéma 141).

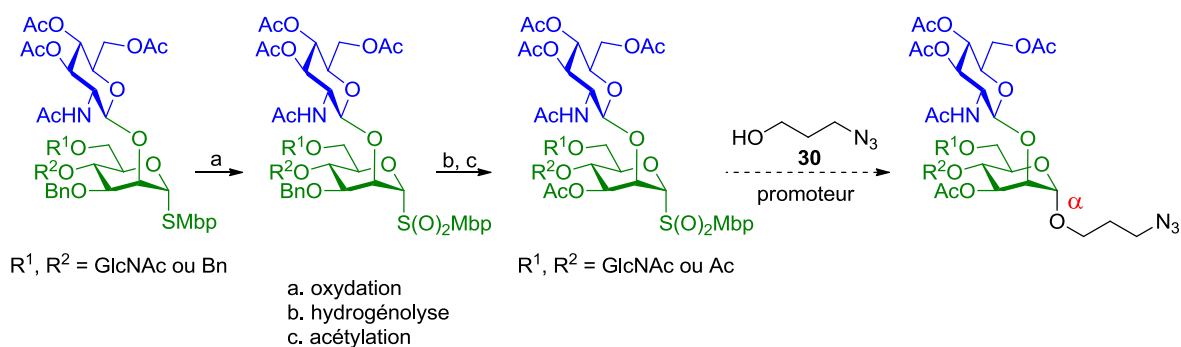


Schéma 141

C'est dans ce contexte qu'une nouvelle méthode d'activation de mannosyle aryle sulfone a été développée. Les résultats correspondants sont présentés dans le chapitre 3.

Chapitre 3 :

α -O-Mannosylation

via l'Activation

d'un Donneur Glycosyl Sulfone

au Triflate de Fer(III)

Malgré les multiples méthodes de glycosylations décrites dans la littérature,⁸ il est toujours intéressant de développer de nouveaux donneurs, activés sélectivement par des promoteurs sans métaux lourds, aboutissant à des produits de glycosylation avec de bons rendements et de manière totalement stéréosélective. En l'absence de groupement participant, il est toujours difficile de prévoir l'issue d'une glycosylation. Par exemple, l' α -mannosylation semble favorisée par rapport à la β -mannosylation, à cause de la stabilisation par effet anomère du produit de glycosylation α et pour des raisons stériques, mais l'obtention de produits de manière totalement α -stéréosélective n'est pas toujours aisée. Comme le motif α -mannoside intervient dans de nombreuses substances naturelles et bioactives, tels que les *N*-glycanes, il est important de développer des mannosylations stéréocontrôlées.

Le but initial du projet développé au sein de ce chapitre était de trouver des conditions réactionnelles permettant d'activer un groupement anomérique sulfonyle, sans impératif de stéréosélectivité sur le produit obtenu. En effet, le groupement sulfonyle est compatible avec les conditions classiques d'hydrogénolyse et pourrait permettre de résoudre le problème de stéréosélectivité rencontré lors du chapitre précédent via des changements de groupements protecteurs (Schéma 140 et Schéma 141, pages 168-169). Finalement, la glycosylation développée permet d'obtenir directement le produit de glycosylation avec la stéréosélectivité α désirée. Cette réaction fait intervenir un mannoside perbenzylé, portant un groupement anomérique sulfonyle qui est activé en présence de triflate de fer(III).

Après une étude des α -mannosylations sans groupement participant et des activations de glycosyl sulfones de la littérature, ce chapitre présente la mise au point de cette nouvelle glycosylation α -stéréosélective.

I. α -O-Mannosylations sans groupement participant et activations de glycosyl sulfones dans la littérature

I.A. α -O-Mannosylations sans groupement participant

Différentes α -mannosylations ont été décrites dans la littérature et la stéréosélectivité observée s'explique généralement par la participation du groupement en C2 du donneur

(intermédiaire **A**), ou par une participation à distance du groupement en C3 (intermédiaire **B**) ou en C6 (intermédiaire **C**) (Schéma 142).¹⁹⁴

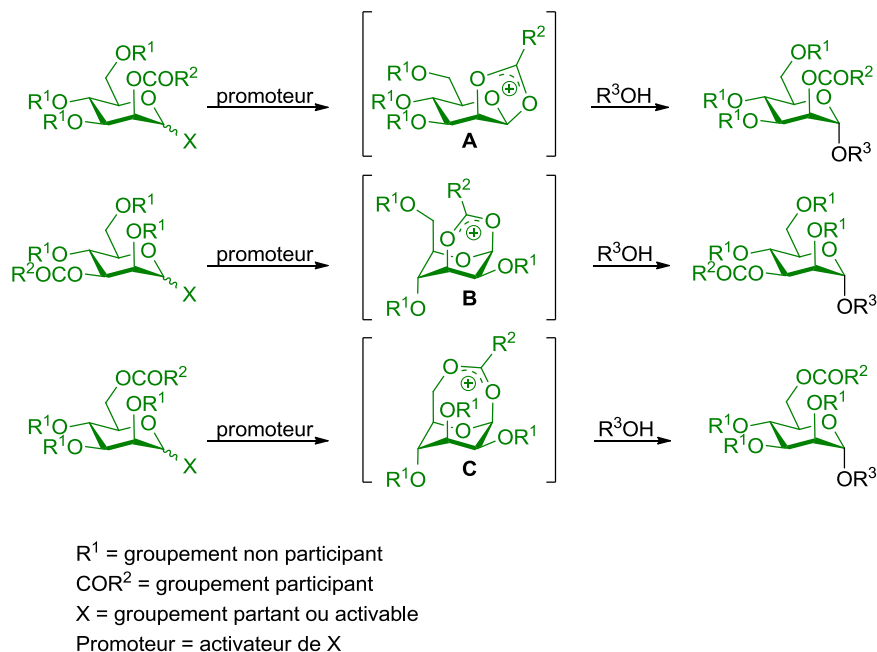


Schéma 142

Il existe beaucoup moins d'exemples de mannosylations totalement α -stéréosélectives sans groupement participant. L'étude bibliographique suivante se limite aux glycosylations faisant intervenir un donneur mannosidique perbenzylé et aboutissant aux produits de glycosylation de manière totalement α -stéréosélective (ratio α/β supérieur à 95/5). Différents groupements activables ont été utilisés pour ce type de glycosylation : des groupements soufrés ou séléniés, des halogènes, des groupements phosphorés, des acétates, des trichloroacétates ou des trichloroacétimidates, des groupements alkyles, alcényles ou alcynyles, des groupements hydroxyles...

Donneurs soufrés et séléniés

Différents dérivés soufrés et séléniés ont été utilisés en tant que donneurs pour la formation de liaisons glycosidiques α (Schéma 143 et Tableau 24).

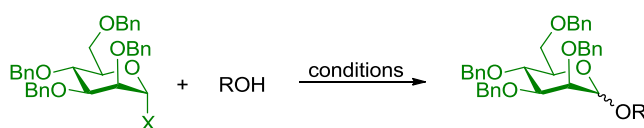
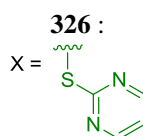
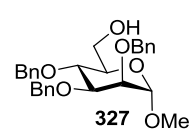
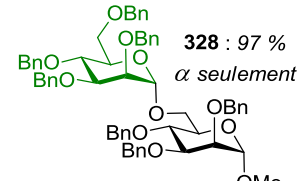
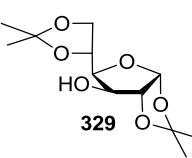
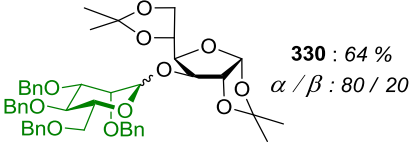
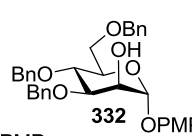
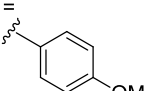
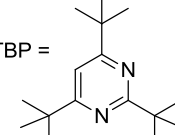
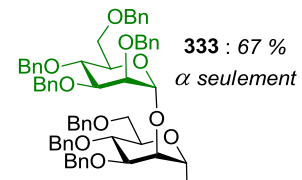
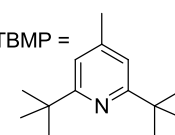
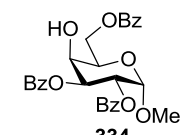
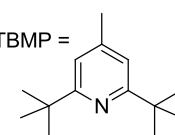
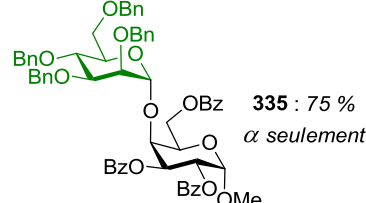
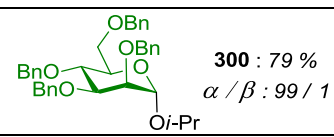
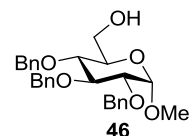
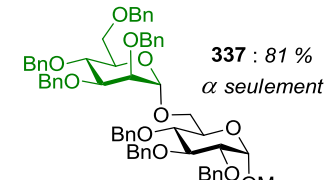
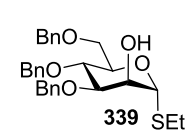
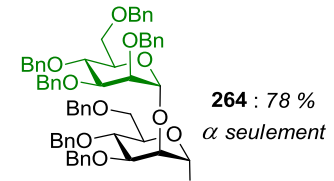


Schéma 143

Entrée	Donneur	Accepteur	Conditions	Produit
1	326 : 	 327 OMe	AgOTf (2 eq) CH ₂ Cl ₂ , tamis 4 Å TA	 328 : 97 % α seulement
2		 329		 330 : 64 % α / β : 80 / 20
3	331 : X = SPh	 332 OPMP PMP = 	DMTST (1,7 eq) TTBP, CH ₂ Cl ₂ tamis 4 Å - 78 °C à TA TTBP = 	 333 : 67 % α seulement
4		332	Tf ₂ O (4 eq) Me ₂ S ₂ (4 eq) DTBMP, CH ₂ Cl ₂ tamis 4 Å, - 78 °C DTBMP = 	333 : 95 % - $\alpha / \beta < 10 / 90$
5		 334 OMe	Tf ₂ O (4 eq) Me ₂ S ₂ (4 eq) DTBMP, CH ₂ Cl ₂ tamis 4 Å, - 78 °C DTBMP = 	 335 : 75 % α seulement
6	336 : X = S(O)Ph	<i>i</i> -PrOH	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (50 % m*) CH ₃ CN, tamis 5 Å 0 °C	 300 : 79 % α / β : 99 / 1
7		 46 OMe		 337 : 81 % α seulement
8	336 : X = S(O)Ph	<i>i</i> -PrOH	Nafion-H (100 % m*) CH ₃ CN, tamis 5 Å TA	300 : 94 % - α / β : 97/3
9		46		337 : 90 % - α / β : 98/2
10	338 : X = SePh	 339 SET	NIS, TfOH cat. CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O 1:1 tamis 4 Å	 264 : 78 % α seulement

*%m = pourcentage massique

Tableau 24

En 1998, Ding *et al.* ont développé une méthode d'activation de donneurs perbenzylés portant un groupement anomérique thiopyrimidinyle, comme le composé **326**, préparé à partir 1,2-*O*-méthoxyéthylidène- β -D-mannopyranose benzylé et de 2-mercaptopyrimidine.²⁰⁵ Ces donneurs, généralement plus réactifs que les thioaryles de glycosyle, sont activés en présence de triflate d'argent, dans le dichlorométhane et à température ambiante (entrées 1 et 2). Dans ces conditions, le mannoside **327**, libre en position 6, a été glycosylé avec le donneur perbenzylé **326**, aboutissant au produit **328** avec un rendement de 97 % et une α -stéréosélectivité totale (entrée 1). En revanche, le disaccharide **330**, obtenu à partir de l'accepteur secondaire **329**, a été isolé avec un rendement plus faible et une moins bonne sélectivité (entrée 2 : 64 % de rendement et ratio α/β de 80/20).

En 2008, l'équipe de Davis a décrit l'activation de thiophényl glycosides perbenzylés, dont le mannoside **331** (entrées 3, 4 et 5).¹⁸² L'activation de ce donneur **331** peut se faire en présence de triflate de diméthyl(méthylthio)sulfonium et de tri-*tert*-butylpyrimidine, dans le dichlorométhane, en présence de tamis et avec une température variant de -78 °C à température ambiante (entrée 3). Dans ces conditions, le dimannoside 1,2 **333** a été obtenu seulement sous forme d'anomère α , avec un rendement de 67 %. L'équipe a ensuite montré que cette stéréosélectivité pouvait être inversée en modifiant les conditions réactionnelles. En effet, en présence d'anhydride triflique, de diméthyldisulfure et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, dans le dichlorométhane à -78 °C, le même dimannoside **333** a été obtenu avec une majorité d'anomère β (entrée 4, ratio $\alpha/\beta < 10/90$). Cependant, cette stéréosélectivité dépend aussi de l'accepteur, car dans les mêmes conditions mais avec l'accepteur galactosidique **334**, le disaccharide 1,4 **335** a été obtenu avec 75 % de rendement et de manière totalement α -stéréosélective (entrée 5).

En 2000, l'équipe de Toshima s'est intéressée à l'activation de donneurs perbenzylés et portant un groupement phényl sulfoxyde en position anomérique, synthétisés par oxydation des thiophényl glycosides correspondants.²⁰⁶ L'activation décrite est réalisée en présence de l'hétéropolyacide dodécatingstophosphorique ($H_3PW_{12}O_{40}$), dans l'acétonitrile, à 0 °C et en présence de tamis (entrées 6 et 7). Dans ces conditions, le produit de glycosylation de l'isopropanol avec le mannoside perbenzylé **336** a été isolé avec un rendement de 79 %, avec un ratio α/β de 99/1 (entrée 6, produit **300**). De la même manière, le disaccharide 1,6 **337** a été isolé avec un rendement de 81 % et une α -stéréosélectivité totale à partir de l'accepteur **46**

²⁰⁵ X. Ding, G. Yang and F. Kong, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 135-139.

²⁰⁶ H. Nagai, S. Matsumura and K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10233-10237.

(entrée 7). Les auteurs ont montré que l' α -stéréosélectivité de la réaction était favorisée par la présence de tamis et qu'elle ne s'expliquait pas par une post-anomérisation du produit β dans les conditions de la réaction. Ils ont également montré que l'activation ne fonctionnait pas avec les donneurs sulfuré ou sulfonylé correspondants.

Un an plus tard, la même équipe a décrit l'activation du même donneur **336**, mais cette fois en présence de Nafion-H, un polymère acide pouvant être isolé du milieu réactionnel par simple filtration, dans l'acétonitrile, à température ambiante et en présence de tamis (entrées 8 et 9).²⁰⁷ Dans ces conditions, le produit de glycosylation de l'isopropanol **300** a été isolé avec un rendement de 94 % et une excellente stéréosélectivité α (entrée 8 : ratio α/β de 97/3). Le disaccharide 1,6 **337** a lui été obtenu avec un rendement de 90 %, toujours avec une excellente stéréosélectivité α (entrée 9 : ratio α/β de 98/2). Là encore, les auteurs ont montré que cette α -sélectivité était améliorée en présence de tamis et qu'elle ne s'expliquait pas par une post-anomérisation du produit β dans les conditions réactionnelles.

En 1999, l'équipe de Ley a décrit la formation α -stéréosélective du disaccharide 1,2 **264**, obtenu avec un rendement de 78 % à partir du donneur sélénié **338** et de l'accepteur **339** (entrée 10).¹⁸⁰ L'activation décrite est réalisée en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/acide triflique, dans un mélange dichlorométhane/éther diéthylique. Cependant, cette méthode n'a été appliquée qu'à ce substrat et la stéréosélectivité obtenue n'est pas commentée par les auteurs.

Donneurs halogénés

Le mannoside chloré **340** et le mannoside fluoré **345** ont été engagés dans des α -mannosylations par plusieurs équipes (Schéma 144 et Tableau 25).

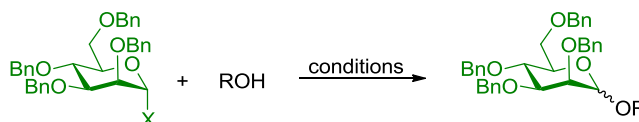


Schéma 144

²⁰⁷ H. Nagai, K. Kawahara, S. Matsumura and K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4159-4162.

Entrée	Donneur	Accepteur	Conditions	Produit
1	340 : X = Cl		Chauffage à 140 °C	
2				
3	345 : X = F		AgClO ₄ ou AgBF ₄ (1 eq) Cp ₂ ZrCl ₂ (50 % mol) benzène, tamis 4 Å, TA	
4		<i>t</i> -BuOH		
5				
6	345 : X = F	<i>t</i> -BuOH	AgClO ₄ (1 eq)	348 : 91 % - α/β : 98/2
7		46	Bu ₂ SnCl ₂ (50 % mol)	337 : 92 % - α/β : 96/4
8		346	CH ₂ Cl ₂ , tamis 4 Å, TA	347 : 93 % - α/β : 52/48
9	345 : X = F	346	SO ₄ /ZrO ₂ (5 % m)	347 : 99 % - α/β : 97/3
10		46	CH ₃ CN, 40 °C	337 : 88 % - α/β : 97/3
11		46	SO ₄ /ZrO ₂ (200 % m) tamis 5 Å Et ₂ O, 25 °C	337 : 80 % - α/β : 21/79

Tableau 25

En 1990, Nishizawa *et al.* ont décrit une méthode de glycosylation thermique utilisant des donneurs mannosidiques et rhamnosidiques possédant un chlore anomérique, sans solvant et sans promoteur (entrées 1 et 2).²⁰⁸ La réaction avait été précédemment décrite avec des donneurs glucosidiques et xylosidiques mais n'était pas stéréosélective.²⁰⁹ Avec le donneur mannosidique **340** et l'accepteur glucosidique **341**, le disaccharide 1,6 **342** a été isolé avec un rendement de 80 % et seulement sous forme α (entrée 1). Les auteurs ont montré que cette sélectivité ne serait pas due à une post-anomérisation du produit β en produit α dans les conditions réactionnelles. La stéréosélectivité de la réaction dépend de l'accepteur car en

²⁰⁸ M. Nishizawa, Y. Kan, W. Shimomoto and H. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2431-2434.

²⁰⁹ M. Nishizawa, Y. Kan and H. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 565-567.

utilisant le cholestérol **343** comme accepteur, le produit de glycosylation **344** a été isolé avec un rendement de 79 %, sous forme d'un mélange α/β de ratio 87/13 (entrée 2).

En 1989, Suzuki *et al.* se sont intéressés à l'activation du mannoside fluoré et perbenzylé **345**.²¹⁰ La glycosylation décrite est réalisée en présence d'un mélange $\text{AgClO}_4/\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ dans le cas d'accepteurs aglycones primaires ou secondaires, ou d'un mélange $\text{AgBF}_4/\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ dans le cas d'accepteurs glycones ou aglycones tertiaires, dans le benzène et à température ambiante (entrées 3, 4 et 5). Dans ces conditions, le produit de glycosylation du cyclohexylméthanol **346** a été isolé avec un rendement de 91 % et une excellente stéréosélectivité α (entrée 3 : produit **347**, ratio α/β de 98/2). Le produit de glycosylation du *tert*-butanol a été obtenu avec un rendement de 86 % avec une stéréosélectivité semblable (entrée 4 : produit **348**, ratio α/β de 97/3). Le disaccharide 1,6 **337** a lui été isolé avec un rendement de 59 % avec un ratio α/β de 98/2 (entrée 5). Les auteurs ont montré que la stéréosélectivité de la réaction dépendait du promoteur et de l'accepteur, mais aussi du solvant et de la température. Plus tard, l'équipe de Ley a activé le même donneur **345** avec le même type de promoteur (mélange $\text{AgClO}_4/\text{HfCp}_2\text{Cl}_2$ dans l'éther), pour la mannosylation α -sélective d'un accepteur secondaire glycosidique.¹⁸⁰

En 1993, la même équipe a ensuite développé de nouvelles conditions d'activation du donneur **345**, utilisant un mélange $\text{AgClO}_4/\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$, dans le dichlorométhane et à température ambiante (entrées 6, 7 et 8).²¹¹ Les auteurs ont montré que la stéréosélectivité de la réaction dépendait du promoteur utilisé, mais aussi de l'encombrement stérique de l'accepteur. En effet, dans ces conditions, le produit de glycosylation du *tert*-butanol **348** a été isolé avec un rendement de 91 % et une excellente stéréosélectivité α (entrée 6 : ratio α/β de 98/2) et le disaccharide 1,6 **337** a été obtenu avec un résultat très semblable (entrée 7 : 92 % de rendement et ratio α/β de 96/4). En revanche, le produit de glycosylation du cyclohexylméthanol **347** a été obtenu avec un rendement de 93 % et sans sélectivité (entrée 8 : ratio α/β de 52/48).

Plus tard, Toshima *et al.* ont décrit une méthode de glycosylation stéréocontrôlée utilisant le même donneur **345**, en présence d'un mélange SO_4/ZrO_2 , dans l'acétonitrile et à 40 °C (entrées 9 et 10).^{212,213} Le promoteur, qui est solide, peut être isolé du milieu réactionnel par

²¹⁰ K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki and T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6879-6882.

²¹¹ H. Maeta, T. Matsumoto and K. Suzuki, *Carbohydr. Res.* **1993**, 249, 49-56.

²¹² K. Toshima, K.-i. Kasumi and S. Matsumura, *Synlett* **1998**, 643-645.

²¹³ K. Toshima, H. Nagai, K.-i. Kasumi, K. Kawahara and S. Matsumura, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5331-5339.

simple filtration. Dans ces conditions, le produit de glycosylation du cyclohexylméthanol **347** a été isolé de manière quasiment quantitative avec un ratio α/β de 97/3 (entrée 9). Le disaccharide 1,6 **337** a lui été obtenu avec un rendement de 88 % et avec la même stéréosélectivité (entrée 10). L'équipe a ensuite montré qu'en utilisant le même promoteur en plus grande quantité, en remplaçant l'acétonitrile par de l'éther diéthylique et en réalisant la réaction à 25 °C en présence de tamis, le produit de glycosylation pouvait être obtenu avec une sélectivité en faveur de l'anomère β . Dans ces conditions, le disaccharide **337** a été obtenu avec un rendement de 80 % sous forme d'un mélange α/β de ratio 21/79 (entrée 11).

Donneurs phosphorés

Différents mannosides phosphorés ont été utilisés comme donneur pour la formation de liaisons glycosidiques α (Schéma 145 et Tableau 26).

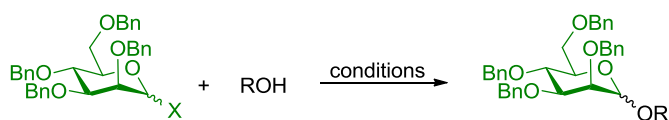


Schéma 145

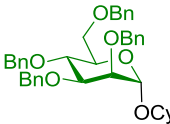
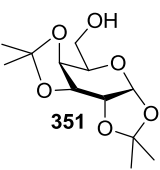
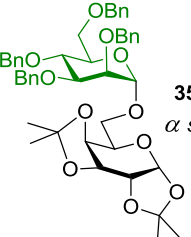
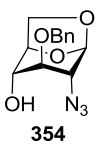
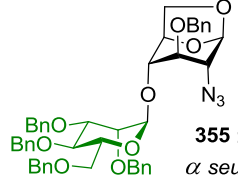
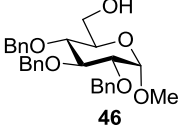
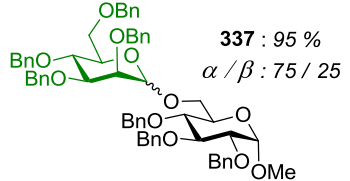
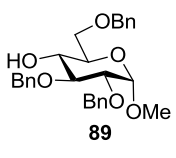
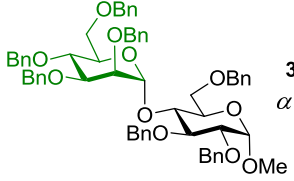
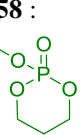
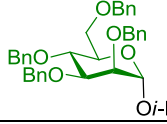
Entrée	Donneur	Accepteur	Conditions	Produit
1	349 : X = OP(S)Me ₂ α/β : 56/44	CyOH	AgClO ₄ (1 eq) benzène, tamis 4 Å, TA	 350 : 75 % α seulement
2		 351		 352 : 80 % α seulement
3	353 : X = OP(NPh)(OEt) ₂ α/β : 52/48	 354	TMSOTf (1,2 eq) EtCN, -78 °C	 355 : 82 % α seulement
4		 46		 337 : 95 % α/β : 75 / 25
5	356 : X = OP(S)(OMe) ₂ α	 89	AgOTf (1 eq) CH ₂ Cl ₂ , tamis 4 Å, TA	 357 : 78 % α seulement
6		351		352 : 80 % - α/β : 72/28
7	358 : X =  α/β : 95/5	<i>i</i> -PrOH	TMSOTf (1,5 eq) CH ₂ Cl ₂ , -78 à 0 °C	 300 : 89 % α seulement
8		351		352 : 69 % - α seulement

Tableau 26

En 1994, Yamanoi *et al.* ont développé une α -mannosylation à partir du donneur perbenzylé **349**, possédant un groupement activable diméthylphosphinothioate.²¹⁴ La réaction se fait en présence de perchlorate d'argent, dans le benzène et à température ambiante (entrées 1 et 2). Le produit de glycosylation du cyclohexanol **350** (entrée 1) et le disaccharide 1,6 **352** (entrée 2) ont ainsi été synthétisés de manière stéréosélective, avec des rendements respectifs de 75 % et de 80 %.

Trois ans plus tard, l'équipe de Zhao a décrit une glycosylation utilisant des donneurs *N*-phényldiéthylphosphorimidates, activés en présence de triflate de triméthylsilyle, dans le

²¹⁴ T. Yamanoi, K. Nakamura, H. Takeyama, K. Yanagihara and T. Inazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1359-1366.

propionitrile et à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrées 3 et 4).²¹⁵ La réaction a été étendue à différents substrats, permettant par exemple de synthétiser le disaccharide **355** à partir de l'accepteur secondaire **354**, avec un rendement de 82 % et sous forme d'un seul anomère α (entrée 3). En revanche, pour le disaccharide **337**, isolé avec 95 % de rendement à partir de l'accepteur primaire **46**, la sélectivité est plus limitée (entrée 4 : ratio α/β de 75/25).

L'année suivante, Zhang *et al.* ont utilisé des donneurs diméthylthiophosphates pour synthétiser des disaccharides variés, en présence de triflate d'argent, dans le dichlorométhane et à température ambiante (entrées 5 et 6).²¹⁶ Les auteurs ont montré que la stéréosélectivité de la réaction dépendait du promoteur, du donneur et de l'accepteur. Parmi les différents exemples décrits, le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannopyranosyl diméthylthiophosphate **356** est utilisé dans la synthèse du disaccharide 1,4 **357**, avec une α -sélectivité totale et un rendement de 78 % (entrée 5). En revanche, le disaccharide 1,6 **352**, obtenu à partir de l'accepteur primaire **351**, est lui isolé avec un rendement de 80 % sous forme d'un mélange d'anomères (entrée 6 : ratio α/β de 72/28).

En 2000, Singh *et al.* se sont intéressés au donneur 1-*O*-2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannopyranosyl propane-1,3-diyl phosphate **358** pour la synthèse de liaisons glycosidiques α , en présence d'un excès de triflate de triméthysilyle dans le dichlorométhane (entrées 7 et 8).²¹⁷ Par exemple, le produit de glycosylation de l'isopropanol **300** a été isolé avec un rendement de 89 %, seulement sous forme α (entrée 7). Il en est de même pour le disaccharide **352**, obtenu avec 69 % de rendement (entrée 8). Cette stéréosélectivité totale s'expliquerait par la post-anomérisation du produit β potentiellement formé dans les conditions réactionnelles.

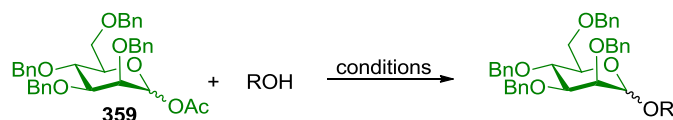
Donneurs acétylés

Plusieurs méthodes d'activation décrites dans la littérature ont permis d'obtenir des α -glycosides à partir du mannoside perbenzylé **359**, possédant un groupement anomérique acétate (Schéma 146 et Tableau 27).

²¹⁵ S. Pan, H. Li, F. Hong, B. Yu and K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6139-6142.

²¹⁶ G. Zhang, B. Yu, S. Deng and Y. Hui, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 547-556.

²¹⁷ G. Singh and H. Vankayalapati, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 125-138.



Entrée	Donneur	Accepteur	Conditions	Produit
1	359α : X = OAc α	 346	TMSCl (1,5 eq) Zn(OTf) ₂ (1,5 eq) CH ₃ CN, 0 °C	 347 : 92 % α / β : 97 / 3
2		 360		 361 : 83 % α / β : 99 / 1
3	359$\alpha\beta$: X = OAc α/β	B(OAll) ₃ (60 % mol)	Yb(OTf) ₃ (50 % mol) B(OAll) ₃ (60 % mol) CH ₂ Cl ₂ , TA	 362 : 76 % α seulement
4	359α : X = OAc α	 46	AuCl ₃ (5 % mol), PhCCH (5 % mol) CH ₃ CN, 35 °C	 337 : 82 % α / β > 95 / 5

Tableau 27

Tout d'abord, en 1993, Susaki *et al.* ont développé une réaction de glycosylation en présence d'un mélange de chlorure de triméthylsilyle et de triflate de zinc, dans l'acétonitrile et à 0 °C (entrées 1 et 2).²¹⁸ Ces conditions ont permis d'activer le donneur mannosidique perbenzylé **359 α** , qui possède un groupement anomérique acétate^g et la réaction a été étendue à différents accepteurs. Par exemple, la glycosylation de l'alcool primaire cyclohexylméthanol **346** avec le donneur **359 α** a abouti au produit **347** avec un rendement de 92 % et un ratio α/β de 97/3 (entrée 1). Le produit de glycosylation du cyclopentanol **361** a lui été obtenu avec un rendement de 83 % et une α -sélectivité quasiment totale (entrée 2 : ratio α/β de 99/1). Encore une fois, l'excellente stéréosélectivité s'expliquerait par la post-anomérisation du produit β en produit α .

Sept ans plus tard, Yamanoi *et al.* ont décrit une méthode d'activation du donneur 1-O-acétylé **359 $\alpha\beta$** , en présence de borate de triallyle et de triflate d'ytterbium(III), dans le

²¹⁸ H. Susaki and K. Higashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 201-204.

^g Ces conditions permettent également d'activer le donneur mannosidique perbenzylé possédant un groupement anomérique *para*-nitrobenzoate

dichlorométhane et à température ambiante.²¹⁹ Dans ces conditions, le produit **362** a été obtenu seulement sous forme d'anomère α , avec 76 % de rendement (entrée 3).

Récemment, Roy *et al.* ont développé une méthode d'activation de glycosides 1-O-acétylés en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'or(III), dont la réactivité est renforcée par la présence de phénylacétylène, dans l'acétonitrile et à 35 °C.²²⁰ Cette réaction a été étendue à plusieurs substrats avec des sélectivités modérées, ainsi qu'au donneur mannosidique **359 α** , qui a abouti à la formation du disaccharide 1,6 **337** avec un rendement de 82 % et avec une excellente sélectivité α (entrée 4 : ratio α/β supérieur à 95/5).

Donneurs trichloroacétimide et trichloroacétate

Les mannosides perbenzylés trichloroacétimide **363** et trichloroacétate **368** ont également été engagés dans des glycosylations α -sélectives (Schéma 147 et Tableau 28).

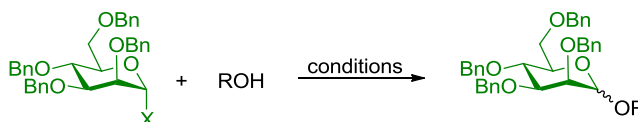


Schéma 147

²¹⁹ T. Yamanoi, Y. Iwai and T. Inazu, *Heterocycles* **2000**, 53, 1263-1267.

²²⁰ R. Roy, P. Rajasekaran, A. Mallick and Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5564-5573.

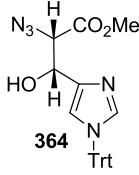
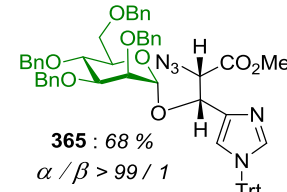
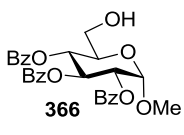
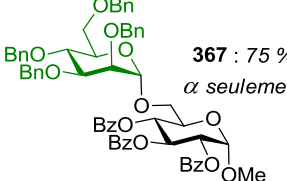
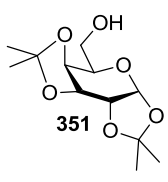
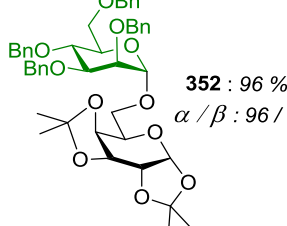
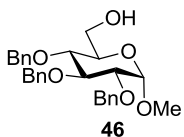
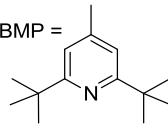
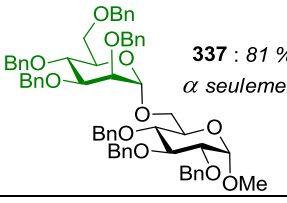
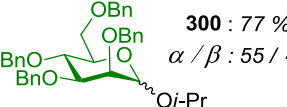
Entrée	Donneur	Accepteur	Conditions	Produit
1	363 : X = $\text{OC}(\text{NH})\text{CCl}_3$	 364	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ CH_2Cl_2 , 0 °C	 365 : 68 % $\alpha / \beta > 99 / 1$
2	363 : X = $\text{OC}(\text{NH})\text{CCl}_3$	 366	$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2$ (5 % mol) CH_2Cl_2 , TA	 367 : 75 % α seulement
3		 351		 352 : 96 % $\alpha / \beta : 96 / 4$
4		$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OH}$ 369		TMSOTf cat., DTBMP CH_2Cl_2 , tamis 3 Å - 20 °C à TA
5	368 : X = OCOCCl_3	 46	DTBMP = 	 337 : 81 % α seulement
6		<i>i</i> -PrOH	TMSOTf cat., DTBMP CH_2Cl_2 , tamis 3 Å 40 °C	 300 : 77 % $\alpha / \beta : 55 / 45$

Tableau 28

En 1992, Otsuka *et al.* ont décrit la glycosylation entre le mannoside perbenzylé **363**, possédant un groupement trichloroacétimide en position anomérique, et la β -hydroxy-L-histidine protégée **364**, en présence d'éthérate de trifluorure de bore, dans le dichlorométhane et à 0 °C (entrée 1).²²¹ Le produit **365** a alors été obtenu avec un rendement de 68 % et une stéréosélectivité α totale. Cette sélectivité est propre au mannoside **363**. En effet, les auteurs ont montré qu'en présence des donneurs correspondants glucosidique et galactosidique, les produits de glycosylation étaient obtenus sous forme d'un mélange d'anomères.

Yang *et al.* ont décrit en 2008 une méthode d'activation du même donneur trichloroacétimide **363**, en présence d'un catalyseur acide de Lewis à base de palladium qui

²²¹ M. Otsuka, T. Nishio, T. Oshitari, T. Owa, Y. Sugiura, K. Maeda, M. Ohno and S. Kobayashi, *Heterocycles* **1992**, *33*, 27-34.

est commercial et stable (entrées 2 et 3).²²² Cette activation est réalisée dans le dichlorométhane et à température ambiante. Dans ces conditions, le disaccharide **367** a été obtenu avec un rendement de 75 %, seulement sous forme α (entrée 2), et le disaccharide **352** a été isolé avec un rendement de 96 % et avec un ratio α/β de 96/4 (entrée 3). Les auteurs ont montré que cette stéréosélectivité dépendait du donneur, car en utilisant le donneur glucosidique perbenzylé correspondant, le produit de glycosylation β est majoritaire.

En 1996, Li *et al.* ont mis au point une méthode de glycosylation à partir du donneur **368**, possédant un groupement activable trichloroacétate, en présence de triflate de triméthylsilyle et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (entrées 4, 5 et 6).²²³ La réaction est réalisée dans le dichlorométhane, avec une température allant de -20 °C à température ambiante. Les différents accepteurs utilisés peuvent être des acides carboxyliques, des phénols, des alcools aglycones ou des monosaccharides. Par exemple, le monosaccharide **370** a été isolé avec un rendement de 58 %, seulement sous forme α (entrée 4) et le disaccharide 1,6 **337** a été obtenu avec un rendement de 81 %, toujours avec une excellente stéréosélectivité α (entrée 5). En revanche, avec des alcools de faible masse molaire, comme l'isopropanol, il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à 40 °C pour que la réaction fonctionne et dans ces conditions, une perte de la stéréosélectivité est observée (entrée 6 : produit **300**, 77 % de rendement et ratio α/β de 55/45).

Donneurs alkyles, alcényles ou alcynyles

Des donneurs portant des groupements anomériques alkyles, alcényles ou alcynyles ont été activés via différents promoteurs, aboutissant également à des produits de glycosylation de manière α -stéréosélective (Schéma 148 et Tableau 29).

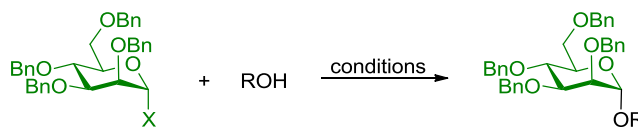


Schéma 148

²²² J. Yang, C. Cooper-Vanosdell, E. A. Mensah and H. M. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 794-800.

²²³ Z.-J. Li, H.-Q. Huang and M.-S. Cai, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 501-506.

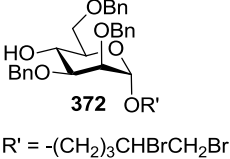
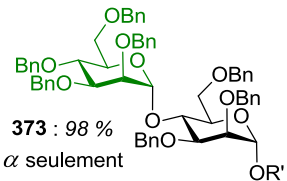
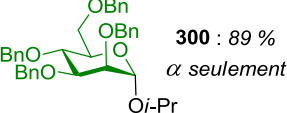
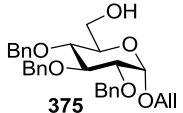
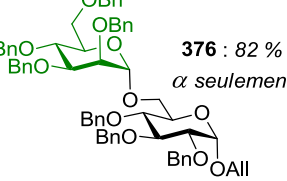
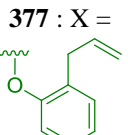
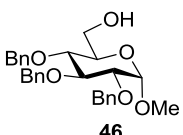
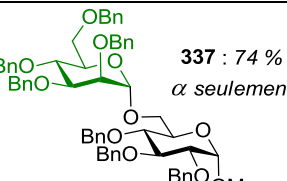
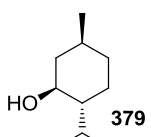
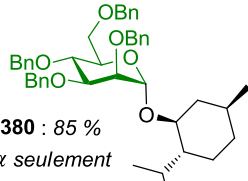
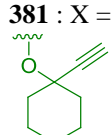
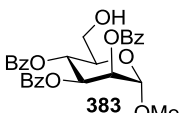
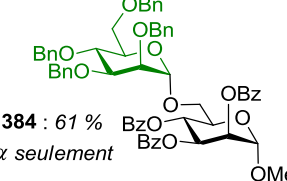
Entrée	Donneur	Accepteur	Conditions	Produit
1	371 : X = $O(CH_2)_3CH=CH_2$	 372 OR' R' = $-(CH_2)_3CHBrCH_2Br$	Sc(OTf) ₃ (0,3 à 0,5 eq) NIS (4 eq) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C à TA	 373 : 98 % α seulement
2	374 : X = $OCH=CHCH_3$	<i>i</i> -PrOH	NIS (1,5 eq) TfOH (25 ou 50 %mol) CH ₃ CN, TA	 300 : 89 % α seulement
3		 375		 376 : 82 % α seulement
4	377 : X = 	 46	ICl (1,2 eq) AgOTf (1,3 eq) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	 337 : 74 % α seulement
5	378 : X = $OCH_2C\equiv CH$	 379	AuCl ₃ (3 % mol) CH ₃ CN, 60 °C	 380 : 85 % α seulement
6		46		337 : 60 % - α seulement
7	381 : X = 	379	AuCl ₃ (5 % mol) AgSbF ₆ (5 % mol) CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂ , TA	380 : 93 % - α seulement
8		46		337 : 96 % - α seulement
9	382 : X = OMe	379	AuBr ₃ (10 % mol) CH ₃ CN, 70 °C	380 : 70 % - α seulement
10		 383		 384 : 61 % α seulement

Tableau 29

En 2004, l'équipe de Fraser-Reid a décrit l'activation de donneurs portant un groupement activable *n*-pentényle en présence de différents triflates de lanthanides.²²⁴ Par exemple, le mannoside perbenzylé **371**, mis en présence de triflate de scandium(III), de *N*-iodosuccinimide et de l'accepteur **372** dans le dichlorométhane, a conduit au disaccharide 1,4 **373**, sous forme α avec un rendement de 98 % (entrée 1).

²²⁴ K. N. Jayaprakash and B. Fraser-Reid, *Synlett* **2004**, 0301-0305.

En 2010, Wang *et al.* ont développé une méthode de glycosylation utilisant des donneurs possédant un groupement anomérique prop-1-ènyle.²²⁵ Ces donneurs sont formés à partir d'allyl glycosides via une étape d'isomérisation du groupement allyle en prop-1-ènyle. Ce groupement est ensuite activé en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/acide triflique, dans l'acétonitrile et à température ambiante (entrées 2 et 3). Cette glycosylation a été étendue au donneur mannosidique perbenzylé **374**. Les auteurs ont montré que la stéréosélectivité de la réaction dépendait de plusieurs facteurs, dont la quantité d'acide. En effet, plus la quantité d'acide triflique est importante, plus la quantité d'anomère α augmente, ce qui s'expliquerait par une post-anomérisation du produit β en produit α . Dans ces conditions, seuls les anomères α du produit de glycosylation de l'isopropanol **300** (entrée 2) et du disaccharide 1,6 **376** (entrée 3) ont été obtenus, avec des rendements respectifs de 89 % et de 82 %.

L'équipe de Hung s'est également intéressée à l'activation de donneurs alcényles pour des glycosylations α -sélectives. En 2006, l'équipe a décrit l'activation d'un mannoside perbenzylé possédant un groupement anomérique 2-allyloxyphényle, en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/acide triflique.²²⁶ De manière similaire, la même équipe a publié six ans plus tard l'activation d'un donneur mannosidique perbenzylé **377** possédant un groupement anomérique 2-allylphényle. Ce donneur est obtenu en deux étapes à partir du mannose peracétylé **240** et est activé par un mélange chlorure d'iode/triflate d'argent, dans le dichlorométhane à 0 °C (entrée 4).²²⁷ Dans ces conditions, le disaccharide 1,6 **337** a été isolé avec 74 % de rendement, seulement sous forme α . D'un point de vue mécanistique, l'activation par l'électrophile se ferait via un intermédiaire **E**, qui conduirait ensuite à un intermédiaire oxacarbenium **F** (Schéma 149).

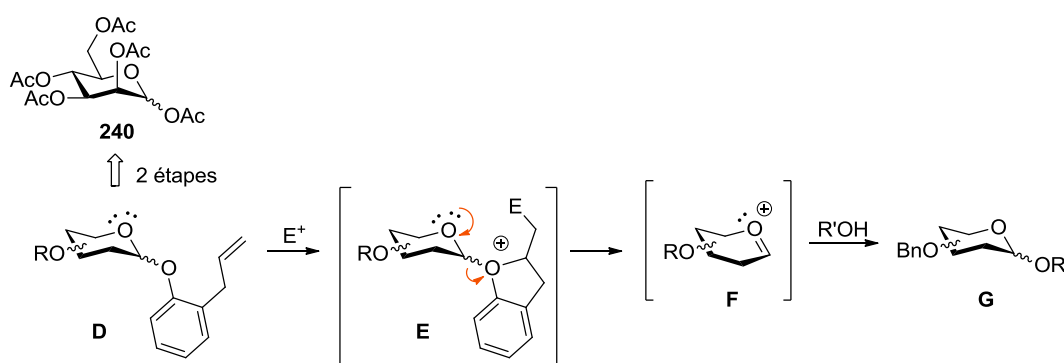


Schéma 149

²²⁵ Y. Wang, X. Zhang and P. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4322-4328.

²²⁶ J.-C. Lee, G.-R. Pan, S. S. Kulkarni, S.-Y. Luo, C.-C. Liao and S.-C. Hung, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1621-1624.

²²⁷ S.-Y. Luo, A. Tripathi, M. M. L. Zulueta and S.-C. Hung, *Carbohydr. Res.* **2012**, *352*, 197-201.

En 2006, Hotha *et al.* ont utilisé une quantité catalytique de chlorure d'or(III), dans l'acétonitrile à 60 °C, pour activer différents donneurs possédant un groupement anomérique propargylique (entrées 5 et 6).²²⁸ Cette activation est réalisée avec 3 % molaire de promoteur et la stéréosélectivité dépend des substrats utilisés. Dans le cas du mannoside **378**, le produit de glycosylation du menthol **380** (entrée 5) et le disaccharide 1,6 **337** (entrée 6) n'ont été obtenus que sous forme d'anomères α , avec des rendements respectifs de 85 % et de 60 %.

Le même type de promoteur a ensuite été utilisé par la même équipe pour l'activation de donneurs possédant un groupement anomérique 1-éthynylcyclohexyle. La réaction est réalisée en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'or(III) et du co-catalyseur hexafluoroantimonate d'argent, dans un mélange acétonitrile/dichlorométhane et à température ambiante (entrées 7 et 8).²²⁹ La réaction a été étendue à différents donneurs, dont le mannoside perbenzylé **381**, aboutissant au produit de glycosylation du menthol **380** (entrée 7) et au disaccharide 1,6 **337** (entrée 8) de manière α -stéréosélective, avec des rendements respectifs de 93 % et de 96 %. En revanche, lorsque la réaction est réalisée avec des donneurs glucosidiques et galactosidiques, le produit de glycosylation est obtenu sous forme d'un mélange d'anomères, avec une majorité de produit β . L'équipe explique cette dernière sélectivité par une participation de l'acétonitrile.

Finalement, en 2009, la même équipe a développé une méthode d'activation de méthyle glycosides qui sont des composés très stables, donc difficiles à activer et rarement utilisés comme donneurs.²³⁰ La réaction décrite est réalisée en présence de 10 % molaire de bromure d'or(III), dans l'acétonitrile et à 70 °C (entrées 9 et 10). Ces conditions ont été étendues à différents substrats, dont le donneur mannosidique **382**, permettant la formation α -sélective du produit de glycosylation du menthol **380** avec 70 % de rendement (entrée 9) et du disaccharide 1,6 **384** avec 61 % de rendement (entrée 10).

Donneurs plus particuliers

Ces dernières années, des donneurs portant des groupements activables plus particuliers, tels que les composés **385** à **389**, ont également été engagés dans des réactions d' α -mannosylation (Schéma 150 et Tableau 30).

²²⁸ S. Hotha and S. Kashyap, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9620-9621.

²²⁹ A. K. Kayastha and S. Hotha, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7161-7163.

²³⁰ S. R. Vidadala and S. Hotha, *Chem. Commun.* **2009**, 2505-2507.

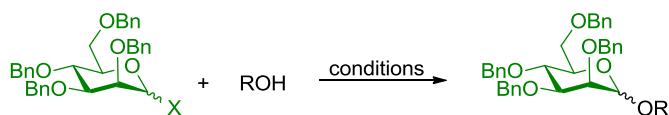


Schéma 150

Entrée	Donneur	Accepteur	Conditions	Produit
1	385 : X =		Tf ₂ O (1,2 eq) DTBMP (2,4 eq) CH ₂ Cl ₂ , tamis 4 Å - 78 à 0 °C	 357 : 75 % α seulement
2	385 : X =		DTBMP =	 367 : 87 % α / β : 57 / 43
3	386 : X =	89	TMSOTf (0,5 ou 1 eq) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	357 : 73 % - α seulement
4	386 : X =	366		367 : 89 % - α / β : 80/20
5	387 : X =	89	PhSeOTf (5,1 eq) TTBP (5,1 eq) CH ₂ Cl ₂ , tamis 4 Å - 78 à 0 °C	357 : 84 % - α seulement
6	387 : X =	366	TTBP =	367 : 92 % - α / β : 52/48
7	388 : X =	89	AgOTf (3,2 eq) BDMS (1,4 eq) CH ₂ Cl ₂	357 : 76 % - α seulement
8	388 : X =		tamis AW-300, - 35 °C BDMS =	 337 : 87 % α / β : 40 / 60
9	389 : X =	<i>i</i> -PrOH	AuCl ₃ (5 % mol) AgSbF ₆ (15 % mol) CH ₂ Cl ₂ , TA	 300 : 80 % α seulement

Tableau 30

En 2003, Kim *et al.* ont développé une méthode de glycosylation utilisant des donneurs portant un groupement anomérique carboxybenzyle, activé en présence d'anhydride triflique et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, dans le dichlorométhane (entrées 1 et 2).²³¹ Ces donneurs sont obtenus en deux étapes à partir du composé correspondant **H** et l'activation se

²³¹ K. S. Kim, S. S. Kang, Y. S. Seo, H. J. Kim, Y. J. Lee and K.-S. Jeong, *Synlett* **2003**, 1311-1314.

ferait via l'intermédiaire **J**, qui après libération de la lactone **390**, aboutirait à l'oxcarbénium **F** (Schéma 151).

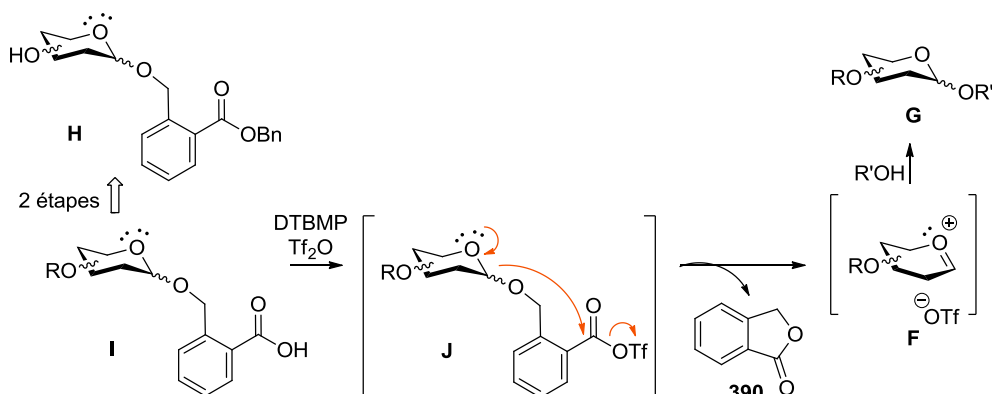


Schéma 151

La réaction a été appliquée au donneur mannosidique perbenzylé **385**, et à différents accepteurs. En règle générale, la réaction entre le donneur **385** et un alcool secondaire aboutit au produit de glycosylation sous forme α . C'est le cas par exemple du disaccharide 1,4 **357**, isolé avec 75 % de rendement (entrée 1). Cependant, dans le cas d'un alcool primaire, le produit de glycosylation est isolé sous forme d'un mélange α/β , comme pour le produit 1,6 **367**, isolé avec un rendement de 87 % et un ratio α/β de 57/43 (entrée 2).

L'année suivante, en utilisant le principe précédent, la même équipe a décrit l'utilisation en glycosylation de donneurs possédant un groupement activable benzylphtalate.²³² L'activation est réalisée en présence de triflate de triméthylsilyle, dans le dichlorométhane et à 0 °C (entrées 3 et 4). La réaction a été étendue à différents substrats. Par exemple, le disaccharide 1,4 **357**, formé à partir du donneur mannosidique **386** et de l'accepteur secondaire **89**, a été isolé uniquement sous forme α avec 73 % de rendement (entrée 3). En revanche, dans les mêmes conditions, le disaccharide 1,6 **367**, obtenu à partir de l'accepteur primaire **366**, a été isolé avec un rendement de 89 % sous forme d'un mélange α/β (entrée 4, ratio de 80/20).

En 2006, la même équipe s'est intéressée à des donneurs possédant un groupement anomérique penténoate, activé en présence de triflate de phénylsélényle et de tri-*tert*-butylpyrimidine, dans le dichlorométhane (entrées 5 et 6).²³³ Ces donneurs sont obtenus en une étape à partir du composé correspondant **K** et de l'acide 4-penténoïque **391** et

²³² K. S. Kim, Y. J. Lee, H. Y. Kim, S. S. Kang and S. Y. Kwon, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2408-2410.

²³³ T. J. Choi, J. Y. Baek, H. B. Jeon and K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9191-9194.

l'activation reposerait sur la formation de l'intermédiaire **M**, qui après libération de la lactone **392**, conduirait à l'oxacarbénium **F** (Schéma 152).

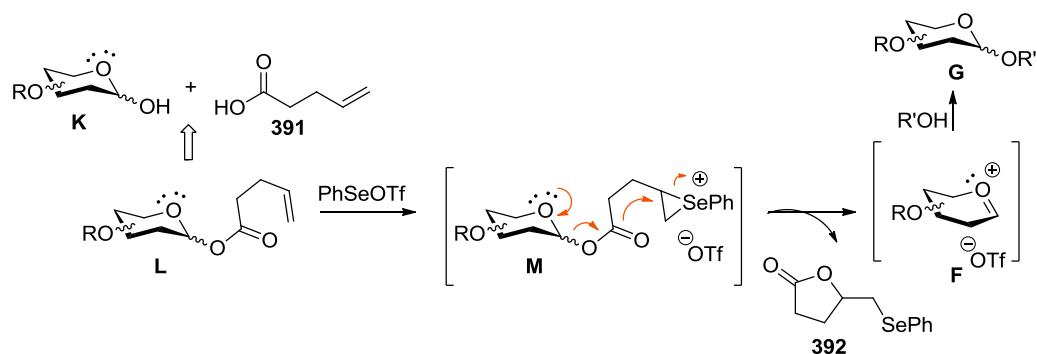


Schéma 152

Encore une fois, la mannosylation avec le donneur **387** est α -sélective dans le cas d'accepteurs secondaires et pas dans le cas d'accepteurs primaires. En effet, le disaccharide 1,4 **357** a été isolé sous forme α avec 84 % de rendement (entrée 5), tandis que le disaccharide 1,6 **366** a été obtenu avec 92 % de rendement, sous forme d'un mélange d'anomères (entrée 6, ratio α/β de 52/48).

En 2013, Shioiri *et al.* ont développé une méthode d'activation du groupement allénoate, en présence d'un mélange bromure de bromodiméthylsulfonium/triflate d'argent, dans le dichlorométhane et à $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrées 7 et 8).²³⁴ Ces donneurs sont synthétisés à partir des glycosides 1-hydroxyle correspondants **K** et de l'acide 3,3-diméthyl-4,5-allénoïque **393**. D'après les auteurs, leur activation se ferait via l'intermédiaire **O**, qui aboutirait à l'oxacarbénium **F** après libération de la lactone **P** (Schéma 153).

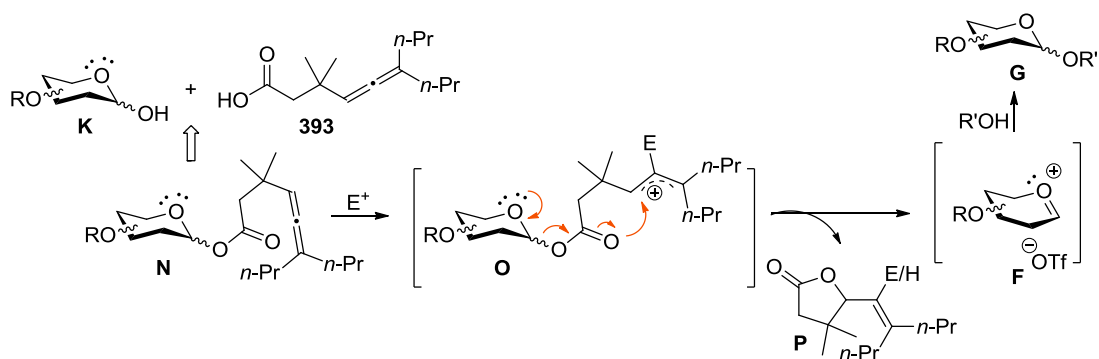


Schéma 153

²³⁴ Y. Shioiri, K. Suzuki, S. Daikoku, A. Kurimoto, Y. Ito and O. Kanie, *Carbohydr. Res.* **2013**, 382, 43-51.

A partir du donneur mannosidique **388**, ces conditions ont permis de synthétiser le disaccharide 1,4 **357**, obtenu avec un rendement de 76 % et seulement sous forme α (entrée 7). En revanche, le disaccharide 1,6 **337**, obtenu à partir de l'accepteur primaire **46**, a été isolé avec 87 % de rendement et avec une majorité d'anomère β (entrée 8, ratio α/β de 40/60).

Finalement, en 2015, Koppolu *et al.* ont décrit l'utilisation d'un groupement activable dipropargylcyanoacétate, en présence d'un mélange de chlorure d'or(III) et d'hexafluoroantimonate d'argent, dans le dichlorométhane et à température ambiante (entrée 9).²³⁵ La réaction a été étendue à des donneurs glycosidiques, mannosidiques et galactosidiques perbenzylés, synthétisés en une étape à partir des donneurs 1-hydroxyle correspondants **K** et d'acide dipropargylcyanoacétique **394**. Le mécanisme proposé par les auteurs fait intervenir une coordination de l'or(III) à la triple liaison du groupement partant, puis une formation de l' α -méthylène lactone **R** par cyclisation intramoléculaire, conduisant ainsi à l'oxacarbénium **F** (Schéma 154).

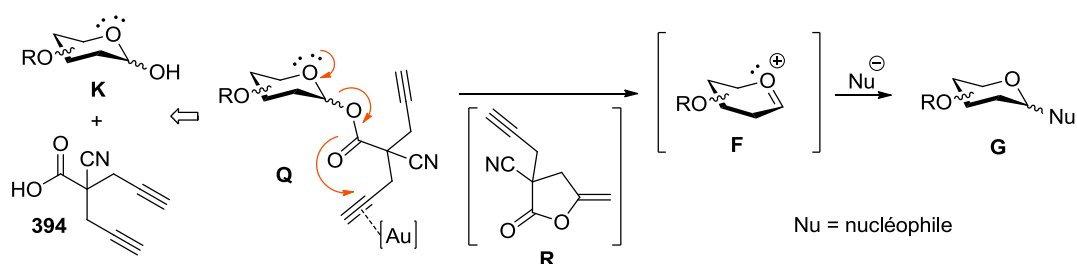


Schéma 154

Les nucléophiles utilisés pour cette réaction sont variés. En effet, les auteurs ont utilisé des alcools, des thiols, du triéthylsilane, de l'allyltriméthylsilane et de l'azoture de triméthylsilyle. Cependant, la réaction ne fonctionne pas avec des accepteurs monosaccharidiques. Pour chaque produit de glycosylation synthétisé à partir du donneur mannosidique **389**, la stéréosélectivité α est totale. Par exemple, le produit de glycosylation de l'isopropanol **300** a été isolé seulement sous forme α , avec un rendement de 80 %.

²³⁵ S. R. Koppolu, R. Niddana and R. Balamurugan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5094-5097.

Donneurs possédant un groupement anomérique hydroxyle

Les donneurs possédant un groupement anomérique hydroxyle nécessitent des conditions d'activation particulières. En effet, le groupement hydroxyle de l'hémiacétal est un mauvais groupement partant. L'activation repose sur l'utilisation d'un catalyseur acide pouvant activer directement le groupement hydroxyle via une déshydratation (glycosylation de Fischer), ou sur la formation *in situ* d'un nouveau groupement partant temporaire, tout en évitant la formation de disaccharides 1,1' par auto-condensation. Quelques méthodes utilisant le donneur **395** pour des α -mannosylations ont été décrites dans la littérature (Schéma 155 et Tableau 31).

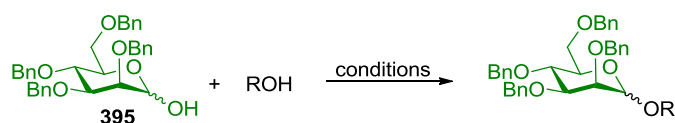


Schéma 155

Entrée	Accepteur	Conditions	Produit
1	 346	$H_4SiW_{12}O_{40}$ (100 % m) CH_3CN , TA	 347 : 75 % α / β : 97 / 3
2	 89	1) Anhydride phtalique, DBU CH_2Cl_2/CH_3CN , tamis 4 Å, TA 2) DTBMP, ROH, 0 °C 3) Tf_2O (1,5 eq), 0 °C à TA	 357 : 85 % α seulement
3	 366	DBU = DTBMP = DTBMP =	 367 : 86 % α / β : 38 / 62
4	$BnCH_2OH$ 396	$Bi(OTf)_3$ (5 % mol), $CaSO_4$, CH_2Cl_2 , reflux	 397 : 73 % α seulement
5	<i>i</i> -PrOH	1) Tf_2O (1,3 eq), β -pinène (5 eq) CH_2Cl_2 , - 50 °C 2) ROH, - 50 °C à TA	 300 : 66 % α seulement
6	$BnOH$	β -pinène = β -pinène =	 398 : 82 % α / β : 85 / 15

Tableau 31

En 1999, Toshima *et al.* ont développé une méthode de glycosylation utilisant des donneurs 1-hydroxyglycosides, en présence de l'hétéropolyacide $H_4SiW_{12}O_{40}$, dans l'acétonitrile et à température ambiante (entrée 1).²³⁶ Ces conditions ont été étendues à différents substrats, dont le donneur mannosidique **395**, à partir duquel le produit de glycosylation du cyclohexylméthanol **347** a été isolé avec un rendement de 75 % et un ratio α/β de 97/3. D'après les auteurs, la stéréosélectivité observée s'expliquerait par une post-anomérisation du produit β en produit α dans les conditions réactionnelles.

Kim *et al.* ont décrit en 2008 une méthode d'activation séquentielle de glycosides portant un hydroxyle anomérique.²³⁷ Tout d'abord, le glycoside est mis en présence d'anhydride phtalique et de 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undéc-7-ène (DBU), dans un mélange dichlorométhane/acétonitrile, conduisant à la formation d'un anion phtalate de glycosyle, activé ensuite par addition d'anhydride triflique (principe semblable à l'activation représentée en Schéma 151) (entrées 2 et 3). Dans ces conditions, le produit de glycosylation 1,4 de l'accepteur **89** avec le donneur **395** a été isolé avec 85 % de rendement, seulement sous forme de l'anomère α (entrée 2, produit **357**). En revanche, le disaccharide 1,6 **367**, obtenu à partir de l'accepteur secondaire correspondant, a été isolé sous forme d'un mélange α/β de ratio 38/62 (entrée 3). En 2012, la même équipe a décrit le même type d'activation en utilisant de l'anhydride 3-fluorophtalique à la place de l'anhydride phtalique, aboutissant aux produits de glycosylation avec des sélectivités différentes.²³⁸

En 2009, Yamanoi *et al.* se sont également intéressés à l'activation de donneurs glycosidiques possédant un groupement anomérique hydroxyle, en présence de 5 % molaire de triflate de bismuth(III) et au reflux du dichlorométhane (entrée 4).²³⁹ Ces conditions ont été étendues à différents substrats. Par exemple, le produit issu de la glycosylation entre le 2-phényléthanol **396** et le mannoside **395** a été isolé avec un rendement de 73 %, seulement sous forme α .

En 2013, L'équipe de Demchenko a développé une glycosylation utilisant le même type de donneurs, en présence d'anhydride triflique et de β -pinène, un alcène tendu utilisé comme piègeur d'acide, dans le dichlorométhane et à $-50\text{ }^\circ\text{C}$ (entrées 5 et 6).²⁴⁰ Cette réaction a été étendue à des donneurs glucosidiques, galactosidiques et mannosidiques et à des accepteurs

²³⁶ K. Toshima, H. Nagai and S. Matsumura, *Synlett* **1999**, 1420-1422.

²³⁷ K. S. Kim, D. B. Fulse, J. Y. Baek, B.-Y. Lee and H. B. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8537-8547.

²³⁸ J. Y. Baek, B.-Y. Lee, R. Pal, W.-Y. Lee and K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6250-6254.

²³⁹ T. Yamanoi, R. Inoue, S. Matsuda, K. Iwao, Y. Oda, A. Yoshida and K. Hamasaki, *Heterocycles* **2009**, *77*, 445-460.

²⁴⁰ S. S. Nigudkar, A. R. Parameswar, P. Pornsuriyasak, K. J. Stine and A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4068-4076.

simples. Par exemple, le produit de glycosylation de l'isopropanol avec le mannoside **395** a été isolé avec 66 % de rendement, seulement sous forme d'anomère α (entrée 5, produit **300**). En revanche, le produit de glycosylation de l'alcool benzylique **398** a été isolé avec un rendement de 82 % sous forme d'un mélange α/β (entrée 6, ratio de 85/15).

En conclusion, plusieurs α -mannosylations faisant intervenir des donneurs perbenzylés variés ont été décrites. En règle générale, l' α -stéréosélectivité des glycosylations sans groupement participant est souvent meilleure avec des donneurs mannosidiques qu'avec des donneurs glucosidiques ou galactosidiques, ce qui pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique en C2. Cependant, il n'existe que peu de méthodes permettant d'obtenir une α -stéréosélectivité totale avec de nombreux substrats. En effet, la sélectivité obtenue, rarement expliquée, dépend des conditions réactionnelles (promoteur, température, solvant...), mais également des accepteurs (alcools primaires ou secondaires, glycones ou aglycones, encombrement stérique...). Les méthodes les plus efficaces de la littérature sont souvent basées sur une post-anomérisation du produit β potentiellement formé en produit α dans les conditions réactionnelles.

La suite de l'étude bibliographique est centrée sur les différentes O-glycosylations basées sur l'activation de groupements sulfonyles.

I.B. O-Glycosylations basées sur l'activation de groupements sulfonyles

Contrairement aux thioglycosides et aux sulfoxydes de glycosyle qui sont très représentés en glycochimie,¹⁷⁰ l'utilisation de groupements activables sulfonyles pour la synthèse de O-glycosides est extrêmement rare. Pourtant, dès 1977, Ferrier *et al.* se sont intéressés à l'activation de ce type de donneur pour la formation de liaisons O-glycosidiques, mais sans succès.²⁴¹ Depuis, seulement deux exemples de O-glycosylations de ce type ont été décrits dans la littérature. Le premier exemple a été développé à la fin des années 90 par l'équipe de Ley et fait intervenir un groupement activable phényl sulfone. Le deuxième exemple, datant de 2000, a été décrit par l'équipe de Lowary et fait intervenir un groupement activable pyridyl sulfone.

²⁴¹ R. J. Ferrier, R. H. Furneaux and P. C. Tyler, *Carbohydr. Res.* **1977**, 58, 397-404.

I.B.1. Activation du groupement phényl sulfonyle pour la formation d'acétals

En 1988, l'équipe de Ley a mis au point une réaction de formation d'acétals de tétrahydropyrane ou de tétrahydrofurane.^{242,243} Cette réaction est basée sur une substitution nucléophile entre le 2-(phénylsulfonyl)tétrahydro-2H-pyrane **399** ou -furane **400** et un alcool, en présence d'éthérate de bromure de magnésium et de bicarbonate de sodium (Schéma 156).

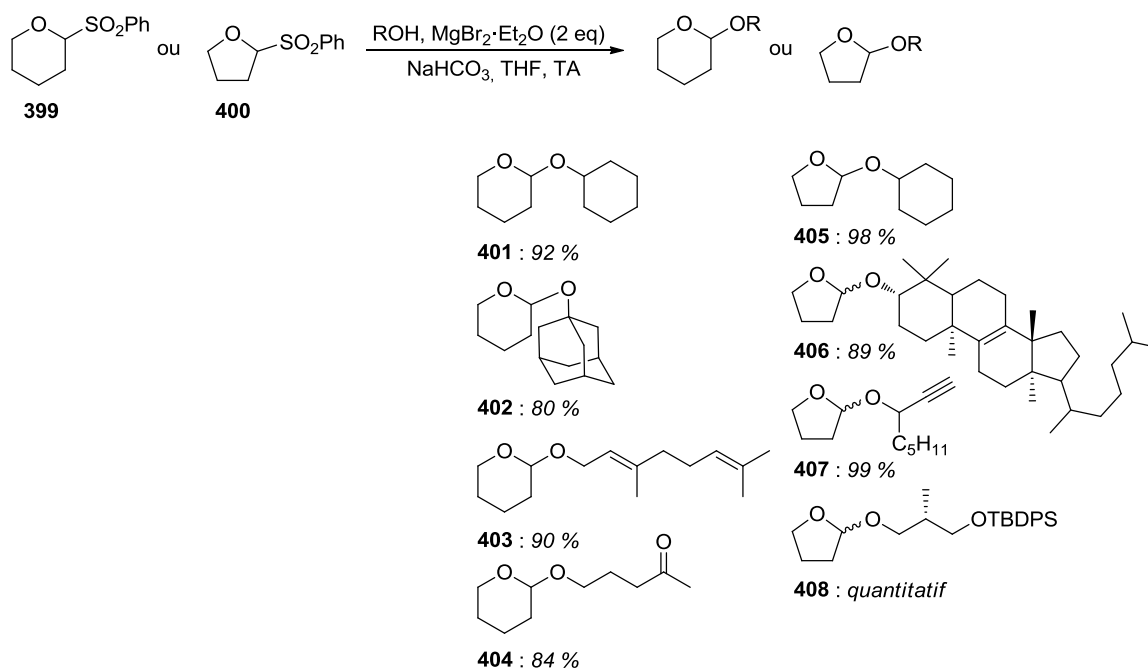


Schéma 156

La réaction a été étendue à différents alcools. Par exemple, les produits **401** et **405** ont été obtenus à partir du cyclohexanol avec des rendements respectifs de 92 % et de 98 %. La réaction fonctionne également avec des alcools encombrés, comme dans le cas des produits **402** et **406**, obtenus avec des rendements respectifs de 80 % et de 89 %. Finalement, les conditions ont été appliquées à des alcools présentant des fonctions chimiques variées comme des doubles ou des triples liaisons (produits **403** et **407**, 90 % et 99 % de rendements), des carbonyles (produit **404**, 84 % de rendement) et des groupements silylés (produit **408**, obtenu de manière quantitative).

²⁴² D. S. Brown, S. V. Ley and S. Vile, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4873-4876.

²⁴³ D. S. Brown, S. V. Ley, S. Vile and M. Thompson, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1329-1342.

Ensuite, ces conditions ont été utilisées pour la formation de liaisons glycosidiques (Schéma 157).

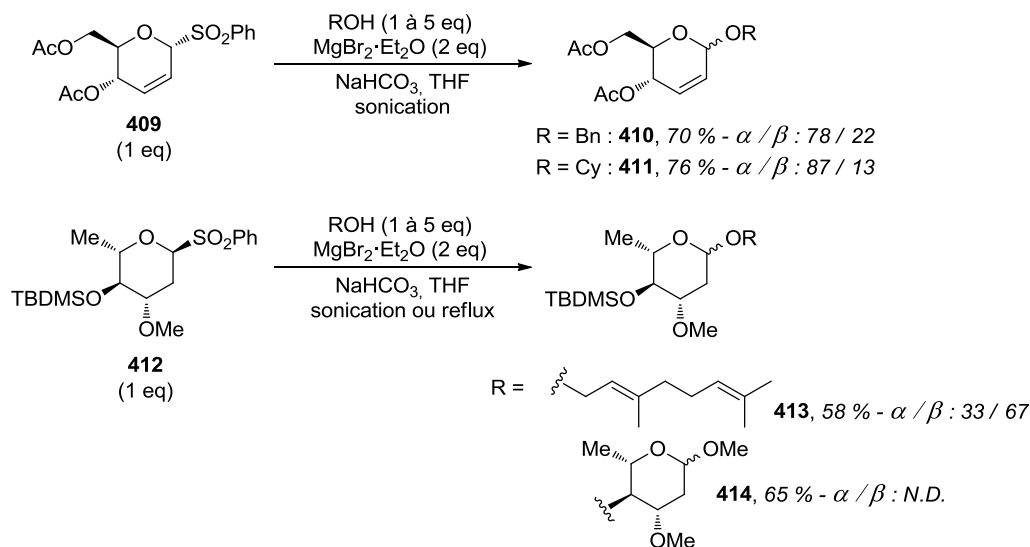


Schéma 157

Avec des phényl sulfones de glycosyle, qui sont moins réactives, la sonication ou le chauffage à reflux sont nécessaires pour former la liaison glycosidique avec de bons rendements. Dans le cas du donneur **409**, le produit de glycosylation de l'alcool benzylique **410** a été isolé avec un rendement de 70 % et sous forme d'un mélange α/β de ratio 78/22. Avec le cyclohexanol, un alcool secondaire, le produit **411** a été obtenu avec un résultat semblable (rendement de 76 % et ratio α/β de 87/13). Ensuite, avec le donneur **412**, la glycosylation d'un alcool primaire a abouti au produit **413** avec un rendement de 58 % et un ratio α/β de 33/67. Finalement, la réaction a été étendue à un accepteur glycosidique, aboutissant au disaccharide **414** avec un rendement de 65 %.

La réaction a donc été étendue à deux donneurs et à différents accepteurs aglycones, aboutissant aux produits de glycosylation correspondants avec des rendements allant de 58 % à 76 %, ainsi qu'à un accepteur glycone, aboutissant au disaccharide correspondant avec un rendement de 65 %. En revanche, cette réaction n'a été appliquée qu'à des donneurs de type 2-déoxyglycoside ou glycal et dans chaque cas, le produit de glycosylation a été isolé sous forme d'un mélange α/β .

En 2000, Skelton *et al.* ont testé les conditions de Ley pour activer le donneur glucosyl sulfone perbenzoylé **415** (Schéma 158).²⁴⁴

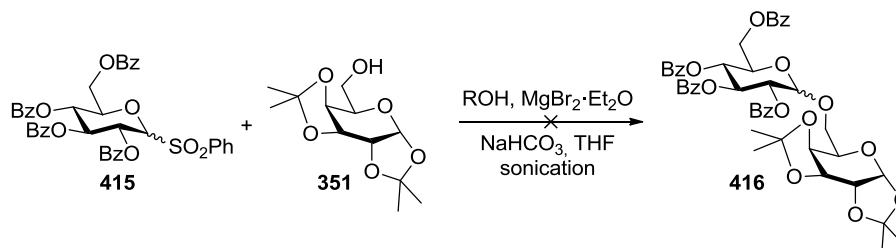


Schéma 158

Au bout de 3 heures de sonication, aucun changement n'a été observé au sein du milieu réactionnel. Cette méthode d'activation ne semble donc pas applicable aux donneurs qui ne sont pas des 2-déoxyglycosides ou des glycols, ces derniers étant connus pour être plus réactifs.

Le deuxième exemple de la littérature d'une *O*-glycosylation basée sur l'activation d'un groupement sulfonyle a été développé 12 ans après celui de l'équipe de Ley.

I.B.2. Glycosylation de pyridyl sulfones de glycosyle

En 2000, l'équipe de Lowary a développé une glycosylation utilisant un donneur arabinose perbenzylé **417**, portant un groupement activable 2-pyridyl sulfone obtenu par oxydation du groupement thioaryle correspondant. La glycosylation de plusieurs accepteurs aglycones avec ce donneur **417**, a été réalisée en présence de triflate de samarium(III) (Schéma 159).²⁴⁵

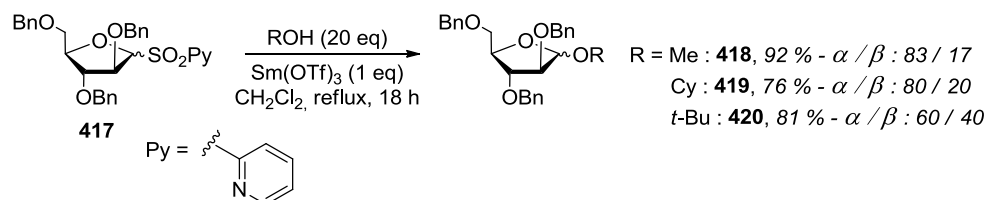


Schéma 159

²⁴⁴ B. W. Skelton, R. V. Stick, D. M. G. Tilbrook, A. H. White and S. J. Williams, *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 389-397.

²⁴⁵ G. X. Chang and T. L. Lowary, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1505-1508.

Avec le méthanol comme accepteur, le produit **418** a été isolé avec un rendement de 92 % au bout de 18 heures au reflux du dichlorométhane, sous forme d'un mélange α/β de ratio 83/17. Cette réaction aboutit à un résultat très semblable si l'activation est réalisée en présence de triflate d'ytterbium(III). Avec le cyclohexanol, un alcool secondaire, le produit **419** a été obtenu avec un rendement plus faible (76 %) et un ratio α/β semblable (80/20). Finalement, avec un alcool tertiaire, le *tert*-butanol, le produit **420** a été isolé avec un rendement de 81 %, mais avec une moins bonne sélectivité (ratio α/β de 60/40). Dans chaque cas, les produits de glycosylation ont été obtenus sous forme d'un mélange d'anomères inséparables par chromatographie.

Ensuite, l'influence du groupement activable et des groupements protecteurs du donneur a été étudiée (Schéma 160 Tableau 32).

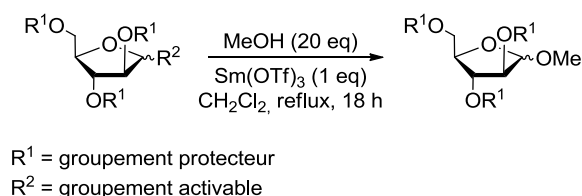


Schéma 160

Entrée	Donneur	Produit
1	R ¹ = Bn, R ² = SO ₂ Py : 417	 418 : 92 % - α/β : 83 / 17
2	R ¹ = Bn, R ² = SOPy : 421	418 : 81 % - α/β : 83/17
3	R ¹ = Bn, R ² = SPy : 422	418 : 0 %
4	R ¹ = Bn, R ² = STol : 423 Tol =	418 : 0 %
5	R ¹ = Bn, R ² = SO ₂ Tol : 424	418 : 49 % - α/β : 80/20
6	R ¹ = Bz, R ² = SO ₂ Py : 425	 426 : traces

Tableau 32

En remplaçant le groupement 2-pyridyl sulfone du donneur perbenzylé **417** (entrée 1) par un groupement 2-pyridyl sulfoxyde (donneur **421**, entrée 2), le produit de glycosylation du méthanol **418** a été isolé avec un rendement un peu plus faible (81 % au lieu de 92 % avec le donneur **417**) et avec une sélectivité identique (ratio α/β de 83/17). En revanche, en remplaçant le groupement anomérique par un groupement thiopyridyle (entrée 3, donneur

422) ou thioaryle (entrée 4, donneur **423**), la réaction ne fonctionne pas. En conservant la fonction sulfone, mais remplaçant le groupement aromatique 2-pyridyle par un groupement *p*-tolyle (Tol) (entrée 5, donneur **424**), la sélectivité reste semblable (80/20), mais le rendement en produit **418** chute jusqu'à une valeur de 49 %. L'azote du groupement pyridyle semble donc important pour que l'activation soit possible. Finalement, en conservant le groupement 2-pyridyl sulfone mais en remplaçant les groupements protecteurs benzyles par des benzoyles, aboutissant au donneur moins réactif **425** (entrée 6), le produit **426** n'a été observé que sous forme de traces.

Le mécanisme de la réaction n'a pas été étudié, mais les auteurs suggèrent que l'activation se ferait via une complexation du samarium avec l'azote du groupement pyridyle et avec un des oxygènes du groupement sulfone, suivie du clivage de la liaison entre le carbone anomérique et l'atome de soufre, aboutissant à un intermédiaire oxcarbénium. Cet intermédiaire serait ensuite classiquement attaqué par l'hydroxyle de l'accepteur, aboutissant à un mélange d'anomères.

La réaction a également été appliquée à la synthèse de disaccharides, formés à partir de l'arabinose **417** et de deux accepteurs mannosidiques respectivement libres en position 6 et en position 2 (Schéma 161).

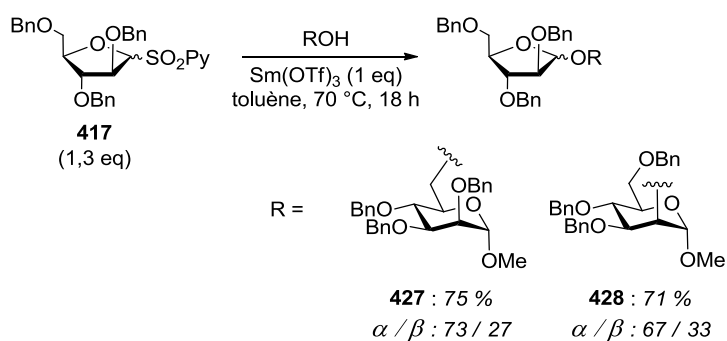


Schéma 161

A la différence des accepteurs aglycones, dans le cas d'accepteurs glycosidiques, le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C dans le toluène. Dans ces conditions, le disaccharide 1,6 **427** a été isolé avec un rendement de 75 % et une sélectivité α/β de 73/27. Le disaccharide 1,2 **428**, a lui été isolé avec un rendement semblable de 71 %, mais avec une sélectivité plus faible (ratio α/β de 67/33).

Des disaccharides ont également été synthétisés à partir de 2-pyridyl sulfones de pyranosyle (Schéma 162).

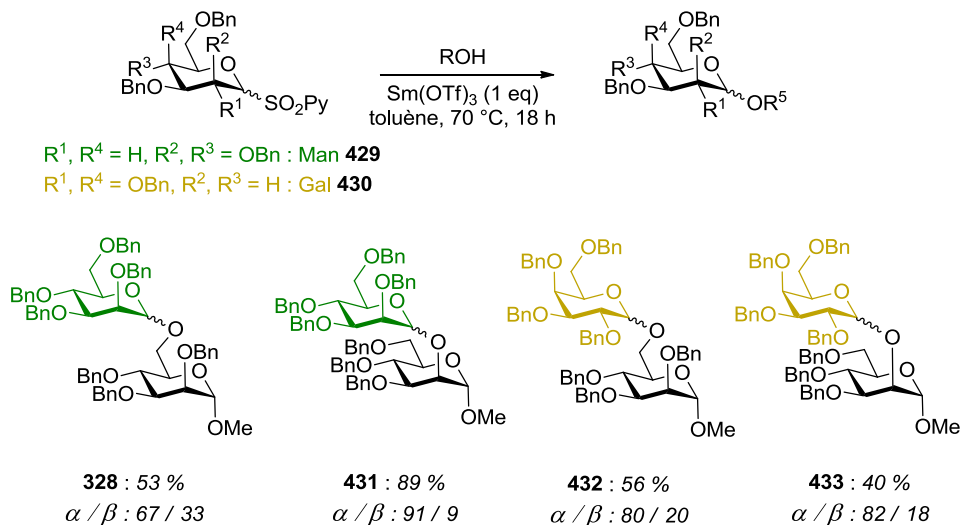


Schéma 162

Avec le donneur mannosidique **429**, le disaccharide 1,6 **328** a été obtenu avec un rendement de 53 % et une sélectivité α/β de 67/33, tandis que le disaccharide 1,2 **431** a été isolé avec un meilleur rendement (89 %) et une meilleure sélectivité (ratio α/β de 91/9).

Avec le donneur galactosidique **430**, le disaccharide 1,6 **432** a été isolé avec un rendement de 56 % et un ratio α/β de 80/20. Le disaccharide 1,2 **433** a lui été isolé avec un rendement plus faible (40 %) et une stéréosélectivité semblable (ratio α/β de 82/18).

Comme les donneurs de type thioglycosides ne sont pas activés dans les conditions développées (Schéma 160 et Tableau 32, donneur **423**) et que les auteurs ont également montré que le donneur pyridyl sulfone **417** n'était pas activé en présence du mélange *N*-iodosuccinimide/triflate d'argent, cette réaction a été appliquée à la synthèse d'un trisaccharide via deux étapes de glycosylations orthogonales (Schéma 163).

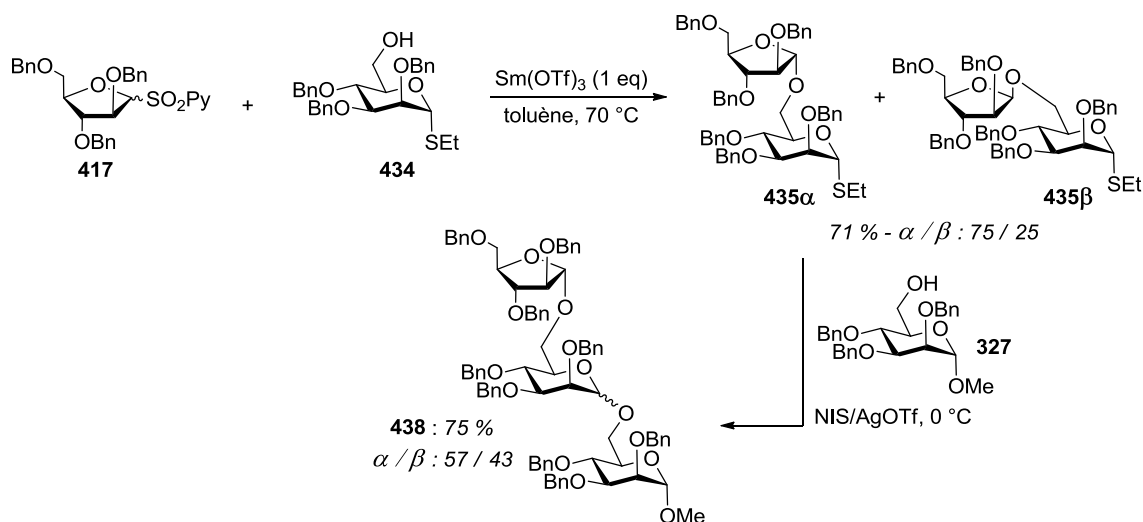


Schéma 163

Tout d'abord, le donneur 2-pyridyl sulfone **417** a été couplé sélectivement à l'accepteur thioglycosidique **434** en présence de triflate de samarium(III). Le produit de glycosylation **435** a alors été isolé avec un rendement de 71 % sous forme d'un mélange α/β (ratio de 75/25), séparable par chromatographie. Ensuite, l'anomère **435 α** a été directement activé en présence d'un mélange *N*-iodosuccinimide/triflate d'argent, en présence de l'accepteur mannosidique **327**, aboutissant au trisaccharide **438** avec un rendement de 75 % et sous forme d'un mélange α/β de ratio 57/43.

L'équipe de Lowary a donc développé une glycosylation utilisant des donneurs 2-pyridyl sulfones de glycosyle perbenzylés, activés par le triflate de samarium(III). Cette réaction permet d'aboutir à des monosaccharides avec des rendements allant jusqu'à 92 % et à des disaccharides avec des rendements allant de 40 % à 89 %. Dans chaque cas le produit α est majoritaire, mais la sélectivité n'est pas totale et la proportion de produit β est parfois importante, ce qui peut poser des problèmes de séparation.

En conclusion, seulement deux méthodes d'activation de donneurs portant un groupement anomérique sulfonyle sont décrites dans la littérature et ces méthodes ne sont pas stéréosélectives. Dans ce cadre, une nouvelle méthode d'activation d'un donneur mannosyl sulfone a été développée.

II. Résultats et discussions

La mise au point de nouvelles conditions réactionnelles pour l'activation d'un groupement sulfonyle a été réalisée avec le mannoside perbenzylé **324**, possédant un groupement 2-méthyl-5-*tert*-butylphényl sulfone en position anomérique. Ce donneur est facilement accessible à l'échelle de plusieurs grammes à partir du composé perbenzylé **298**, portant le groupement anomérique thioaryle correspondant (Schéma 164).

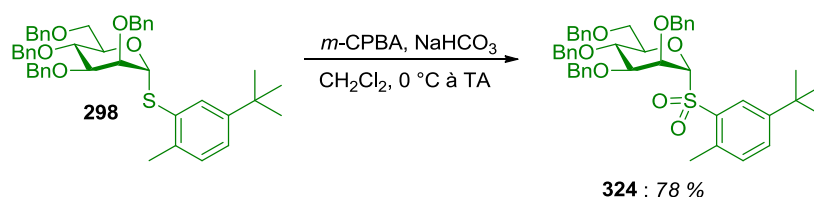


Schéma 164

L'étape d'oxydation est réalisée en présence de *m*-CPBA et de bicarbonate de sodium, aboutissant au produit **324** avec un rendement de 78 %. L'activation de ce substrat en présence de triflate de fer(III) a ensuite été étudiée.

II.A.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Le donneur **324** a été engagé dans la glycosylation d'accepteurs simples (l'alcool benzylique et l'isopropanol), en présence de triflate de fer(III) (Schéma 165 et Tableau 33).

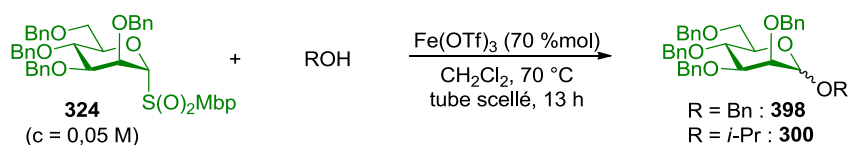


Schéma 165

Entrée	ROH	Base	324/ROH	Ratio α/β ¹	Ratio 300/398 ¹	Conv. ²	Rendements		
							324	300 α	398 α
1	BnOH	-	1eq/2eq	-	Dégradation				
2	BnOH	lutidine 1 eq	1eq/2eq	95/5	-	> 95 %	-	-	50 %
3	BnOH	TTBP 1 eq	1eq/2eq	97/3	-	83 %	16 %	-	57 %
4	<i>i</i> -PrOH	TTBP 1 eq	1eq/2eq	97/3	84/16	82 %	13 %	53 %	14 %
5	<i>i</i> -PrOH + tamis 4 Å	TTBP 1 eq	1eq/2eq	-	-	< 5 %	N.D.	traces	-

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminée par RMN ¹H

Tableau 33

Le premier essai (entrée 1) a été réalisé dans des conditions semblables à la réaction développée par l'équipe de Lowary (Schéma 159), avec un plus gros excès d'accepteur et en remplaçant l'équivalent de triflate de samarium(III) par 70 % molaire de triflate de fer(III) commercial et le toluène par du dichlorométhane anhydre. Le donneur **324** est utilisé avec une concentration de 0,05 M, l'accepteur mis en réaction est l'alcool benzylique et le tout est chauffé à 70 °C au sein d'un tube scellé, sous atmosphère inerte pendant 13 heures. Dans ces conditions, seule une forte dégradation du milieu réactionnel a été observée d'après les analyses RMN ¹H et LCMS.

Ajouter du bicarbonate de sodium pour tamponner le milieu, comme dans les conditions développées par Ley (Schéma 157), ne permet pas de limiter cette dégradation. La même réaction a ensuite été réalisée en présence d'un équivalent de lutidine (entrée 2), ce qui a permis d'isoler le produit **398** avec un rendement de 50 %, malgré une conversion totale du donneur **324**. Il y a donc une dégradation partielle du milieu réactionnel dans ces conditions. Étonnamment, le produit n'a été isolé que sous forme d'anomère α (ratio **398 α /398 β** de 95/5 d'après les analyses UPLC-UV-MS du produit brut).

En remplaçant la lutidine par la tri-*tert*-butylpyrimidine (ou TTBP) (entrée 3), le produit **398** a été isolé avec un rendement de 57 %, toujours sous forme α , accompagné d'une moins forte dégradation du milieu réactionnel. En effet, la conversion observée en RMN ¹H est de 83 % et la sulfone de départ **324** a été récupérée à hauteur de 16 %.

Pour la suite de l'optimisation, c'est l'isopropanol qui a été utilisé comme accepteur. En effet, la réactivité de cet alcool secondaire se rapproche d'avantage de celle d'un accepteur glycone. Dans les mêmes conditions que pour l'alcool benzylique, en présence de TTBP, le produit de glycosylation **300** a été isolé avec un rendement semblable de 53 %, pour une conversion de

Entrée	Base	324/ <i>i</i> -PrOH	Ratio 300 α /300 β ¹	Ratio 300/398 ¹	Conversion ²	Rendements		
						324	300 α	398 α
1	TTBP 1 eq	1eq/2eq	97/3	84/16	82 %	13 %	53 %	14 %
2	TTBP 1 eq	1eq/1eq	97/3	48/52	> 95 %	N.D.	N.D.	N.D.
3	TTBP 1 eq	2eq/1eq	> 98/2	31/69	-	-	N.D.	N.D.
4	TTBP 2 eq	2eq/1eq	> 95/5	34/66	-	-	N.D.	N.D.

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminée par RMN ¹H

Tableau 34

En diminuant la proportion d'isopropanol à un équivalent pour un équivalent de mannosyl sulfone **324** (entrée 2), la conversion est totale mais la proportion de produit de glycosylation de l'alcool benzylique augmente de manière importante (ratio produit **300**/produit **398** de 48/52 contre 84/16 pour l'entrée 1). Dans ces conditions, la glycosylation de l'isopropanol est ralentie, ce qui semble donc favoriser cette réaction secondaire.

Introduire le donneur **324** en excès par rapport à l'accepteur (entrée 3) augmente encore la quantité de produit de glycosylation de l'alcool benzylique **398**, jusqu'à un ratio **300/398** de 31/69. Dans ces conditions, augmenter la quantité de TTBP, une base encombrée qui permet de tamponner le milieu, pourrait limiter la débenzylation et donc cette glycosylation secondaire. Cependant, avec deux équivalents de TTBP au lieu d'un (entrée 4), le ratio obtenu est le même (ratio **300/398** de 34/66).

Le ratio donneur/accepteur optimal est donc de 1/2 et dans chaque cas, le produit **300 α** est quasiment le seul anomère obtenu d'après les analyses UPLC.

La réaction, initialement chauffée à 70 °C dans un tube scellé pendant 13 heures, a ensuite été transposée en conditions micro-ondes (Schéma 167 et Tableau 35).

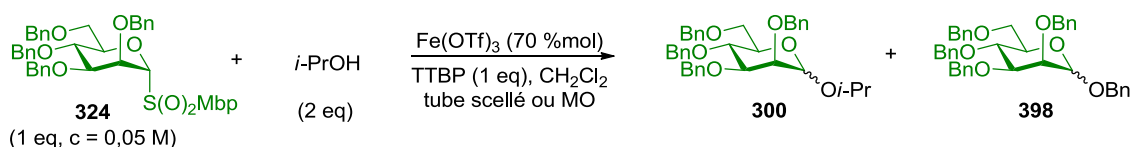


Schéma 167

Entrée	T	Durée	Ratio 300 α /300 β ¹	Ratio 300/398 ¹	Conversion ²	Rendements		
						324	300 α	398 α
1	70 °C Tube scellé	13 h	97/3	84/16	82 %	13 %	53 %	14 %
2	90 °C MO	1 h	96/4	95/5	55 %	43 %	53 %	-
3	110 °C MO	1 h	96/4	92/8	65 %	27 %	55 %	< 5 %
4	130 °C MO	1 h	96/4	47/53	95 %	N.D.	N.D.	N.D.

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminée par RMN ¹H

Tableau 35

Au bout d'une heure de chauffage sous-activation micro-ondes à 90 °C (entrée 2), la conversion de la réaction est de 55 %, contre 82 % au bout de 13 heures en tube scellé (entrée 1). En revanche, dans les conditions micro-ondes, le produit de glycosylation de l'isopropanol **300 α** a été isolé avec un rendement égal (53 %) et le donneur **324** a été récupéré avec un rendement de 43 %, contre 13 % initialement. Dans ces conditions, la dégradation est donc moins importante qu'en chauffant en tube scellé à 70 °C et pendant 13 heures. De plus, le ratio anomérique **300 α /300 β** est identique (96/4, contre 97/3 initialement) et la proportion de produit de glycosylation de l'alcool benzylique **398** a diminué (ratio **300/398** de 95/5, contre 84/16 initialement). Ce produit secondaire **398** n'a pas été observé en RMN ¹H après purification par chromatographie sur gel de silice.

En augmentant la température à 110 °C pendant une heure (entrée 3), le ratio **300 α /300 β** n'est pas modifié. La conversion est de 65 % et le produit **300 α** a été isolé avec un rendement de 55 %, avec une récupération du donneur **324** à hauteur de 27 %. A cette température, la dégradation du milieu réactionnel semble donc avoir augmenté. De plus, le ratio produit de glycosylation de l'isopropanol **300**/produit de glycosylation de l'alcool benzylique **398** a légèrement augmenté (92/8 contre 95/5 à 90 °C) et ce produit **398** a été isolé après purification par chromatographie sur gel de silice (rendement inférieur à 5 %).

Ce résultat a été confirmé par l'essai de glycosylation à 130 °C (entrée 4). En effet, à cette température la conversion est totale mais le ratio **300/398** est de 47/53.

La réaction est donc transposable au chauffage sous activation micro-ondes avec une durée de réaction réduite, toujours avec une excellente stéréosélectivité α . On remarque que la température optimale est de 90 °C et que plus la température est élevée, plus la réaction secondaire de glycosylation de l'alcool benzylique est importante.

Le paramètre étudié ensuite est la concentration du milieu réactionnel (Schéma 168 et Tableau 36).

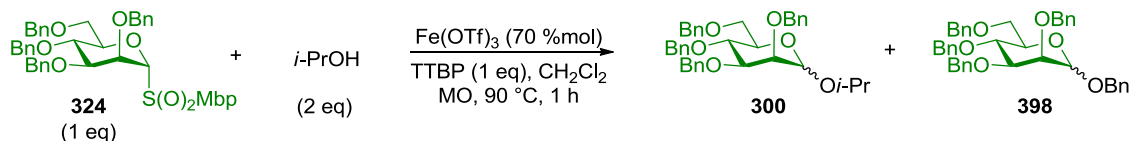


Schéma 168

Entrée	[324]	Ratio $300\alpha/300\beta^1$	Ratio $300/398^1$	Conversion ²	Rendement		
					324	300 α	398 α
1	0,05 M	96/4	95/5	55 %	43 %	53 %	-
2	0,5 M	97/3	96/4	83 %	18 %	74 %	-
3	1 M	N.D.	N.D.	83 %	15 %	67 %	< 5 %

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminée par RMN ^1H

Tableau 36

En augmentant la concentration en donneur **324** de 0,05 M (entrée 1) à 0,5 M (entrée 2), les ratios α/β et **300/398** n'ont pas été modifiés de manière significative. En revanche, la conversion a été améliorée jusqu'à une valeur de 83 %, contre 55 % initialement. Le produit **300 α** a alors été isolé avec un rendement de 74 % (contre 53 % à 0,05 M) et le donneur **324** a été récupéré à hauteur de 18 % (contre 43 % à 0,05 M).

En augmentant encore la concentration jusqu'à une valeur de 1 M (entrée 3), la conversion n'a pas été améliorée davantage et le produit de glycosylation **300 α** a été isolé avec un rendement plus faible (67 %). Il y aurait donc davantage de dégradation dans ces conditions.

La concentration optimale est donc de 0,5 M.

L'influence de la durée de la réaction a ensuite été étudiée (Schéma 169 et Tableau 37).

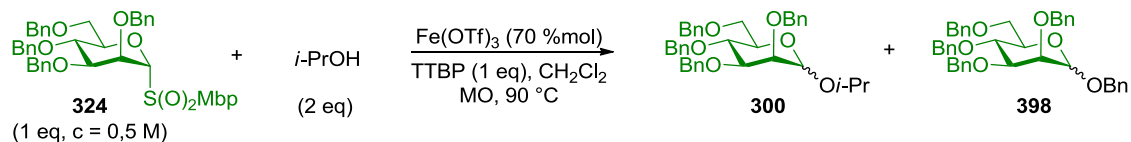


Schéma 169

Entrée	Durée	Ratio 300 α /300 β ¹	Ratio 300/398 ¹	Conversion ²	Rendements		
					324	300 α	398 α
1	1 h	97/3	96/4	83 %	18 %	74 %	-
2	1 h 30	97/3	97/3	89 %	12 %	79 %	-
3	2 h	97/3	95/5	87 %	N.D.	N.D.	N.D.

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminée par RMN ¹H

Tableau 37

En augmentant la durée de la réaction d'une heure (entrée 1) à 1 h 30 (entrée 2), la conversion a augmenté jusqu'à une valeur de 89 %, ce qui a permis d'isoler le produit de glycosylation **300 α** avec un rendement de 79 %, toujours de manière stéréosélective et sans observation du produit de glycosylation de l'alcool benzylique **398** après chromatographie (ratios **300 α /300 β** et **300/398** de 97/3 d'après les analyses UPLC du produit brut).

Augmenter la durée de réaction jusqu'à 2 heures (entrée 3) ne permet pas d'améliorer la conversion (87 % contre 89 % pour 1 h 30). La durée de réaction optimale est donc de 1 h 30.

Finalement, la proportion de TTBP a été modifiée (Schéma 170 et Tableau 38).

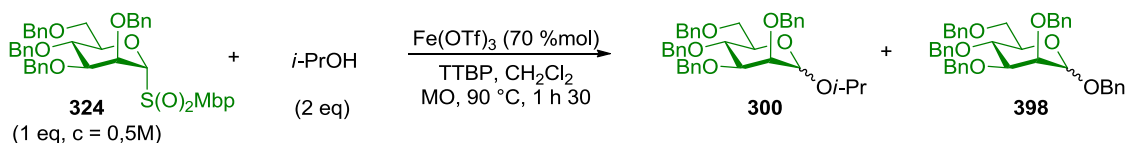


Schéma 170

Entrée	TTBP	Ratio 300 α /300 β ¹	Ratio 300/398 ¹	Conversion ²	Rendements		
					324	300 α	398 α
1	1 eq	97/3	97/3	89 %	12 %	79 %	< 5 %
2	70 % mol	97/3	86/14	96 %	N.D.	N.D.	N.D.
3	2 eq	N.D.	N.D.	5 %	N.D.	N.D.	N.D.

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminée par RMN ¹H

Tableau 38

Diminuer la quantité de TTBP de 1 équivalent (entrée 1) à 70 % molaire (entrée 2) augmente la conversion, mais également la proportion de produit de glycosylation de l'alcool benzylique **398** (ratio de **300/398** de 86/14 pour 70 % molaire, contre 97/3 pour 1 équivalent).

Augmenter la quantité de TTBP à 2 équivalents bloque la réaction (entrée 3, conversion de 5 %).

En conclusion, la première glycosylation stéréosélective basée sur l'activation d'un donneur glycosyl sulfone a été développée. Cette glycosylation se fait à partir du donneur mannosyl sulfone **324**, en présence de 70 % molaire de triflate de fer(III), d'un équivalent de TTBP, dans le dichlorométhane, à 90 °C et sous activation micro-ondes. Ces conditions, en présence de l'isopropanol, permettent d'aboutir au produit de glycosylation **300 α** avec un bon rendement de 79 % (Schéma 171 et Tableau 37, entrée 2).

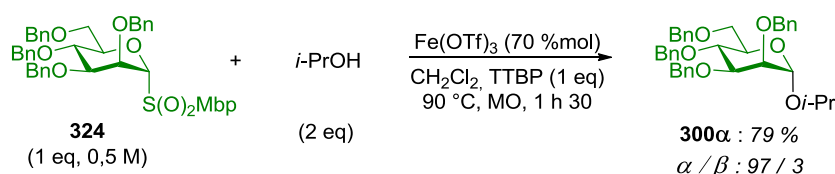


Schéma 171

Après cette optimisation des conditions réactionnelles, la réaction secondaire de glycosylation de l'alcool benzylique, est quasiment entièrement bloquée (ratio produit **300**/produit **398** de 97/3).

En parallèle à l'optimisation, l'influence du solvant et du promoteur sur l'issue de cette glycosylation a également été étudiée lors d'essais complémentaires.

II.A.2. Essais complémentaires

Influence du solvant

L'activation du donneur **324** est réalisée dans le dichlorométhane, mais à cause de sa toxicité et de sa forte volatilité, ce solvant peut poser des problèmes. Un substitut possible de ce solvant est le trifluorotoluène. En effet, c'est un solvant peu toxique, de polarité proche de celle du dichlorométhane et son point d'ébullition est de 102 °C. En parallèle à l'optimisation, la réaction initialement réalisée dans le dichlorométhane a donc été testée dans le trifluorotoluène (Schéma 172 et Tableau 39).¹³⁰

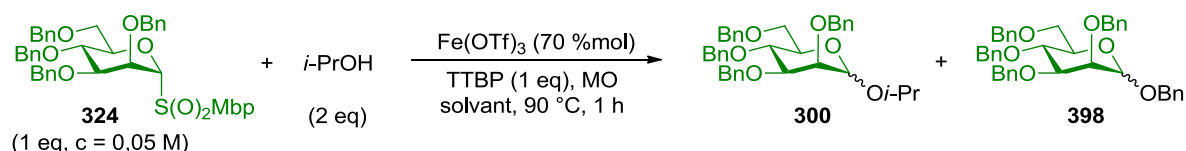


Schéma 172

Entrée	Solvant	Ratio 300 α / 300 β ¹	Ratio 300/398 ¹	Conversion ²	Rendements		
					324	300 α	398 α
1	CH ₂ Cl ₂	96/4	95/5	55 %	43 %	53 %	-
2	Trifluorotoluène	96/4	73/27	95 %	N.D.	N.D.	N.D.
3	Trifluorotoluène distillé	96/4	96/4	70 %	N.D.	N.D.	N.D.

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminée par RMN ¹H

Tableau 39

Dans des conditions non optimisées, remplacer le dichlorométhane (entrée 1) par du trifluorotoluène non anhydre (entrée 2) permet d'améliorer la conversion de la réaction (95 % de conversion contre 55 % initialement), sans influence sur la stéréosélectivité, mais augmente la proportion de glycosylation de l'alcool benzylique (ratio **300/398** de 73/27 au lieu de 95/5 initialement).

Cependant, en utilisant du trifluorotoluène fraîchement distillé (entrée 3), la conversion est toujours améliorée jusqu'à une valeur de 70 % (contre 55 % dans le dichlorométhane), sans dégradation apparente en RMN ¹H, et la proportion de glycosylation de l'alcool benzylique n'est pas augmentée (ratio **300/398** de 96/4 contre 95/5 dans le dichlorométhane anhydre).

La présence d'eau favoriserait donc la débenzylation et la glycosylation de l'alcool benzylique formé. De plus, la réaction dans le trifluorotoluène semble plus rapide que dans le dichlorométhane. Par la suite, ce solvant devra être utilisé dans les conditions optimisées (Schéma 171).

L'influence de la charge du promoteur a également été étudiée.

Influence de la charge du promoteur

En parallèle à l'optimisation, l'influence de la charge du promoteur a été étudiée (Schéma 173 et Tableau 40).

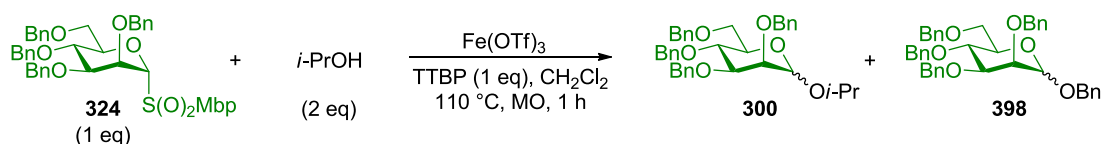


Schéma 173

Entrée	Promoteur	[324]	Ratio 300 α /300 β ¹	Ratio 300/398 ¹	Conv. ²	Rendements		
						324	300 α	398 α
1	70 % mol	0,2 M	96/4	91/9	85 %	N.D.	N.D.	N.D.
2	1 eq	0,2 M	95/5	41/59	> 95 %	N.D.	N.D.	N.D.
3	70 % mol	0,5 M	96/4	94/6	92 %	5 %	78 %	< 5 %
4	50 % mol	0,5 M	96/4	95/5	81 %	19 %	71 %	< 5 %

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminé par RMN ¹H

Tableau 40

Dans les mêmes conditions réactionnelles, augmenter la charge de promoteur de 70 % molaire (entrée 1) à 1 équivalent (entrée 2) augmente la conversion de la réaction (conversion supérieure à 95 %, contre 85 % initialement), mais aussi la glycosylation secondaire de l'alcool benzylique (ratio **300/398** de 41/59 contre 91/9 initialement).

Diminuer la charge catalytique de 70 % molaire (entrée 3) à 50 % molaire (entrée 4), dans les mêmes conditions, n'a pas d'influence sur la stéréosélectivité ou sur la glycosylation secondaire de l'alcool benzylique, mais aboutit à une diminution de la conversion (81 % contre 92 % initialement).

La charge de promoteur optimale est donc de 70 % molaire.

Après l'optimisation des conditions réactionnelles et les quelques essais complémentaires à cette optimisation, cette glycosylation a été comparée à celle avec d'autres promoteurs que le triflate de fer(III).

II.A.3. Extension à d'autres promoteurs

La glycosylation de l'isopropanol dans les conditions optimisées (Schéma 171) a été testée avec différents promoteurs (Schéma 174 et Tableau 41).

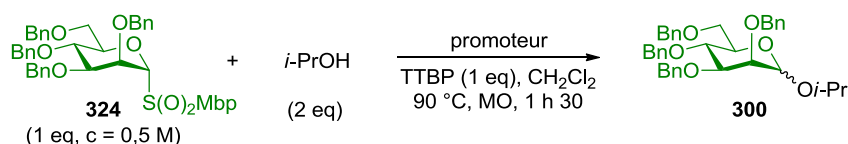


Schéma 174

Entrée	Promoteur	Ratio 300 α /300 β ¹	Ratio 300/398 ¹	Conversion ²	Rendements		
					324	300 α	398
1	Fe(OTf) ₃ 70 % mol	97/3	97/3	89 %	12 %	79 %	< 5 %
2	Fe(OTf) ₃ ·6.2DMSO 70 % mol	N.D.	N.D.	< 5 %	N.D.	N.D.	N.D.
3	FeCl ₃ 70 % mol	45/55	98/2	8 %	N.D.	N.D.	N.D.
4	Bi(OTf) ₃ 70 % mol	96/4	> 98/2	16 %	N.D.	N.D.	N.D.
5	Sm(OTf) ₃ 70 % mol	N.D.	N.D.	< 5 %	N.D.	N.D.	N.D.
6	TfOH 2,1 eq	Dégradation					

¹Déterminé par UPLC-UV ; ²Déterminé par RMN ¹H

Tableau 41

Les conditions qui ont abouti au produit **300 α** avec un rendement de 79 % en présence de triflate de fer(III) (entrée 1), ont été appliquées au triflate de fer(III) complexé au DMSO (entrée 2). Ces deux promoteurs avaient permis d'obtenir des disaccharides de *N*-acétylglucosamine avec des résultats semblables (cf. chapitre 1). Cependant, cette nouvelle glycosylation est totalement bloquée en présence du promoteur complexé (conversion inférieure à 5 %).

La réaction a ensuite été étendue au chlorure de fer(III) anhydre (entrée 3). Dans ces conditions, la conversion n'est que de 8 % et la réaction n'est plus sélective (ratio α/β de 45/55).

En remplaçant le triflate de fer(III) par le triflate de bismuth(III), un autre promoteur peu cher et non-toxique,^{87,88} la stéréosélectivité est conservée, mais la conversion n'est que de 16 % (entrée 4).

En présence de triflate de samarium(III), promoteur utilisé par l'équipe de Lowary,²⁴⁵ la réaction est totalement bloquée (conversion inférieure à 5 %, entrée 5). Dans leurs conditions, la glycosylation du méthanol avec le donneur *p*-tolyl sulfone d'arabinosyle perbenzylé **424** fonctionnait avec un rendement de 49 % (Schéma 160).

Finalement, l'acide triflique a été testé comme promoteur de la réaction. En considérant que trois molécules d'acide triflique pouvaient être générées à partir d'une molécule de triflate de fer(III), 2,1 équivalents ont été utilisés (entrée 6). Cependant, une forte dégradation du milieu réactionnel a été observée dans ces conditions.

Dans les différents promoteurs testés, le seul qui est efficace pour l'activation du donneur **324** est donc le triflate de fer(III) commercial.

La glycosylation a ensuite été étendue à différents substrats.

II.A.4. Extension à d'autres accepteurs

Dans des conditions non optimisées, la réaction a été étendue à l'accepteur de type triéthylène glycol **302**, possédant une fonction alcool et une fonction azido (Schéma 175).

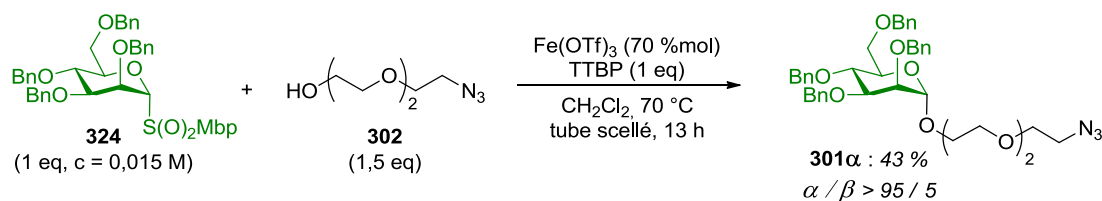
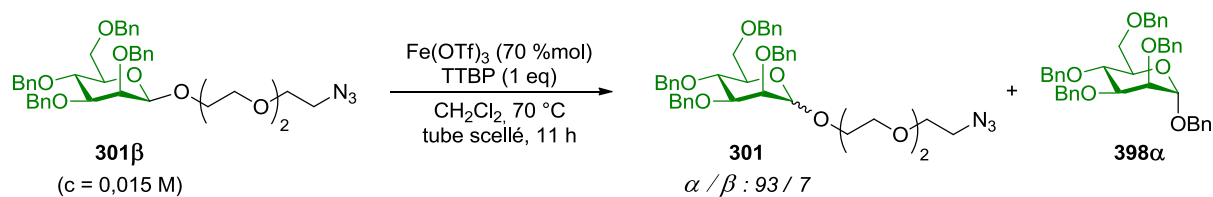


Schéma 175

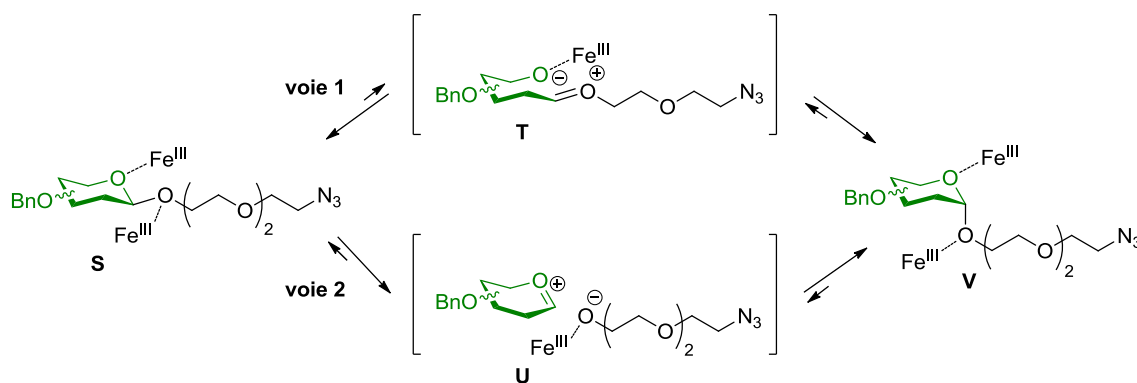
Après 13 heures de chauffage à 70 °C dans un tube scellé, le produit de glycosylation **301α** a été obtenu avec un rendement non-optimisé de 43 %. Dans ces conditions, seul l'anomère α a été isolé.

Afin d'expliquer l'excellente stéréosélectivité α de la réaction, l'anomère β du produit de glycosylation du triéthylène glycol **301β**, isolé dans d'autres conditions réactionnelles (Schéma 119 et Tableau 20, page 150), a été mis à réagir dans les mêmes conditions que précédemment, mais en l'absence de donneur et d'accepteur (Schéma 176).



Au bout de 11 heures de chauffage en tube scellé à 70 °C, le produit **301** a été obtenu avec un ratio α/β de 93/7 (ratio déterminé par UPLC-UV-MS du produit brut). D'après les analyses, le produit de glycosylation de l'alcool benzylique **398 α** a également été obtenu (produits **301** et **398 α** non isolés). Cette expérience prouve que même si l'anomère β était formé au cours de la réaction, il se transformerait en anomère α en présence de triflate de fer(III).

Cette post-anomérisation pourrait se faire selon deux voies (Schéma 177).²⁴⁶



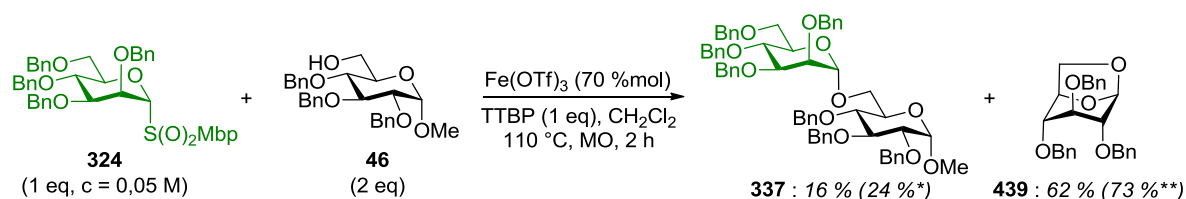
La voie 1 fait intervenir une coupure de la liaison endocyclique entre le carbone anomérique et l'oxygène du cycle pyranique du produit β , aboutissant à l'intermédiaire **T**, qui conduit ensuite au produit α . Cet intermédiaire **T** pourrait être piégé en présence de triéthylsilane ou de cyanoborohydrure de sodium.^{247,248} Dans la voie 2, c'est la liaison entre le carbone anomérique et l'oxygène exocyclique qui est clivée, aboutissant à l'oxcarbénium **U**, qui lui-même conduit au produit α .

Toujours dans des conditions non optimisées, la glycosylation a ensuite été testée avec le méthyl glucoside **46**, un accepteur glycone libre en position 6 (Schéma 178).

²⁴⁶ N. Ikemoto, O. K. Kim, L.-C. Lo, V. Satyanarayana, M. Chang and K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4295-4298.

²⁴⁷ S. Manabe, K. Ishii, D. Hashizume, H. Koshino and Y. Ito, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6894-6901.

²⁴⁸ W. Pilgrim and P. V. Murphy, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6747-6755.



* rendement basé sur la récupération du donneur
 ** rendement basé sur la récupération de l'accepteur

Schéma 178

Le donneur **324** a été mis à réagir avec l'accepteur glucosidique **46**, en présence de 70 % molaire de triflate de fer(III), dans le dichlorométhane, avec une concentration de 0,05 M, sous activation micro-ondes à 110 °C et pendant 2 heures. D'après les analyses UPLC-MS et RMN ^1H du produit brut, seul le produit **337** de stéréosélectivité α est obtenu, isolé ensuite avec un rendement de 16 %. Le reste de milieu réactionnel est constitué du donneur **324**, de l'accepteur **46**, de produits de dégradation et surtout du dérivé 1,6-anhydroglucoside **439** (isolé à hauteur de 62 %). Cette réaction montre que dans ces conditions, le triflate de fer(III) peut activer l' α -méthylglucoside **46**, qui est pourtant un donneur très peu réactif. D'autres conditions devront donc être développées pour que cette glycosylation 1,6 soit efficace.

III. Conclusions et perspectives

En conclusion, une nouvelle O-glycosylation au triflate de fer(III) utilisant un donneur mannosyl sulfone a été développée et étendue à un alcool secondaire aglycone (l'isopropanol), avec une excellente α -stéréosélectivité et un rendement d'environ 80 %.

Cette glycosylation présente plusieurs avantages :

- C'est le troisième exemple de toute la littérature de glycosylation basée sur l'activation d'un groupement sulfonyle et il est toujours intéressant de développer de nouveaux donneurs avec de nouveaux modes d'activation.
- La réaction est α -stéréosélective, même en l'absence de groupement participant.
- Le produit **300a** est isolé avec un bon rendement en 1 h 30 sous activation micro-ondes, contrairement à la méthode de Lowary qui nécessite 18 heures de chauffage (Schéma 159).

- Le donneur utilisé est facile à synthétiser à partir d'un thiol peu odorant et sans risque de suroxydation comme dans le cas des sulfoxydes de glycosyle.
- Le groupement sulfonyle est stable et peut donc potentiellement avoir un rôle de groupement protecteur de la position anomérique, puis participer ensuite à une glycosylation sélective, comme dans la synthèse d'oligosaccharides faisant intervenir des étapes de glycosylations orthogonales.
- Le triflate de fer est commercial et le fer est un métal peu cher, abondant et non dangereux pour l'environnement.

Le but initial du développement de cette nouvelle méthode de glycosylation était de l'appliquer au projet de synthèse de mimes de *N*-glycanes complexes (cf. chapitre 2). Comme la réaction est α -stéréosélective, il n'y aurait plus besoin de passer par les étapes d'hydrogénolyse et d'acétylation initialement prévues pour aboutir au produit de glycosylation du linker **30** avec une sélectivité α (Schéma 179).

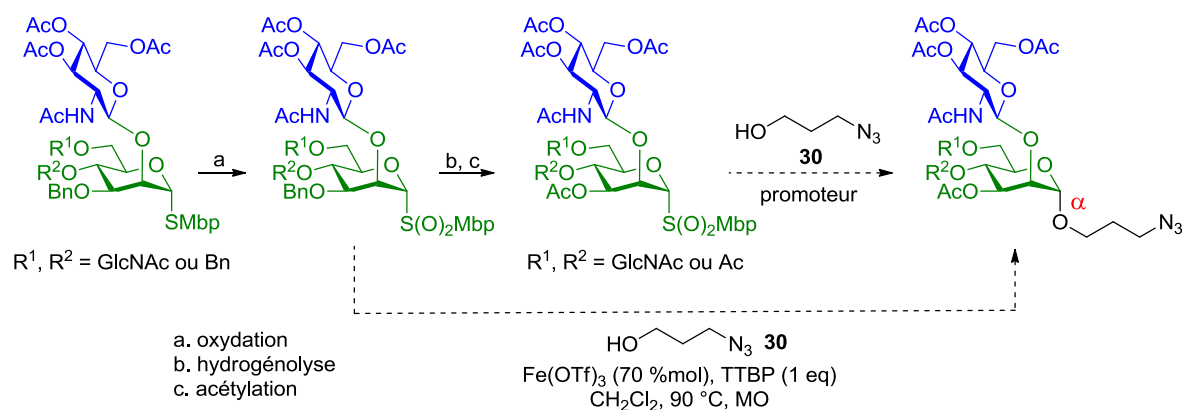


Schéma 179

Cependant, comme la post-anomérisation en présence de triflate de fer(III) testée précédemment sur le substrat branché **304 α** ne fonctionne pas et que ces conditions sont semblables aux conditions d'activation du groupement sulfonyle, cette nouvelle voie de synthèse semble difficilement réalisable (Schéma 180).

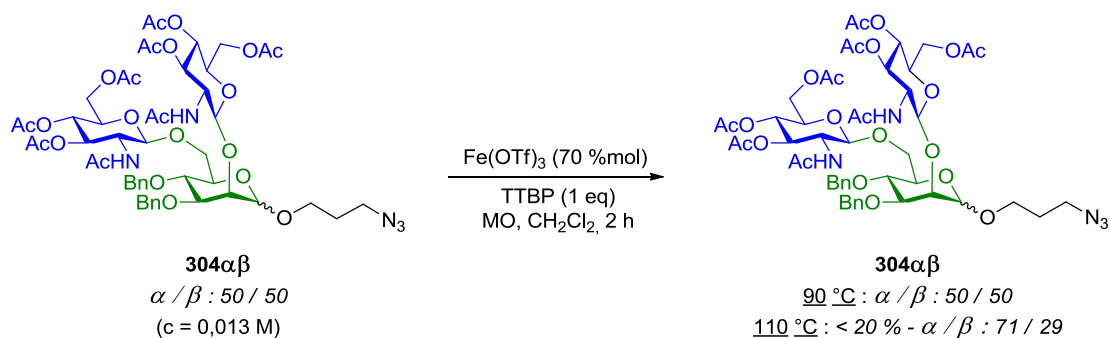


Schéma 180

Par la suite, l'étude de l'influence du solvant sur cette nouvelle glycosylation devra être poursuivie. Les conditions optimisées devront être étendues au trifluorotoluène et comme la réaction semble plus rapide avec ce solvant (Schéma 172 et Tableau 39), une nouvelle optimisation de la durée de réaction et/ou de la température devra être effectuée. Dans ces nouvelles conditions (durée de réaction réduite et solvant peu volatile et non-toxique), la réaction pourrait être étendue à la chimie en flux continu, pour une synthèse à plus grande échelle. La réaction pourrait ensuite être réalisée dans un solvant potentiellement participant (tel que l'acétonitrile ou l'éther diéthylique), afin d'étudier les effets sur la stéréosélectivité.

La réaction pourra aussi être étendue à différents donneurs tels que des glucosides, des galactosides, des 2-déoxyglucosides ou des 2-déoxyglucosamines, protégés par des groupements participants (acétates, benzoates) ou non-participants. La réaction pourra être testée avec d'autres groupements activables tels qu'un thioaryle ou un sulfoxyde, afin de vérifier l'orthogonalité de l'activation du groupement sulfone par le triflate de fer(III). De plus, vu que les conditions non-optimisées activent en partie le méthyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **46** (Schéma 178), la réaction optimisée pourrait être étendue à ce substrat, connu pour être très stable et donc rarement utilisé comme donneur.

La réaction pourra également être étendue à différents accepteurs, notamment des accepteurs glycones. Comme la réaction avec le méthyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **46** aboutit au produit de glycosylation **337** avec un faible rendement (Schéma 178), il faudrait utiliser d'autres accepteurs qui ne peuvent pas conduire à la formation de dérivés 1,6-anhydro. C'est le cas par exemple des mannosides **441** et **442**, respectivement libres en position 3 et en position 2 et synthétisés en une étape à partir du mannoside perbenzylé **440** (Schéma 181).²⁴⁹

²⁴⁹ M. Sollogoub, S. K. Das, J.-M. Mallet and P. Sinaÿ, *C. R. Acad. Sci., Ser. IIc: Chim.* **1999**, 2, 441-448.

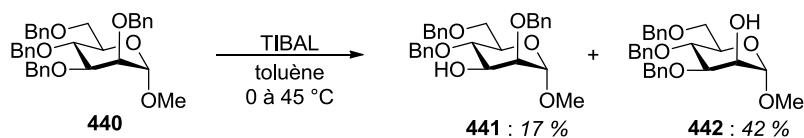


Schéma 181

Enfin, la glycosylation 1,6 pourrait être réalisée avec un accepteur désarmé, moins réactif, afin d'éviter la formation du dérivé 1,6-anhydro. C'est la stratégie qui a été utilisée par l'équipe d'Hotha lorsqu'ils ont rencontré le même problème lors de l'activation du mannoside propargylique **362** en présence de chlorure d'or(III) (Schéma 182).²³⁰

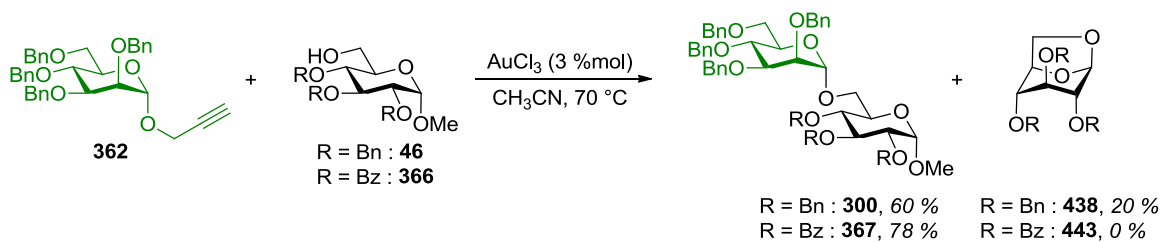


Schéma 182

Conclusion générale

En conclusion, plusieurs *O*-glycosylations au triflate de fer(III) ont été étudiées.

Dans un premier temps, une glycosylation précédemment décrite par l'équipe,³ basée sur l'activation directe du donneur β -*N*-acétyl-D-glucosamine peracétylée **66 β** en présence de triflate de fer(III) complexé au DMSO, a été développée.¹²⁹ Après une étude plus poussée du promoteur, la réaction a été étendue à la synthèse de monosaccharides et de disaccharides β -1,6, β -1,3, β -1,2 et β -1,4 de la glucosamine **66 β** et de la galactosamine **70 β** . Les conditions réactionnelles sont compatibles avec différents groupements protecteurs grâce à l'utilisation de la TTBP, qui tamponne le milieu réactionnel. Ces produits ont été isolés de manière efficace et totalement stéréosélective, sauf dans le cas de la formation de la liaison β -1,4 qui présente des rendements plus faibles (Schéma 183).

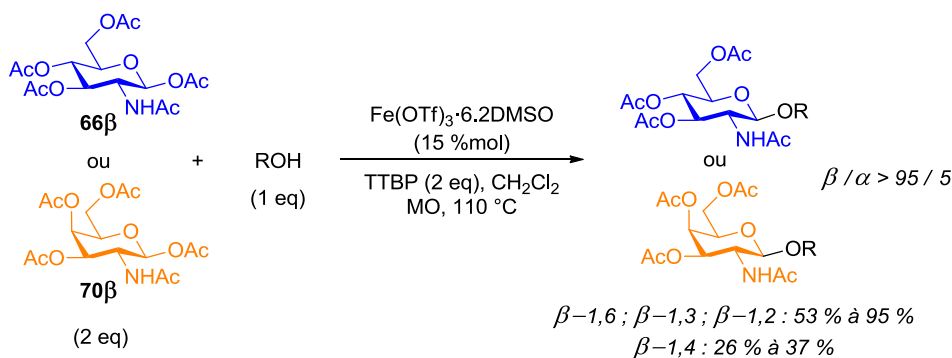


Schéma 183

Cette méthode d'activation a ensuite été étendue à la chimie en flux continu. Après une étude de solubilité et une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles, plusieurs substrats d'intérêt ont été synthétisés avec de bons résultats. Le produit de glycosylation β -1,6 **10** a notamment été synthétisé à l'échelle multi-grammes avec un rendement de 78 % (Figure 22).

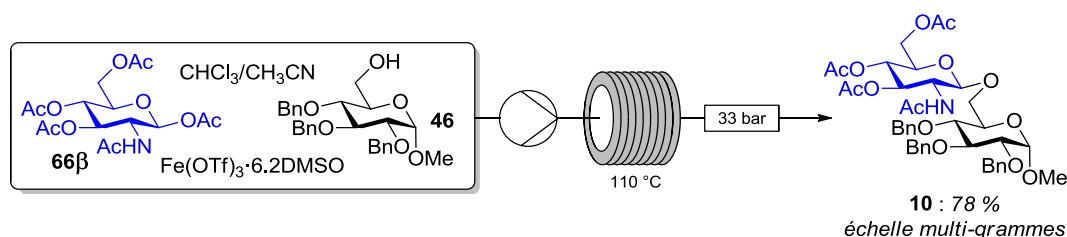
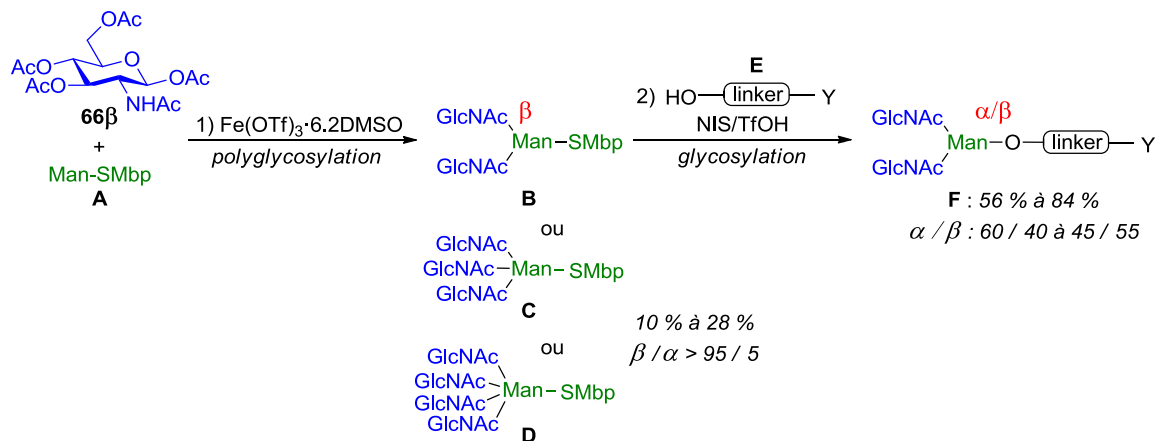


Figure 22

L'étude mécanistique a ensuite été poursuivie et nous a amené à suggérer un mécanisme ne faisant pas intervenir exclusivement l'intermédiaire oxazolinium généralement proposé pour ce type de glycosylation.

Ensuite, cette méthode d'activation a été étendue à la synthèse de substrats plus élaborés. Des motifs de *N*-glycanes complexes **F** ont été obtenus en combinant une étape de polyglycosylation et une étape de glycosylation avec un linker (Schéma 184).



SMbp = groupement non activable dans les conditions 1) et activable dans les conditions 2)
 Y = groupement fonctionnel

Schéma 184

L'étape de polyglycosylation a été réalisée entre des accepteurs mannosidiques (types **A**), sélectivement protégés et portant un groupement 2-méthyl-5-*tert*-butylthiophényle en position anomérique, et la *N*-acétylglucosamine **66β**, en présence de triflate de fer(III) complexé au DMSO. Après une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles, plusieurs substrats branchés (types **B**, **C** et **D**) ont été synthétisés avec une β -stéréosélectivité totale. Cependant, les rendements obtenus sont limités par la formation de produits de monoglycosylation et par une compétition entre dégradation du milieu réactionnel et conversion. Néanmoins, cette méthode de synthèse de substrats branchés est beaucoup plus courte que celles décrites actuellement dans la littérature, qui généralement présentent des rendements globaux également limités.

L'étape suivante, qui est la glycosylation d'un linker **E** avec ces substrats branchés, a posé des problèmes de stéréosélectivité. En effet, dans des conditions réactionnelles classiques, la proportion de produit de glycosylation β obtenue est anormalement élevée. Cette stéréosélectivité n'a pas pu être améliorée, même après une modification de plusieurs paramètres réactionnels. De plus, des essais d'anomérisation du produit β en produit α et des tentatives de modification des groupements protecteurs de l'unité mannosidique n'ont pas abouti.

Le problème a été résolu en remplaçant l'étape de glycosylation du linker par une CuAAC (Schéma 185).

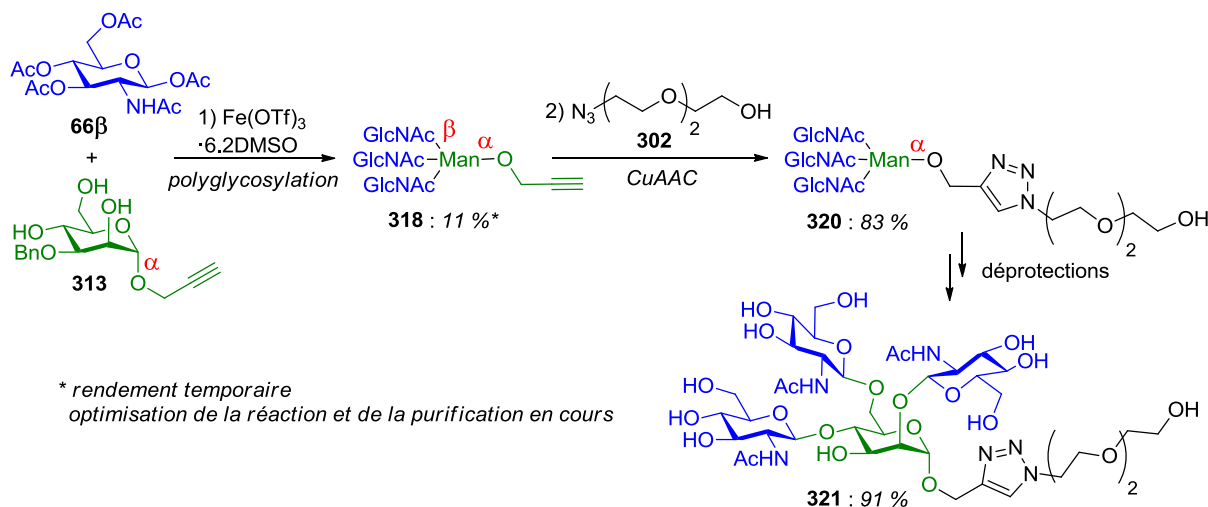


Schéma 185

Cette stratégie a permis d'aboutir au motif déprotégé **321** en quatre étapes.

En cherchant à résoudre les problèmes de sélectivité rencontrés lors de la synthèse de motifs de *N*-glycanes, une méthode d'activation de la mannosyl sulfone **324** a été découverte et mise au point. Après optimisation des conditions réactionnelles, le produit de glycosylation de l'isopropanol **300α** a été isolé avec un rendement d'environ 80 % et avec une excellente stéréosélectivité α (Schéma 186).

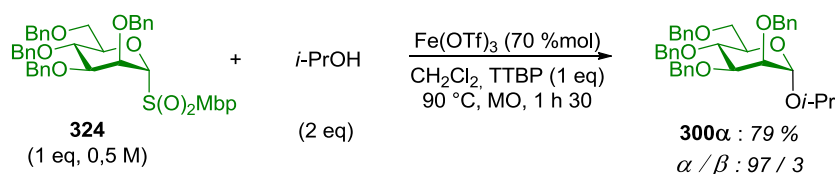


Schéma 186

Ces conditions ont été étendues à différents promoteurs, des dérivés de fer(III) et des triflates, et il s'est avéré que la glycosylation n'était efficace qu'avec le triflate de fer(III) commercial. Finalement, il a été montré que l'excellente stéréosélectivité obtenue malgré l'absence de groupement participant s'expliquerait par une post-anomérisation du produit β en produit α dans ces conditions. Cette réaction est la première glycosylation stéréosélective utilisant un donneur glycosyl sulfone de la littérature.

Experimental section

Commercial chemicals were obtained from Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar or Carbosynth and were used without further purification. Non-aqueous reactions were generally run under inert atmosphere (argon), by using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds. All the glassware was stored into the oven before using. Anhydrous solvents were obtained by filtration through drying columns. Dichloromethane and chloroform were stabilized under amylene. Molecular sieves 4 Å were used as a powder and were activated overnight at 250 °C and under reduced pressure, in a Kugelrohr apparatus.

Batch reactions were generally monitored by analytical thin-layer chromatography performed on silica gel 60 F₂₅₄ precoated plates and were visualised under UV (254 nm) and using Vanillin as revelator.

Microwave irradiation experiments were carried out in an Anton Paar Monowave 300 instrument with internal fiber-optic or IR temperature control. The vials used were in Pyrex and were sealed with Teflon-coated septums. The homogeneity and the good magnetic stirring of the reaction were controlled with a camera which directly focuses on the reaction vial.

Flow reactions were performed in a Vapourtec R-series system which is a high-temperature (up to 250 °C), high-pressure (up to 42 bar) instrument for performing homogeneous reactions. This R-series system is constituted by a R2C+ pump module (module with acid resistant pumps and injection loops), a R4 reactor module and a fraction collector. The reaction mixture was pumped into the system with one HPLC pump, passed through a stainless steel 1 mm i.d. reactor, through a back-pressure regulator (which controls the pressure into the whole system) and was finally collected in the fraction collector. Perfluoroalkoxy (PFA) polymer tubing (1 mm i.d.) was used for interconnecting lines. Reaction parameters like temperature, residence time (or flow rate) and collection volume were monitored by using the instrument interface and the Flow Commander software.

Flash chromatography was performed on an Isco Combiflash Companion instrument using 50 µm silica columns. Preparative thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F₂₅₄ 0.5 mm 20 × 20 cm plates and visualised under UV (254 nm). Semi-preparative HPLC was performed using a Waters 600 instrument, combined with a 2424 Evaporating Light Scattering Detector (ELSD), a 2996 Photodiode Array Detector (PDA), a 2767 sample manager and a Waters Sunfire C18, 150 mm × 19 mm, 5 µm column. Semi-preparative HPLC was also performed using a Interchim puriFlash[®] 4250 instrument, combined with a fraction collector with integrated ELSD, a PDA and a Phenomenex Luna C18, 250 × 21.2 mm, 5 µm

column. In each case, formic acid (1/1000 v/v) was added to the eluent used for the purification.

Deuterated chloroform used for NMR analyses was usually neutralised by addition of anhydrous and granular K_2CO_3 . 1H NMR spectra were recorded on Bruker 300 or 500 MHz instrument. ^{13}C NMR spectra were recorded on the same instruments at 75 or 125 MHz. Chemical shifts δ are expressed in parts per million relative to chloroform as an internal standard ($\delta = 7.26$ ppm for residual chloroform in 1H NMR and 77.4 ppm for deuterated chloroform in ^{13}C NMR). For 1H NMR spectra, data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, brs = broad singlet, dt = doublet of triplets), coupling constant (in Hz) and integration. Interpretations were obtained using DEPT 135, 1H - 1H COSY, 1H - ^{13}C HSQC and HMBC experiments. Low-resolution mass spectra were obtained on a Waters Acquity UPLC system by electrospray ionization (ESI), combined to a Photodiode Array Detector (PDA), an Evaporating Light Scattering Detector (ELSD) and a Tandem Quadrupole Detector (TQD). High-resolution mass spectra were obtained with a Waters Acquity UPLC (by direct injection or with a BEH C18 2.1×50 mm, $1.7 \mu m$ column) combined with a Diode Array Detector (DAD) and a Waters LCT Premier XE mass instrument (electrospray ionization with a time-of-flight (ToF) analyzer). IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer, in reciprocal centimeters (cm^{-1}). Melting points were determined using a Büchi B-540 apparatus. Optical rotations were determined using an Anton Paar MCP 300 polarimeter with a 1 dm-long cell and data are reported as follows: $[\alpha]_D^{temperature}$ (in 10^{-1} deg.cm²/g), concentration (c in g/100 mL) and solvent.

Experimental section: chapter 1

I. General procedures

General procedure A: microwave-assisted glycosylation

The peracetylated glycosamine (2 eq.), TTBP (2 eq.) and the iron triflate catalyst (15 mol-%) were added to the acceptor (1 eq.) in an oven-dried, argon-purged, 4, 10 or 30 mL (filling volume) microwave vial equipped with a magnetic stirring bar. Everything was flushed under argon and dry dichloromethane was added ([acceptor] = 0.065 M). Liquid acceptor (benzyl alcohol) was added into the vial after the solvent.

After sealing the vial, the reaction mixture was heated at 110 °C under microwave irradiation for 30 minutes to 3 hours (1 minute ramp time from room temperature to 110 °C and 30 minutes to 3 hours hold time at 110 °C, stirring set at 800 rpm).

The reaction mixture was diluted with dichloromethane and poured into saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (× 4). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/ethyl acetate 5:5 to 0:1) to afford the pure product.

General procedure B: setting up and cleaning up the flow system

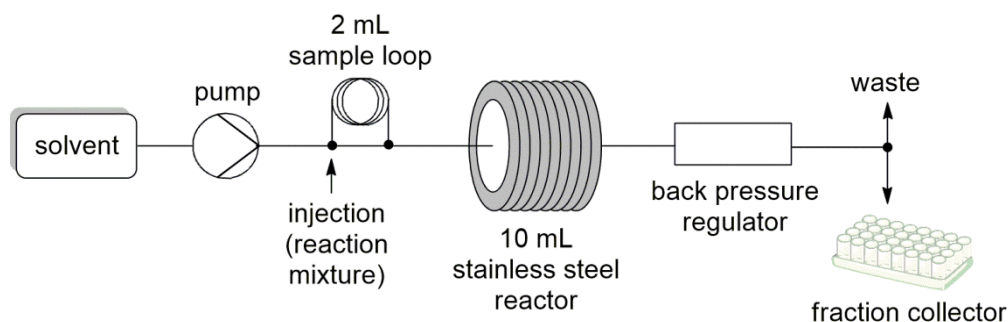
Before each experiment, the desired assembly (including sample loop for small-scale reactions) was purged by pumping dichloromethane or chloroform (depending on the reaction solvent) at a flow rate of 5 mL/min, through both solvent and reagent needles for 10 minutes. Then, the needles were inserted through a septum-sealed, argon-overpressured flask (using the built-in gas manifold) of dry reaction solvent mixture (dichloromethane/acetonitrile 7:3 or chloroform/acetonitrile 7:3). The whole system was dried by pumping this mixture at a flow rate of 5 mL/min for 10 minutes.

After each experiment, the whole system was washed with the reaction solvent mixture at a flow rate of 5 mL/min for 10 minutes and with isopropanol with the same flow rate for another 10 minutes.

General procedure C: glycosylation under continuous flow conditions**C1: small-scale reactions**

As the glycosylation reaction is slow at room temperature, all the reagents and the catalyst were mixed together before injection into the flow system. The peracetylated *N*-acetyl-D-glucosamine **63β** (0.300 mmol, 2 eq.) and the iron triflate catalyst (0.023 mmol, 15 mol-%) were added to the acceptor (0.150 mmol, 1 eq.) in an oven-dried, argon-purged vial equipped with a magnetic stirring bar. Dry mixture of dichloromethane/acetonitrile 7:3 (2 mL, [acceptor] = 0.075 M) was added and the reaction mixture was stirred and sonicated for a few minutes (until complete homogenisation). Liquid acceptor (benzyl alcohol) was added into the vial after the solvent. The variation between the solvent volume and the reaction mixture volume was controlled and was not significant.

After setting up and drying the whole flow system (Figure 23) with dry dichloromethane/acetonitrile 7:3 (procedure B), the pump was primed and the reaction mixture was injected with a syringe into the system *via* a 2 mL-sample loop. The reaction was fully automated and the reaction parameters (temperature, residence time, collection volume) were controlled using the Flow Commander software. The dry solvent mixture (dichloromethane/acetonitrile 7:3) was pumped and pushed the reaction mixture, which was in the sample loop, into the 10mL-stainless steel reactor heated at 110 °C with a fixed flow rate (corresponding to the desired residence time, 45 or 70 minutes depending on the acceptor). The system pressure (33 bar) was controlled with a back pressure regulator and the reaction mixture was finally collected into a fraction collector.

**Figure 23**

At the end of the reaction, the resulting mixture was diluted with 10 mL of dichloromethane and poured into saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (4 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced

pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/ethyl acetate 5:5 to 0:1) to afford the pure product.

C2: scale-up reactions

As the glycosylation reaction is slow at room temperature, all the reagents and catalyst were mixed together before injection into the flow system. The peracetylated *N*-acetyl-D-glucosamine **63β** (6.50 mmol, 2 eq.) and the iron triflate catalyst (0.49 mmol, 15 mol-%) were added to the acceptor (3.25 mmol, 1 eq.) in an oven-dried, argon-purged vial equipped with a magnetic stirring bar. Dry mixture of chloroform/acetonitrile 7:3 (45 mL, [acceptor] = 0.072 M) was added and the reaction mixture was stirred and sonicated for a few minutes (until complete homogenisation).

After setting up and drying the whole flow system (Figure 24) with dry mixture of chloroform/acetonitrile 7:3 (procedure B), the reagent needle was transferred into the septum-sealed, argon-overpressured vial containing the reaction mixture. This solution was maintained under argon atmosphere during the whole reaction. The pump was primed to bring the reaction mixture to the solvent/reagent switch valve. The reaction was fully automated and the reaction parameters (temperature, residence time, collection volume) were controlled using Flow Commander software. The reaction mixture was pumped into two 10 mL-stainless steel reactors in series, heated at 110 °C with a fixed flow rate (corresponding to the desired residence time of 70 minutes). Once all the reaction mixture was loaded into the reactor, the liquid stream was changed back to solvent (mixture of dry chloroform/acetonitrile 7:3) with the same flow rate and temperature until the end of the reaction. The system pressure (33 bar) was controlled with a back pressure regulator and the reaction mixture was finally collected into a single receptor.

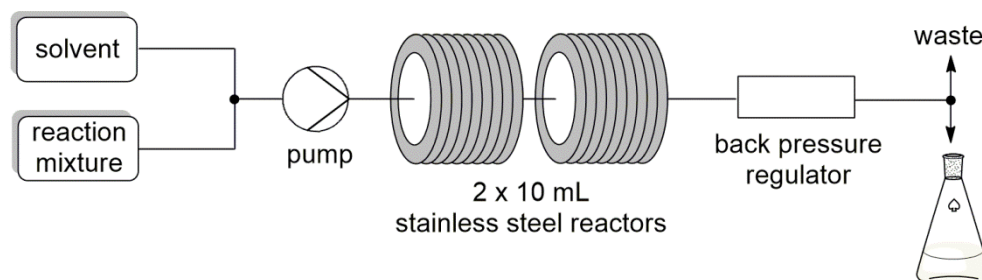


Figure 24

At the end of the reaction, the resulting mixture was diluted with dichloromethane (50 mL) and poured into saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (4 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/ethyl acetate 5:5 to 0:1) to afford the pure product.

II. Products description

2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-galactopyranose **67β** is commercially available.

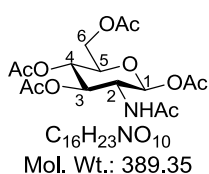
Fe(OTf)₃·6.2DMSO was prepared according to the procedure of Antoniotti *et al.*⁸⁶

1-(Chloromethyl)-4-(hydroxymethyl)benzene was prepared according to known procedure.²⁵⁰

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-α-D-glucopyranoside **94** was prepared according to the procedure of Hall.²⁵¹

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranose **111** was prepared according to the procedure of Zhang *et al.*²⁵²

2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranose **63β**



1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose hydrochloride⁸⁹ (5.00 g, 13.02 mmol, 1 eq.), acetic anhydride (7.30 mL, 77.23 mmol, 6 eq.) and pyridine (50 mL) were stirred at room temperature for 5 hours under argon. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude

product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 3:7 to 0:1) to afford pure product **63β**²⁵³ (4.40 g, 87 %, white amorphous solid). **63β** is also commercially available.

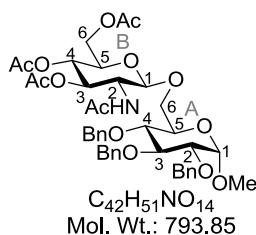
²⁵⁰ M. Shimazaki, O. Sakurai, K. Hirai, K. Urbahns, N. Yamamoto, S. Yoshikawa, M. Umeda and M. Tajimi, **2003**, *WO03106403*.

²⁵¹ D. M. Hall, *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, 158-160.

²⁵² G. Zhang, Z. Guan, L. Zhang, J. Min and L. Zhang, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3273-3278.

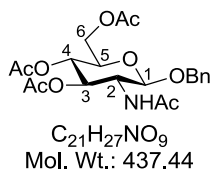
²⁵³ M. Norkowska, H. Myszka, M. Cyman, D. Grzywacz, D. Trzybiński, A. Sikorski and B. Liberek, *J. Carbohydr. Chem.* **2014**, *33*, 33-47.

Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **10**



Microwave conditions: **10**²⁵⁴ was obtained under microwave conditions using donor **63 β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **46**²⁵⁵ (30 mg, 0.065 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to general procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 °C, 45 minutes) (46 mg, 89 %, white amorphous solid). **Flow conditions:** **10** was also obtained under flow conditions from donor **63 β** (2.53 g, 6.50 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (484 mg, 0.49 mmol, 15 mol-%) and acceptor **46** (1.51 g, 3.25 mmol, 1 eq.) in a mixture of dry CHCl₃/CH₃CN 7:3 (45 mL) using general procedure C2 (Vapourtec instrument, 110 °C, 33 bar, 70 minutes) (2.00 g, 78 %, white amorphous solid).

Benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside **64 β**



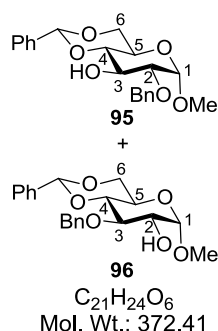
Microwave conditions: **64 β** ²⁵⁶ was obtained under microwave conditions using donor **63 β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and benzyl alcohol (7 μ L, 0.068 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to general procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 °C, 30 minutes) (28 mg, 94 %, white amorphous solid). **Flow conditions:** **64 β** was also obtained under flow conditions from donor **63 β** (117 mg, 0.301 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (23 mg, 0.023 mmol, 15 mol-%) and benzyl alcohol (16 μ L, 0.150 mmol, 1 eq.) in a mixture of dry CH₂Cl₂/CH₃CN 7:3 (2 mL), using general procedure C1 (Vapourtec instrument, 110 °C, 33 bar, 45 minutes) (51 mg, 77 %, white amorphous solid).

²⁵⁴ W. Dullenkopf, J. C. Castro-Palomino, L. Manzoni and R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1996**, 296, 135-147.

²⁵⁵ T. Ishikawa, Y. Shimizu, T. Kudoh and S. Saito, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3879-3882.

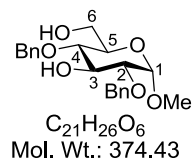
²⁵⁶ A. Lubineau and H. Bienaymé, *Carbohydr. Res.* **1991**, 212, 267-271.

Methyl 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **95** and methyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **96**



To a solution of **94** (600 mg, 2.13 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (20 mL), was added tetrabutylammonium hydrogensulfate (144 mg, 0.43 mmol, 20 mol-%) and benzyl bromide (0.30 mL, 2.55 mmol, 1.2 eq.). 1 M aqueous NaOH (7 mL) was added and the reaction mixture was stirred under reflux for 22 hours.¹⁷⁸ The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL) and poured into saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL), the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 7:3 to 5:5) to afford pure product **96**²⁵⁷ (21 %, 166 mg) and pure product **95**²⁵⁷ (48 %, 380 mg).

Methyl 2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **97**

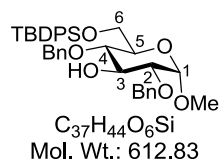


Compound **95** (282 mg, 0.76 mmol, 1 eq.) was coevaporated twice with toluene under reduced pressure. Under argon and at 0 °C, a borane·THF solution (1 M in THF, 5.50 mL, 5.50 mmol, 7.1 eq.) was added slowly with a syringe along the sides of the flask. After stirring for 15 minutes, a dibutylboron triflate solution (1 M in CH₂Cl₂, 760 μ L, 0.76 mmol, 1 eq.) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 2.5 hours at 0 °C.¹⁶⁵ Triethylamine (0.4 mL) was added, MeOH (35 mL) was added slowly and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The mixture was coevaporated three more times with MeOH (3 × 35 mL) and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 7:3 to 4:6) to afford pure product **97**²⁵⁸ (88 %, 250 mg).

²⁵⁷ A. G. M. Barrett, R. W. Read and D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2184-2190.

²⁵⁸ T. Ogawa and T. Kasuragi, *Carbohydr. Res.* **1982**, 103, 53-64.

Methyl 2,4-di-*O*-benzyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside **99**



Compound **97** (250 mg, 0.67 mmol, 1 eq.), imidazole (113 mg, 1.66 mmol, 2.5 eq.) and *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (240 μ L, 0.93 mmol, 1.4 eq.) in dry DMF (3 mL) were stirred at room temperature for 2 hours under argon. The reaction mixture was diluted with Et₂O (30 mL) poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to afford pure product **99** (390 mg, 96 %, colorless oil).

$[\alpha]_D^{20}$: + 47.1 (*c* 1.0 in CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.72-7.67 (m, 4H, Ph), 7.45-7.25 (m, 14H, Ph), 7.24-7.20 (m, 2H, Ph), 4.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.73 (s, 2H, CH₂Ph), 4.69 (d, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, 1H, H1), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.11 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, H3), 3.92 (dd, *J*_{6,6'} = 11.0 Hz and *J*_{6,5} = 2.5 Hz, 1H, H6), 3.87 (dd, *J*_{6',6} = 11.0 Hz and *J*_{6',5} = 4.0 Hz, 1H, H6'), 3.69 (ddd, *J*_{5,4} = 9.5 Hz, *J*_{5,6'} = 4.0 Hz and *J*_{5,6} = 2.5 Hz, 1H, H5), 3.54 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, H4), 3.42 (dd, *J*_{2,3} = 9.5 Hz and *J*_{2,1} = 3.5 Hz, 1H, H2), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 2.37 (brs, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃).

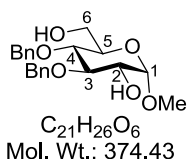
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 138.8 (C, Ph), 138.5 (C, Ph), 136.2 (2 \times CH, Ph), 136.0 (2 \times CH, Ph), 134.0 (C, Ph), 133.7 (C, Ph), 130.0 (CH, Ph), 129.9 (CH, Ph), 128.9 (2 \times CH, Ph), 128.7 (2 \times CH, Ph), 128.4 (3 \times CH, Ph), 128.2 (2 \times CH, Ph), 128.0 (2 \times CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 127.9 (2 \times CH, Ph), 97.6 (CH, C1), 80.3 (CH, C2), 78.1 (CH, C4), 75.0 (CH₂, CH₂Ph), 74.0 (CH, C3), 73.4 (CH₂, CH₂Ph), 71.5 (CH, C5), 63.5 (CH₂, C6), 55.2 (CH₃, OCH₃), 27.2 (3 \times CH₃, C(CH₃)₃), 19.7 (C, C(CH₃)₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3461 (O-H), 3068 (=C-H), 2930 and 2857 (C-H).

MS (ESI): *m/z* = 630 ([M+NH₄]⁺, 10 %), 635 ([M+Na]⁺, 100 %), 1248 ([2M+Na]⁺, 85 %).

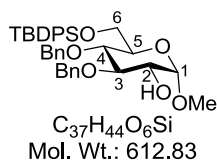
HRMS (ESI): Calcd for C₃₇H₄₄NaO₆Si [M+Na]⁺: 635.2805. Found: 635.2808.

Methyl 3,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **98**



Compound **96** (169 mg, 0.45 mmol, 1 eq.) was coevaporated twice with toluene under reduced pressure. Under argon and at 0 °C, a borane·THF solution (3.20 mL, 1 M in THF, 3.20 mmol, 7.1 eq.) was added slowly with a syringe along the sides of the flask. After stirring for 15 minutes, a dibutylboron triflate solution (1 M in CH_2Cl_2 , 450 μ L, 0.45 mmol, 1 eq.) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 3.5 hours at 0 °C.¹⁶⁵ Triethylamine (0.25 mL) was added, MeOH (20 mL) was added slowly and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The mixture was coevaporated three more times with MeOH (3×20 mL) and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 7:3 to 4:6) to afford pure product **98**²⁵⁹ (57 %, 97 mg).

Methyl 3,4-di-*O*-benzyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside **100**



Compound **98** (97 mg, 0.259 mmol, 1 eq.), imidazole (44 mg, 0.646 mmol, 2.5 eq.) and *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (9.5 μ L, 0.365 mmol, 1.4 eq.) in dry DMF (1.2 mL) were stirred at room temperature for 2 hours under argon. The reaction mixture was diluted with Et_2O (20 mL) poured into a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to afford pure product **100** (125 mg, 78 %, colorless oil).

$[\alpha]_D^{20}$: + 41.8 (*c* 0.9 in $CHCl_3$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.74-7.68 (m, 4H, Ph), 7.45-7.26 (m, 14H, Ph), 7.19-7.16 (m, 2H, Ph), 4.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.90-4.85 (m, 2H, CH_2Ph), 4.79 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1H, H1), 4.64 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.91 (m, 2H, H6 and H6'), 3.78 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, 1H, H3), 3.77-3.62 (m, 3H, H2, H4 and H5), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 2.14 (brs, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

²⁵⁹ A. Français, D. Urban and J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662-8665.

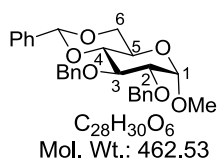
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.0 (C, Ph), 138.6 (C, Ph), 136.2 (2 \times CH, Ph), 136.0 (2 \times CH, Ph), 134.0 (C, Ph), 133.6 (C, Ph), 130.0 (CH, Ph), 130.0 (CH, Ph), 128.9 (2 \times CH, Ph), 128.8 (2 \times CH, Ph), 128.4 (2 \times CH, Ph), 128.2 (2 \times CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.1 (3 \times CH, Ph), 127.9 (2 \times CH, Ph), 99.5 (CH, C1), 83.8 (CH, C3), 78.0 (CH, C4), 75.9 (CH_2 , CH_2Ph), 75.4 (CH_2 , CH_2Ph), 73.6 (CH, C2), 72.1 (CH, C5), 63.2 (CH_2 , C6), 55.3 (CH_3 , OCH_3), 27.2 (3 \times CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.7 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR ν (film, cm^{-1}): 3465 (O-H), 3068 (=C-H), 2931 and 2857 (C-H).

MS (ESI): m/z = 630 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 5 %), 635 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %), 1248 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 20 %).

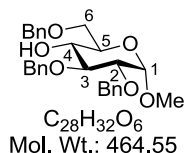
HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 635.2805. Found: 635.2814.

Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **101**



Compound **94** (3.00 g, 10.63 mmol, 1 eq.) in dry DMF (35 mL) was cooled to 0 °C under argon. NaH (60 % dispersion in mineral oil, 960 mg, 31.88 mmol, 3 eq.), was added by portions and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes under argon. BnBr (3.8 mL, 31.88 mmol, 3 eq.) was added slowly and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred at this temperature for 19 hours. MeOH (6 mL) was added and the solvent was evaporated under reduced pressure. Water (60 mL) and EtOAc (60 mL) were successively added, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (60 mL). The combined organic layers were washed with water (2 \times 100 mL), brine (2 \times 100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 90:10 to 5:5) to afford pure product **101**²⁵⁷ (3.05 g, 62 %).

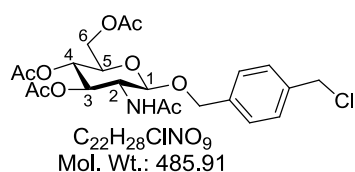
Methyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **89**



To a solution of **101** (1.32 g, 2.85 mmol, 1 eq.) in dry THF (30 mL) was added activated molecular sieves powder (4 Å, 1.5 g), methyl orange (~3 mg) and NaBH_3CN (1.52 g, 24.19 mmol, 8.5 eq.) under argon. After 15 minutes at room temperature, the yellow solution was cooled to 0 °C and an HCl solution (1 M in Et_2O) was added slowly until the solution turns pink and gas evolution ceased completely (danger, release of HCN!).⁹⁷ The solution was warmed to room temperature and stirred at this temperature for 20 hours under argon. The reaction mixture was diluted with EtOAc (60 mL) and poured into a cold saturated aqueous solution of NaHCO_3 (50 mL). The organic layer was

separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The combined organic layers were successively washed with water (3 × 120 mL), brine (120 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to afford pure product **89**²⁶⁰ (755 mg, 57 %, white amorphous solid).

4-(Chloromethyl)benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranoside
102



Microwave conditions: **102** was obtained under microwave conditions using donor **63β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and 1-(Chloromethyl)-4-

(hydroxymethyl)benzene (10 mg, 0.064 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to general procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 °C, 30 minutes) (30 mg, 95 %, white amorphous solid). Flow conditions: **102** was also obtained under flow conditions using donor **63β** (117 mg, 0.300 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (23 mg, 0.023 mmol, 15 mol-%) and 1-(Chloromethyl)-4-(hydroxymethyl)benzene (24 mg, 0.153 mmol, 1 eq.) in a mixture of dry CH₂Cl₂/CH₃CN 7:3 (2 mL), according to general procedure C1 (Vapourtec instrument, 110 °C, 33 bar, 45 minutes) (56 mg, 75 %, white amorphous solid).

[α]_D²⁰: – 36.0 (*c* 1.0 in CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 5.48 (d, *J*_{NH,2} = 9.0 Hz, 1H, NH), 5.21 (dd, *J*_{3,2} = 10.5 Hz and *J*_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, H3), 5.09 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, H4), 4.88 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ar), 4.65 (d, *J*_{1,2} = 9.0 Hz, 1H, H1), 4.61–4.58 (m, 3H, OCH₂Ar and ArCH₂Cl), 4.27 (dd, *J*_{6,6'} = 12.5 Hz and *J*_{6,5} = 4.5 Hz, 1H, H6), 4.16 (dd, *J*_{6',6} = 12.5 Hz and *J*_{6',5} = 2.5 Hz, 1H, H6'), 3.96 (dt, *J*_{2,3} = 10.5 Hz and *J*_{2,1} = *J*_{2,NH} = 9.0 Hz, 1H, H2), 3.67 (ddd, *J*_{5,4} = 9.5 Hz, *J*_{5,6} = 4.5 Hz and *J*_{5,6'} = 2.5 Hz, 1H, H5), 2.10 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 1.91 (s, 3H, NHCOCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.3 (C, COCH₃), 171.1 (C, COCH₃), 170.5 (C, COCH₃), 169.8 (C, COCH₃), 137.7 (C, OCH₂Ar), 137.6 (C, ArCH₂Cl), 129.1 (2×CH, Ar), 128.6

²⁶⁰ C.-R. Shie, Z.-H. Tzeng, S. S. Kulkarni, B.-J. Uang, C.-Y. Hsu and S.-C. Hung, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1665–1668.

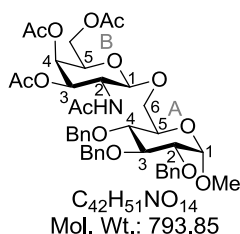
(2×CH, Ar), 100.0 (CH, C1), 72.7 (CH, C3), 72.3 (CH, C5), 70.6 (CH₂, OCH₂Ar), 68.9 (CH, C4) 62.5 (CH₂, C6), 54.9 (CH, C2), 46.2 (CH₂, ArCH₂Cl), 23.7 (CH₃, NHCOCH₃), 21.2 (CH₃, OCOCH₃), 21.1 (CH₃, OCOCH₃), 21.0 (CH₃, OCOCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3278 (N-H), 3103 (=C-H), 2954 and 2877 (C-H), 1738 (C=O), 1661 (NH-C=O).

MS (ESI): m/z = 486 ([M+H]⁺, 100 %), 508 ([M+Na]⁺, 40 %), 971 ([2M+H]⁺, 15 %), 993 ([2M+Na]⁺, 50 %).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₂H₂₉ClNO₉ [M+H]⁺: 486.1531. Found: 486.1531.

Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-galactopyranosyl)-(1→6)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside **103**



103 was obtained under microwave conditions using donor **67 β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside **46**²⁵⁵ (30 mg, 0.065 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to general procedure A (Anton Paar

Monowave 300 instrument, 110 °C, 30 minutes) (49 mg, 95 %, white amorphous solid).

[α]_D²⁰: + 1.7 (*c* 1.0 in CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.28 (m, 15H, Ph), 5.33 (dd, $J_{B4,B3}$ = 3.5 Hz and $J_{B4,B5}$ = 1.0 Hz, 1H, HB-4), 5.28 (d, $J_{NH,B2}$ = 9.0 Hz, 1H, NH), 5.26 (dd, $J_{B3,B2}$ = 11.0 Hz and $J_{B3,B4}$ = 3.5 Hz, 1H, HB-3), 4.99 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.67 (d, $J_{B1,B2}$ = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.60 (d, $J_{A1,A2}$ = 3.5 Hz, 1H, HA-1), 4.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.11-4.06 (m, 3H, HB-6, HB-6' and HA-6), 4.04-3.94 (m, 2H, HA-3 and HB-2), 3.87 (dt, $J_{B5,B6}$ = $J_{B5,B6'}$ = 6.5 Hz and $J_{B5,B4}$ = 1.0 Hz, 1H, HB-5), 3.80-3.75 (m, 1H, HA-5), 3.72 (dd, $J_{A6',A6}$ = 10.5 Hz and $J_{A6',A5}$ = 4.0 Hz, 1H, HA-6'), 3.53 (dd, $J_{A2,A3}$ = 9.5 Hz and $J_{A2,A1}$ = 3.5 Hz, 1H, HA-2), 3.48 (t, $J_{A4,A3}$ = $J_{A4,A5}$ = 9.5 Hz, 1H, HA-4), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.10 (s, 3H, COCH₃), 2.00 (s, 3H, COCH₃), 1.99 (s, 3H, COCH₃), 1.83 (s, 3H, COCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.8 (C, COCH₃), 170.8 (C, COCH₃), 170.6 (C, COCH₃), 170.4 (C, COCH₃), 139.1 (C, Ph), 138.7 (C, Ph), 138.5 (C, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.5 (2×CH, Ph), 128.3 (2×CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 128.3

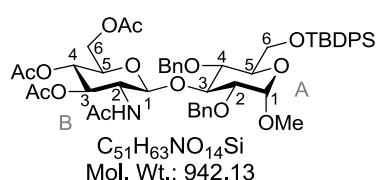
(CH, Ph), 128.1 (2×CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 101.3 (CH, CB-1), 98.4 (CH, CA-1), 82.4 (CH, CA-3), 80.1 (CH, CA-2), 77.8 (CH, CA-4), 76.1 (CH₂, CH₂Ph), 75.0 (CH₂, CH₂Ph), 73.7 (CH₂, CH₂Ph), 71.1 (CH, CB-5), 70.2 (CH, CB-3), 69.9 (CH, CA-5), 68.1 (CH₂, CA-6), 67.1 (CH, CB-4), 61.7 (CH₂, CB-6), 55.6 (CH₃, OCH₃), 51.8 (CH, CB-2), 23.8 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.0 (2×CH₃, COCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3286 (N-H), 3092, 3065 and 3031 (=C-H), 2921 (C-H), 1743 (C=O), 1661 (NH-C=O).

MS (ESI): m/z = 794 ([M+H]⁺, 85 %), 816 ([M+Na]⁺, 100 %).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₂H₅₂NO₁₄ [M+H]⁺: 794.3388. Found: 794.3381.

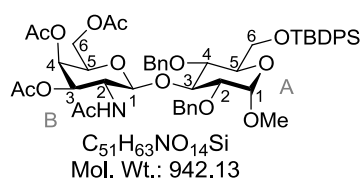
Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-2,4-di-O-benzyl-6-O-tert-butylidiphenylsilyl-α-D-glucopyranoside 88



88³ was obtained under microwave conditions using donor **63β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **99** (42 mg, 0.068 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL),

according to general procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 °C, 45 minutes) (47 mg, 74 %, white amorphous solid).

Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)-(1→3)-2,4-di-O-benzyl-6-O-tert-butylidiphenylsilyl-α-D-glucopyranoside 104



104 was obtained under microwave conditions using donor **67β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **99** (40 mg, 0.065 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL),

according to general procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 °C, 30 minutes) (46 mg, 75 %, white amorphous solid).

[α]_D²⁰: + 16.1 (c 1.0 in CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.72-7.68 (m, 4H, Ph), 7.48-7.33 (m, 13H, Ph), 7.28-7.26 (m, 3H, Ph), 5.30 (br d, $J_{B4,B3}$ = 3.0 Hz, 1H, HB-4), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.02 (d, $J_{NH,B2}$ = 9.5 Hz, 1H, NH), 4.94 (d, $J_{B1,B2}$ = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.93 (dd, $J_{B3,B2}$ = 11.0 Hz and

$J_{B3,B4} = 3.0$ Hz, 1H, HB-3), 4.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.75 (d, $J_{A1,A2} = 3.5$ Hz, 1H, HA-1), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.48 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.26 (t, $J_{A3,A2} = J_{A3,A4} = 9.0$ Hz, 1H, HA-3), 4.22-4.09 (m, 2H, HB-6 and HB-2), 3.94 (dd, $J_{B6',B6} = 11.0$ Hz and $J_{B6',B5} = 6.0$ Hz, 1H, HB-6'), 3.87-3.82 (m, 3H, HA-6, HA-6' and HB-5), 3.71-3.65 (m, 1H, HA-5), 3.57-3.50 (m, 2H, HA-2 and HA-4), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 2.11 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.99 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.96 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.71 (s, 3H, $NHCOCH_3$), 1.07 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

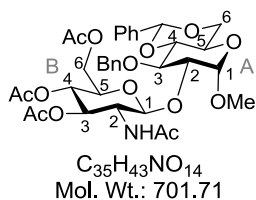
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.0 (C, $COCH_3$), 170.7 (C, $COCH_3$), 170.7 (C, $COCH_3$), 170.4 (C, $COCH_3$), 138.8 (C, Ph), 138.4 (C, Ph), 136.1 (2 \times CH, Ph), 136.0 (2 \times CH, Ph), 133.9 (C, Ph), 133.7 (C, Ph), 130.0 (CH, Ph), 129.9 (CH, Ph), 129.4 (2 \times CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 128.5 (2 \times CH, Ph), 128.5 (2 \times CH, Ph), 128.0 (2 \times CH, Ph), 127.9 (3 \times CH, Ph), 127.5 (2 \times CH, Ph), 102.2 (CH, CB-1), 97.1 (CH, CA-1), 81.7 (CH, CA-2), 79.8 (CH, CA-3), 76.1 (CH, CA-4), 75.2 (CH_2 , CH_2Ph), 72.7 (CH_2 , CH_2Ph), 71.8 (CH, CA-5), 71.5 (CH, CB-3), 70.9 (CH, CB-5), 66.9 (CH, CB-4), 63.4 (CH_2 , CA-6), 61.4 (CH_2 , CB-6), 55.2 (CH_3 , OCH_3), 51.6 (CH, CB-2), 27.2 (3 \times CH_3 , $C(CH_3)_3$), 23.6 (CH_3 , $NHCOCH_3$), 21.1 (CH_3 , $OCOCH_3$), 21.1 (2 \times CH_3 , $OCOCH_3$), 19.7 (C, $C(CH_3)_3$).

IR ν (film, cm^{-1}): 3285 (N-H), 2958, 2929, 2899 and 2861 (C-H), 1750 (C=O), 1661 (NH-C=O).

MS (ESI): $m/z = 942$ ($[M+H]^+$, 35 %), 964 ($[M+Na]^+$, 100 %).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{51}H_{63}NNaO_{14}Si$ $[M+Na]^+$: 964.3916. Found: 964.3917.

Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside **105**



105 was obtained under microwave conditions using donor **63 β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), $Fe(OTf)_3 \cdot 6.2DMSO$ (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **96** (23 mg, 0.062 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), according to general

procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 $^{\circ}C$, 60 minutes) (27 mg, 61 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: + 15.9 (c 0.9 in $CHCl_3$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44-7.40 (m, 2H, Ph), 7.36-7.24 (m, 8H, Ph), 5.53 (s, 1H, $CHPh$), 5.23 (dd, $J_{B3,B2} = 10.5$ Hz and $J_{B3,B4} = 9.5$ Hz, 1H, HB-3), 5.16 (d, $J_{NH,B2} = 8.5$ Hz,

¹H, NH), 5.01 (t, $J_{B4,B3} = J_{B4,B5} = 9.5$ Hz, 1H, HB-4), 4.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.90 (d, $J_{B1,B2} = 8.5$ Hz, 1H, HB-1), 4.85 (d, $J_{A1,A2} = 3.5$ Hz, 1H, HA-1), 4.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.27 (dd, $J_{A6,A6'} = 10.0$ Hz and $J_{A6,A5} = 4.5$ Hz, 1H, HA-6), 4.17 (d, $J_{B6,B5} = J_{B6',B5} = 4.0$ Hz, 2H, HB-6 and HB-6'), 3.99 (t, $J_{A3,A2} = J_{A3,A4} = 9.5$ Hz, 1H, HA-3), 3.88-3.79 (m, 2H, HB-2 and HA-5), 3.75-3.62 (m, 3H, HB-5, HA-2 and HA-6'), 3.59 (t, $J_{A4,A3} = J_{A4,A5} = 9.5$ Hz, 1H, HA-4), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.97 (s, 3H, OCOCH₃), 1.51 (s, 3H, NHCOCH₃).

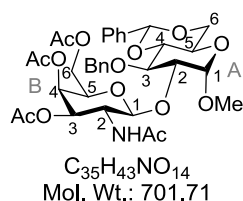
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.0 (C, COCH₃), 171.0 (C, COCH₃), 170.7 (C, COCH₃), 169.8 (C, COCH₃), 139.3 (C, Ph), 137.6 (C, Ph), 129.4 (CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 128.6 (2×CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 127.4 (2×CH, Ph), 126.4 (2×CH, Ph), 102.4 (CH, CB-1), 101.8 (CH, CHPh), 100.4 (CH, CA-1), 82.8 (CH, CA-4), 81.0 (CH, CA-2), 78.0 (CH, CA-3), 75.1 (CH₂, CH₂Ph), 72.8 (CH, CB-3), 72.2 (CH, CB-5), 69.5 (CH₂, CA-6), 69.0 (CH, CB-4), 62.6 (CH₂, CB-6), 62.5 (CH, CA-5), 55.9 (CH₃, OCH₃), 55.3 (CH, CB-2), 23.3 (CH₃, NHCOCH₃), 21.2 (CH₃, OCOCH₃), 21.0 (2×CH₃, OCOCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3280 (N-H), 3092, 3062 and 3030 (=C-H), 2920 and 2871 (C-H), 1744 (C=O), 1666 (NH-C=O).

MS (ESI): $m/z = 702$ ([M+H]⁺, 100 %), 724 ([M+Na]⁺, 55 %), 1404 ([2M+H]⁺, 10 %), 1426 ([2M+Na]⁺, 75 %).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₅H₄₄NO₁₄ [M+H]⁺: 702.2762. Found: 702.2766.

Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-galactopyranosyl)-(1→2)-3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside 106



106 was obtained under microwave conditions using donor **67 β** (46 mg, 0.118 mmol, 2 eq.), TTBP (29 mg, 0.117 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (9 mg, 0.009 mmol, 15 mol-%) and acceptor **96** (22 mg, 0.059 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to general

procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 °C, 60 minutes) (26 mg, 63 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: + 5.4 (*c* 0.7 in CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.47-7.44 (m, 2H, Ph), 7.38-7.29 (m, 8H, Ph), 5.56 (s, 1H, CHPh), 5.36-5.29 (m, 2H, HB-3 and HB-4), 5.06 (d, $J_{NH,B2} = 8.5$ Hz, 1H, NH), 5.00 (d, $J_{B1,B2} = 8.5$ Hz, 1H, HB-1), 4.96 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.87 (d, $J_{A1,A2} = 3.5$ Hz, 1H, HA-1),

4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.30 (dd, $J_{A6,A6'} = 10.0$ Hz and $J_{A6,A5} = 4.5$ Hz, 1H, HA-6), 4.14 (d, $J_{B6,B5} = J_{B6',B5} = 6.5$ Hz, 2H, HB-6 and HB-6'), 4.04 (t, $J_{A3,A2} = J_{A3,A4} = 9.5$ Hz, 1H, HA-3), 3.96-3.83 (m, 3H, HB-2, HB-5, HA-5), 3.78-3.71 (m, 1H, HA-6'), 3.71-3.66 (dd, $J_{A2,A3} = 9.5$ Hz and $J_{A2,A1} = 3.5$ Hz, 1H, HA-2), 3.62 (t, $J_{A4,A3} = J_{A4,A5} = 9.5$ Hz, 1H, HA-4), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.06 (s, 3H, COCH_3), 1.97 (s, 3H, COCH_3), 1.49 (s, 3H, COCH_3).

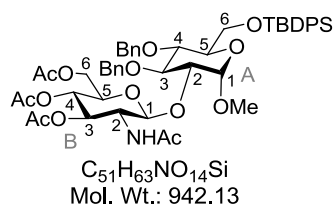
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.9 (C, COCH_3), 170.8 (C, COCH_3), 170.6 (C, COCH_3), 170.5 (C, COCH_3), 138.1 (C, Ph), 137.7 (C, Ph), 129.4 (CH, Ph), 128.9 (2 \times CH, Ph), 128.6 (2 \times CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 127.6 (2 \times CH, Ph), 126.4 (2 \times CH, Ph), 102.5 (CH, CHPh), 101.8 (CH, CB-1), 100.4 (CH, CA-1), 82.9 (CH, CA-4), 81.4 (CH, CA-2), 78.0 (CH, CA-3), 75.2 (CH_2 , CH_2Ph), 71.3 (CH, CB-5), 70.2 (CH, CB-3), 69.5 (CH_2 , CA-6), 67.2 (CH, CB-4), 62.6 (CH, CA-5), 62.2 (CH_2 , CB-6), 55.8 (CH_3 , OCH_3), 52.5 (CH, CB-2), 23.4 (CH_3 , COCH_3), 21.1 (2 \times CH_3 , COCH_3), 21.0 (CH_3 , COCH_3).

IR ν (film, cm^{-1}): 3288 (N-H), 3095, 3071 and 3033 (=C-H), 2921 and 2851 (C-H), 1745 (C=O), 1661 (NH-C=O).

MS (ESI): $m/z = 702$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), 724 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 85 %), 1425 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 90 %).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{NO}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 702.2762. Found: 702.2774.

Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-3,4-di-*O*-benzyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside 107



107 was obtained under microwave conditions using donor **63 β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6.2\text{DMSO}$ (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **100** (42 mg, 0.068 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), according

to general procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 $^\circ\text{C}$, 60 minutes) (34 mg, 53 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 24.2 (c 1.0 in CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.73-7.67 (m, 4H, Ph), 7.43-7.27 (m, 12H, Ph), 7.22-7.20 (m, 2H, Ph), 7.06-7.03 (m, 2H, Ph), 5.35 (dd, $J_{B3,B2} = 10.5$ Hz and $J_{B3,B4} = 9.5$ Hz, 1H, HB-3), 5.20 (d, $J_{\text{NH},B2} = 8.5$ Hz, 1H, NH), 5.03 (t, $J_{B4,B3} = J_{B4,B5} = 9.5$ Hz, 1H, HB-4), 4.99 (d, $J_{B1,B2} = 8.5$ Hz, 1H, HB-1), 4.91 (d, $J_{A1,A2} = 3.5$ Hz, 1H, HA-1), 4.86 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.81 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.76 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.58 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H,

CH_2Ph), 4.23-4.21 (m, 2H, HB-6 and HB-6'), 3.97 (dd, $J = 9.5$ Hz and $J = 8.5$ Hz, 1H, HA-3), 3.88 (d, $J_{A6,A5} = J_{A6',A5'} = 2.5$ Hz, 2H, HA-6 and HA-6'), 3.84-3.61 (m, 5H, HB-2, HB-5, HA-2, HA-5 and HA-4), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 2.09 (s, 3H, OCOCH_3), 2.03 (s, 3H, OCOCH_3), 1.99 (s, 3H, OCOCH_3), 1.45 (s, 3H, NHCOCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

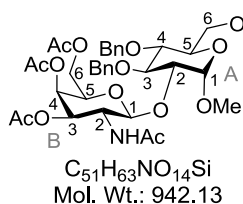
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.0 (C, COCH_3), 171.0 (C, COCH_3), 170.7 (C, COCH_3), 169.9 (C, COCH_3), 139.5 (C, Ph), 138.4 (C, Ph), 136.2 (2 \times CH, Ph), 136.0 (2 \times CH, Ph), 133.9 (C, Ph), 133.6 (C, Ph), 130.0 (CH, Ph), 130.0 (CH, Ph), 128.9 (2 \times CH, Ph), 128.7 (2 \times CH, Ph), 128.2 (2 \times CH, Ph), 128.1 (2 \times CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.0 (2 \times CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.0 (2 \times CH, Ph), 102.2 (CH, CB-1), 99.4 (CH, CA-1), 82.5 (CH, CA-2), 81.4 (CH, CA-3), 78.4 (CH, CA-4), 75.4 (CH_2 , CH_2Ph), 75.4 (CH_2 , CH_2Ph), 72.7 (CH, CB-3), 72.1 (CH, CB-5), 71.5 (CH, CA-5), 69.2 (CH, CB-4), 63.1 (CH_2 , CA-6), 62.8 (CH_2 , CB-6), 55.7 (CH, CB-2), 55.3 (CH_3 , OCH_3), 27.2 (3 \times CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.2 (CH_3 , NHCOCH_3), 21.1 (CH_3 , OCOCH_3), 21.0 (2 \times CH_3 , OCOCH_3), 19.7 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR ν (film, cm^{-1}): 3265 (N-H), 3071 and 3032 (=C-H), 2959, 2931 and 2857 (C-H), 1745 (C=O), 1656 (NH-C=O).

MS (ESI): $m/z = 964$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{63}\text{NNaO}_{14}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 964.3916. Found: 964.3923.

Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-3,4-di-*O*-benzyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside **108**



108 was obtained under microwave conditions using donor **67 β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6.2\text{DMSO}$ (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **100** (40 mg, 0.065 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), according to general procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 $^\circ\text{C}$, 45 minutes) (34 mg, 55 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 18.8 (c 1.0 in CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.73-7.68 (m, 4H, Ph), 7.43-7.27 (m, 11H, Ph), 7.23-7.19 (m, 3H, Ph), 7.07-7.04 (m, 2H, Ph), 5.42 (dd, $J_{B3,B2} = 10.5$ Hz and $J_{B3,B4} = 3.5$ Hz, 1H, HB-3), 5.37 (dd, $J_{B4,B3} = 3.5$ Hz and $J_{B4,B5} = 1.0$ Hz, 1H, HB-4), 5.12 (d, $J_{\text{NH},B2} = 8.0$ Hz, 1H, NH), 5.06 (d, $J_{B1,B2} = 8.5$ Hz, 1H, HB-1), 4.91 (d, $J_{A1,A2} = 3.5$ Hz, 1H, HA-1), 4.86 (m, 2H, CH_2Ph), 4.79 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.59 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.18-4.16 (m, 2H, HB-6

and HB-6'), 4.02-3.97 (m, 2H, HB-5, HA-3), 3.93-3.84 (m, 3H, HB-2, HA-6 and HA-6'), 3.73-3.62 (m, 3H, HA-2, HA-4 and HA-5), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.07 (s, 3H, COCH₃), 1.97 (s, 3H, COCH₃), 1.42 (s, 3H, COCH₃), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃).

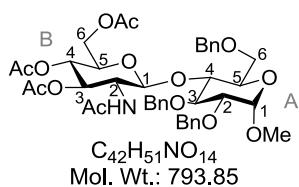
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.9 (C, COCH₃), 170.8 (C, COCH₃), 170.7 (C, COCH₃), 170.5 (C, COCH₃), 139.5 (C, Ph), 138.4 (C, Ph), 136.2 (2×CH, Ph), 136.0 (2×CH, Ph), 133.9 (C, Ph), 133.6 (C, Ph), 130.0 (CH, Ph), 130.0 (CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.3 (2×CH, Ph), 128.1 (3×CH, Ph), 128.0 (2×CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.1 (2×CH, Ph), 102.2 (CH, CB-1), 99.3 (CH, CA-1), 82.9 (CH, CA-2), 81.3 (CH, CA-3), 78.4 (CH, CA-4), 75.5 (CH₂, CH₂Ph), 75.5 (CH₂, CH₂Ph), 71.6 (CH, CA-5), 71.2 (CH, CB-5), 69.9 (CH, CB-3), 67.2 (CH, CB-4), 63.1 (CH₂, CA-6), 62.3 (CH₂, CB-6), 55.2 (CH₃, OCH₃), 52.7 (CH, CB-2), 27.2 (3×CH₃, C(CH₃)₃), 23.3 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.0 (CH₃, COCH₃), 19.7 (C, C(CH₃)₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3280 (N-H), 3068 and 3029 (=C-H), 2931 and 2858 (C-H), 1747 (C=O), 1656 (NH-C=O).

MS (ESI): *m/z* = 964 ([M+Na]⁺, 100 %).

HRMS (ESI): Calcd for C₅₁H₆₃NNaO₁₄Si [M+Na]⁺: 964.3916. Found: 964.3915.

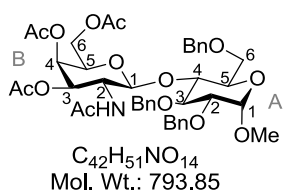
Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranoside **80**



80⁸⁰ was obtained under microwave conditions using donor **63β** (500 mg, 1.284 mmol, 2 eq.), TTBP (320 mg, 1.288 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (96 mg, 0.097 mmol, 15 mol-%) and acceptor **89** (300 mg, 0.646 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to

general procedure A with a higher concentration (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 °C, 3 hours) (191 mg, 37 %, white amorphous solid).

Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranoside **109**



109 was obtained under microwave conditions using donor **67β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.129 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **89**

(29 mg, 0.064 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to general procedure A (Anton Paar Monowave 300 instrument, 110 °C, 3 hours) (13 mg, 26 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: -27.2 (*c* 0.7 in CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.48-7.24 (m, 15H, Ph), 5.21 (dd, *J* = 3.0 Hz, 1H, HB-4), 4.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.81-4.76 (m, 3H, CH₂Ph, HB-3), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J*_{A1,A2} = 4.0 Hz, 1H, HA-1), 4.40 (d, *J*_{B1,B2} = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.38 (d, *J*_{NH,B2} = 10.0 Hz, 1H, NH), 4.36 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.97 (dt, *J*_{B2,NH} = 10.0 Hz and *J*_{B2,B1} = *J*_{B2,B3} = 8.5 Hz, 1H, HB-2), 3.91-3.81 (m, 4H, HA-3, HA-4, HB-6, HB-6'), 3.66-3.58 (m, 3H, HA-6, HA-5, HB-5), 3.50 (dd, *J*_{A6',A6} = 10.5 Hz and *J*_{A6',A5} = 2.0 Hz, 1H, HA-6'), 3.49-3.47 (m, 1H, HA-2), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.96 (s, 3H, OCOCH₃), 1.74 (s, 3H, NHCOCH₃).

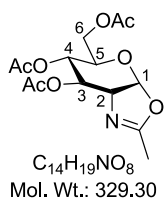
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.8 (C, COCH₃), 170.6 (C, COCH₃), 170.6 (C, COCH₃), 170.1 (C, COCH₃), 139.9 (C, Ph), 138.7 (C, Ph), 138.2 (C, Ph), 129.5 (2×CH, Ph), 129.3 (2×CH, Ph), 129.2 (CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.5 (2×CH, Ph), 128.5 (2×CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 127.7 (2×CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 101.0 (CH, CB-1), 98.9 (CH, CA-1), 80.2 (CH, CA-3), 79.2 (CH, CA-2), 77.1 (CH, CA-4), 75.4 (CH₂, CH₂Ph), 74.2 (CH₂, CH₂Ph), 74.0 (CH₂, CH₂Ph), 70.8 (CH, CB-3), 70.6 (CH, CB-5), 69.8 (CH, CA-5), 67.9 (CH₂, CA-6), 66.5 (CH, CB-4), 61.2 (CH₂, CB-6), 55.7 (CH₃, OCH₃), 51.6 (CH, CB-2), 23.7 (CH₃, NHCOCH₃), 21.1 (CH₃, OCOCH₃), 21.0 (CH₃, OCOCH₃), 21.0 (CH₃, OCOCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3326 (N-H), 3089, 3062 and 3030 (=C-H), 2918 (C-H), 1749 (C=O), 1670 (NH-C=O).

MS (ESI): *m/z* = 794 ([M+H]⁺, 100 %), 816 ([M+Na]⁺, 50 %).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₂H₅₂NO₁₄ [M+H]⁺: 794.3388. Found: 794.3399.

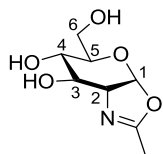
2-Methyl-4,5-dihydro-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-dideoxy- α -D-glucopyranoso)[2,1-*d*]-1,3-oxazole 8



To a solution of **63 β** (1 g, 2.57 mmol, 1 eq.) in dichloroethane (11 mL), was added dropwise triflic acid (250 μ L, 2.83 mmol, 1.1 eq.) and the resulting mixture was stirred at 50 °C for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on

silica gel (toluene/EtOAc/Et₃N 1:1:0.01 to 1:2:0.01) to afford pure product **8**²⁶¹ (693 mg, 82 %).

2-Methyl-4,5-dihydro-(1,2-dideoxy- α -D-glucopyranoso)[2,1-*d*]-1,3-oxazole **117**



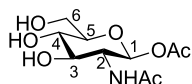
C₈H₁₃NO₅
Mol. Wt.: 203.19

To a solution of **8** (666 mg, 2.02 mmol, 1 eq.) in dry MeOH (35 mL), was added MeONa (0.2 M solution in MeOH, 1 mL, 0.20 mmol, 10 %-mol) under argon. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours.

Dowex 50WX4 H⁺ was added until a pH of around 7 and the resulting mixture was filtered and concentrated under reduced pressure, to afford product **117**.²⁶²

This product was used in the next step after three coevaporations with toluene under reduced pressure, without further purification.

2-Acetamido-1-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose **118**



C₁₀H₁₇NO₇
Mol. Wt.: 263.24

To a solution of oxazoline **117** (380 mg, 1.87 mmol, 1 eq.) in dry CH₃CN/DMF 10:1 (9 mL) in an oven-dried, argon-purged microwave vial, was added acetic acid (116 μ L, 2.02 mmol, 1.1 eq.). After sealing the vial

under argon, the reaction mixture was heated at 90 °C under microwave irradiation for 1 hour (5 minutes ramp time from room temperature to 90 °C and 1 hour hold time at 90 °C, stirring set at 800 rpm).¹²⁷ The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and was directly purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*i*-PrOH/water 7:2:1) to afford pure product **118** (267 mg, 54 %, light yellow amorphous solid).

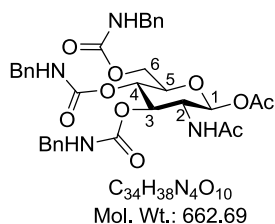
¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ : 5.76 (d, $J_{1,2}$ = 8.5 Hz, 1H, H1), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.24 (s, 3H, COCH₃), 2.13 (s, 3H, COCH₃)

HRMS (ESI): Calcd for C₂₀H₃₄N₂NaO₁₄ [2M+Na]⁺: 549.1908. Found: 549.1906.

²⁶¹ V. K. Srivastava, *Carbohydr. Res.* **1982**, 103, 286-292.

²⁶² S. Kobayashi, T. Kiyosada and S.-i. Shoda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2111-2112.

2-Acetamido-1-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-phenylcarbamoyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose **119**



To a solution of **118** (100 mg, 0.380 mmol, 1 eq.) in dry acetone (3 mL) was added benzylisocyanate (280 μ L, 2.267 mmol, 6 eq.) under argon. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Et₃N (780 μ L, 5.596 mmol, 14.7 eq) was added and the reaction mixture was stirred for additional 7 hours. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) and water (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 7:3 to 0:1) to afford pure product **119** (46 mg, 18 %, white amorphous solid).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.37-7.24 (m, 15H, Ph), 5.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.61 (d, J_1 = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.44-4.17 (m, 9H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 1.84 (s, 3H, COCH₃).

Experimental section: chapter 2

I. General procedure for microwave-assisted glycosylation

The peracetylated *N*-acetyl-D-glucosamine **63β** (2 eq. per position to glycosylate), TTBP (2 eq. per position to glycosylate) and Fe(OTf)₃·6.2DMSO (15 mol-%) were added to acceptor (1 eq.) in an oven-dried, argon-purged, 4 mL (filling volume) microwave vial, equipped with a magnetic stirring bar. Everything was flushed under argon and dry CH₂Cl₂ was added ([acceptor] = 0.052 M to 0.134 M). After sealing the vial, the reaction mixture was heated at 110 °C under microwave irradiation for 45 minutes to 8 hours (1 minute ramp time from room temperature to 110 °C and 3 to 8 hours hold time at 110 °C, stirring set at 800 rpm). The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and poured into saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (× 4) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was prepurified by chromatography on silica gel and purified by silica preparative thin layer chromatography, C18 reversed phase chromatography, or C18 reversed phase preparative HPLC.

The anomeric configuration (α or β) of mannosides was determined using ¹H and ¹³C NMR, according to the chemical shifts described in the literature.^{263,264} The α/β ratio was determined using UPLC-MS-UV or ¹H NMR integration.

II. Products description

Methyl α -D-mannopyranoside **22** and 3-bromo-propan-1-ol **261** are commercially available.

3-azidopropan-1-ol **30** was prepared according to the procedure of Gann *et al.*²⁶⁵

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 1-thio- α -D-mannopyranoside **243** was prepared according to the procedure of Picard *et al.*¹⁷⁵

2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethanol **302** was prepared according to the procedure of Schneekloth *et al.*²⁶⁶

²⁶³ R. Kasai, M. Okihara, J. Asakawa, K. Mizutani and O. Tanaka, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1427-1432.

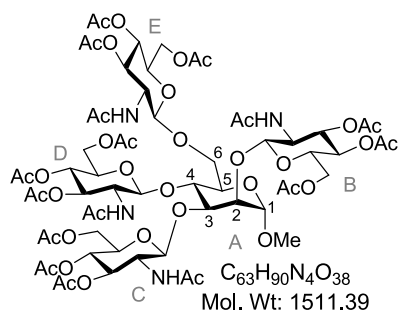
²⁶⁴ W. A. Bubbs, *Concepts in Magnetic Resonance Part A* **2003**, *19A*, 1-19.

²⁶⁵ A. W. Gann, J. W. Amoroso, V. J. Einck, W. P. Rice, J. J. Chambers and N. A. Schnarr, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2003-2005.

²⁶⁶ A. R. Schneekloth, M. Pucheault, H. S. Tae and C. M. Crews, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5904-5908.

Propargyl α -D-mannopyranoside **311** and α -D-mannopyranosyl azide **312** were prepared according to the procedures of Percec *et al.*¹⁹⁸

Methyl 2,3,4,6-tetra-O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -D-mannopyranoside **239**



239 was obtained using donor **63 β** (203 mg, 0.520 mmol, 8 eq.), TTBP (129 mg, 0.520 mmol, 8 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **22** (13 mg, 0.065 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 8 hours). After workup, the crude

product was prepurified by chromatography on silica gel (100 % EtOAc, then CH₂Cl₂/MeOH 9:1) and purified by C18 reversed phase chromatography (water/acetonitrile 9:1 to 6:4) to afford pure pentasaccharide **239** (25 mg, 25 %, light yellow amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: - 32.3 (*c* 0.9, CHCl₃)

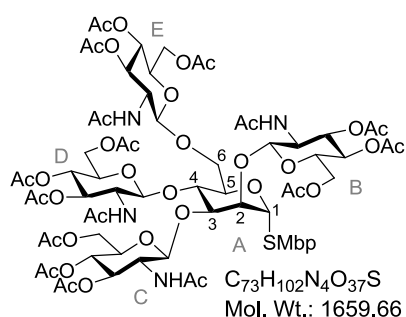
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.68 (d, $J_{NH,B2}$ = 5.5 Hz, 1H, NH-B), 6.86 (d, $J_{NH,E2}$ = 10.0 Hz, 1H, NH-E), 6.24 (d, $J_{NH,C2}$ = 9.5 Hz, 1H, NH-C), 6.22 (d, $J_{NH,D2}$ = 8.0 Hz, 1H, NH-D), 5.98 (t, $J_{B3,B2} = J_{B3,B4}$ = 10.0 Hz, 1H, HB-3), 5.49 (d, $J_{B1,B2}$ = 8.0 Hz, 1H, HB-1), 5.30 (t, $J_{E3,E2} = J_{E3,E4}$ = 10.0 Hz, 1H, HE-3), 5.19 (t, $J_{C4,C3} = J_{C4,C5}$ = 10.0 Hz, 1H, HC-4), 5.12 (t, $J_{C3,C2} = J_{C3,C4}$ = 10.0 Hz, 1H, HC-3), 5.08 (t, $J_{D3,D2} = J_{D3,D4}$ = 9.5 Hz, 1H, HD-3), 5.06 (t, $J_{E4,E3} = J_{E4,E5}$ = 10.0 Hz, 1H, HE-4), 5.04 (t, $J_{D4,D3} = J_{D4,D5}$ = 9.5 Hz, 1H, HD-4), 4.89 (d, $J_{D1,D2}$ = 8.0 Hz, 1H, HD-1), 4.87 (t, $J_{B4,B3} = J_{B4,B5}$ = 10.0 Hz, 1H, HB-4), 4.69 (s, 1H, HA-1), 4.57 (d, $J_{C1,C2}$ = 8.0 Hz, 1H, HC-1), 4.54 (d, $J_{E1,E2}$ = 8.0 Hz, 1H, HE-1), 4.58-4.53 (m, 1H, HB-6), 4.44-4.41 (m, 2H, HA-3 and HC-6), 4.33 (dd, $J_{E6,E6'} = 12.5$ Hz and $J_{E6,E5} = 4.5$ Hz, 1H, HE-6), 4.27 (m, 1H, HC-2), 4.23-4.00 (m, 10H, HA-2, HA-4, HA-6, HB-6', HC-6', HD-2, HD-6, HD-6', HE-2, HE-6'), 3.83 (dd, $J_{B5,B4} = 10.0$ Hz and $J_{B5,B6} = J_{B5,B6'} = 5.0$ Hz, 1H, HB-5), 3.78 (ddd, $J_{E5,E4} = 10.0$ Hz, $J_{E5,E6} = 4.5$ Hz and $J_{E5,E6'} = 2.0$ Hz, 1H, HE-5), 3.77-3.67 (m, 4H, HA-5, HA-6', HC-5, HD-5), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 2.88 (m, 1H, HB-2), 2.13 (s, 6H, 2 \times COCH₃), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.04 (s, 6H, 2 \times COCH₃), 2.03 (s, 3H, COCH₃), 2.03 (s, 6H, 2 \times COCH₃), 2.00 (s, 9H, 3 \times COCH₃), 1.98 (s, 3H, COCH₃), 1.96 (s, 3H, COCH₃), 1.82 (s, 3H, COCH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 174.2 (C, COCH_3), 172.4 (C, COCH_3), 171.8 (C, COCH_3), 171.4 (C, COCH_3), 171.1 ($2\times\text{C}$, COCH_3), 171.0 (C, COCH_3), 170.9 (C, COCH_3), 170.6 (C, COCH_3), 170.6 (C, COCH_3), 170.2 (C, COCH_3), 170.1 (C, COCH_3), 170.0 ($2\times\text{C}$, COCH_3), 169.8 (C, COCH_3), 169.7 (C, COCH_3), 104.8 (CH, CE-1), 97.8 (CH, CA-1), 97.2 (CH, CD-1), 96.7 (CH, CB-1), 96.0 (CH, CC-1), 73.8 (CH, CC-3), 73.7 (CH, CB-5), 73.1 (CH, CE-3), 72.9, 72.5, 71.9, 71.8 and 71.7 ($5\times\text{CH}$, CA-5, CC-5, CD-3, CD-5, CE-5), 71.2 (CH, CA-2), 71.0 (CH_2 , CA-6), 70.7 (CH, CB-3), 69.8 (CH, CB-4), 69.6 (CH, CA-4), 69.1 (CH, CE-4), 69.1 (CH, CD-4), 68.9 (CH, CA-3), 68.6 (CH, CC-4), 62.6 ($3\times\text{CH}_2$, CB-6, CD-6, CE-6), 61.9 (CH_2 , CC-6), 57.6 (CH, CB-2), 55.4 (CH_3 , OCH_3), 54.9 (CH, CD-2), 54.0 (CH, CE-2), 53.6 (CH, CC-2), 24.1 (CH_3 , COCH_3), 24.0 ($2\times\text{CH}_3$, COCH_3), 23.7 (CH_3 , COCH_3), 21.4 (CH_3 , COCH_3), 21.2 ($2\times\text{CH}_3$, COCH_3), 21.1 (CH_3 , COCH_3), 21.0 ($3\times\text{CH}_3$, COCH_3), 21.0 ($4\times\text{CH}_3$, COCH_3), 20.9 (CH_3 , COCH_3).

IR ν (film, cm^{-1}): 3383 (N-H), 2958, 2924 and 2853 (C-H), 1745 (C=O), 1669 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{NaO}_{38}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 1533.5131. Found: 1533.5128.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2,3,4,6-tetra-*O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- α -D-mannopyranoside **244**



244 was obtained using donor **63 β** (203 mg, 0.520 mmol, 8 eq.), TTBP (129 mg, 0.520 mmol, 8 eq.), $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6.2\text{DMSO}$ (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **243** (23 mg, 0.065 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), according to the general procedure (110 $^\circ\text{C}$ under microwave irradiation, 8 hours). After workup, the crude product was prepurified by chromatography on silica gel (100 % EtOAc, then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) and purified by C18 reversed phase preparative HPLC using the Sunfire column (water/acetonitrile 65:35 for 2 minutes, then 65:35 to 5:5 over 8 minutes, then 5:5 for 15 minutes, then 5:5 to 3:7 over 10 minutes) to afford pure pentaaccharide **244** (20 mg, 19 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -10.2 (c 0.6, CHCl_3)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.55 (d, $J_{\text{NH},\text{B}2} = 6.5$ Hz, 1H, NH-B), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.17 (dd, $J = 8.0$ Hz and $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, SMbp), 6.83 (d, $J_{\text{NH},\text{E}2} = 10.0$ Hz, 1H, NH-E), 6.26 (d, $J_{\text{NH},\text{C}2} = 10.0$ Hz, 1H, NH-C), 6.06 (d, $J_{\text{NH},\text{D}2} = 8.5$

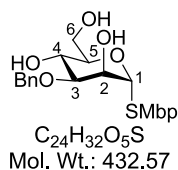
Hz, 1H, NH-D), 5.97 (t, $J_{B3,B2} = J_{B3,B4} = 10.0$ Hz, 1H, HB-3), 5.71 (s, 1H, HA-1), 5.61 (d, $J_{B1,B2} = 8.0$ Hz, 1H, HB-1), 5.30 (t, $J_{E3,E2} = J_{E3,E4} = 10.0$ Hz, 1H, HE-3), 5.22-5.17 (m, 2H, HC-3 and HC-4), 5.09-5.05 (m, 3H, HD-3, HE-4 and HD-4), 4.92 (d, $J_{D1,D2} = 8.0$ Hz, 1H, HD-1), 4.86 (t, $J_{B4,B3} = J_{B4,B5} = 10.0$ Hz, 1H, HB-4), 4.62 (d, $J_{C1,C2} = 8.5$ Hz, 1H, HC-1), 4.58-4.52 (m, 2H, HA-3, GlcNAc-H6), 4.55 (d, $J_{E1,E2} = 8.5$ Hz, 1H, HE-1), 4.44 (dd, $J = 12.5$ Hz and $J = 5.0$ Hz, 1H, GlcNAc-H6), 4.38-4.26 (m, 6H, HA-2, HA-4, HA-5, HC-2, GlcNAc-H6', GlcNAc-H6), 4.21-4.06 (m, 5H, HD-2, HE-2, GlcNAc-H6', GlcNAc-H6', GlcNAc-H6), 4.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, GlcNAc-H6'), 3.95 (m, 1H, HA-6), 3.82-3.77 (m, 5H, HA-6', HB-5, HC-5, HD-5, HE-5), 2.86 (ddd, $J_{B2,B3} = 10.0$ Hz, $J_{B2,B1} = 8.0$ Hz and $J_{B2,NH} = 6.5$ Hz, 1H, HB-2), 2.28 (s, 3H, ArCH₃), 2.17 (s, 6H, 2xCOCH₃), 2.13 (s, 3H, COCH₃), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 2.06-2.05 (m, 9H, 3xCOCH₃), 2.03-2.00 (m, 15H, 5xCOCH₃), 1.98 (s, 3H, COCH₃), 1.94 (s, 3H, COCH₃), 1.92 (s, 3H, COCH₃), 1.83 (s, 3H, COCH₃), 1.32 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 173.9 (C, COCH₃), 172.4 (C, COCH₃), 171.8 (C, COCH₃), 171.5 (C, COCH₃), 171.2 (C, COCH₃), 171.1 (C, COCH₃), 170.9 (C, COCH₃), 170.9 (C, COCH₃), 170.8 (C, COCH₃), 170.6 (C, COCH₃), 170.2 (C, COCH₃), 170.1 (C, COCH₃), 170.0 (C, COCH₃), 169.9 (2xC, COCH₃), 169.8 (C, COCH₃), 150.8 (C, SMbp), 134.6 (C, SMbp), 132.4 (C, SMbp), 130.4 (CH, SMbp), 127.3 (CH, SMbp), 124.8 (CH, SMbp), 104.9 (CH, CE-1), 97.4 (CH, CD-1), 96.2 (CH, CC-1), 96.0 (CH, CB-1), 83.1 (CH, CA-1), 73.8 (CH, CB-5 or CC-3), 73.8 (CH, CB-5 or CC-3), 73.2, 73.2, 72.5, 71.9, 71.9 (7xCH, CA-2, CA-5, CC-5, CE-3, CE-5, CD-3 and CD-5), 71.2 (CH₂, CA-6), 70.7 (CH, CB-3), 69.8 (CH, CA-4 or CB-4), 69.8 (CH, CA-4 or CB-4), 69.4 (CH, CA-3), 69.1 (CH, CD-4 or CE-4), 69.0 (CH, CD-4 or CE-4), 68.7 (CH, CC-4), 63.0 (CH₂, GlcNAc-C6), 62.6 (2xCH₂, 2xGlcNAc-C6), 62.2 (CH₂, GlcNAc-C6), 57.6 (CH, CB-2), 54.9 (CH, CD-2), 53.9 (CH, CE-2), 53.6 (CH, CC-2), 35.0 (C, ArC(CH₃)₃), 31.8 (3xCH₃, ArC(CH₃)₃), 24.2 (CH₃, COCH₃), 24.1 (CH₃, COCH₃), 24.0 (CH₃, COCH₃), 23.6 (CH₃, COCH₃), 21.5 (CH₃, COCH₃), 21.2 (2xCH₃, COCH₃), 21.2 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.0 (3xCH₃, COCH₃), 21.0 (2xCH₃, COCH₃), 21.0 (2xCH₃, COCH₃), 20.3 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3377, 3290 (N-H), 3083 (=C-H), 2960, 2932 and 2855 (C-H), 1747 (C=O), 1671 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₇₃H₁₀₃N₄O₃₇S [M+H]⁺: 1659.6022. Found: 1659.6094.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **245**



To a solution of **243** (1.00 g, 2.92 mmol, 1 eq.) in dry toluene (40 mL), was added dibutyltin oxide (800 mg, 3.21 mmol, 1.1 eq.) under argon. The resulting reaction mixture was stirred under reflux for 6 h with azeotropic removal of water using a Dean-Stark apparatus. The reaction mixture was cooled to 60 °C, tetrabutylammonium bromide (1.03 g, 3.20 mmol, 1.1 eq.) and benzyl bromide (560 μ L, 4.71 mmol, 1.6 eq.) were added and the resulting mixture was stirred overnight at this temperature under argon.¹⁷⁶ The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 5:5 to 0:1), to afford pure product **245** (594 mg, 47 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: + 151.1 (*c* 1.0 in $CHCl_3$).

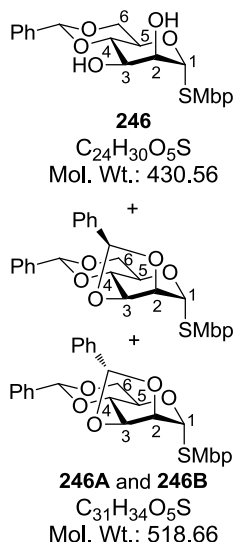
1H NMR (300 MHz, MeOD) δ : 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.49-7.45 (m, 2H, Ph), 7.39-7.27 (m, 3H, Ph), 7.24 (dd, $J = 8.0$ Hz and $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, SMbp), 5.34 (d, $J_{1,2} = 1.5$ Hz, 1H, H1), 4.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.25 (dd, $J_{2,3} = 3.0$ Hz and $J_{2,1} = 1.5$ Hz, 1H, H2), 4.05 (dt, $J_{5,4} = 9.5$ Hz and $J_{5,6} = J_{5,6'} = 3.5$ Hz, 1H, H5), 3.92 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H4), 3.79 (d, $J_{5,6} = J_{5,6'} = 3.5$ Hz, 2H, H6 and H6'), 3.66 (dd, $J_{3,4} = 9.5$ Hz and $J_{3,2} = 3.0$ Hz, 1H, H3), 2.37 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.30 (s, 9H, $ArC(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ : 150.9 (C, SMbp), 139.7 (C, SMbp), 128.0 (C, Ph), 134.1 (C, SMbp), 131.4 (CH, SMbp), 131.0 (CH, SMbp), 129.3 (2 \times CH, Ph), 129.2 (2 \times CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 126.1 (CH, SMbp), 90.3 (CH, C1), 80.6 (CH, C3), 75.8 (CH, C5), 72.7 (CH_2 , CH_2Ph), 71.0 (CH, C2), 67.5 (CH, C4), 62.5 (CH_2 , C6), 35.3 (C, $ArC(CH_3)_3$), 31.7 (3 \times CH_3 , $ArC(CH_3)_3$), 20.5 (CH_3 , $ArCH_3$).

IR ν (film, cm^{-1}): 3391 (O-H), 3065 and 3033 (=C-H), 2961 and 2872 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{48}H_{64}NaO_{10}S_2$ [$2M+Na$] $^+$: 887.3839. Found: 887.3816.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4,6-*O*-benzylidene-1-thio- α -D-mannopyranoside **246 and (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2,3:4,6-di-*O*-benzylidene-1-thio- α -D-mannopyranoside **246A** and **246B****



Compound **243** was coevaporated twice with toluene under reduced pressure. To a solution of **243** (1.00 g, 2.92 mmol, 1 eq.) in dry CH₃CN (12 mL), was added benzaldehyde dimethyl acetal (660 μL, 4.38 mmol, 1.5 eq.) and anhydrous iron(III) chloride (94 mg, 0.58 mmol, 20 mol-%) under argon. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours.¹⁷⁷ Triethylamine (1.5 mL) was added and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to afford pure product **246**¹⁷⁴ (570 mg, 45 %) and a mixture of products **246A** and **246B** (522 mg, 34 %, **246A/246B**: 1/1, white amorphous solid).

Products 246A and 246B

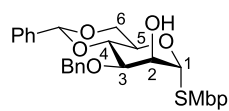
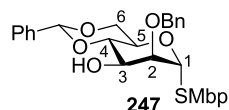
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.57-7.35 (m, 11H, Ph and SMbp), 7.28-7.24 (m, 1H, SMbp), 7.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.5H, SMbp), 7.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.5H, SMbp), 6.31 (s, 0.5H, CHPh-2,3B), 6.00 (s, 0.5H, CHPh-2,3A), 5.88 (s, 0.5H, H1-A), 5.81 (s, 0.5H, H1-B), 5.64 (s, 0.5H, CHPh-4,6B), 5.53 (s, 0.5H, CHPh-4,6A), 4.73 (dd, *J*_{3B,4B} = 8.0 Hz and *J*_{3B,2B} = 5.5 Hz, 0.5H, H3-B), 4.60-4.54 (m, 1H, H2-A and H3-A), 4.44 (d, *J*_{2B,3B} = 5.5 Hz, 0.5H, H2-B), 4.39-4.14 (m, 2H, H5-A, H5-B, H6-B and H6-A), 3.99 (dd, *J*_{4B,5B} = 10.0 Hz and *J*_{4B,3B} = 8.0 Hz, 0.5H, H4-B), 3.86-3.77 (m, 1H, H4-A and H6'-B), 3.70 (m, 0.5H, H6'-A), 2.45 (s, 1.5H, ArCH₃), 2.42 (s, 1.5H, ArCH₃), 1.30 (s, 4.5H, ArC(CH₃)₃), 1.30 (s, 4.5H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.18 (2×C, SMbp), 137.8, 137.7, 137.6, 137.5, 137.4, 137.3, 131.6, 131.6 (8×C, Ph and SMbp), 131.2, 131.0 (2×CH, Ph or SMbp), 130.6 (2×CH, SMbp), 129.9, 129.7, 129.6, 129.5 (4×CH, Ph or SMbp), 128.9 (2×CH, Ph or SMbp), 128.9 (2×CH, Ph or SMbp), 128.7 (2×CH, Ph or SMbp), 128.6 (2×CH, Ph or SMbp), 126.9 (2×CH, Ph or SMbp), 126.7 (2×CH, Ph or SMbp), 126.6 (2×CH, Ph or SMbp), 126.5 (2×CH, Ph or SMbp), 126.0 (CH, SMbp), 125.9 (CH, SMbp), 104.5 (CH, CHPh-2,3-A), 103.5 (CH, CHPh-2,3-B), 102.4 (CH, CHPh-4,6-B), 102.2 (CH, CHPh-4,6-A), 84.6 (CH, CB-1), 84.2 (CH, CA-1), 81.2 (CH, CA-4), 79.4 (CH, CA-2), 78.1 (CH, CB-4), 76.7 (CH, CB-2), 75.8 (CH, CB-3), 74.4 (CH, CA-3-A), 69.0 (CH₂, CA-6 or CB-6), 69.0 (CH₂, CA-6 or CB-6), 62.3 (2×CH, CA-5 and CB-5), 34.8 (2×C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (6×CH₃, ArC(CH₃)₃), 20.6 (2×CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm^{-1}): 3065 and 3036 (=C-H), 2963, 2899 and 2870 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{NaO}_{10}\text{S}_2$ [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 1059.4110. Found: 1059.4152.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- α -D-mannopyranoside **247 and (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- α -D-mannopyranoside **248****



248
 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}$
 Mol. Wt.: 520.68

To a mixture of **246** (1.45 g, 3.38 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (45 mL), was added tetrabutylammonium hydrogensulfate (229 mg, 0.68 mmol, 20 mol-%) and benzyl bromide (0.48 mL, 4.05 mmol, 1.2 eq.). 1 M aq. NaOH (16 mL) was added and the resulting mixture was stirred under reflux for 14 hours.¹⁷⁸ The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and poured into saturated aqueous NaHCO_3 (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 \times 100 mL). The combined organic layers were washed brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product (**247/248**: 7/3) was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 95:05 to 7:3) to afford a mixture of products **247** and **248** (1.47 g, 83 %, white amorphous solid). These products can be separated or used directly in the next step as a mixture.

Product **247**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 104.8 (*c* 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.54-7.50 (m, 3H, Ph and SMbp), 7.40-7.33 (m, 8H, Ph), 7.24 (dd, $J = 8.0$ Hz and $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, SMbp), 5.60 (s, 1H, CHPh), 5.49 (d, $J_{1,2} = 1.0$ Hz, 1H, H1), 4.75 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.36 (dt, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 10.0$ Hz and $J_{5,6} = 5.0$ Hz, 1H, H5), 4.21 (dd, $J_{6,6'} = 10.0$ Hz and $J_{6,5} = 5.0$ Hz, 1H, H6), 4.21-4.14 (m, 1H, H3), 4.12 (dd, $J_{2,3} = 4.0$ Hz and $J_{2,1} = 1.0$ Hz, 1H, H2), 4.01 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H4), 3.85 (t, $J_{6',5} = J_{6',6'} = 10.0$ Hz, 1H, H6'), 2.45 (d, $J_{\text{OH},3} = 7.5$ Hz, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, ArCH_3), 1.30 (s, 9H, $\text{ArC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 150.2 (C, SMbp), 137.6 (2 \times C, Ph), 137.3 (C, SMbp), 132.6 (C, SMbp), 130.6 (CH, SMbp), 130.5 (CH, SMbp), 129.5 (CH, Ph), 129.0 (2 \times CH, Ph), 128.7 (2 \times CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 128.4 (2 \times CH, Ph), 126.7 (2 \times CH, Ph), 125.7 (CH, SMbp), 102.5 (CH, CHPh), 86.4 (CH, C1), 80.6 (CH, C2), 80.1 (CH, C4), 73.6 (CH_2 , CH_2Ph), 69.5 (CH,

C3), 68.9 (CH₂, C6), 65.2 (CH, C5), 34.8 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 20.7 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3488 (O-H), 3068 and 3034 (=C-H), 2963, 2902 and 2868 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for C₆₂H₇₂NaO₁₀S₂ [2M+Na]⁺: 1063.4465. Found: 1063.4468.

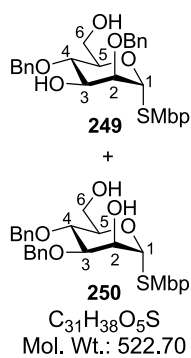
Product **248**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.54-7.51 (m, 3H, Ph and SMbp), 7.40-7.32 (m, 8H, Ph), 7.23 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.64 (s, 1H, CHPh), 5.54 (brs, 1H, H1), 4.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.42-4.34 (m, 2H, H2 and H5), 4.20 (dd, *J*_{6,6'} = 10.0 Hz and *J*_{6,5} = 5.0 Hz, 1H, H6), 4.19 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, H4), 4.03 (dd, *J*_{3,4} = 9.5 Hz and *J*_{3,2} = 3.5 Hz, 1H, H3), 3.87 (t, *J*_{6,5} = *J*_{6,6'} = 10.0 Hz, 1H, H6'), 2.86 (brs, 1H, OH), 2.39 (s, 3H, ArCH₃), 1.29 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.2 (C, SMbp), 138.2 (C, Ph), 137.8 (C, Ph), 137.1 (C, SMbp), 132.4 (C, SMbp), 130.5 (CH, SMbp), 130.2 (CH, SMbp), 129.4 (CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 128.6 (2×CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.3 (2×CH, Ph), 126.5 (2×CH, Ph), 125.5 (CH, SMbp), 102.0 (CH, CHPh), 87.9 (CH, C1), 79.5 (CH, C4), 76.3 (CH, C3), 73.6 (CH₂, CH₂Ph), 72.2 (CH, C2), 69.0 (CH₂, C6), 65.1 (CH, C5), 34.9 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 20.7 (CH₃, ArCH₃).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₁H₃₆NaO₅S [M+Na]⁺: 543.2181. Found: 543.2184.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2,4-di-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **249** and (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,4-di-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **250**



A mixture of **247** and **248** (1.47 g, 2.82 mmol, 1 eq.) was coevaporated twice with toluene under reduced pressure. Under argon and at 0 °C, a borane·THF solution (1 M in THF, 20 mL, 20.00 mmol, 7.1 eq.) was added slowly with a syringe along the sides of the flask. After stirring for 25 minutes, a dibutylboron triflate solution (1 M in CH₂Cl₂, 2.8 mL, 2.80 mmol, 1 eq.) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 2 hours at 0 °C.¹⁶⁵

Triethylamine (1.6 mL) was added, MeOH (80 mL) was added slowly and the mixture was concentrated under reduced pressure. The mixture was coevaporated three more times with methanol (3 × 80 mL) and the crude product was purified by

chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to afford pure product **249** (876 mg, 59 %, white amorphous solid) and pure product **250** (383 mg, 26 %, white amorphous solid).

Product 249

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 71.7 (*c* 0.6, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50-7.49 (m, 1H, SMbp), 7.41-7.31 (m, 10H, Ph), 7.26-7.23 (m, 1H, SMbp), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.51 (s, 1H, H1), 4.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.19-4.14 (m, 1H, H5), 4.11-4.04 (m, 2H, H2 and H3), 3.85-3.82 (m, 2H, H6 and H6'), 3.79 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.0 Hz, 1H, H4), 2.43 (d, *J*_{OH,2} = 9.0 Hz, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, ArCH₃), 1.83 (t, *J*_{OH,6} = *J*_{OH,6'} = 6 Hz, 1H, OH), 1.30 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 150.2 (C, SMbp), 138.6 (C, Ph), 137.7 (C, Ph), 137.2 (C, SMbp), 132.6 (C, SMbp), 130.5 (CH, SMbp), 130.4 (CH, SMbp), 129.0 (2×CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 128.5 (2×CH, Ph), 128.3 (2×CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 125.6 (CH, SMbp), 85.1 (CH, C1), 80.3 (CH, C2), 76.9 (CH, C4), 75.5 (CH₂, CH₂Ph), 73.0 (CH, C5), 72.9 (CH₂, CH₂Ph), 72.6 (CH, C3), 62.5 (CH₂, C6), 34.8 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 20.6 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3451 (O-H), 3062 and 3030 (=C-H), 2961, 2920 and 2872 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₁H₃₈NaO₅S [M+Na]⁺: 545.2338. Found: 545.2332.

Product 250

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 172.9 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.43-7.28 (m, 10H, Ph), 7.22 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.54 (d, *J*_{1,2} = 1.0 Hz, 1H, H1), 4.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.76 (s, 2H, CH₂Ph), 4.68 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.34 -4.31 (m, 1H, H2), 4.23-4.26 (m, 1H, H5), 4.01-3.94 (m, 2H, H4 and H3), 3.87-3.76 (m, 2H, H6 and H6'), 3.09 (brs, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, ArCH₃), 2.15 (brs, 1H, OH), 1.30 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

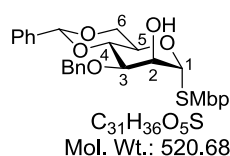
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 150.1 (C, SMbp), 138.5 (C, Ph), 137.9 (C, Ph), 137.2 (C, SMbp), 132.3 (C, SMbp), 130.5 (CH, SMbp), 130.4 (CH, SMbp), 129.0 (2×CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 128.3 (2×CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 125.5 (CH, SMbp), 87.1 (CH, C1), 80.6 (CH, C3), 75.7 (CH₂, CH₂Ph), 74.4 (CH, C4), 73.2 (CH, C5), 72.6 (CH₂, CH₂Ph), 70.5 (CH, C2), 62.2 (CH₂, C6), 34.8 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 20.6 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm^{-1}): 3409 (O-H), 3064 and 3031 (=C-H), 2961 and 2871 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 545.2338. Found: 545.2352.

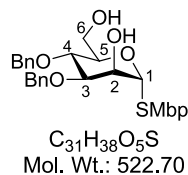
(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl)
mannopyranoside 248

3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- α -D-

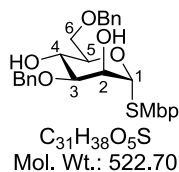


A suspension of **246** (944 mg, 2.19 mmol, 1 eq.) and dibutyltin oxide (594 mg, 2.35 mmol, 1.1 eq.) in toluene (30 mL) was refluxed for 3 hours with azeotropic removal of water using a Dean-Stark apparatus. The resulting solution was treated with benzyl bromide (390 μL , 3.29 mmol, 1.5 eq.) and tetrabutylammonium iodide (170 mg, 0.46 mmol, 20 mol-%) and the reaction mixture was refluxed overnight under argon.¹⁶⁵ The resulting mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with EtOAc (90 mL) and poured into saturated aqueous NaHCO_3 (90 mL). After separation, the organic layer was treated with Celite[®] and Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford product **248**, directly used in the next step without further purification.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,4-di-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside 250



Compound **248** (1.14 g, 2.19 mmol, 1 eq.) was coevaporated twice with toluene under reduced pressure. Under argon and at 0 °C, a borane-THF solution (1 M in THF, 15.6 mL, 15.60 mmol, 7.1 eq.) was added slowly with a syringe along the sides of the flask. After stirring for 25 minutes, a dibutylboron triflate solution (1 M in CH_2Cl_2 , 2.2 mL, 2.20 mmol, 1 eq.) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 3 hours at 0 °C.¹⁶⁵ Triethylamine (1.2 mL) was added, methanol (60 mL) was added slowly and the mixture was concentrated under reduced pressure. The mixture was coevaporated three more times with methanol (3×60 mL) and the crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to afford pure product **250** (917 mg, 80 % over two steps, white amorphous solid).

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,6-di-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside 251

To a solution of **248** (225 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in dry THF (5 mL) was added activated molecular sieves powder (4 Å, 230 mg), methyl orange (~3 mg) and $NaBH_3CN$ (230 mg, 3.66 mmol, 8.5 eq.) under argon. After 15 minutes at room temperature, the yellow solution was cooled to 0 °C and an HCl solution (1 M in Et_2O) was added slowly until the solution turns pink and gas evolution ceased completely (danger, release of HCN!). The solution was warmed to room temperature and stirred for 3 hours under argon.⁹⁷ The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) poured into a cold saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (20 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were successively washed with water (3 × 60 mL), brine (60 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to afford pure product **251** (120 mg, 53 % over two steps, colorless oil).

$[\alpha]_D^{20}$: + 136.4 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

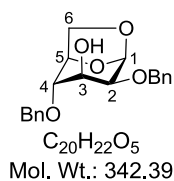
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.43-7.28 (m, 10H, Ph), 7.20 (dd, $J = 8.0$ Hz and $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, SMbp), 5.56 (d, $J_{1,2} = 1.5$ Hz, 1H, H1), 4.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.73 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.31-4.27 (m, 2H, H2 and H5), 4.06 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H4), 3.80-3.76 (m, 2H, H3 and H6), 3.70 (dd, $J_{6,6} = 10.0$ Hz and $J_{6,5} = 4.5$ Hz, 1H, H6'), 2.71 (brs, 1H, OH), 2.66 (brs, 1H, OH), 2.37 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.28 (s, 9H, $ArC(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 150.2 (C, SMbp), 138.2 (C, Ph), 138.0 (C, Ph), 136.6 (C, SMbp), 133.0 (C, SMbp), 130.3 (CH, SMbp), 129.5 (CH, SMbp), 129.1 (2×CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 128.1 (2×CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 125.1 (CH, SMbp), 87.5 (CH, C1), 80.1 (CH, C3), 74.1 (CH_2 , CH_2Ph), 72.7 (CH_2 , CH_2Ph), 71.9 (CH, C5), 70.7 (CH_2 , C6), 70.2 (CH, C2), 69.0 (CH, C4), 34.9 (C, $ArC(CH_3)_3$), 31.7 (3× CH_3 , $ArC(CH_3)_3$), 20.6 (CH_3 , $ArCH_3$).

IR ν (film, cm^{-1}): 3433 (O-H), 3063 and 3031 (=C-H), 2961, 2910 and 2868 (C-H).

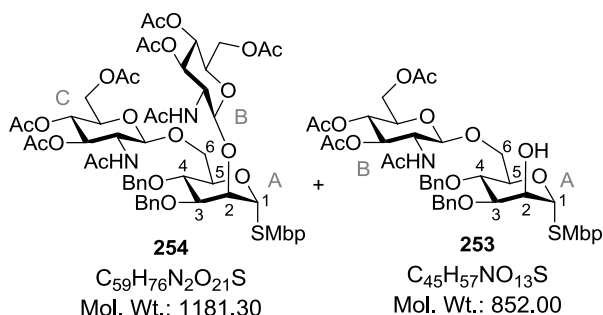
HRMS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{38}NaO_5S$ $[M+Na]^+$: 545.2338. Found: 545.2335.

1,6-Anhydro-2,4-di-*O*-benzyl- β -D-mannopyranose **252**



252 was obtained using acceptor **249** (35 mg, 0.066 mmol, 1 eq.) and $Fe(OTf)_3 \cdot 6.2DMSO$ (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%), without donor and without TTBP, in dry CH_2Cl_2 (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 2 hours). The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to afford pure 1,6-anhydro derivative **252**¹⁷⁹ (8.5 mg, 38 %, white amorphous solid).

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2,6-di-*O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-3,4-di-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **254** and (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-3,4-di-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **253**



Procedure to get trisaccharide **254** from monosaccharide **250**: **254** and **253** were obtained using donor **63 β** (200 mg, 0.514 mmol, 4 eq.), TTBP (130 mg, 0.523 mmol, 4 eq.), $Fe(OTf)_3 \cdot 6.2DMSO$ (19 mg, 0.019 mmol, 15 mol-%) and acceptor **250** (70 mg, 0.134 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 6 hours). After workup, the crude product was prepurified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 5:5 to 0:1) to afford pure monosaccharide **250** (5 mg, 7 %) and a mixture of disaccharide **253** and trisaccharide **254**. This mixture was purified by silica preparative thin layer chromatography (heptane/EtOAc 2:8) to afford pure trisaccharide **254** (32 mg, 20 %, white amorphous solid) and pure disaccharide **253** (34 mg, 30 %, white amorphous solid).

Procedure to get trisaccharide 254 from disaccharide 253: **254** was obtained using donor **63β** (40 mg, 0.104 mmol, 2 eq.), TTBP (26 mg, 0.104 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (8 mg, 0.008 mmol, 15 mol-%) and disaccharide **253** (44 mg, 0.052 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 6 hours). After workup, the crude product was prepurified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 5:5 to 0:1) to afford pure monosaccharide **250** (2 mg, 6 %) and a mixture of disaccharide **253** and trisaccharide **254**. This mixture was purified by silica preparative thin layer chromatography (heptane/EtOAc 2:8) to afford pure trisaccharide **254** (10 mg, 17 %, white amorphous solid) and pure disaccharide **253** (16 mg, 37 %, white amorphous solid).

Procedure to get selectively the disaccharide 253: **253** was obtained using donor **63β** (50 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), TTBP (32 mg, 0.128 mmol, 2 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **250** (35 mg, 0.067 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 45 minutes). After workup, the crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 6:4 to 0:1) to afford pure monosaccharide **250** (9.5 mg, 27 %), pure trisaccharide **254** (4 mg, 5 %) and pure disaccharide **253** (37 mg, 65 %, white amorphous solid).

Trisaccharide 254

$[\alpha]_D^{20}$: + 28.8 (*c* 0.5, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, SMbp), 7.44-7.31 (m, 10H, Ph), 7.16 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 1.5 Hz, 1H, SMbp), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.88 (t, *J*_{B3,B2} = *J*_{B3,B4} = 10.0 Hz, 1H, HB-3), 5.70 (s, 1H, HA-1), 5.46 (d, *J*_{B1,B2} = 8.0 Hz, 1H, HB-1), 5.17-5.11 (m, 1H, NH-C), 5.01 (t, *J*_{B4,B3} = *J*_{B4,B5} = 10.0 Hz, 1H, HB-4), 4.97 (t, *J*_{C4,C3} = *J*_{C4,C5} = 10.0 Hz, 1H, HC-4), 4.93 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.88 (dd, *J*_{C3,C5} = 10.5 Hz and *J*_{C3,C4} = 10.0 Hz, 1H, HC-3), 4.84 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.51 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.40-4.39 (m, 1H, HA-2), 4.23 (dd, *J*_{B6,B6'} = 12.0 Hz and *J*_{B6,B5} = 5.0 Hz, 1H, HB-6), 4.18 (dd, *J*_{C6,C6'} = 12.5 Hz and *J*_{C6,C5} = 4.5 Hz, 1H, HC-6), 4.13 (dd, *J*_{B6',B6} = 12.0 Hz and *J*_{B6',B5} = 2.0 Hz, 1H, HB-6'), 4.06 (dd, *J*_{C6',C6} = 12.5 Hz and *J*_{C6',C5} = 2.5 Hz, 1H, HC-6'), 4.05-4.02 (m, 1H, HA-5), 3.99 (dd, *J*_{A3,A4} = 9.0 Hz and *J*_{A3,A2} = 3.0 Hz, 1H, HA-3), 3.98-3.92 (m, 1H, HC-2), 3.92 (dd, *J*_{A6,A6'} = 10.5 Hz and *J*_{A6,A5} = 1.5 Hz, 1H, HA-6), 3.86 (t, *J*_{A4,A3} = *J*_{A4,A5} = 9.5 Hz, 1H, HA-4), 3.83 (d, *J*_{C1,C2} = 8.5 Hz, 1H, HC-1), 3.81 (ddd, *J*_{B5,B4} = 10.0 Hz, *J*_{B5,B6} = 5.0 Hz and *J*_{B5,B6'} = 2.0 Hz, 1H, HB-5), 3.62 (dd, *J*_{A6',A6} = 10.5 Hz and *J*_{A6',A5} = 1.5 Hz, 1H, HA-6'), 3.49 (ddd, *J*_{C5,C4} = 10.0 Hz, *J*_{C5,C6} = 4.5 Hz and *J*_{C5,C6'} = 2.5 Hz, 1H,

HC-5), 3.19-3.14 (m, 1H, HB-2), 2.32 (s, 3H, ArCH₃), 2.04 (s, 6H, 2×COCH₃), 2.03 (s, 3H, COCH₃), 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.01 (s, 3H, COCH₃), 1.98 (s, 3H, COCH₃), 1.95 (s, 3H, COCH₃), 1.90 (s, 3H, COCH₃), 1.31 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 172.9 (C, COCH₃), 171.3 (C, COCH₃), 171.2 (C, COCH₃), 171.0 (C, COCH₃), 171.0 (C, COCH₃), 170.4 (C, OCOCH₃), 170.3 (C, OCOCH₃), 169.7 (C, OCOCH₃), 150.3 (C, SMbp), 139.8 (C, Ph), 138.5 (C, Ph), 135.1 (C, SMbp), 133.1 (C, SMbp), 130.3 (CH, SMbp), 129.1 (2×CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 127.4 (CH, SMbp), 124.4 (CH, SMbp), 102.3 (CH, CC-1), 97.1 (CH, CB-1), 83.5 (CH, CA-1), 79.2 (CH, CA-3), 74.8 (CH, CA-2), 73.8 (CH₂, CH₂Ph), 72.3 (2×CH, CA-4 or CC-3 or CC-5 or CB-5), 72.2 (CH, CA-4 or CC-3 or CC-5 or CB-5), 72.1 (CH, CA-4 or CC-3 or CC-5 or CB-5), 71.6 (CH, CA-5), 71.4 (CH, CB-3), 70.5 (CH₂, CH₂Ph), 70.2 (CH, CB-4), 69.0 (CH, CC-4), 68.4 (CH₂, CA-6), 63.0 (CH₂, CB-6), 62.5 (CH₂, CC-6), 57.0 (CH, CB-2), 54.1 (CH, CC-2), 35.0 (C, ArC(CH₃)₃), 31.8 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 24.0 (CH₃, COCH₃), 23.7 (CH₃, COCH₃), 21.2 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.0 (2×CH₃, COCH₃), 21.0 (CH₃, COCH₃), 20.4 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3275 (N-H), 3083 (=C-H), 2962 and 2872 (C-H), 1745 (C=O), 1675 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₅₉H₇₆N₂NaO₂₁S [M+Na]⁺: 1203.4559. Found: 1203.4552.

Disaccharide 253

[α]_D²⁰: + 103.4 (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.41-7.31 (m, 10H, Ph), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.53 (d, *J*_{A1,A2} = 1.5 Hz, 1H, HA-1), 5.35 (d, *J*_{NH,B2} = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.22 (t, *J*_{B3,B2} = *J*_{B3,B4} = 10.0 Hz, 1H, HB-3), 5.00 (t, *J*_{B4,B3} = *J*_{B4,B5} = 10.0 Hz, 1H, HB-4), 4.87 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.55 (d, *J*_{B1,B2} = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.29 (dd, *J*_{A2,A3} = 3.0 Hz and *J*_{A2,A1} = 1.5 Hz, 1H, HA-2), 4.23 (ddd, *J*_{A5,A4} = 10.0 Hz, *J*_{A5,A6'} = 3.5 Hz and *J*_{A5,A6} = 2.0 Hz, 1H, HA-5), 4.18 (dd, *J*_{B6,B6'} = 12.5 Hz and *J*_{B6,B5} = 4.5 Hz, 1H, HB-6), 4.09 (dd, *J*_{B6',B6} = 12.5 Hz and *J*_{B6',B5} = 2.5 Hz, 1H, HB-6'), 4.02 (dd, *J*_{A6,A6'} = 11.0 Hz and *J*_{A6,A5} = 2.0 Hz, 1H, HA-6), 3.96 (dd, *J*_{A3,A4} = 9.0 Hz and *J*_{A3,A2} = 3.0 Hz, 1H, HA-3), 3.82 (dd, *J*_{A6',A6} = 11.0 Hz and *J*_{A6',A5} = 3.5 Hz, 1H, HA-6'), 3.82-3.74 (m, 2H, HA-4 and HB-2), 3.58 (ddd, *J*_{B5,B4} = 10.0 Hz, *J*_{B5,B6} = 4.5 Hz and *J*_{B5,B6'} = 2.5 Hz, 1H, HB-5), 2.86 (brs, 1H, OH), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃),

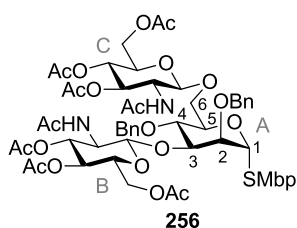
2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.81 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.30 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 171.2 (C, OCOCH₃), 171.1 (C, OCOCH₃), 170.9 (C, NHCOCH₃), 169.7 (C, OCOCH₃), 150.3 (C, SMbp), 138.7 (C, Ph), 138.1 (C, Ph), 137.2 (C, SMbp), 132.7 (C, SMbp), 130.5 (CH, SMbp), 130.0 (CH, SMbp), 129.0 (2×CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 128.5 (2×CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.4 (3×CH, Ph), 125.6 (CH, SMbp), 100.9 (CH, CB-1), 87.9 (CH, CA-1), 80.6 (CH, CA-3), 75.1 (CH₂, CH₂Ph), 73.9 (CH, CA-4), 72.8 (CH, CA-5), 72.5 (CH, CB-3), 72.2 (CH₂, CH₂Ph), 72.2 (CH, CB-5), 70.3 (CH, CA-2), 69.0 (CH, CB-4), 67.5 (CH₂, CA-6), 62.5 (CH₂, CB-6), 55.2 (CH, CB-2), 34.9 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 23.7 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.0 (CH₃, COCH₃), 20.7 (CH₃, ArCH₃).

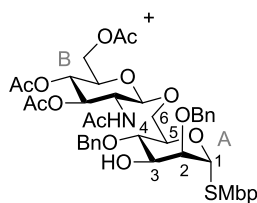
IR ν (film, cm⁻¹): 3496 (O-H), 3282 (N-H), 3071 and 3024 (=C-H), 2959 and 2869 (C-H), 1747 (C=O), 1661 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₅H₅₇NNaO₁₃S [M+Na]⁺: 874.3448. Found: 874.3475.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,6-di-*O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-2,4-di-*O*-benzyl-1-thio-α-D-mannopyranoside **256** and (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→6)-2,4-di-*O*-benzyl-1-thio-α-D-mannopyranoside **255**



256
C₅₉H₇₆N₂O₂₁S
Mol. Wt.: 1181.30



255
C₄₅H₅₇NO₁₃S
Mol. Wt.: 852.00

256 and **255** were obtained using donor **63β** (100 mg, 0.258 mmol, 4 eq.), TTBP (65 mg, 0.258 mmol, 4 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **249** (35 mg, 0.067 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 6 hours). After workup, the crude product was prepurified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 6:4 to 0:1) to afford pure monosaccharide **249** (2 mg, 6 %) and a mixture of disaccharide **255** and trisaccharide **256**. This mixture was purified by C18 reversed phase chromatography (water/CH₃CN 6:4 to 3:7) to afford pure trisaccharide **256** (22 mg, 28 %, white amorphous solid) and pure disaccharide **255** (17 mg,

29 %, light yellow amorphous solid).

Trisaccharide 256

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 25.8 (*c* 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, SMbp), 7.42-7.32 (m, 10H, Ph), 7.23 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 1.5 Hz, 1H, SMbp), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.39 (d, *J*_{A1,A2} = 3.5 Hz, 1H, HA-1), 5.37-5.34 (m, 1H, NH-C), 5.27-5.22 (m, 1H, NH-B), 5.14 (t, *J*_{C3,C2} = *J*_{C3,C4} = 9.5 Hz, 1H, HC-3), 5.09 (t, *J*_{B3,B2} = *J*_{B3,B4} = 9.5 Hz, 1H, HB-3), 5.02 (t, *J*_{B4,B3} = *J*_{B4,B5} = 9.5 Hz, 1H, HB-4), 4.99 (t, *J*_{C4,C3} = *J*_{C4,5} = 9.5 Hz, 1H, HC-4), 4.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.59 (d, *J*_{B1,B2} = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.53 (d, *J*_{C1,C2} = 8.5 Hz, 1H, HC-1), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.21-4.16 (m, 3H, HA-3, HB-6, HC-6), 4.14-4.11 (m, 1H, HA-5), 4.07 (dd, *J*_{6',6} = 12.0 Hz and *J*_{6',5} = 2.0 Hz, 1H, HB-6' or HC-6'), 4.04 (dd, *J*_{6',6} = 12.0 Hz and *J*_{6',5} = 2.5 Hz, 1H, HC-6' or HB-6'), 3.99 (t, *J*_{A2,A1} = *J*_{A2,A3} = 3.5 Hz, 1H, HA-2), 3.93 (dd, *J*_{A6,A6'} = 11.5 Hz and *J*_{A6,A5} = 1.5 Hz, 1H, HA-6), 3.89-3.69 (m, 4H, HA-4, HA-6', HB-2, HC-2), 3.59-3.54 (m, 2H, HB-5 and HC-5), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.03 (s, 9H, 3×OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.99 (s, 3H, OCOCH₃), 1.78 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.71 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.29 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.2 (C, OCOCH₃), 171.1 (C, OCOCH₃), 171.0 (C, OCOCH₃), 170.9 (C, OCOCH₃), 170.6 (C, NHCOCH₃), 170.5 (C, NHCOCH₃), 169.8 (C, OCOCH₃), 169.8 (C, OCOCH₃), 150.3 (C, SMbp), 138.8 (C, Ph), 138.1 (C, Ph), 137.0 (C, SMbp), 132.7 (C, SMbp), 130.6 (CH, SMbp), 129.9 (CH, SMbp), 129.1 (2×CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 128.9 (3×CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 125.6 (CH, SMbp), 101.0 (CH, CC-1), 99.3 (CH, CB-1), 84.9 (CH, CA-1), 77.0 (CH, CA-3), 76.2 (CH, CA-2), 74.3 (CH, CA-4), 73.6 (CH₂, CH₂Ph), 73.4 (CH, CA-5), 72.7 (CH, CB-3 or CC-3), 72.6 (CH₂, CH₂Ph), 72.6 (CH, CB-3 or CC-3), 72.4 (CH, CB-5 or CC-5), 72.0 (CH, CB-5 or CC-5), 69.0 (CH, CC-4), 68.8 (CH, CB-4), 68.1 (CH₂, CA-6), 62.5 (CH₂, CB-6 or CC-6), 62.4 (CH₂, CB-6 or CC-6), 55.2 (CH, CB-2), 55.0 (CH, CC-2), 34.9 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 23.6 (2×CH₃, NHCOCH₃), 21.1 (CH₃, OCOCH₃), 21.1 (CH₃, OCOCH₃), 21.1 (CH₃, OCOCH₃), 21.0 (CH₃, OCOCH₃), 21.0 (CH₃, OCOCH₃), 21.0 (CH₃, OCOCH₃), 20.8 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3289 (N-H), 3089 (=C-H), 2960, 2929 and 2881 (C-H), 1749 (C=O), 1663 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₅₉H₇₆N₂NaO₂₁S [M+Na]⁺: 1203.4559. Found: 1203.4596.

Disaccharide 255

$[\alpha]_D^{20}$: + 59.7 (*c* 0.8, CHCl₃).

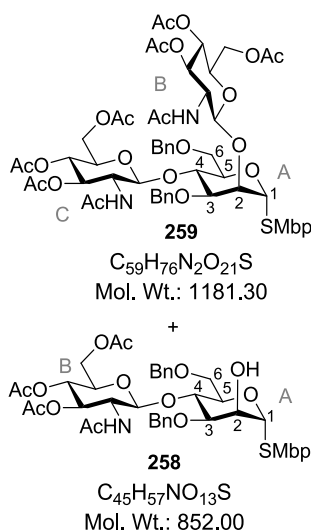
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.41-7.31 (m, 10H, Ph), 7.24 (dd, *J* = 8.0 Hz and 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.53 (d, *J*_{A1,A2} = 1.5 Hz, 1H, HA-1), 5.30 (dd, *J*_{B3,B2} = 10.5 Hz and *J*_{B3,B4} = 9.5 Hz, 1H, HB-3), 5.20 (d, *J*_{NH,B2} = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.01 (t, *J*_{B4,B3} = *J*_{B4,B5} = 9.5 Hz, 1H, HB-4), 4.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.73 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.72 (d, *J*_{B1,B2} = 8.0 Hz, 1H, HB-1), 4.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.21-4.18 (m, 2H, HB-6 and HA-5), 4.09-4.04 (m, 3H, HB-6', HA-3 and HA-6), 3.98 (dd, *J*_{A2,A3} = 5.0 Hz and *J*_{A2,A1} = 1.5 Hz, 1H, HA-2), 3.85 (dd, *J*_{A6',A6} = 11.5 Hz and *J*_{A6',A5} = 4.5 Hz, 1H, HA-6'), 3.71-3.67 (m, 1H, HB-2), 3.64 (t, *J*_{A4,A3} = *J*_{A4,A5} = 9.0 Hz, 1H, HA-4), 3.59 (ddd, *J*_{B5,B4} = 9.5 Hz, *J*_{B5,B6'} = 4.5 Hz and *J*_{B5,B6} = 2.0 Hz, 1H, HB-5), 2.39 (d, *J*_{OH,B3} = 9.0 Hz, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.01 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.70 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.30 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 171.1 (C, OCOCH₃), 170.9 (C, OCOCH₃), 170.5 (C, NHCOCH₃), 169.8 (C, OCOCH₃), 150.3 (C, SMbp), 138.8 (C, Ph), 137.6 (C, Ph), 137.5 (C, SMbp), 132.8 (C, SMbp), 130.6 (CH, SMbp), 130.4 (CH, SMbp), 129.1 (2×CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 128.6 (2×CH, Ph), 128.3 (3×CH, Ph), 125.7 (CH, SMbp), 100.6 (CH, CB-1), 85.5 (CH, CA-1), 80.1 (CH, CA-2), 76.7 (CH, CA-4), 74.9 (CH₂, CH₂Ph), 72.9 (CH₂, CH₂Ph), 72.8 (CH, CA-5), 72.6 (CH, CB-3 or CA-3), 72.6 (CH, CB-3 or CA-3), 72.1 (CH, CB-5), 69.1 (CH, CB-4), 68.1 (CH₂, CA-6), 62.6 (CH₂, CB-6), 55.5 (CH, CB-2), 34.9 (C, ArC(CH₃)₃), 31.8 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 23.6 (CH₃, NHCOCH₃), 21.1 (CH₃, OCOCH₃), 21.1 (CH₃, OCOCH₃), 21.0 (CH₃, OCOCH₃), 20.8 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3466 and 3288 (O-H and N-H), 3065 and 3030 (=C-H), 2958, 2926 and 2855 (C-H), 1749 (C=O), 1663 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₅H₅₈NO₁₃S [M+H]⁺: 852.3629. Found: 852.3638.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2,4-di-*O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-3,6-di-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **259** and (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3,6-di-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **258**



259 and **258** were obtained using donor **63 β** (100 mg, 0.258 mmol, 4 eq.), TTBP (65 mg, 0.258 mmol, 4 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **251** (35 mg, 0.067 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 6 hours). After workup, the crude product was prepurified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 6:4 to 0:1) to afford pure monosaccharide **251** (12 mg, 34 %), the crude trisaccharide **259** and a mixture of disaccharides. The crude trisaccharide **259** was purified by C18 reversed phase preparative HPLC using the Luna column

(water/acetonitrile 35:65 over 30 minutes) to afford pure trisaccharide **259** (14 mg, 18 %) and the mixture of disaccharides was purified by silica preparative thin layer chromatography (toluene/acetone 2 \times 7:3) to afford pure disaccharide **258** (14 mg, 24 %) and traces of the other disaccharide.

Trisaccharide **259**

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.44-7.31 (m, 10H, Ph), 7.20 (dd, $J = 8.0$ Hz and $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, SMbp), 5.54 (t, $J_{B3,B2} = J_{B3,B4} = 10.0$ Hz, 1H, HB-3), 5.41 (d, $J_{A1,A2} = 2.0$ Hz, 1H, HA-1), 5.36 (d, $J_{NH,B2} = 7.5$ Hz, 1H, NH-B), 5.25 (d, $J_{NH,C2} = 9.0$ Hz, 1H, NH-C), 5.07 (d, $J_{B1,B2} = 7.5$ Hz, 1H, HB-1), 5.05 (dd, $J_{C4,C3} = J_{C4,C5} = 10.0$ Hz, 1H, HC-4), 5.01 (dd, $J_{B4,B3} = J_{B4,B5} = 10.0$ Hz, 1H, HB-4), 4.93 (t, $J_{C3,C2} = J_{C3,C4} = 10.0$ Hz, 1H, HC-3), 4.78 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.72-4.66 (m, 2H, CH₂Ph), 4.70 (d, $J_{C1,C2} = 8.0$ Hz, 1H, HC-1), 4.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.32 (m, 1H, HA-2), 4.19-4.12 (m, 4H, HA-4, HA-5, HC-6 and HB-6), 4.09 (dd, $J_{B6,B6'} = 12.0$ Hz and $J_{B6,B5} = 2.0$ Hz, 1H, HB-6'), 4.01-3.96 (m, 2H, HA-3 and HC-2), 3.90 (dd, $J_{C6,C6'} = 12.0$ Hz and $J_{C6,C5} = 2.0$ Hz, 1H, HC-6'), 3.73 (dd, $J_{A6,A6'} = 10.5$ Hz and $J_{A6,A5} = 2.5$ Hz, 1H, HA-6), 3.68 (ddd, $J_{B5,B4} = 10.0$ Hz, $J_{B5,B6'} = 4.5$ Hz and $J_{B5,B6} = 2.0$ Hz, 1H, HB-5), 3.57-3.55 (dd, $J_{A6',A6} = 10.5$ Hz and $J_{A6',A5} = 1.5$ Hz, 1H, HA-6'), 3.47-3.43 (m, 1H, HB-2), 3.38-3.36 (m, 1H, HC-5), 2.35 (s, 3H, ArCH₃), 2.01 (s, 3H, COCH₃), 2.00 (s, 3H, COCH₃), 2.00 (s, 3H, COCH₃), 1.99

(s, 6H, 2×COCH₃), 1.93 (s, 3H, COCH₃), 1.74 (s, 3H, COCH₃), 1.64 (s, 3H, COCH₃), 1.29 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 171.2 (C, COCH₃), 171.2 (C, COCH₃), 171.1 (C, COCH₃), 171.0 (C, COCH₃), 170.7 (C, COCH₃), 170.5 (C, COCH₃), 170.0 (C, COCH₃), 169.7 (C, COCH₃), 150.2 (C, SMbp), 138.7 (C, Ph), 138.5 (C, Ph), 136.3 (C, SMbp), 133.1 (C, SMbp), 130.4 (CH, SMbp), 129.1, 129.0, 128.9 (7×CH, Ph and SMbp), 128.5 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 125.1 (CH, SMbp), 101.1 (CH, CC-1), 98.5 (CH, CB-1), 85.4 (CH, CA-1), 77.7 (CH, CA-3), 75.6 (2×CH, CA-2 and CA-4), 73.9 (CH₂, CH₂Ph), 73.5 (CH, CC-3), 72.4 (CH, CA-5), 72.3 (CH₂, CH₂Ph), 72.2 (CH, CB-5), 72.1 (CH, CC-5), 71.7 (CH, CB-3), 69.2 (CH₂, CA-6), 69.2 (CH, CB-4), 68.5 (CH, CC-4), 62.5 (CH₂, CB-6), 62.2 (CH₂, CC-6), 56.1 (CH, CB-2), 54.9 (CH, CC-2), 34.9 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 23.6 (CH₃, COCH₃), 23.6 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.0 (2×CH₃, COCH₃), 21.0 (CH₃, COCH₃), 21.0 (CH₃, COCH₃), 20.6 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3297 (N-H), 3072 (=C-H), 2964, 2922 and 2867 (C-H), 1749 (C=O), 1666 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₅₉H₇₇N₂O₂₁S [M+H]⁺: 1181.4740. Found: 1181.4745.

Disaccharide 258

[α]_D²⁰: +86.3 (c 0.1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.47-7.28 (m, 10H, Ph), 7.19 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.55 (d, *J*_{A1,A2} = 1.0 Hz, 1H, HA-1), 5.02 (t, *J*_{B4,B3} = *J*_{B4,B5} = 9.5 Hz, 1H, HB-4), 4.92 (m, 1H, HB-3), 4.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.75 (d, *J*_{NH,B2} = 9.0 Hz, 1H, NH), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (d, *J*_{B1,B2} = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.24-4.13 (m, 4H, HA-2, HA-4, HA-5, HB-6), 3.99-3.90 (m, 2H, HB-2, HB-6'), 3.82 (dd, *J*_{A3,A4} = 8.0 Hz and *J*_{A3,A2} = 3.0 Hz, 1H, HA-3), 3.70 (dd, *J*_{A6,A6'} = 10.5 Hz and *J*_{A6,A5} = 2.5 Hz, 1H, HA-6), 3.52-3.45 (m, 2H, HB-5 and HA-6'), 2.75 (brs, 1H, OH), 2.34 (s, 3H, ArCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.95 (s, 3H, OCOCH₃), 1.71 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.29 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

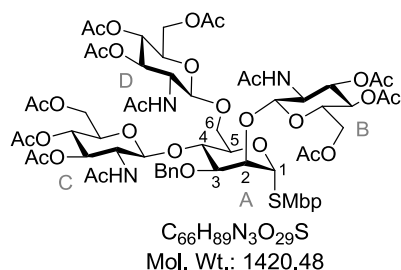
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.1 (C, OCOCH₃), 171.1 (C, OCOCH₃), 170.3 (C, NHCOCH₃), 169.7 (C, OCOCH₃), 150.1 (C, SMbp), 138.7 (C, Ph), 138.3 (C, Ph), 136.5 (C, SMbp), 133.0 (C, SMbp), 130.4 (CH, SMbp), 129.4 and 129.3 (4×CH, Ph and SMbp), 129.1 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 127.6 (2×CH, Ph), 124.9 (CH,

SMbp), 101.3 (CH, CB-1), 86.8 (CH, CA-1), 78.5 (CH, CA-3), 75.6 (CH, CA-4), 74.3 (CH₂, CH₂Ph), 73.4 (CH₂, CH₂Ph), 73.4 (CH, CB-3), 72.1 and 71.9 (2×CH, CA-5 and CB-5), 71.5 (CH, CA-2), 68.8 (CH, CB-4), 68.5 (CH₂, CA-6), 62.3 (CH₂, CB-6), 54.8 (CH, CB-2), 34.9 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 23.5 (CH₃, NHCOCH₃), 21.0 (3×CH₃, OCOCH₃), 20.5 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3327 (O-H and N-H), 3062 and 3027 (=C-H), 2960, 2932 and 2869 (C-H), 1748 (C=O), 1664 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₅H₅₈NO₁₃S [M+H]⁺: 852.3629. Found: 852.3627.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2,4,6-tri-*O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-3-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **260**



260 was obtained using donor **63 β** (157 mg, 0.402 mmol, 6 eq.), TTBP (100 mg, 0.402 mmol, 6 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **245** (29 mg, 0.067 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 6 hours). After workup, the crude

product was prepurified by chromatography on silica gel (100 % EtOAc, then CH₂Cl₂/MeOH 9:1) and purified by C18 reversed phase preparative HPLC using the Sunfire column (water/acetonitrile 72:28 for 10 minutes, then 72:28 to 45:55 over 1 minute, then 45:55 for 19 minutes) to afford pure tetrasaccharide **260** (15 mg, 16 %, white amorphous solid).

[α]_D²⁰: - 6.0 (*c* 0.4, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.45-7.36 (m, 6H, Ph and NH-B), 7.16 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 6.96 (d, *J*_{NH,D2} = 10.0 Hz, 1H, NH-D), 5.94 (t, *J*_{B3,B2} = *J*_{B3,B4} = 10.0 Hz, 1H, HB-3), 5.69 (s, 1H, HA-1), 5.56 (d, *J*_{B1,B2} = 8.0 Hz, 1H, HB-1), 5.40-5.38 (m, 1H, NH-C), 5.29 (t, *J*_{D2,D1} = *J*_{D2,D3} = 10.0 Hz, 1H, HD-3), 5.06 (t, *J*_{D4,D3} = *J*_{D4,D5} = 10.0 Hz, 1H, HD-4), 5.03-5.00 (m, 2H, HB-4 and HC-4), 4.93 (t, *J*_{C3,C2} = *J*_{C3,C4} = 10.0 Hz, 1H, HC-3), 4.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, *J*_{A2,A3} = 3.0 Hz, 1H, HA-2), 4.54 (d, *J*_{D1,D2} = 8.5 Hz, 1H, HD-1), 4.41 (t, *J*_{A4,A3} = *J*_{A4,A5} = 10.5 Hz, 1H, HA-4), 4.40-4.36 (m, 1H, HD-6), 4.38 (d, *J*_{C1,C2} = 8.0 Hz, 1H, HC-1), 4.31 (m, 1H, HA-5), 4.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.18-4.05 (m, 6H, HD-2, HB-6, HB-6', HD-6', HC-6 and HC-6'), 4.02 (dd, *J*_{A3,A4} = 10.5 Hz and *J*_{A3,A2} = 3.0 Hz, 1H, HA-3), 4.00-3.95 (m,

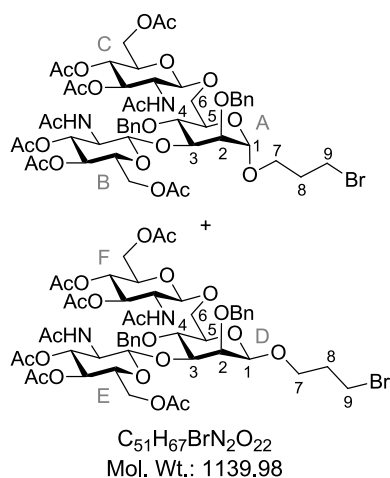
2H, HA-6 and HC-2), 3.81-3.73 (m, 3H, HA-6', HB-5, HD-5), 3.50 (ddd, $J_{C5,C4} = 9.0$ Hz, $J_{C5,C6} = 6.5$ Hz and $J_{C5,C6'} = 2.5$ Hz, 1H, HC-5), 3.08-3.03 (m, 1H, HB-2), 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.06 (s, 3H, COCH₃), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.04 (s, 3H, COCH₃), 2.00 (s, 6H, 2×COCH₃), 1.99 (s, 3H, COCH₃), 1.95 (s, 6H, 2×COCH₃), 1.92 (s, 3H, COCH₃), 1.91 (s, 3H, COCH₃), 1.59 (s, 3H, COCH₃), 1.32 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 173.5 (C, COCH₃), 171.9 (C, COCH₃), 171.9 (C, COCH₃), 171.5 (C, COCH₃), 171.2 (C, COCH₃), 170.9 (C, COCH₃), 170.8 (C, COCH₃), 170.7 (C, COCH₃), 170.4 (C, COCH₃), 170.3 (C, COCH₃), 169.9 (C, COCH₃), 169.8 (C, COCH₃), 150.7 (C, SMbp), 138.2 (C, Ph), 134.5 (C, SMbp), 133.3 (C, SMbp), 130.3 (CH, SMbp), 129.4 (2×CH, Ph), 129.1 (2×CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 127.1 (CH, SMbp), 124.5 (CH, SMbp), 104.8 (CH, CD-1), 97.7 (CH, CC-1), 95.7 (CH, CB-1), 83.7 (CH, CA-1), 73.6 (CH, CA-2), 73.3 (CH, CD-3), 72.8 (CH, CA-5), 72.4, 72.3, 72.2, 71.8 and 71.8 (5×CH, CA-3, CC-3, CB-5, CD-5 and CC-5), 71.5 (CH₂, CA-6), 71.1 (CH, CA-4), 71.1 (CH, CB-3), 70.3 (CH, CB-4 or CC-4), 69.1 (CH, CD-4), 69.0 (CH₂, CH₂Ph), 68.6 (CH, CB-4 or CC-4), 62.7 (CH₂, CD-6 or CC-6 or CB-6), 62.6 (2×CH₂, CD-6 or CC-6 or CB-6), 57.4 (CH, CB-2), 55.1 (CH, CC-2), 54.1 (CH, CD-2), 35.0 (C, ArC(CH₃)₃), 31.8 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 23.9 (CH₃, COCH₃), 23.7 (CH₃, COCH₃), 23.6 (CH₃, COCH₃), 21.4 (CH₃, COCH₃), 21.2 (2×CH₃, COCH₃), 21.1 (2×CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.0 (CH₃, COCH₃), 21.0 (2×CH₃, COCH₃), 20.3 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3281 (N-H), 3089 and 3062 (=C-H), 2961, 2926 and 2856 (C-H), 1749 (C=O), 1669 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₆₆H₉₀N₃O₂₉S [M+H]⁺: 1420.5381. Found: 1420.5332.

(3-Bromopropyl) 3,6-di-O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-2,4-di-O-benzyl-α/β-D-mannopyranoside 262αβ



To trisaccharide **256** (16 mg, 0.013 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (0.8 mL), was added a 3-bromo-propan-1-ol **261** solution (0.16 M in dry CH_2Cl_2 , 100 μ L, 0.016 mmol, 1.2 eq.) and activated molecular sieves powder (4 Å, 30 mg). The resulting mixture was stirred for 45 min at room temperature and under argon. The reaction mixture was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$, NIS (7 mg, 0.029 mmol, 2.2 eq.) and a TfOH solution (0.05 M in dry CH_2Cl_2 , 100 μ L, 0.005 mmol, 35 mol-%) were added and the temperature was raised slowly to $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 25

minutes. The mixture was neutralized with Et_3N (2 drops), diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), filtered through a Celite[®] pad and successively washed with aqueous $Na_2S_2O_3$ (10 mL), brine (10 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product (**262α/262β**: 6/4) was purified by silica preparative thin layer chromatography (100 % EtOAc) to afford a mixture of products **262α** and **262β** (11 mg, 72 %, white amorphous solid).

Partial spectra:

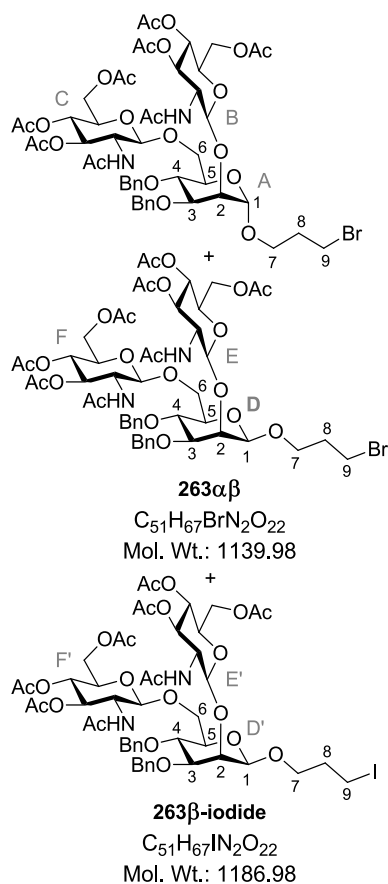
1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 4.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 0.6H, HA-1), 4.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.6H, GlcNAc-H1), 4.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.6H or 0.4H, GlcNAc-H-1), 4.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.4H, GlcNAc-H1), 4.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.6H or 0.4H, GlcNAc-H1), 4.47 (s, 0.4H, HD-1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 101.6 (CH, CD-1), 101.3 (CH, GlcNAc-C1), 101.1 (CH, GlcNAc-C1), 99.6 (CH, GlcNAc-C1), 98.4 (CH, CA-1), 97.5 (CH, GlcNAc-C1).

IR ν (film, cm^{-1}): 3289 (N-H), 3092, 3065 and 3026 (=C-H), 2952, 2925 and 2854 (C-H), 1747 (C=O), 1659 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{51}H_{68}BrN_2O_{22}$ $[M+H]^+$: 1139.3447. Found: 1139.3456.

(3-Bromopropyl) 2,6-di-O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3,4-di-O-benzyl-α/β-D-mannopyranoside 263αβ and (3-iodopropyl) 2,6-di-O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3,4-di-O-benzyl-β-D-mannopyranoside 263β-iodide



To trisaccharide **254** (18 mg, 0.016 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), was added a 3-bromo-propan-1-ol **261** solution (0.19 M in dry CH_2Cl_2 , 100 μ L, 0.019 mmol, 1.2 eq.) and activated molecular sieves powder (4 Å, 35 mg). The resulting mixture was stirred for 45 min at room temperature and under argon. The reaction mixture was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$, NIS (8 mg, 0.035 mmol, 2.2 eq.) and a TfOH solution (0.05 M in dry CH_2Cl_2 , 100 μ L, 0.005 mmol, 35 mol-%) were added and the temperature was raised slowly to $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes. The mixture was neutralized with Et_3N (2 drops), diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), filtered through a Celite[®] pad and successively washed with aqueous $Na_2S_2O_3$ (10 mL), brine (10 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product (α/β : 1/1 and β -bromide/ β -iodide: 6/4) was purified by silica preparative thin layer chromatography (100 % EtOAc) to afford a mixture of products **263α**, **263β** and **263β-iodide** (9.5 mg, 56 %, white

amorphous solid).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.43-7.28 (m, 10H, Ph), 7.23 (d, $J_{NH,B2} = 7.5$ Hz, 0.5H, NH-B), 6.98 (d, $J_{NH,F2/NH,F'2} = 7.5$ Hz, 0.5H, NH-F and NH-F'), 5.97 (m, 0.5H, NH-E and NH-E'), 5.89 (t, $J_{B3,B2} = J_{B3,B4} = 9.5$ Hz, 0.5H, HB-3), 5.87 (t, $J_{F3,F2/F'3,F'2} = J_{F3,F4/F'3,F'2} = 9.0$ Hz, 0.5H, HF-3 and HF'-3), 5.32 (d, $J_{B1,B2} = 8.0$ Hz, 0.5H, HB-1), 5.28 (d, $J_{NH,C2} = 10.0$ Hz, 0.5H, NH-C), 5.23-5.19 (m, 0.5H, HE-3 and HE'-3), 5.06 (t, $J_{E4,E3/E'4,E'3} = J_{E4,E5/E'4,E'5} = 9.5$ Hz, 0.5H, HE-4 and HE'-4), 5.01 (t, $J_{B4,B3} = J_{B4,B5} = 9.5$ Hz, 0.5H, HB-4), 5.03-4.91 (m, 1.5H, HC-3, HC-4, HF-4 and HF'-4), 4.95 (d, $J_{F1,F2/F'1,F'2} = 8.0$ Hz, 0.5H, HF-1 and HF'-1), 4.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.5H, CHHPh), 4.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.5H, CHHPh), 4.88 (d, $J_{E1,E2/E'1,E'2} = 8.5$ Hz, 0.5H, HE-1 and HE'-1), 4.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H, CHHPh), 4.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H, CHHPh), 4.78 (d, $J_{A1,A2} = 1.5$ Hz, 0.5H, HA-1), 4.69 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.5H, CHHPh), 4.58 (d,

$J = 11.5$ Hz, 0.5H, CHHP), 4.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H, CHHP), 4.44 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H, CHHP), 4.37 (s, 0.5H, HD-1 and HD'-1), 4.27 (dd, $J_{F6,F6'/F'6,F'6'} = 12.5$ Hz and $J_{F6,F5/F'6,F'5} = 4.5$ Hz, 0.5H, HF-6 and HF'-6), 4.26-4.18 (m, 2H, HB-6, HC-6, HD-2 and HD'-2, HE-6 and HE'-6), 4.15-3.86 (m, 5.5H, HA-2, HA-3, HA-6, HB-6', HC-2, HC-6', HD-6 and HD'-6, HD-7 and HD'-7, HE-2 and HE'-2, HE-6' and HE'-6', HF-6' and HF'-6'), 3.87 (d, $J_{C1,C2} = 8.0$ Hz, 0.5H, HC-1), 3.82 (ddd, $J_{B5,B4} = 9.5$ Hz, $J_{B5,B6} = 5.0$ Hz and $J_{B5,B6'} = 2.5$ Hz, 0.5H, HB-5), 3.78-3.46 (m, 6.6H, HA-4, HA-5, HA-6', HA-7, HA-7', HC-5, HD-3 and HD'-3, HD-4 and HD'-4, HD-6' and HD'-6', HD-7' and HD'-7', HD-9, HE-5 and HE'-5, HF-5 and HF'-5), 3.42 (t, $J_{8,9} = 6.5$ Hz, 1H, HA-9), 3.31-3.23 (m, 1.4H, HD-5 and HD'-5, HD'-9, HF-2 and HF'-2), 3.19-3.14 (m, 0.5H, HB-2), 2.23-2.10 (m, 1H, HD-8 and HD'-8), 2.10-2.01 (m, 1H, HA-8), 2.06 (s, 1.5H, COCH₃), 2.05 (s, 1.5H, COCH₃), 2.05 (s, 1.5H, COCH₃), 2.05 (s, 1.5H, COCH₃), 2.04 (s, 1.5H, COCH₃), 2.03 (s, 1.5H, COCH₃), 2.03 (s, 1.5H, COCH₃), 2.03 (s, 1.5H, COCH₃), 2.02 (s, 1.5H, COCH₃), 2.01 (s, 1.5H, COCH₃), 1.99 (s, 1.5H, COCH₃), 1.98 (s, 1.5H, COCH₃), 1.95 (s, 1.5H, COCH₃), 1.95 (s, 1.5H, COCH₃), 1.93 (s, 1.5H, COCH₃).

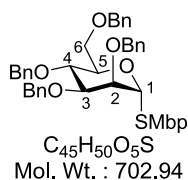
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 173.1 (C, COCH₃), 172.9 (C, COCH₃), 171.8 (C, COCH₃), 171.3 (C, COCH₃), 171.2 (C, COCH₃), 171.1 (C, COCH₃), 171.1 (C, COCH₃), 171.0 (C, COCH₃), 171.0 (C, COCH₃), 170.9 (C, COCH₃), 170.5 (C, COCH₃), 170.5 (C, COCH₃), 170.3 (C, COCH₃), 170.2 (C, COCH₃), 169.9 (C, COCH₃), 169.7 (C, COCH₃), 139.9 (C, Ph), 139.4 (C, Ph), 138.7 (C, Ph), 138.3 (C, Ph), 129.1 (2xCH, Ph), 128.8 (2xCH, Ph), 128.7 (2xCH, Ph), 128.7 (2xCH, Ph), 128.6 (3xCH, Ph), 128.3 (3xCH, Ph), 128.3 (3xCH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 102.3 (CH, CC-1), 102.1 (2xCH, CE-1 and CE'-1), 101.8 (CH, CD'-1), 101.8 (CH, CD-1), 100.8 (2xCH, CF-1 and CF'-1), 97.7 (CH, CB-1), 97.5 (CH, CA-1), 80.7 (2xCH, CD-3 and CD'-3), 78.5 (CH, CA-3), 75.2 (2xCH, CD-5 and CD'-5), 74.8 (CH₂, CH₂Ph), 73.8 (2xCH, CD-2 and CD'-2), 73.8 (CH₂, CH₂Ph), 73.0 (3xCH, CA-2 and CE-3 and CE'-3), 72.8, 72.5, 72.3, 72.2, 72.1, 72.1 and 71.9 (10xCH, CA-4, CB-5, CC-3, CC-5, CD-4 and CD'-4, CE-5 and CE'-5, CF-5 and CF'-5), 71.3 (CH, CB-3), 71.1 (2xCH, CF-3 and CF'-3), 70.7 (CH, CA-5), 70.4 (CH₂, CH₂Ph), 70.3 (CH₂, CH₂Ph), 70.2 (CH, CB-4), 70.1 (CH₂, CD'-7), 69.9 (2xCH, CF-4 and CF'-4), 69.5 (2xCH, CE-4 and CE'-4), 69.0 (CH, CC-4), 68.3 (CH₂, CA-6 or CD-7), 68.2 (CH₂, CA-6 or CD-7), 67.4 (2xCH₂, CD-6 and CD'-6), 65.5 (CH₂, CA-7), 63.2 (2xCH₂, CE-6 and CE'-6), 63.1 (CH₂, CB-6), 62.7 (2xCH₂, CF-6 and CF'-6), 62.4 (CH₂, CC-6), 57.1 (2xCH, CF-2 and CF'-2), 57.0 (CH, CB-2), 54.6 (2xCH, CE-2 and CE'-2), 54.2 (CH, CC-2), 32.9 (CH₂, CA-8 or CD'-8), 32.8 (CH₂, CA-8 or CD'-8), 32.5 (CH₂, CD-8), 30.6 (CH₂, CA-9 or CD-9), 30.6 (CH₂, CA-9

or CD-9), 24.4 (CH₃, COCH₃), 24.3 (CH₃, COCH₃), 24.1 (CH₃, COCH₃), 24.0 (CH₃, COCH₃), 23.8 (CH₃, COCH₃), 21.2 (CH₃, COCH₃), 21.2 (CH₃, COCH₃), 21.2 (CH₃, COCH₃), 21.2 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.0 (2xCH₃, COCH₃), 3.03 (CH₂, CD'-9).

IR ν (film, cm⁻¹): 3273 (N-H), 3068 and 3027 (=C-H), 2955, 2924 and 2853 (C-H), 1746 (C=O), 1672 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Bromide products (**263α** and **263β**): Calcd for C₅₁H₆₈BrN₂O₂₂ [M+H]⁺: 1139.3447. Found: 1139.3478. Iodide product (**263β-iodide**): Calcd for C₅₁H₆₈IN₂O₂₂ [M+H]⁺: 1187.3308. Found: 1187.3331.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **298**



To a solution of **243** (16.3 g, 47.6 mmol, 1 eq.) in dry DMF (650 mL) was added by portions NaH (60 % dispersion in mineral oil, 13.3 g, 333 mmol, 7 eq.) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours under argon. BnBr (78 mL, 666 mmol, 14 eq.) was added slowly at 0 °C and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 5.5 hours. MeOH (80 mL) was added and the solvent was evaporated under reduced pressure. Water (400 mL) and EtOAc (400 mL) were successively added, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (400 mL). The combined organic layers were successively washed with water (2 × 600 mL), brine (2 × 600 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 1:0 to 9:1) to afford pure product **298** (28.2 g, 84 %, colorless oil).

[α]_D²⁰: + 76.6 (*c* 0.9, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.37-7.24 (m, 18H, Ph), 7.21-7.17 (m, 3H, Ph and SMbp), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.54 (d, *J*_{1,2} = 1.5 Hz, 1H, H1), 4.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 (brs, 2H, CH₂Ph), 4.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.27 (ddd, *J*_{5,4} = 9.5 Hz, *J*_{5,6} = 4.0 Hz and *J*_{5,6'} = 1.5 Hz, 1H, H5), 4.12 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, H4), 4.04 (dd, *J*_{2,3} = 3.0 Hz and *J*_{2,1} = 1.5 Hz, 1H, H2), 3.92 (dd, *J*_{3,4} = 9.5 Hz and *J*_{3,2} = 3.0 Hz, 1H, H3), 3.86 (dd, *J*_{6,6'} = 11.0 Hz

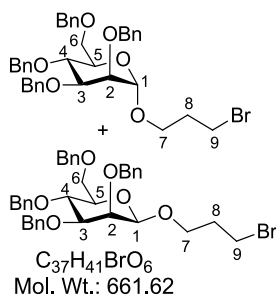
and $J_{6,5} = 4.0$ Hz, 1H, H6), 3.68 (dd, $J_{6',6} = 11.0$ Hz and $J_{6',5} = 1.5$ Hz, 1H, H6'), 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 1.28 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 150.1 (C, SMbp), 138.9 (C, Ph), 138.7 (C, Ph), 138.6 (C, Ph), 138.3 (C, Ph), 137.0 (C, SMbp), 133.5 (C, SMbp), 130.3 (CH, SMbp), 130.2 (CH, SMbp), 128.8 (4×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.6 (2×CH, Ph), 128.4 (4×CH, Ph), 128.2 (2×CH, Ph), 128.2 (2×CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 125.2 (CH, SMbp), 86.1 (CH, C1), 80.8 (CH, C3), 76.6 (CH, C2), 75.6 (CH₂, CH₂Ph), 75.3 (CH, C4), 73.7 (CH₂, CH₂Ph), 73.5 (CH, C5), 72.5 (CH₂, CH₂Ph), 72.2 (CH₂, CH₂Ph), 69.4 (CH₂, C6), 34.8 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 20.7 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3064 and 3030 (=C-H), 2961, 2905 and 2866 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₅H₅₀NaO₅S [M+Na]⁺: 725.3277. Found: 725.3267.

(3-Bromopropyl) 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranoside 299 α and (3-bromopropyl) 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-mannopyranoside 299 β



To donor **298** (11 mg, 0.016 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), was added a 3-bromo-propan-1-ol **261** solution (0.19 M in dry CH₂Cl₂, 100 μ L, 0.019 mmol, 1.2 eq.) and activated molecular sieves powder (4 Å, 35 mg). The resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature and under argon. The reaction mixture was cooled to – 20 °C, NIS (8 mg, 0.035 mmol, 2.2 eq.) and a TfOH solution (0.05 M in dry CH₂Cl₂, 100 μ L, 0.005 mmol, 35 mol-%) were added and the temperature was raised slowly to 0 °C for 30 minutes. The mixture was neutralized with Et₃N (2 drops), diluted with CH₂Cl₂ (5 mL), filtered through a Celite[®] pad and successively washed with aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL), brine (10 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product (**299 α /299 β** : 59/41) was purified by silica preparative thin layer chromatography (heptane/EtOAc 8:2) to afford pure product **299 α** (5.4 mg, 51 %, colorless oil) and pure product **299 β** (4.2 mg, 40 %, colorless oil).

Product 299 α

$[\alpha]_D^{20}$: + 26.5 (c 0.8, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.25 (m, 18H, Ph), 7.18-7.15 (m, 2H, Ph), 4.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.87 (s, 1H, H1), 4.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.71 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (s, 2H, CH₂Ph), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz,

1H, CH₂Ph), 4.51 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.99 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.0 Hz, 1H, H4), 3.86 (dd, *J* = 9.0 Hz and *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 3.82-3.71 (m, 5H, H2, H6, H6', H7 and H5), 3.49 (dt, *J*_{7,7'} = 10.0 Hz and *J*_{7,8} = 6.0 Hz, 1H, H7'), 3.41 (t, *J*_{8,9} = 6.5 Hz, 2H, H9), 2.05 (m, 2H, H8).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 138.8 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 138.7 (C, Ph), 138.7 (C, Ph), 128.7 (6×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 128.2 (2×CH, Ph), 128.1 (2×CH, Ph), 128.0 (2×CH, Ph), 128.0 (2×CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 98.5 (CH, C1), 80.4 (CH, C3), 75.5 (CH₂, CH₂Ph), 75.3 (CH, C4), 75.1 (CH, C2), 73.7 (CH₂, CH₂Ph), 73.0 (CH₂, CH₂Ph), 72.6 (CH₂, CH₂Ph), 72.4 (CH, C5), 69.6 (CH₂, C6), 65.4 (CH₂, C7), 32.8 (CH₂, C8), 30.6 (CH₂, C9).

IR ν (film, cm⁻¹): 3063 and 3030 (=C-H), 2918 and 2861 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₇H₄₁BrNaO₆ [M+Na]⁺: 683.1984. Found: 683.1968.

Product 299β

[α]_D²⁰: -33.6 (*c* 1.0, CHCl₃)

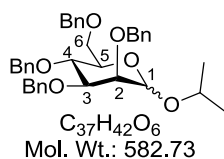
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.46-7.43 (m, 2H, Ph), 7.36-7.27 (m, 16H, Ph), 7.20-7.1 (m, 2H, Ph), 4.95 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.85 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.39 (s, 1H, H1), 4.05 (dt, *J*_{7,7'} = 10.0 Hz and *J*_{7,8} = *J*_{7,8'} = 5.5 Hz, 1H, H7), 3.91 (d, *J*_{2,3} = 2.5 Hz, 1H, H2), 3.88 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, H4), 3.81 (dd, *J*_{6,6'} = 10.5 Hz and *J*_{6,5} = 2.0 Hz, 1H, H6), 3.74 (dd, *J*_{6,6'} = 10.5 Hz and *J*_{6,5} = 6.0 Hz, 1H, H6'), 3.65-3.57 (ddd, *J*_{7,7'} = 10.0 Hz, *J*_{7,8} = 7.5 Hz and *J*_{7,8'} = 4.5 Hz, 1H, H7'), 3.54-3.43 (m, 4H, H3, H5, H9 and H9'), 2.29-2.04 (m, 2H, H8 and H8').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 139.0 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 138.7 (C, Ph), 138.5 (C, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.5 (2×CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 128.2 (2×CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.0 (2×CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 102.0 (CH, C1), 82.8 (CH, C3), 76.3 (CH, C5), 75.5 (CH₂, CH₂Ph), 75.3 (CH, C4), 74.3 (CH₂, CH₂Ph), 74.2 (CH, C2), 73.9 (CH₂, CH₂Ph), 72.0 (CH₂, CH₂Ph), 70.0 (CH₂, C6), 67.7 (CH₂, C7), 33.3 (CH₂, C8), 30.9 (CH₂, C9).

IR ν (film, cm⁻¹): 3089, 3064 and 3030 (=C-H), 2867 (C-H).

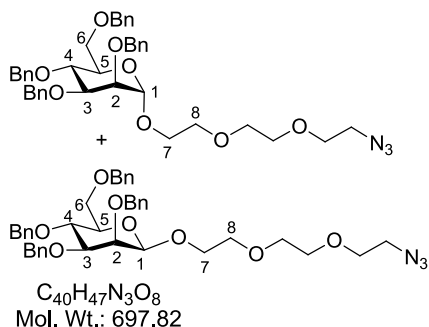
HRMS (ESI): Calcd for C₃₇H₄₁BrNaO₆ [M+Na]⁺: 683.1984. Found: 683.2011.

Isopropyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α/β -D-mannopyranoside **300 $\alpha\beta$**



To donor **298** (11 mg, 0.016 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), was added an isopropanol solution (0.19 M in dry CH_2Cl_2 , 100 μ L of dry CH_2Cl_2 , 0.019 mmol, 1.2 eq.) and activated molecular sieves powder (4 Å, 35 mg). The resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature and under argon. The reaction mixture was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$, NIS (8 mg, 0.035 mmol, 2.2 eq.) and a TfOH solution (0.05 M in dry CH_2Cl_2 , 100 μ L, 0.005 mmol, 35 mol-%) were added and the temperature was raised slowly to $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes. The mixture was neutralized with Et_3N (2 drops), diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), filtered through a Celite[®] pad and successively washed with aqueous $Na_2S_2O_3$ (10 mL), brine (10 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure, to afford the crude product **300 $\alpha\beta$** ^{225,213} (**300 α /300 β** : 53/47).

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **301 α** and 2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranoside **301 β**



To donor **298** (11 mg, 0.016 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), was added a 2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethanol **302** solution (0.19 M in dry CH_2Cl_2 , 100 μ L, 0.019 mmol, 1.2 eq.) and activated molecular sieves powder (4 Å, 35 mg). The resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature and under argon. The reaction mixture was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$, NIS (8 mg, 0.035 mmol, 2.2 eq.) and a TfOH solution (0.05 M in dry CH_2Cl_2 , 100 μ L, 0.005 mmol, 35 mol-%) were added and the temperature was raised slowly to $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes. The mixture was neutralized with Et_3N (2 drops), diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), filtered through a Celite[®] pad and successively washed with aqueous $Na_2S_2O_3$ (10 mL), brine (10 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product (**301 α /301 β** : 59/41) was purified by silica preparative thin layer chromatography (heptane/ $EtOAc$ 5:5) to afford pure product **301 α** (7.0 mg, 63 %, colorless oil) and pure product **301 β** (3.6 mg, 32 %, colorless oil).

Product **301 α**

$[\alpha]_D^{20}$: + 23.1 (c 1.0, $CHCl_3$).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.25 (m, 18H, Ph), 7.18-7.15 (m, 2H, Ph), 4.94 (d, $J_{1,2} = 2.0$ Hz, 1H, H1), 4.89 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.77 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.73 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (s, 2H, CH₂Ph), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.51 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.03-3.97 (m, 1H, H4), 3.92 (dd, $J_{3,4} = 9.0$ Hz and $J_{3,2} = 3.0$ Hz, 1H, H3), 3.86 (dd, $J_{2,3} = 3.0$ Hz and $J_{2,1} = 2.0$ Hz, 1H, H2), 3.82-3.72 (m, 4H, H5, H7, CH₂TEG or H6 or H6'), 3.65-3.58 (m, 9H, H7', CH₂TEG or H6 or H6'), 3.32 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, CH₂TEG).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 139.0 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.7 (3×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 128.2 (2×CH, Ph), 128.1 (2×CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 127.9 (2×CH, Ph), 127.9 (2×CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 98.4 (CH, C1), 80.6 (CH, C3), 75.6 (CH₂, CH₂Ph), 75.3 (CH, C4), 75.0 (CH, C2), 73.8 (CH₂, CH₂Ph), 72.9 (CH₂, CH₂Ph), 72.5 (CH₂, CH₂Ph), 72.2 (CH, C5), 71.1 (2×CH₂, CH₂TEG or C6), 70.6 (CH₂, CH₂TEG or C6), 70.5 (CH₂, CH₂TEG or C6), 69.7 (CH₂, CH₂TEG or C6), 66.9 (CH₂, C7), 51.0 (CH₂, CH₂TEG).

IR ν (film, cm⁻¹): 3063 and 3031 (=C-H), 2918 and 2865 (C-H), 2102 (N=N=N).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₀H₄₇N₃NaO₈ [M+Na]⁺: 720.3261. Found: 720.3245.

Product 301β

[α]_D²⁰: -40.6 (*c* 0.9, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.47-7.46 (m, 2H, Ph), 7.35-7.26 (m, 16H, Ph), 7.19-7.18 (m, 2H, Ph), 4.98 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.90 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.54 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.45 (s, 1H, H1), 4.07-4.04 (m, 1H, H7), 3.94 (d, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, 1H, H2), 3.88 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H4), 3.80 (dd, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz and $J_{6,5} = 1.5$ Hz, 1H, H6), 3.75 (dd, $J_{6',6} = 10.5$ Hz and $J_{6',5} = 5.5$ Hz, 1H, H6'), 3.73-3.62 (m, 9H, H7', H8, H8', 3×CH₂TEG), 3.50 (dd, $J_{3,4} = 9.5$ Hz and $J_{3,2} = 3.0$ Hz, 1H, H3), 3.45 (ddd, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6'} = 5.5$ Hz and $J_{5,6} = 1.5$ Hz, 1H, H5), 3.34 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂TEG).

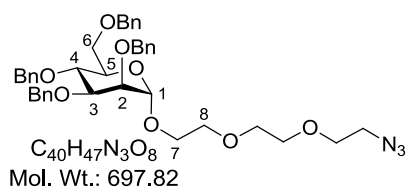
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 139.3 (C, Ph), 138.9 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 138.6 (C, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.7 (4×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.5 (2×CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 128.2 (2×CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.0 (2×CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 102.1 (CH, C1), 82.7 (CH, C3), 76.4 (CH, C5), 75.5 (CH₂, CH₂Ph), 75.3 (CH, C4), 74.3 (CH₂, CH₂Ph), 74.3 (CH, C2), 73.9 (CH₂, CH₂Ph), 71.8 (CH₂, CH₂Ph), 71.2,

71.1, 71.0 and 70.4 (4×CH₂, C8 and 3×CH₂_{TEG}), 70.1 (CH₂, C6), 69.3 (CH₂, C7), 51.1 (CH₂, CH₂_{TEG}).

IR ν (film, cm⁻¹): 3063 and 3031 (=C-H), 2917 and 2867 (C-H), 2104 (N=N=N).

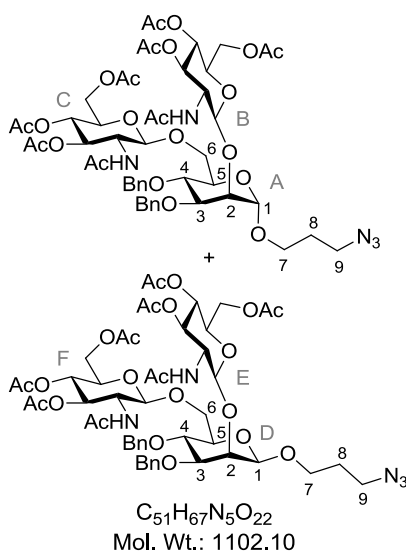
HRMS (ESI): Calcd for C₄₀H₄₇N₃NaO₈ [M+Na]⁺: 720.3261. Found: 720.3237.

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **301a**



To a mixture of **301a** and **301b** (7 mg, **301a/301b**: 63/37, 10 μ mol, 1 eq.) and TTBP (2.5 mg, 10 μ mol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL), in an oven-dried, argon-purged microwave vial, was added Fe(OTf)₃ 90 % (3.9 mg, 7 μ mol, 70 mol-%). After sealing the vial under argon, the reaction mixture was heated at 90 °C under microwave irradiation for 1 hour (1 minute ramp time from room temperature to 90 °C and 1 hour hold time at 90 °C, stirring set at 800 rpm). The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) filtered through a Celite[®] pad and the resulting filtrate was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure, to afford the crude product **301a** (**301a/301b**: 93/7).

(3-Azidopropyl) 2,6-di-*O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-3,4-di-*O*-benzyl- α/β -D-mannopyranoside **304a β**



To donor **254** (19 mg, 0.016 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1.1 mL), was added a 3-azido-propan-1-ol **30** solution (0.32 M in dry CH₂Cl₂, 100 μ L, 0.032 mmol, 2 eq.) and activated molecular sieves powder (4 Å, 40 mg). The resulting mixture was stirred for 45 min at room temperature and under argon. The reaction mixture was cooled to -20 °C, NIS (8 mg, 0.035 mmol, 2.2 eq.) and a TfOH solution (0.06 M in dry CH₂Cl₂, 100 μ L, 0.006 mmol, 35 mol-%) were added and the temperature was raised slowly to 10 °C for 1.5 hours. The mixture was neutralized with Et₃N (2 drops),

diluted with CH₂Cl₂ (5 mL), filtered through a Celite[®] pad and successively washed with aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL), brine (10 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product (**304α/304β**: 1/1) was purified by silica preparative thin layer chromatography (100 % EtOAc) to afford a mixture of product **304α** and product **304β** (15 mg, 84 %, white amorphous solid).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.44-7.26 (m, 10H, Ph), 7.20 (d, $J_{NH,B2} = 7.0$ Hz, 0.5H, NH-B), 7.15 (d, $J_{NH,F2} = 7.5$ Hz, 0.5H, NH-F), 6.19 (d, $J_{NH,E2} = 9.5$ Hz, 0.5H, NH-E), 5.94 (dd, $J_{F3,F2} = 10.5$ Hz and $J_{F3,F4} = 9.5$ Hz, 0.5H, HF-3), 5.89 (dd, $J_{B3,B2} = 10.5$ Hz and $J_{B3,B4} = 9.5$ Hz, 0.5H, HB-3), 5.32 (d, $J_{B1,B2} = 8.5$ Hz, 0.5H, HB-1), 5.20 (d, $J_{NH,C2} = 9.5$ Hz, 0.5H, NH-C), 5.16 (dd, $J_{E3,E2} = 10.5$ Hz and $J_{E3,E4} = 9.5$ Hz, 0.5H, HE-3), 5.06 (t, $J_{E4,E3} = J_{E4,E5} = 9.5$ Hz, 0.5H, HE-4), 5.01 (t, $J_{E4,E3} = J_{E4,E5} = 9.5$ Hz, 0.5H, HB-4), 5.01 (d, $J_{F1,F2} = 8.0$ Hz, 0.5H, HF-1), 4.99 (t, $J_{C4,C3} = J_{C4,C5} = 9.5$ Hz, 0.5H, HC-4), 4.97 (t, $J_{F4,F3} = J_{F4,F5} = 9.5$ Hz, 0.5H, HF-4), 4.94-4.90 (m, 0.5H, HC-3), 4.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H, CH₂Ph-A or CH₂Ph-D), 4.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.5H, CH₂Ph-A or CH₂Ph-D), 4.86 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.5H, CH₂Ph-D), 4.86 (d, $J_{E1,E2} = 8.5$ Hz, 0.5H, HE-1), 4.82 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H, CH₂Ph-A), 4.76 (d, $J_{A1,A2} = 1.5$ Hz, 0.5H, HA-1), 4.70 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH₂Ph-A or CH₂Ph-D), 4.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H, CH₂Ph-A or CH₂Ph-D), 4.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H, CH₂Ph-A), 4.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.5H, CH₂Ph-D), 4.35 (s, 0.5H, HD-1), 4.29 (dd, $J_{F6,F6'} = 12.5$ Hz and $J_{F6,F5} = 5.0$ Hz, 0.5H, HF-6), 4.26 (d, $J_{D2,D3} = 3.0$ Hz, 0.5H, HD-2), 4.24-4.10 (m, 4H, HA-2, HB-6, HB-6', HC-6, HC-6', HE-2, HE-6 and HE-6'), 4.07-4.04 (m, 1H, HD-6 and HF-6'), 4.03-3.99 (m, 1H, HA-6 and HD-7), 3.95-3.89 (m, 0.5H, HC-2), 3.89 (dd, $J_{A3,A4} = 9.0$ Hz and $J_{A3,A2} = 3.5$ Hz, 0.5H, HA-3), 3.83 (d, $J_{C1,C2} = 8.5$ Hz, 0.5H, HC-1), 3.81 (ddd, $J_{B5,B4} = 9.5$ Hz, $J_{B5,B6} = 5.0$ Hz and $J_{B5,B6'} = 2.5$ Hz, 0.5H, HB-5), 3.75 (t, $J_{D4,D3} = J_{D4,D5} = 9.5$ Hz, 0.5H, HD-4), 3.75 (t, $J_{A4,A3} = J_{A4,A5} = 9.5$ Hz, 0.5H, HA-4), 3.72-3.67 (m, 2H, HA-7, HD-6', HE-5 and HF-5), 3.61-3.56 (m, 1H, HA-6' and HD-7'), 3.54-3.43 (m, 3H, HA-5, HA-7', HC-5, HD-3, HD-9 and HD-9'), 3.34-3.28 (m, 1H, HA-9 and HA-9'), 3.25-3.20 (m, 1H, HD-5 and HF-2), 3.16 (dt, $J_{B2,B3} = 10.5$ Hz and $J_{B2,B1} = 8.5$ Hz, 0.5H, HB-2), 2.06 (s, 1.5H, COCH₃), 2.05 (s, 1.5H, COCH₃), 2.05 (s, 1.5H, COCH₃), 2.04 (s, 1.5H, COCH₃), 2.04 (s, 1.5H, COCH₃), 2.04 (s, 1.5H, COCH₃), 2.03 (s, 4.5H, 3×COCH₃), 2.02 (s, 1.5H, COCH₃), 2.01 (s, 1.5H, COCH₃), 2.00 (s, 1.5H, COCH₃), 1.98 (s, 1.5H, COCH₃), 1.97-1.94 (m, 1H, 1H, HD-8 and HD-8'), 1.95 (s, 1.5H, COCH₃), 1.95 (s, 1.5H, COCH₃), 1.93 (s, 1.5H, COCH₃), 1.84-1.78 (m, 1H, HA-8 and HA-8').

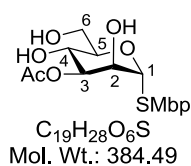
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 173.0 (C, COCH₃), 172.9 (C, COCH₃), 171.9 (C, COCH₃), 171.3 (C, COCH₃), 171.2 (C, COCH₃), 171.1 (C, COCH₃), 171.1 (C, COCH₃), 171.0 (C,

COCH₃), 171.0 (C, COCH₃), 170.9 (C, COCH₃), 170.5 (C, COCH₃), 170.4 (C, COCH₃), 170.3 (C, COCH₃), 170.2 (C, COCH₃), 169.9 (C, COCH₃), 169.7 (C, COCH₃), 139.9 (C, Ph), 139.4 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 138.4 (C, Ph), 129.1 (2×CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.6 (5×CH, Ph), 128.3 (2×CH, Ph), 128.3 (2×CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 102.3 (CH, CC-1), 102.3 (CH, CE-1), 101.8 (CH, CD-1), 100.7 (CH, CF-1), 97.7 (CH, CB-1), 97.5 (CH, CA-1), 80.7 (CH, CD-3), 78.4 (CH, CA-3), 75.2 (CH, CD-5), 74.8 (CH₂, CH₂Ph-A or CH₂Ph-D), 73.9 (CH, CD-2), 73.8 (CH₂, CH₂Ph-A or CH₂Ph-D), 73.0 (CH, CA-2 or CE-3), 73.0 (CH, CA-2 or CE-3), 72.8, 72.6, 72.3, 72.2, 72.1, 72.0 and 71.9 (7×CH, CA-4, CB-5, CC-3, CC-5, CD-4, CE-5 and CF-5), 71.3 (CH, CB-3), 71.0 (CH, CF-3), 70.7 (CH, CA-5), 70.3 (CH₂, CH₂Ph-A), 70.2 (CH₂, CH₂Ph-D), 70.2 (CH, CB-4), 70.0 (CH, CF-4), 69.5 (CH, CE-4), 69.0 (CH, CC-4), 68.2 (CH₂, CA-6), 68.0 (CH₂, CD-7), 67.3 (CH₂, CD-6), 64.9 (CH₂, CA-7), 63.2 (CH₂, CE-6), 63.1 (CH₂, CB-6), 62.7 (CH₂, CF-6), 62.4 (CH₂, CC-6), 57.3 (CH, CF-2), 57.0 (CH, CB-2), 54.3 (CH, CE-2), 54.2 (CH, CC-2), 49.4 (CH₂, CD-9), 48.8 (CH₂, CA-9), 29.2 (CH₂, CA-8 or CD-8), 29.2 (CH₂, CA-8 or CD-8), 24.3 (CH, COCH₃), 24.1 (CH, COCH₃), 24.0 (CH, COCH₃), 23.9 (CH, COCH₃), 21.2 (CH₃, COCH₃), 21.2 (CH₃, COCH₃), 21.2 (2×CH₃, COCH₃), 21.1 (CH₃, COCH₃), 21.1 (2×CH₃, COCH₃), 21.1 (2×CH₃, COCH₃), 21.0 (3×CH₃, COCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3280 (N-H), 3085 (=C-H), 2929 and 2875 (C-H), 2099 (N=N=N), 1745 (C=O), 1672 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₅₁H₆₈N₅O₂₂ [M+H]⁺: 1102.4356. Found: 1102.4374.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-acetyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **305**



A mixture of **243** (500 mg, 1.46 mmol, 1 eq.) and dibutyltin oxide (400 mg, 1.61 mmol, 1.1 eq.) in dry methanol (45 mL) was refluxed for 3.5 hours under argon. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was dissolved in 15 mL of dry CH₃CN. This mixture was cooled to 0 °C and an acetic anhydride solution (1.07 M in dry CH₃CN, 1.5 mL, 1.61 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 18 hours under argon.¹⁹⁵ The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and directly purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 5:5 to 0:1) to afford pure product **305** (236 mg, 42 %, white amorphous solid).

[α]_D²⁰: + 158.4 (*c* 1.0, CHCl₃).

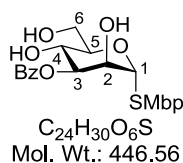
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.25 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.34 (d, *J*_{1,2} = 1.5 Hz, 1H, H1), 5.04 (dd, *J*_{3,4} = 10.0 Hz and *J*_{3,2} = 3.0 Hz, 1H, H3), 4.27 (dd, *J*_{2,3} = 3.0 Hz and *J*_{2,1} = 1.5 Hz, 1H, H2), 4.16-4.10 (m, 1H, H5), 4.00 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 10.0 Hz, 1H, H4), 3.81-3.79 (m, 2H, H6 and H6'), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 2.14 (s, 3H, COCH₃), 1.30 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ: 172.5 (C, COCH₃), 150.9 (C, SMbp), 138.1 (C, SMbp), 133.8 (C, SMbp), 131.6 (CH, SMbp), 131.1 (CH, SMbp), 126.5 (CH, SMbp), 89.9 (CH, C1), 76.1 (CH, C3 or C5), 75.9 (CH, C3 or C5), 71.6 (CH, C2), 65.7 (CH, C4), 62.3 (CH, C6), 35.3 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 21.0 (CH₃, COCH₃), 20.5 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3478 and 3417 (O-H), 2952, 2930, 2911 and 2872 (C-H), 1717 (C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₉H₂₈NaO₆S [M+Na]⁺: 407.1504. Found: 407.1512.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-benzoyl-1-thio- α -D-mannopyranoside **306**



A mixture of **243** (500 mg, 1.46 mmol, 1 eq.) and dibutyltin oxide (400 mg, 1.61 mmol, 1.1 eq.) in dry methanol (45 mL) was refluxed for 2 hours under argon. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was dissolved in 15 mL of dry CH₃CN. This mixture was cooled to 0 °C and a benzoyl chloride solution (1.07 M in dry CH₃CN, 1.5 mL, 1.61 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 17 hours under argon.¹⁹⁵ The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and was directly purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 7:3 to 5:5) to afford pure product **306** (372 mg, 57 %, white amorphous solid).

[α]_D²⁰: + 111.4 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 8.16-8.13 (m, 2H, Ph), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.64-7.58 (m, 1H, Ph), 7.51-7.46 (m, 2H, Ph), 7.25 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.39 (d, *J*_{1,2} = 1.5 Hz, 1H, H1), 5.35-5.31 (m, 1H, H3), 4.42 (dd, *J*_{2,3} = 3.0 Hz and *J*_{2,1} = 1.5 Hz, 1H, H2), 4.22-4.16 (m, 2H, H4 and H5), 3.91-3.81 (m, 2H, H6 and H6'), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 1.31 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

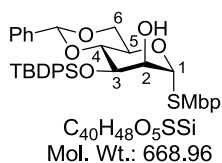
¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ: 167.7 (C, C(=O)Ph), 150.9 (C, SMbp), 138.1 (C, SMbp), 134.3 (CH, Ph), 133.8 (C, SMbp), 131.6 (CH, SMbp), 131.4 (C, Ph), 131.1 (CH, SMbp), 130.8 (2×CH, Ph), 129.4 (2×CH, Ph), 126.2 (CH, SMbp), 90.1 (CH, C1), 76.6 (CH, C3), 76.1 (CH,

C5), 71.7 (CH, C2), 65.8 (CH, C4), 62.3 (CH₂, C6), 35.3 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 20.5 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3396 (O-H), 3065 and 3015 (=C-H), 2962 and 2869 (C-H), 1720 (C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₄H₃₀NaO₆S [M+Na]⁺: 469.1661. Found: 469.1661.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4,6-*O*-benzylidene-3-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-1-thio- α -D-mannopyranoside 307



Compound **246** (250 mg, 0.581 mmol, 1 eq.), imidazole (79 mg, 1.160 mmol, 2 eq.) and *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (230 μ L, 0.884 mmol, 1.5 eq.) in dry DMF (2.6 mL) were stirred overnight at room temperature and under argon. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL), successively washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL), water (20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to afford pure product **307** (372 mg, 96 %, white amorphous solid).

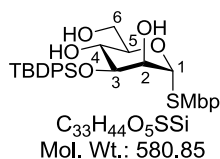
[α]_D²⁰: + 127.9 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.69-7.65 (m, 4H, Ph), 7.44-7.27 (m, 8H, Ph or SMbp), 7.24-7.21 (m, 1H, Ph), 7.19 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 5.46 (s, 1H, CHPh), 5.41 (d, *J*_{1,2} = 1.0 Hz, 1H, H1), 4.25-4.06 (m, 2H, H5 and H6), 4.24 (dd, *J*_{3,4} = 9.0 Hz and *J*_{3,2} = 3.5 Hz, 1H, H3), 4.09 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.0 Hz, 1H, H4), 3.90 (dt, *J*_{2,3} = 3.5 Hz and *J*_{2,1} = *J*_{2,OH} = 1.0 Hz, 1H, H2), 3.80 (t, *J*_{6,5} = *J*_{6,6'} = 10.0 Hz, 1H, H6'), 2.96 (d, *J*_{OH,2} = 1.0 Hz, 1H, OH), 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 1.27 (s, 9H, ArC(CH₃)₃), 1.09 (s, 9H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 150.1 (C, SMbp), 137.7 (C, Ph), 137.0 (C, SMbp), 136.3 (2×CH, Ph), 136.3 (2×CH, Ph), 136.0 (C, Ph), 133.2 (C, Ph), 132.6 (C, SMbp), 130.5 (CH, SMbp), 130.3 (CH, SMbp), 130.2 (CH, Ph), 129.2 (CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 128.3 (3×CH, Ph), 127.9 (2×CH, Ph), 126.7 (2×CH, Ph), 125.3 (CH, SMbp), 102.3 (CH, CHPh), 87.8 (CH, C1), 79.4 (CH, C4), 73.7 (CH, C2), 71.4 (CH, C3), 68.9 (CH₂, C6), 65.0 (CH, C5), 34.8 (C, ArC(CH₃)₃), 31.7 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 27.4 (3×CH₃, Si(Ph)₂C(CH₃)₃), 20.6 (CH₃, ArCH₃), 19.7 (C, Si(Ph)₂C(CH₃)₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3551 (O-H), 3071 and 3045 (=C-H), 2960, 2930 and 2857 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for C₄₀H₄₈NaO₅SSi [M+Na]⁺: 691.2889. Found: 691.2867.

(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-1-thio- α -D-mannopyranoside 308

To a suspension of **307** (200 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.) in methanol (1.3 mL) was added *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (3 mg, 0.015 mmol, 5 mol-%). After 3 hours of stirring at room temperature, Na_2CO_3 (5 mg) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 15 minutes before filtration through a Celite[®] pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue obtained was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 8:2 to 7:3) to afford pure product **308** (76 mg, 44 %, white amorphous solid).

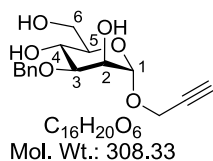
$[\alpha]_D^{20}$: +99.9 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ : 7.84-7.80 (m, 4H, Ph), 7.46-7.38 (m, 7H, Ph and SMbp), 7.17 (dd, $J = 8.0$ Hz and $J = 2.0$ Hz, 1H, SMbp), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, SMbp), 5.11 (d, $J_{1,2} = 1.5$ Hz, 1H, H1), 3.98-3.87 (m, 3H, H3, H4 and H5), 3.78-3.75 (m, 2H, H6 and H6'), 3.74 (dd, $J_{2,3} = 2.5$ Hz and $J_{2,1} = 1.5$ Hz, 1H, H2), 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.25 (s, 9H, $ArC(CH_3)_3$), 1.13 (s, 9H, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ : 150.7 (C, SMbp), 137.6 (C, SMbp), 137.4 (2 \times CH, Ph), 137.2 (2 \times CH, Ph), 135.5 (C, Ph), 134.8 (C, Ph or SMbp), 134.6 (C, Ph or SMbp), 130.9 (CH, Ph or SMbp), 130.9 (CH, Ph or SMbp), 130.8 (2 \times CH, Ph or SMbp), 128.7 (2 \times CH, Ph), 128.7 (2 \times CH, Ph), 125.8 (CH, SMbp), 90.5 (CH, C1), 76.1 (CH, C5), 75.4 (CH, C3), 74.2 (CH, C2), 68.4 (CH, C4), 62.6 (CH_2 , C6), 35.3 (C, $ArC(CH_3)_3$), 31.7 (3 \times CH_3 , $ArC(CH_3)_3$), 27.6 (3 \times CH_3 , $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$), 20.4 (CH_3 , $ArCH_3$), 20.4 (C, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$).

IR ν (film, cm^{-1}): 3445 (O-H), 3071 and 3047 (=C-H), 2961, 2930 and 2858 (C-H).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{66}H_{88}NaO_{10}S_2Si_2$ [$2M+Na$]⁺: 1183.5255. Found: 1183.5212.

Propargyl 3-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside 313

To a solution of **311** (551 mg, 2.52 mmol, 1 eq.) in dry toluene (35 mL), was added dibutyltin oxide (691 mg, 2.78 mmol, 1.1 eq.) under argon. The resulting reaction mixture was stirred under reflux for 6 hours with azeotropic removal of water using a Dean-Stark apparatus. The reaction mixture was cooled to 60 °C, tetrabutylammonium bromide (895 mg, 2.78 mmol, 1.1 eq.) and benzyl bromide (480 μ L, 4.04 mmol, 1.6 eq.) were added and the resulting mixture was stirred overnight at

this temperature under argon.¹⁷⁶ The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 6:4 to 3:7), to afford pure product **313** (381 mg, 49 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: + 67.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

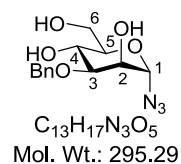
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 7.46-7.43 (m, 2H, Ph), 7.36-7.26 (m, 3H, Ph), 4.99 (d, $J_{1,2}$ = 1.5 Hz, 1H, H1), 4.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.65 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.26 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH₂C≡CH), 3.98 (dd, $J_{2,3}$ = 3.0 Hz and $J_{2,1}$ = 1.5 Hz, 1H, H2), 3.84 (dd, $J_{6,6'}$ = 12.0 Hz and $J_{6,5}$ = 2.5 Hz, 1H, H6), 3.79 (t, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, 1H, H4), 3.71 (dd, $J_{6',6}$ = 12.0 Hz and $J_{6',5}$ = 6.0 Hz, 1H, H6'), 3.60 (dd, $J_{3,5}$ = 9.5 Hz and $J_{3,4}$ = 3.0 Hz, 1H, H3), 3.54 (ddd, $J_{5,4}$ = 9.5 Hz, $J_{5,6'}$ = 6.0 Hz and $J_{5,6}$ = 2.5 Hz, 1H, H5), 2.85 (t, J = 2.5 Hz, 1H, CH₂C≡CH).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ: 139.9 (C, Ph), 129.3 (CH, Ph), 129.0 (2×CH, Ph), 128.6 (2×CH, Ph), 99.8 (CH, C1), 80.3 (CH, C3), 80.0 (C, CH₂C≡CH), 76.0 (CH, CH₂C≡CH), 75.1 (CH, C5), 72.7 (CH₂, CH₂Ph), 68.9 (CH, C2), 67.6 (CH, C4), 62.8 (CH₂, C6), 54.8 (CH₂, CH₂C≡CH).

IR ν (film, cm⁻¹): 3389 (O-H), 3289 (≡C-H), 3062 and 3030 (=C-H), 2924 and 2872 (C-H), 2123 (C≡C).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₆H₂₀NaO₆ [M+Na]⁺: 331.1158. Found: 331.1164.

3-O-Benzyl-α-D-mannopyranosyl azide **314**



To a solution of **312** (245 mg, 1.19 mmol, 1 eq) in dry toluene (15 mL), was added dibutyltin oxide (327 mg, 1.31 mmol, 1.1 eq.) under argon. The resulting reaction mixture was stirred under reflux for 4.5 hours with azeotropic removal of water using a Dean-Stark apparatus. The reaction mixture was cooled to 60 °C, tetrabutylammonium bromide (423 mg, 1.31 mmol, 1.1 eq.) and benzyl bromide (230 μL, 1.91 mmol, 1.6 eq.) were added and the resulting mixture was stirred at this temperature for 23 hours under argon.¹⁷⁶ The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 3:7 to 1:9), to afford pure product **314** (165 mg, 47 %, colorless oil).

$[\alpha]_D^{20}$: + 155.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 7.45-7.4 (m, 2H, Ph), 7.36-7.24 (m, 3H, Ph), 5.37 (d, $J_{1,2}$ = 2.0 Hz, 1H, H1), 4.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.87

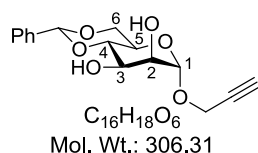
(dd, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz and $J_{6,5} = 2.0$ Hz, 1H, H6), 3.87-3.85 (m, 1H, H2), 3.82 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H4), 3.75 (dd, $J_{6',6} = 12.0$ Hz and $J_{6',5} = 5.5$ Hz, 1H, H6'), 3.70-3.64 (ddd, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6'} = 5.5$ Hz and $J_{5,6} = 2.0$ Hz, 1H, H5), 3.52 (dd, $J_{3,4} = 9.0$ Hz and $J_{3,2} = 3.0$ Hz, 1H, H3).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ : 139.7 (C, Ph), 129.3 (2 \times CH, Ph), 129.1 (2 \times CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 91.8 (CH, C1), 79.4 (CH, C3), 76.9 (CH, C5), 72.8 (CH₂, CH₂Ph), 68.8 (CH, C2), 67.1 (CH, C4), 62.6 (CH₂, C6).

IR ν (film, cm⁻¹): 3392 (O-H), 3059 and 3033 (=C-H), 2927 and 2878 (C-H), 2114 (N=N=N).

HRMS (ESI): Calcd for C₁₃H₁₇N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 318.1066. Found: 318.1054.

Propargyl 4,6-O-benzylidene- α -D-mannopyranoside **315**



Compound **311** was coevaporated twice with toluene under reduced pressure. To a solution of **311** (500 mg, 2.29 mmol, 1 eq.) in dry CH₃CN (9 mL), was added anhydrous iron(III) chloride (74 mg, 0.46 mmol, 20 mol-%) under argon. Benzaldehyde dimethyl acetal (520 μ L, 3.44 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise (over 2 hours) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 17 hours.¹⁷⁷ The reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and poured into saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2 \times 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (60 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 6:4 to 4:6) to afford pure product **315** (358 mg, 51 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 101.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

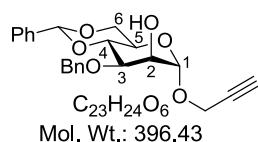
^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.51-7.46 (m, 2H, Ph), 7.42-7.35 (m, 3H, Ph), 5.57 (s, 1H, CHPh), 5.07 (d, $J_{1,2} = 1.0$ Hz, 1H, H1), 4.30-4.26 (m, 3H, CH₂C \equiv CH and H6), 4.11-4.04 (m, 2H, H2 and H3), 3.97-3.82 (m, 3H, H4, H5, H6'), 2.72 (d, $J_{\text{OH},2} = 2.5$ Hz, 1H, OH), 2.70 (d, $J_{\text{OH},3} = 3.0$ Hz, 1H, OH), 2.48 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH₂C \equiv CH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 137.5 (C, Ph), 129.7 (CH, Ph), 128.8 (2 \times CH, Ph), 126.6 (2 \times CH, Ph), 102.7 (CH, CHPh), 99.2 (CH, C1), 79.1 (CH, C4), 78.9 (C, CH₂C \equiv CH), 75.4 (CH, CH₂C \equiv CH), 71.1 (CH, C2), 69.0 (CH₂, C6), 69.0 (CH, C3), 63.8 (CH, C5), 55.0 (CH₂, CH₂C \equiv CH).

IR ν (film, cm^{-1}): 3286 ($\equiv\text{C-H}$), 3257 (O-H), 3040 ($=\text{C-H}$), 2925, 2904 and 2865 (C-H), 2130 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.1182. Found: 307.1171.

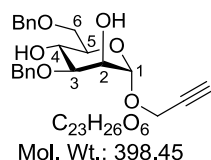
Propargyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-mannopyranoside **316**



A suspension of **315** (580 mg, 1.89 mmol, 1 eq.) and dibutyltin oxide (518 mg, 2.08 mmol, 1.1 eq.) in toluene (25 ml) was refluxed for 3.5 hours with azeotropic removal of water using a Dean-Stark apparatus.

The resulting solution was treated with benzyl bromide (340 μL , 2.84 mmol, 1.5 eq.) and tetrabutylammonium iodide (140 mg, 0.38 mmol, 20 mol-%) and the reaction mixture was refluxed for 20 hours under argon.¹⁶⁵ The resulting mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with EtOAc (75 mL) and poured into saturated aqueous NaHCO_3 (75 mL). After separation, the organic layer was treated with Celite[®] and Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford pure product **316**,²⁶⁷ directly used in the next step without further purification.

Propargyl 3,6-di-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **317**



To a solution of **316** (375 mg, 0.95 mmol, 1 eq.) in dry THF (10 mL) was added activated molecular sieves powder (4 Å, 500 mg), methyl orange (~3 mg) and NaBH_3CN (506 mg, 8.05 mmol, 8.5 eq.) under argon. After 25 minutes at room temperature, the yellow solution was cooled to 0 °C and an

HCl solution (1 M in Et_2O) was added slowly until the solution turns pink and gas evolution ceased completely (danger, release of HCN!). The solution was warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours under argon.⁹⁷ The reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and poured into a cold saturated aqueous solution of NaHCO_3 (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 30 mL). The combined organic layers were successively washed with water (3 \times 80 mL), brine (80 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 8:2 to 6:4) to afford pure product **317** (206 mg, 54 % over two steps, white amorphous solid).

²⁶⁷ C. Mukherjee, K. Ranta, J. Savolainen and R. Leino, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 2957-2968.

$[\alpha]_D^{20}$: + 51.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

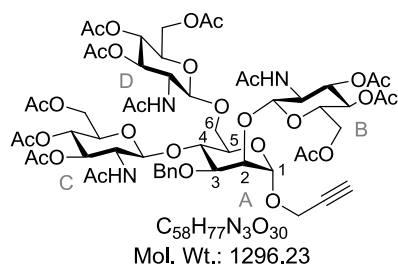
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.27 (m, 10H, Ph), 5.08 (d, $J_{1,2}$ = 1.5 Hz, 1H, H1), 4.71 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.24 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH₂C≡CH), 4.03 (m, 1H, H2), 3.98-3.3.89 (m, 1H, H4), 3.79-3.74 (m, 3H, H5, H6 and H6'), 3.70 (dd, $J_{3,4}$ = 9.0 Hz and $J_{3,2}$ = 3.5 Hz, 1H, H3), 2.64 (brs, 1H, OH), 2.55 (brs, 1H, OH), 2.43 (t, J = 2.5 Hz, 1H, CH₂C≡CH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 138.3 (C, Ph), 138.2 (C, Ph), 129.0 (2×CH, Ph), 128.8 (2×CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.2 (2×CH, Ph), 128.1 (3×CH, Ph), 98.4 (CH, C1), 79.7 (CH, C3), 79.1 (C, CH₂C≡CH), 75.2 (CH, CH₂C≡CH), 74.0 (CH₂, CH₂Ph), 72.4 (CH₂, CH₂Ph), 71.3 (CH, C5), 70.6 (CH₂, C6), 68.2 (CH, C4), 68.1 (CH, C2), 54.7 (CH₂, CH₂C≡CH).

IR ν (film, cm⁻¹): 3440 (O-H), 3288 (≡C-H), 3062 and 3031 (=C-H), 2921 and 2866 (C-H), 2122 (C≡C).

HRMS (ESI): Calcd for C₂₃H₂₆NaO₆ [M+Na]⁺: 421.1627. Found: 421.1634.

Propargyl 2,4,6-tri-*O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-3-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **318**



318 was obtained using donor **63 β** (157 mg, 0.402 mmol, 6 eq.), TTBP (100 mg, 0.402 mmol, 6 eq.), Fe(OTf)₃·6.2DMSO (10 mg, 0.010 mmol, 15 mol-%) and acceptor **313** (22 mg, 0.067 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), according to the general procedure (110 °C under microwave irradiation, 6 hours). After workup, the crude product was prepurified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 3:7 to 0:1, then EtOAc/EtOH 8:2) and purified by C18 reversed phase preparative HPLC using the Luna column (water/acetonitrile 6:4 for 2 minutes, then 6:4 to 45:55 over 30 minutes) to afford pure tetrasaccharide **318** (16 mg, 18 %, light yellow amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: - 12.3 (*c* 0.9, CHCl₃)

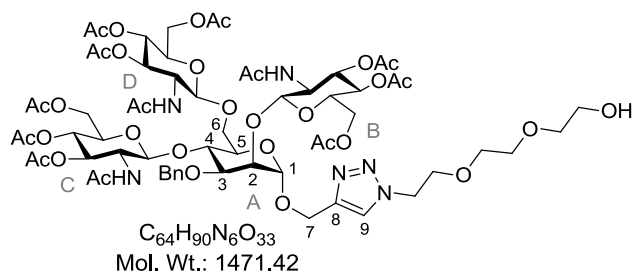
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.47 (d, $J_{NH,B2}$ = 6.5 Hz, 1H, NH-B), 7.41-7.32 (m, 5H, Ph), 7.05 (d, $J_{NH,D2}$ = 8.5 Hz, 1H, NH-D), 5.90 (t, $J_{B3,B2}$ = $J_{B3,B4}$ = 10.0 Hz, 1H, HB-3), 5.60-5.54 (m, 1H, NH-C), 5.39 (d, $J_{B1,B2}$ = 7.5 Hz, 1H, HB-1), 5.33 (t, $J_{D3,D2}$ = $J_{D3,D4}$ = 10.0 Hz, 1H, HD-3), 5.06-4.99 (m, 3H, HB-4, HC-4, HD-4), 4.96-4.90 (m, 1H, HC-3), 4.93 (s, 1H, HA-1),

4.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CHHPh), 4.58 (d, $J_{D1,D2} = 8.0$ Hz, 1H, HD-1), 4.42 (d, $J_{C1,C2} = 8.0$ Hz, 1H, HC-1), 4.39-4.38 (m, 1H, HA-2), 4.32 (dd, $J_{D6,D6'} = 12.5$ Hz and $J_{D6,D5} = 4.5$ Hz, 1H, HD-6), 4.26 (t, $J_{A4,A3} = J_{A4,A5} = 10.5$ Hz, 1H, HA-4), 4.18-4.09 (m, 7H, HB-6, HB-6', HC-6, HD-6', CHHPh, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.04-3.99 (m, 4H, HA-3, HA-6, HC-6' and HD-2), 3.93 (m, 1H, HC-2), 3.83-3.79 (m, 2H, HA-5 and HB-5), 3.74 (ddd, $J_{D5,D4} = 10.0$ Hz, $J_{D5,D6} = 4.5$ Hz and $J_{D5,D6'} = 2.0$ Hz, 1H, HD-5), 3.68 (dd, $J_{A6',A6} = 12.5$ Hz and $J_{A6',A5} = 2.0$ Hz, 1H, HA-6'), 3.42 (ddd, $J_{C5,C4} = 10.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz and $J = 2.5$ Hz, 1H, HC-5), 3.18-3.13 (m, 1H, HB-2), 2.48 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.07 (s, 3H, COCH_3), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.03 (s, 3H, COCH_3), 2.01 (s, 3H, COCH_3), 2.00 (s, 3H, COCH_3), 1.99 (s, 3H, COCH_3), 1.97 (s, 3H, COCH_3), 1.91 (s, 3H, COCH_3), 1.90 (s, 3H, COCH_3), 1.62 (s, 3H, COCH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 173.7 (C, COCH_3), 172.0 (C, COCH_3), 171.7 (C, COCH_3), 171.4 (C, COCH_3), 171.1 (C, COCH_3), 170.8 (C, COCH_3), 170.8 (C, COCH_3), 170.6 (C, COCH_3), 170.5 (C, COCH_3), 170.2 (C, COCH_3), 169.9 (C, COCH_3), 169.8 (C, COCH_3), 138.5 (C, Ph), 129.0 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.9 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.6 (CH, Ph), 104.3 (CH, CD-1), 97.9 (CH, CC-1), 97.0 (CH, CA-1), 96.6 (CH, CB-1), 79.2 (C, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.5 (C, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 73.0 (CH, CD-3), 72.5 (CH, CC-3), 72.2 (CH, CA-5 or CB-5 or CC-5 or CD-5), 72.0 (CH, CA-5 or CB-5 or CC-5 or CD-5), 71.9 (CH, CA-5 or CB-5 or CC-5 or CD-5), 71.9 (CH, CA-5 or CB-5 or CC-5 or CD-5), 71.7 (CH, CA-3), 71.3 (CH, CA-2), 71.2 (CH, CA-4 or CB-3), 71.1 (CH, CA-4 or CB-3), 71.0 (CH_2 , CA-6), 70.3 (CH, CB-4), 69.2 (CH, CC-4 or CD-4), 68.9 (CH_2 , CH_2Ph), 68.6 (CH, CC-4 or CD-4), 62.7 ($2\times\text{CH}_2$, CB-6 and CD-6), 62.4 (CH_2 , CC-6), 57.1 (CH, CB-2), 55.6 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 55.1 (CH, CC-2), 54.4 (CH, CD-2), 23.9 (CH_3 , COCH_3), 23.9 (CH_3 , COCH_3), 23.7 (CH_3 , COCH_3), 21.2 (CH_3 , COCH_3), 21.2 (CH_3 , COCH_3), 21.1 (CH_3 , COCH_3), 21.1 (CH_3 , COCH_3), 21.1 (CH_3 , COCH_3), 21.0 ($2\times\text{CH}_3$, COCH_3), 21.0 (CH_3 , COCH_3), 21.0 (CH_3 , COCH_3).

IR ν (film, cm^{-1}): 3284 (N-H and $\equiv\text{C-H}$), 3080 ($=\text{C-H}$), 2935 and 2860 (C-H), 1748 (C=O), 1667 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{58}\text{H}_{78}\text{N}_3\text{O}_{30}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1296.4670. Found: 1296.4719.

Tetrasaccharide **320**

To a mixture of tetrasaccharide **318** (15 mg, 11.6 μmol , 1 eq.) and 2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethanol **302** (3.05 mg, 17.4 μmol , 1.5 eq.) in degassed CH_2Cl_2 (60 μL), under argon, was added a copper(II) sulfate pentahydrate solution (0.02 M in

degassed water, 30 μL , 0.6 μmol , 5 mol-%) and a sodium ascorbate solution (0.04 M in degassed water, 30 μL , 1.2 μmol , 10 mol-%). The mixture was stirred for 3 days at room temperature and under argon.²⁰⁴ The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL) and water (5 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by steric exclusion chromatography (Sephadex LH-20) using MeOH, to afford pure tetrasaccharide **320** (14 mg, 83 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: -9.9 (*c* 1.0, CHCl_3).

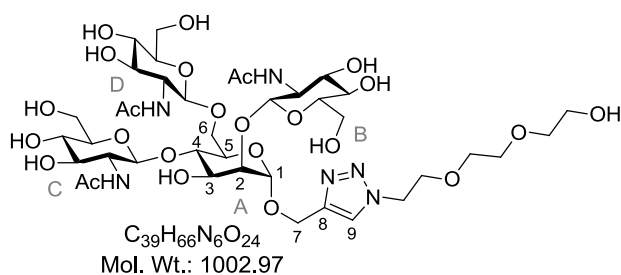
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H, H9), 7.45 (d, $J_{\text{NH},\text{B}2} = 6.0$ Hz, 1H, NH-B), 7.39-7.30 (m, 5H, Ph), 7.03 (d, $J_{\text{NH},\text{D}2} = 9.0$ Hz, 1H, NH-D), 5.82 (t, $J_{\text{B}3,\text{B}2} = J_{\text{B}3,\text{B}4} = 10.0$ Hz, 1H, HB-3), 5.54-5.47 (m, 1H, NH-C), 5.31 (t, $J_{\text{D}3,\text{D}2} = J_{\text{D}3,\text{D}4} = 10.0$ Hz, 1H, HD-3), 5.26 (d, $J_{\text{B}1,\text{B}2} = 8.0$ Hz, 1H, HB-1), 5.04 (t, $J_{\text{D}4,\text{D}3} = J_{\text{D}4,\text{D}5} = 10.0$ Hz, 1H, HD-4), 5.04 (t, $J_{\text{C}4,\text{C}3} = J_{\text{C}4,\text{C}5} = 10.0$ Hz, 1H, HC-4), 4.97 (t, $J_{\text{B}4,\text{B}3} = J_{\text{B}4,\text{B}5} = 10.0$ Hz, 1H, HB-4), 4.93 (s, 1H, HA-1), 4.92 (t, $J_{\text{C}3,\text{C}2} = J_{\text{C}3,\text{C}4} = 10.0$ Hz, 1H, HC-3), 4.74 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.70 (d, $J_{7,7'} = 12.5$ Hz, 1H, H7), 4.63 (d, $J_{7,7'} = 12.5$ Hz, 1H, H7'), 4.63-4.56 (m, 2H, CH_2TEG), 4.57 (d, $J_{\text{D}1,\text{D}2} = 7.5$ Hz, 1H, HD-1), 4.40 (d, $J_{\text{C}1,\text{C}2} = 8.0$ Hz, 1H, HC-1), 4.34-4.31 (m, 2H, HA-2 and HD-6), 4.23 (t, $J_{\text{A}4,\text{A}3} = J_{\text{A}4,\text{A}5} = 10.0$ Hz, 1H, HA-4), 4.21-4.18 (m, 1H, HC-6), 4.15-4.01 (m, 7H, HA-3, HD-6', HD-2, HB-6, HB-6', HC-6', CH_2Ph), 3.97 (m, 1H, HA-6), 3.96-3.89 (m, 3H, HC-2, CH_2TEG), 3.81 (m, 1H, HA-5), 3.77-3.72 (m, 4H, HD-5, HB-5 and CH_2TEG), 3.69-3.64 (m, 5H, HA-6', $2 \times \text{CH}_2\text{TEG}$), 3.59 (t, $J_{\text{H}15,\text{H}14} = 4.5$ Hz, 2H, CH_2TEG), 3.44 (ddd, $J_{\text{C}4,\text{C}5} = 10.0$ Hz, $J_{\text{C}5,\text{C}6} = 4.5$ Hz and $J_{\text{C}5,\text{C}6'} = 2.5$ Hz, 1H, HC-5), 3.14-3.10 (m, 1H, HB-2), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.02 (s, 3H, COCH_3), 2.01 (s, 3H, COCH_3), 2.00 (s, 3H, COCH_3), 1.99 (s, 3H, COCH_3), 1.99 (s, 3H, COCH_3), 1.92 (s, 3H, COCH_3), 1.89 (s, 3H, COCH_3), 1.58 (s, 3H, COCH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 173.9 (C, NHCOCH_3), 172.1 (C, NHCOCH_3), 171.7 (C, COCH_3), 171.4 (C, COCH_3), 171.1 (C, COCH_3), 170.9 (2×C, COCH_3), 170.6 (C, COCH_3), 170.5 (C, COCH_3), 170.2 (C, COCH_3), 169.9 (C, COCH_3), 169.8 (C, COCH_3), 143.5 (C, C8), 138.6 (C, Ph), 129.0 (4×CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 125.4 (CH, C9), 104.4 (CH, CD-1), 97.9 (CH, CC-1), 96.6 (CH, CB-1), 96.3 (CH, CA-1), 73.0 (CH, CD-3), 73.0 (CH_2 , $\text{CH}_{2\text{TEG}}$), 72.5 (CH, CC-3), 72.2 (CH, CB-5 or CD-5), 72.0 (CH, CB-5 or CC-5 or CD-5), 71.9 (CH, CB-5 or CC-5 or CD-5), 71.8 (CH, CA-2 or CA-3 or CA-5), 71.8 (CH, CA-2 or CA-3 or CA-5), 71.7 (CH, CA-2 or CA-3 or CA-5), 71.3 (CH, CA-4), 71.2 (CH, CB-3), 71.1 (CH_2 , CA-6), 70.9 (CH_2 , $\text{CH}_{2\text{TEG}}$), 70.6 (CH_2 , $\text{CH}_{2\text{TEG}}$), 70.3 (CH, CB-4), 69.7 (CH_2 , $\text{CH}_{2\text{TEG}}$), 69.3 (CH, CD-4), 68.9 (CH_2 , CH_2Ph), 68.5 (CH, CC-4), 62.7 (2× CH_2 , CD-6 and CB-6), 62.2 (CH_2 , CC-6), 61.9 (CH_2 , $\text{CH}_{2\text{TEG}}$), 60.5 (CH_2 , C7), 57.1 (CH, CB-2), 55.1 (CH, CC-2), 54.4 (CH, CD-2), 50.5 (CH_2 , $\text{CH}_{2\text{TEG}}$), 23.9 (CH_3 , COCH_3), 23.8 (CH_3 , COCH_3), 23.6 (CH_3 , COCH_3), 21.2 (CH_3 , COCH_3), 21.2 (CH_3 , COCH_3), 21.2 (CH_3 , COCH_3), 21.1 (2× CH_3 , COCH_3), 21.0 (2× CH_3 , COCH_3), 21.0 (CH_3 , COCH_3), 21.0 (CH_3 , COCH_3).

IR ν (film, cm^{-1}): 3288 (N-H), 3083 (=C-H), 2927 and 2872 (C-H), 1746 (C=O), 1668 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{64}\text{H}_{91}\text{N}_6\text{O}_{33}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1471.5627. Found: 1471.5634.

Tetrasaccharide 321



To a solution of tetrasaccharide **320** (14 mg, 9.5 μmol , 1 eq.) in dry degassed MeOH (1.5 mL) was added Pd/C 10 % (14 mg, 100 wt. %) and acetic acid (28 μL) under argon.

The resulting reaction mixture was shaken for 16 hours at room temperature under 4 bar of hydrogen gas (Paar apparatus). After the filtration of the metal catalyst through a Celite[®] pad, the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the debenzylated tetrasaccharide, which was directly used in the next step without further purification.

Methylamine (3.2 mL, 40 % in H_2O) was added to the debenzylated tetrasaccharide (9.5 μmol , 1 eq.). After stirring for 2 hours at room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure.¹⁵⁶ The resulting crude product was purified by steric exclusion chromatography (Sephadex LH-20) using MeOH, to afford pure tetrasaccharide **321** (8.6 mg, 91 % over two steps, white amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: + 8.6 (*c* 0.9, MeOH).

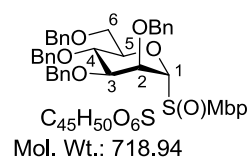
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ : 8.10 (s, 1H, H9), 4.93 (d, $J_{A1,A2}$ = 1.5 Hz, 1H, HA-1), 4.77 (d, $J_{7,7'}$ = 12.5 Hz, 1H, H7), 4.61-4.58 (m, 3H, H7', CH_{2TEG}), 4.55 (d, $J_{D1,D2}$ = 8.0 Hz, 1H, HD-1), 4.52 (d, $J_{C1,C2}$ = 8.0 Hz, 1H, HC-1), 4.47 (d, $J_{B1,B2}$ = 8.5 Hz, 1H, HB-1), 4.13 (dd, $J_{A6,A6'}$ = 10.5 Hz and $J_{A6,A5}$ = 1.5 Hz, 1H, HA-6), 3.94-3.91 (m, 4H, HA-2, GlcNAc-H6 and CH_{2TEG}), 3.89 (dd, $J_{6,6'}$ = 12.0 Hz and $J_{6,5}$ = 1.5 Hz, 1H, GlcNAc-H6), 3.85-3.83 (m, 2H, HA-3, GlcNAc-H6), 3.71 (dd, $J_{6',6}$ = 12.0 Hz and $J_{6',5}$ = 6.0 Hz, 1H, GlcNAc-H6'), 3.69-3.60 (m, 13H, HA-4, HA-5, HD-2, HB-2, GlcNAc-H3, 2×GlcNAc-H6' and 3×CH_{2TEG}), 3.57-3.56 (m, 2H, HC-2 and GlcNAc-H3), 3.54-3.49 (m, 4H, HA-6', GlcNAc-H3 and CH_{2TEG}), 3.37-3.23 (m, 6H, HB-4, HB-5, HC-4, HC-5, HD-4 and HD-5), 2.04 (s, 3H, COCH₃), 2.03 (s, 3H, COCH₃), 1.96 (s, 3H COCH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) δ : 174.3 (C, COCH₃), 173.9 (C, COCH₃), 173.5 (C, COCH₃), 145.2 (C, C8), 126.3 (CH, C9), 102.7 (CH, CD-1), 102.6 (CH, CC-1), 101.4 (CH, CB-1), 98.2 (CH, CA-1), 79.1 (CH, CA-4), 78.3 (CH, CB-5, CC-5 or CD-5), 78.1 (CH, CB-5, CC-5 or CD-5), 78.1 (CH, CB-5, CC-5 or CD-5), 77.9 (CH, CA-2), 75.4 (CH, CD-3 or CB-3 or CC-3), 75.3 (2×CH, CD-3 or CB-3 or CC-3), 73.7 (CH₂, CH_{2TEG}), 72.5, 72.1, 72.1 and 71.9 (4×CH, CB-4, CC-4, CD-4 and CA-5), 71.5 (CH₂, CH_{2TEG}), 71.4 (CH₂, CH_{2TEG}), 70.3 (CH₂, CH_{2TEG}), 70.2 (CH, CA-3), 69.6 (CH₂, CA-6), 63.0 (CH₂, CH_{2TEG}), 62.7, 62.6 and 62.3 (3×CH₂, CB-6, CC-6 and CD-6), 61.1 (CH₂, C7), 58.0, 57.9 and 57.3 (3×CH, CD-2, CB-2 and CC-2), 51.4 (CH₂, CH_{2TEG}), 23.7 (CH₃, COCH₃), 23.5 (CH₃, COCH₃), 23.5 (CH₃, COCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3283 (N-H), 3104 (=C-H), 2919, 2875 and 2852 (C-H), 1646 (NH-C=O).

HRMS (ESI): Calcd for C₃₉H₆₇N₆O₂₄ [M+H]⁺: 1003.4207. Found: 1003.4244.

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) sulfoxide **322**



To a stirred solution of **298** (500 mg, 0.71 mmol, 1 eq.) and NaHCO₃ (209 mg, 2.49 mmol, 3.5 eq.) in dry CH₂Cl₂ (4.5 mL), at -78 °C under argon, was added dropwise along the sides of the flask a solution of 3-chloroperoxybenzoic acid 75 % (197 mg, 0.85 mmol, 1.2 eq.) in CH₂Cl₂ (5.5 mL).²⁶⁸ After stirring at -78 °C for 1 hour and then at -20 °C overnight, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and successively washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (20 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and brine (60 mL). The organic layer was separated and

²⁶⁸ According to the procedure of: G. J. McGarvey, C. A. LeClair and B. A. Schmidtman, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4727-4730.

was dried over Na₂SO₄ and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave a residue which was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to afford one major diastereoisomer of product **322** (399 mg, 78%, colorless oil).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.37 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.33-7.12 (m, 20H, Ph), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, SMbp), 4.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.77 (d, *J*_{1,2} = 1.5 Hz, 1H, H1), 4.60 (s, 2H, CH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (s, 2H, CH₂Ph), 4.47 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.44-4.39 (m, 2H, H2 and CH₂Ph), 4.23 (dd, *J*_{3,4} = 9.0 Hz and *J*_{3,2} = 3.0 Hz, 1H, H3), 4.12 (m, 1H, H5), 4.04 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 9.0 Hz, 1H, H4), 3.74-3.65 (m, 2H, H6 and H6'), 2.30 (s, 3H, ArCH₃), 1.28 (s, 9H, ArC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.9 (C, SMbp), 140.5 (C, SMbp), 138.6 (C, Ph), 138.5 (C, Ph), 138.4 (C, Ph), 138.0 (C, Ph), 133.7 (C, SMbp), 131.1 (CH, SMbp), 128.7 (3×CH, SMbp and Ph), 128.7 (4×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.3 (2×CH, Ph), 128.2 (2×CH, Ph), 128.1 (2×CH, Ph), 128.1 (2×CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.0 (2×CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 120.6 (CH, SMbp), 96.0 (CH, C1), 80.3 (CH, C3), 78.2 (CH, C5), 75.4 (CH₂, CH₂Ph), 74.1 (CH, C4), 73.8 (CH₂, CH₂Ph), 73.0 (CH₂, CH₂Ph), 72.4 (CH₂, CH₂Ph), 71.6 (CH, C2), 69.5 (CH₂, C6), 35.3 (C, ArC(CH₃)₃), 31.6 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 18.5 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3064 and 3030 (=C-H), 2962 and 2866 (C-H).

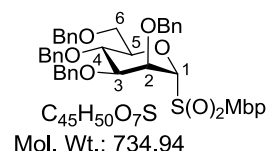
HRMS (ESI): Calcd for C₄₅H₅₀O₆NaS [M+Na]⁺: 741.3226. Found: 741.3233.

Experimental section: chapter 3

Products description

Methyl 2,4,6-tri-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **441**²⁶⁹ and methyl 3,4,6-tri-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **442**²⁷⁰ were prepared according to the procedure of Sollogoub *et al.*²⁴⁹

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) sulfone **324**



A solution of (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **298** (1.82 g, 2.59 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (9 mL) was treated at 0 °C with $NaHCO_3$ (1.78 g, 21.12 mmol, 8.2 eq.) and 3-chloroperoxybenzoic acid 75 % (1.52 g, 6.60 mmol, 2.5 eq.) and was stirred for 1 hour at room temperature under argon.²⁷¹ The resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 (30 mL) and successively washed with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (30 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (30 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave a residue which was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9:1 to 8:2) to afford pure product **324** (1.47 g, 78 %, white amorphous solid).

$[\alpha]_D^{20}$: + 40.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.50 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, SMbp), 7.37-7.20 (m, 20H, Ph), 7.16-7.12 (m, 1H, SMbp), 4.91 (d, *J*_{1,2} = 2.0 Hz, 1H, H1), 4.81 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.67-4.65 (m, 2H, CH_2Ph), 4.61 (dd, *J*_{2,3} = 3.5 Hz and *J*_{2,1} = 2.0 Hz, 1H, H2), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.43 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.42-4.37 (m, 1H, H5), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.26 (dd, *J*_{3,4} = 8.5 Hz and *J*_{3,2} = 3.5 Hz, 1H, H3), 4.04 (t, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 8.5 Hz, 1H, H4), 3.64 (dd, *J*_{6,6'} = 11.0 Hz and *J*_{6,5} = 4.0 Hz, 1H, H6), 3.46 (dd, *J*_{6',6} = 11.0 Hz and *J*_{6',5} = 2.0 Hz, 1H, H6'), 2.52 (s, 3H, Ar CH_3), 1.28 (s, 9H, Ar $(CH_3)_3$).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 150.1 (C, SMbp), 138.6 (C, Ph), 138.5 (C, Ph), 138.3 (C, Ph), 137.8 (C, Ph), 136.0 (C, SMbp), 135.0 (C, SMbp), 133.0 (CH, SMbp), 131.5 (CH, SMbp), 128.9 (2 \times CH, Ph), 128.8 (2 \times CH, Ph), 128.7 (4 \times CH, Ph), 128.6 (2 \times CH, Ph), 128.3 (4 \times CH, Ph or SMbp), 128.2 (2 \times CH, Ph or SMbp), 128.1 (CH, Ph), 128.1 (2 \times CH, Ph), 128.0 (CH, Ph),

²⁶⁹ T. G. George, P. Szolcsányi, S. G. Koenig, D. E. Paterson, Y. Isshiki and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1287-1298.

²⁷⁰ J. Beignet, J. Tiernan, C. H. Woo, B. M. Kariuki and L. R. Cox, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6341-6356.

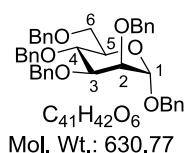
²⁷¹ According to the procedure of: E. Dubois and J.-M. Beau, *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 103-120.

127.9 (CH, Ph), 91.2 (CH, C1), 79.8 (CH, C3), 76.8 (CH, C5), 75.0 (CH₂, CH₂Ph), 74.0 (CH, C4), 73.6 (CH₂, CH₂Ph), 73.5 (CH₂, CH₂Ph), 73.0 (CH₂, CH₂Ph), 71.8 (CH, C2), 69.0 (CH₂, C6), 35.0 (C, ArC(CH₃)₃), 31.5 (3×CH₃, ArC(CH₃)₃), 20.4 (CH₃, ArCH₃).

IR ν (film, cm⁻¹): 3064 and 3030 (=C-H), 2962 and 2865 (C-H).

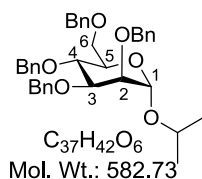
HRMS (ESI): Calcd for C₄₅H₅₀O₇NaS [M+Na]⁺: 757.3175. Found: 757.3204.

Benzyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **398a**



To a solution of donor **324**, TTBP (12.5 mg, 0.050 mmol, 1 eq.) and benzyl alcohol (10 μ L, 0.097 mmol, 2 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), in an oven-dried, argon-purged rodavis flask, was added Fe(OTf)₃ 90 % (19.5 mg, 0.035 mmol, 70 mol-%). After sealing the vial under argon, the reaction mixture was heated at 70 °C for 13 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) filtered through a Celite[®] pad and the resulting filtrate was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product (**398a**/**398 β** : 97/3) was purified by silica preparative thin layer chromatography (toluene/acetone 98:02), to afford pure product **398a**²²⁵ (18 mg, 57 %).

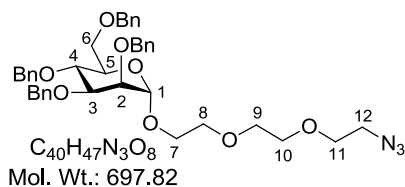
Isopropyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **300a**



To a solution of donor **324** (184 mg, 0.250 mmol, 1 eq.), TTBP (62 mg, 0.250 mmol, 1 eq.) and isopropanol (38 μ L, 0.496 mmol, 2 eq.) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL), in an oven-dried, argon-purged microwave vial, was added Fe(OTf)₃ 90 % (98 mg, 0.175 mmol, 70 mol-%). After sealing the vial under argon, the reaction mixture was heated at 90 °C under microwave irradiation for 1.5 hour (1 minute ramp time from room temperature to 90 °C and 1.5 hour hold time at 90 °C, stirring set at 800 rpm). The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) filtered through a Celite[®] pad and the resulting filtrate was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product (α / β : 97/3) was

purified by chromatography on silica gel (toluene/acetone 10:0 to 95:5) to afford pure product **300a**²²⁵ (115 mg, 79 %).

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside **301a**

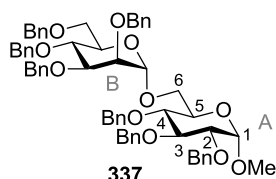


Preparation from donor **324**:

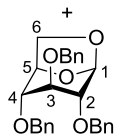
To a solution of donor **324** (10 mg, 13.6 μ mol, 1 eq.), TTBP (3.4 mg, 13.6 μ mol, 1 eq.) and 2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethanol **302**²⁶⁶ (3.6 mg, 20.4 μ mol, 1.5 eq) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), in an oven-dried, argon-purged rodavis flask, was added $Fe(OTf)_3$ 90 % (5.3 mg, 9.5 μ mol, 70 mol-%). After sealing the vial under argon, the reaction mixture was heated at 70 °C for 13 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) filtered through a Celite[®] pad and the resulting filtrate was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ (20 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product (**301a/301b** > 95/5) was purified by silica preparative thin layer chromatography (heptane/EtOAc 5:5) to afford pure product **301a** (4 mg, 43 %).

Preparation from post-anomerisation of product **301b**: To a solution of 2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranoside **301b** (4 mg, 5.7 μ mol, 1 eq.) and TTBP (1.4 mg, 5.7 μ mol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (0.4 mL), in an oven-dried, argon-purged rodavis flask, was added $Fe(OTf)_3$ 90 % (2.2 mg, 4 μ mol, 70 mol-%). After sealing the vial under argon, the reaction mixture was heated at 70 °C for 11 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with CH_2Cl_2 (5 mL) filtered through a Celite[®] pad and the resulting filtrate was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure, to afford the crude product **301a** (**301a/301b**: 93/7).

Methyl (2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside)-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **337 and 1,6-anhydro-2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranose **439****

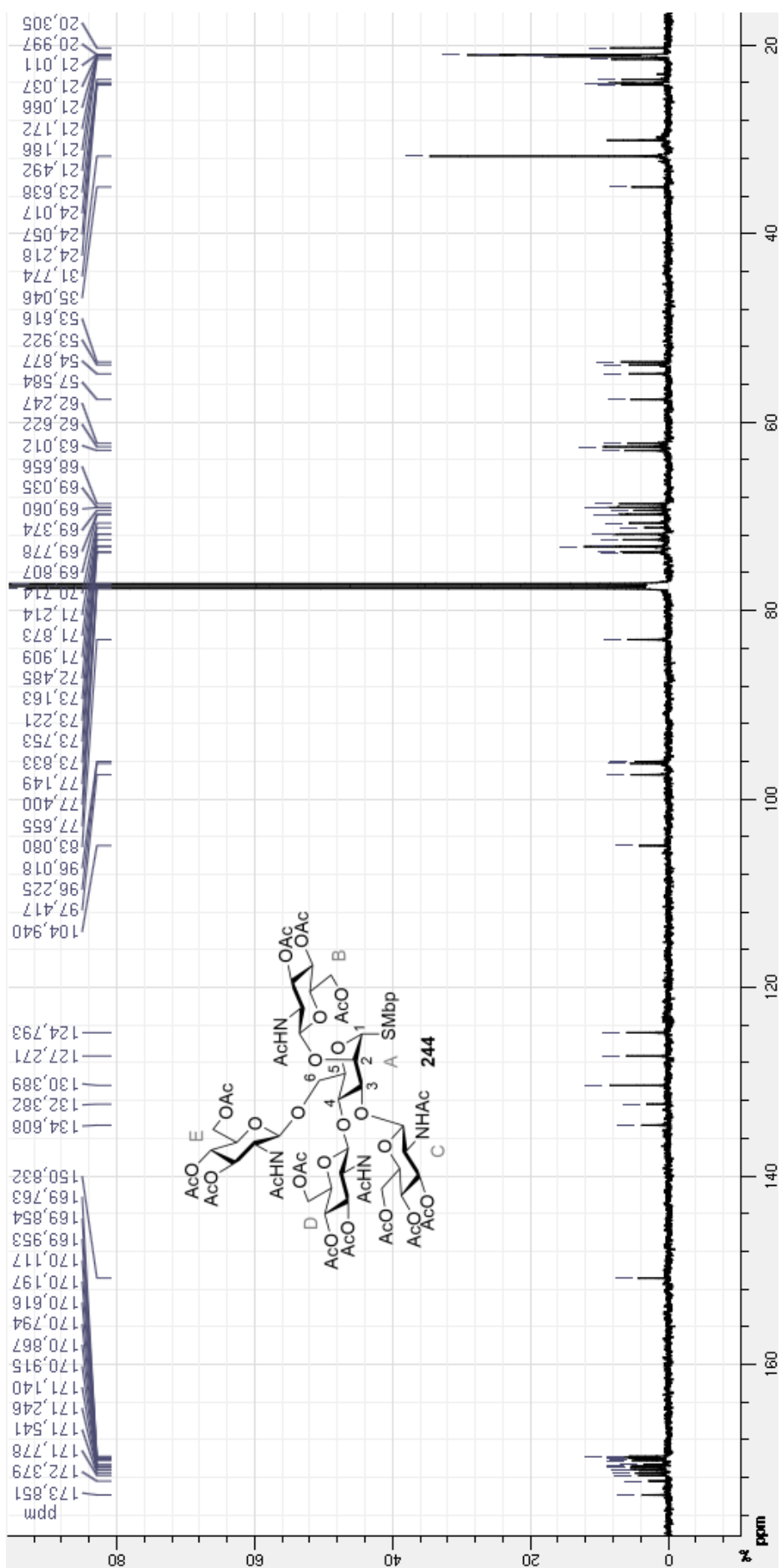


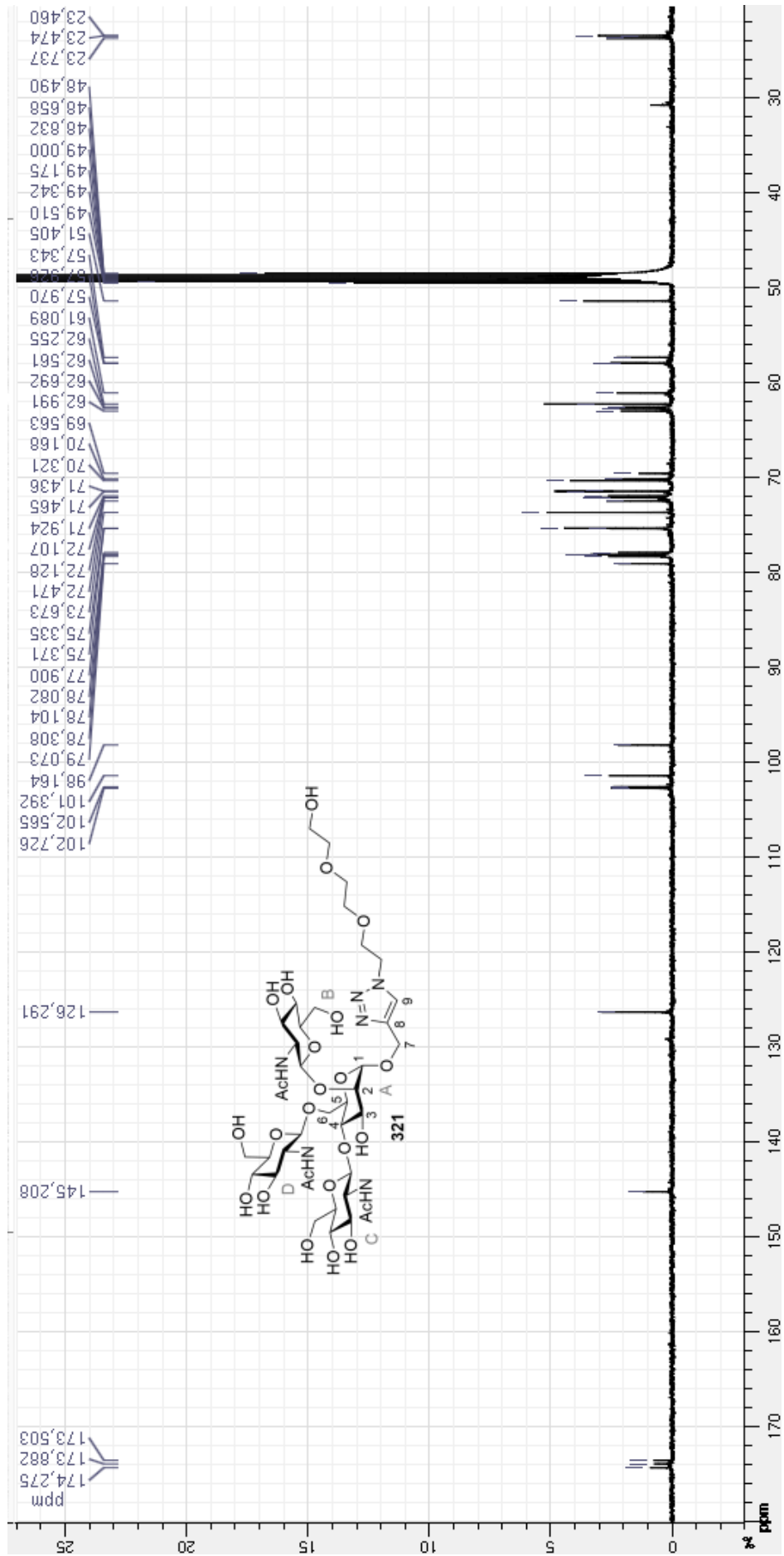
337
C₆₂H₆₆O₁₁
Mol. Wt.: 987.18



439
C₂₇H₂₈O₅
Mol. Wt.: 432.51

To a solution of donor **324** (36.5 mg, 0.050 mmol, 1 eq.), TTBP (12.5 mg, 0.050 mmol, 1 eq.) and methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside **46**²⁵⁵ (46.5 mg, 0.100 mmol, 2 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL), in an oven-dried, argon-purged microwave vial, was added Fe(OTf)₃ 90 % (19.5 mg, 0.050 mmol, 70 mol-%). After sealing the vial under argon, the reaction mixture was heated at 110 °C under microwave irradiation for 2 hours (1 minute ramp time from room temperature to 110 °C and 2 hours hold time at 110 °C, stirring set at 800 rpm). The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) filtered through a Celite[®] pad and the resulting filtrate was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by silica preparative thin layer chromatography (heptane/EtOAc 10:0 to 95:5) to afford pure disaccharide **337**²¹¹ (8 mg, 16 % based on **324**) and the 1,6-anhydro derivative **439**²³⁰ (27 mg, 62 % based on **46**).





- [1] D. B. Werz, R. Ranzinger, S. Herget, A. Adibekian, C.-W. von der Lieth, P. H. Seeberger, *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 685-691.
- [2] A. F. G. Bongat, A. V. Demchenko, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 374-406.
- [3] A. Stévenin, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1699-1702.
- [4] S. C. Ranade, A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.* **2013**, *32*, 1-43.
- [5] L. K. Mydock, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497-510.
- [6] L. Bohé, D. Crich, *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 48-59.
- [7] R. U. Lemieux, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 25, **1971**, p. 527.
- [8] X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934.
- [9] R. Enugala, L. C. R. Carvalho, M. J. Dias Pires, M. M. B. Marques, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2482-2501.
- [10] M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 309-323.
- [11] D. Shapiro, A. J. Acher, E. S. Rachaman, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3767-3771.
- [12] G. Blatter, J.-M. Beau, J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 189-202.
- [13] R. G. Strachan, W. V. Ruyle, T. Y. Shen, R. Hirschmann, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 507-509.
- [14] S. Akiya, T. Osawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, *8*, 583-587.
- [15] J. S. Debenham, R. Madsen, C. Roberts, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3302-3303.
- [16] J. C. Castro-Palomino, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6871-6874.
- [17] M. R. E. Aly, J. C. Castro-Palomino, E.-S. I. Ibrahim, E.-S. H. El-Ashry, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2305-2316.
- [18] E. Meinjohanns, M. Meldal, H. Paulsen, K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 405-415.
- [19] J. Lessard, H. Driguez, J. P. Vermes, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4887-4890.
- [20] P. Boullanger, G. Descotes, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2599-2602.
- [21] S. Kusumoto, H. Yoshimura, M. Imoto, T. Shimamoto, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 909-912.
- [22] N. Barroca, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1551-1554.
- [23] H. Jiao, O. Hindsgaul, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 346-348.
- [24] S. G. Bowers, D. M. Coe, G.-J. Boons, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4570-4571.
- [25] H. Paulsen, Č. Kolář, W. Stenzel, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2358-2369.
- [26] K. Benakli, C. Zha, R. J. Kerns, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9461-9462.
- [27] S. E. Zurabyan, T. P. Volosyuk, A. J. Khorlin, *Carbohydr. Res.* **1969**, *9*, 215-220.
- [28] S. E. Zurabyan, T. S. Antonenko, A. Y. Khorlin, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 21-27.
- [29] S.-I. Nishimura, K. Matsuoka, Y. C. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5657-5660.
- [30] Y. Cai, C.-C. Ling, D. R. Bundle, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4021-4024.
- [31] T. Ogawa, S. Nakabayashi, *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 2329-2335.
- [32] V. Wittmann, D. Lennartz, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1363-1367.
- [33] C. F. Crasto, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4891-4894.
- [34] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957-981.
- [35] B. Helferich, K. Weis, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 314-321.
- [36] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.
- [37] H. M. Flowers, R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1564-1567.
- [38] K. Miyai, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 45-55.
- [39] H. Hohgardt, W. Dietrich, H. Kühne, D. Müller, D. Grzelak, P. Welzel, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5771-5790.
- [40] A. Lubineau, J. Le Gallic, A. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5041-5044.

- [41] H. Ohrui, Y. Nishida, H. Hori, H. Meguro, S. Zushi, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 711-731.
- [42] A. E. Zemlyakov, Kur'yanov, V.O., Sidorova, E.A., Chirva, V., *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1998**, *24*, 623-630.
- [43] D. Crich, V. Dudkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6819-6825.
- [44] A. K. Sarkar, J. R. Brown, J. D. Esko, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 287-300.
- [45] W. Muramatsu, H. Yoshimatsu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2518-2524.
- [46] S. Hosono, W.-S. Kim, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4-5.
- [47] R. R. Schmidt, W. Kinzy, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., Vol. Volume 50* (Ed.: D. Horton), Academic Press, **1994**, pp. 21-123.
- [48] K. Lau, V. Thon, H. Yu, L. Ding, Y. Chen, M. M. Muthana, D. Wong, R. Huang, X. Chen, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6066-6068.
- [49] I. Choudhury, N. Minoura, H. Uzawa, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1265-1270.
- [50] H. G. Sudibya, J. Ma, X. Dong, S. Ng, L.-J. Li, X.-W. Liu, P. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2761-2764.
- [51] K.-S. Ko, F. A. Jaipuri, N. L. Pohl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13162-13163.
- [52] C. Schell, H. K. Hombrecher, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 587-598.
- [53] B. K. Gorityala, Z. Lu, M. L. Leow, J. Ma, X.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15229-15232.
- [54] A. Bernardi, D. Arosio, L. Manzoni, D. Monti, H. Posteri, D. Potenza, S. Mari, J. Jimenez-Barbero, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 785-792.
- [55] G. Terraneo, D. Potenza, A. Canales, J. Jiménez-Barbero, K. K. Baldrige, A. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2890-2900.
- [56] J.-i. Kadokawa, T. Nagaoka, J. Eban, H. Tagaya, K. Chiba, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 341-344.
- [57] R. Arihara, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2245-2249.
- [58] R. Arihara, K. Kakita, N. Suzuki, S. Nakamura, S. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4259-4277.
- [59] T. J. Martin, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123-6126.
- [60] H. Kondo, Y. Ichikawa, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748-8750.
- [61] D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584.
- [62] D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217-11223.
- [63] H. B. Mereyala, V. R. Gurijala, *Carbohydr. Res.* **1993**, *242*, 277-280.
- [64] G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180-196.
- [65] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.
- [66] S. Deng, U. Gangadharmath, C.-W. T. Chang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5179-5185.
- [67] A. F. G. Bongat, M. N. Kamat, A. V. Demchenko, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1480-1483.
- [68] J. Krag, M. S. Christiansen, J. G. Petersen, H. H. Jensen, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 872-879.
- [69] C. Gregory Sowell, M. T. Livesay, D. A. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 609-610.
- [70] S. Mandal, N. Sharma, B. Mukhopadhyay, *Synlett* **2009**, 3111-3114.
- [71] W. L. Salo, H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3585-3588.
- [72] N. Pravdic, T. Inch, J. H. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1815-1818.
- [73] M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1979**, *72*, C12-C14.
- [74] K. L. Matta, O. P. Bahl, *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 460-464.
- [75] M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1979**, *72*, C15-C17.

- [76] G. Wei, X. Lv, Y. Du, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3096-3099.
- [77] B. Aguilera, A. Fernández-Mayoralas, C. Jaramillo, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5863-5876.
- [78] G. Arsequell, L. Krippner, R. A. Dwek, S. Y. C. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2383-2384.
- [79] L. Szabò, Y. Li, R. Polt, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 585-588.
- [80] H. Christensen, M. S. Christiansen, J. Petersen, H. H. Jensen, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3276-3283.
- [81] S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W. L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227-2302.
- [82] M. Bols, X. Liang, H. H. Jensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8970-8974.
- [83] M. R. Rasmussen, M. H. S. Marqvorsen, S. K. Kristensen, H. H. Jensen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11011-11019.
- [84] J. Feng, C.-C. Ling, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2450-2457.
- [85] D. Crich, M. Smith, Q. Yao, J. Picione, *Synthesis* **2001**, *2001*, 0323-0326.
- [86] S. Antoniotti, E. Duñach, *Chem. Commun.* **2008**, 993-995.
- [87] H. Gaspard-Illoughmane, C. Le Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517-2532.
- [88] V. Mandadapu, F. Wu, A. I. Day, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1275-1277.
- [89] H. Myszka, D. Bednarczyk, M. Najder, W. Kaca, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 133-141.
- [90] C. O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, WILEY-VCH, Weinheim, **2008**.
- [91] S. Ichikawa, I. Tomita, A. Hosaka, T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 513-520.
- [92] S.-S. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6414-6417.
- [93] P. Chen, S. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5356-5362.
- [94] P. J. Garegg, T. Iversen, S. Oscarson, *Carbohydr. Res.* **1976**, *50*, C12-C14.
- [95] L. Jiang, T.-H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355-358.
- [96] P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Wallin, *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97-101.
- [97] S. Norsikian, A. Lubineau, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4089-4094.
- [98] H. H. Jensen, M. Bols, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 259-265.
- [99] P. H. Seeberger, D. B. Werz, *Nature* **2007**, *446*, 1046-1051.
- [100] K. F. Jensen, R. Becker, E. Delville, M. Fekete, F. Fülöp, T. Glasnov, T. A. Hamlin, R. Harmel, C. O. Kappe, K. Koch, *Flow Chemistry: Fundamentals*, De Gruyter, **2014**.
- [101] T. Wirth, *Microrreactors in Organic Chemistry and Catalysis*, Wiley, **2013**.
- [102] S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. M. Myers, C. Battilocchio, R. J. Ingham, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10122-10136.
- [103] D. Cantillo, M. Damm, D. Dallinger, M. Bauser, M. Berger, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1360-1366.
- [104] T. Razzaq, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321-1325.
- [105] G. Caygill, M. Zanfir, A. Gavriilidis, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 539-552.
- [106] D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680.
- [107] C. F. Carter, H. Lange, S. V. Ley, I. R. Baxendale, B. Wittkamp, J. G. Goode, N. L. Gaunt, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393-404.
- [108] J. P. McMullen, M. T. Stone, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7076-7080.
- [109] V. Sans, L. Porwol, V. Dragone, L. Cronin, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1258-1264.
- [110] D. R. Snead, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2822-2827.
- [111] R. L. Hartman, J. R. Naber, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 899-903.

- [112] A. G. O'Brien, Z. Horváth, F. Lévesque, J. W. Lee, A. Seidel-Morgenstern, P. H. Seeberger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7028-7030.
- [113] I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield, C. D. Smith, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017-4021.
- [114] T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi, *Nature* **2015**, *520*, 329-332.
- [115] K. D. Nagy, B. Shen, T. F. Jamison, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981.
- [116] R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502-7519.
- [117] J.-i. Yoshida, A. Nagaki, T. Yamada, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450-7459.
- [118] D. M. Ratner, E. R. Murphy, M. Jhunjhunwala, D. A. Snyder, K. F. Jensen, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2005**, 578-580.
- [119] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4583-4592.
- [120] C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127-1139.
- [121] C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.
- [122] J. D. Moseley, P. Lenden, M. Lockwood, K. Ruda, J.-P. Sherlock, A. D. Thomson, J. P. Gilday, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 30-40.
- [123] T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956-11968.
- [124] T. Nishiguchi, H. Tochio, A. Nabeya, Y. Iwakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5835-5841.
- [125] D. Crich, T. Hu, F. Cai, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8942-8953.
- [126] S. Nakabayashi, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, c7-c10.
- [127] R. Haddoub, N. Laurent, M. M. Meloni, S. L. Flitsch, *Synlett* **2009**, 3328-3332.
- [128] G. Fodor, L. Ötvös, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 701-708.
- [129] A. Xolin, A. Stévenin, M. Pucheault, S. Norsikian, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 992-1000.
- [130] A. Ogawa, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 450-451.
- [131] A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko, H. H. Freeze, P. Stanley, C. R. Bertozzi, G. W. Hart, M. E. Etzler, *Essentials of Glycobiology*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, **2009**.
- [132] R. Apweiler, H. Hermjakob, N. Sharon, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **1999**, *1473*, 4-8.
- [133] R. A. Laine, *Glycobiology* **1994**, *4*, 759-767.
- [134] S. Thobhani, C.-T. Yuen, M. J. A. Bailey, C. Jones, *Glycobiology* **2009**, *19*, 201-211.
- [135] J. Arnarp, J. Lönngren, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1000-1002.
- [136] J. Arnarp, M. Haraldsson, J. Lönngren, *Carbohydr. Res.* **1981**, *97*, 307-313.
- [137] J. Arnarp, J. Lönngren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2070-2074.
- [138] J. Arnarp, H. Baumann, H. Lönn, J. Lönngren, H. Nyman, H. Ottosson, *Acta Chem. Scand.* **1983**, *37b*, 329-334.
- [139] J. Arnarp, M. Haraldsson, J. Lönngren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1841-1844.
- [140] H. Lönn, J. Lönngren, *Carbohydr. Res.* **1983**, *120*, 17-24.
- [141] R. N. Shah, D. A. Cumming, A. A. Grey, J. P. Carver, J. J. Krepinsky, *Carbohydr. Res.* **1986**, *153*, 155-161.
- [142] O. Hindsgaul, S. H. Tahir, O. P. Srivastava, M. Pierce, *Carbohydr. Res.* **1988**, *173*, 263-272.
- [143] T. Mukai, M. Hagimori, K. Arimitsu, T. Katoh, M. Ukon, T. Kajimoto, H. Kimura, Y. Magata, E. Miyoshi, N. Taniguchi, M. Node, H. Saji, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4312-4321.
- [144] H. Paulsen, B. Helpap, *Carbohydr. Res.* **1992**, *216*, 289-313.

- [145] T. Ogawa, S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, C1-C5.
- [146] T. Ogawa, S. Nakabayashi, T. Kitajima, *Carbohydr. Res.* **1983**, *114*, 225-236.
- [147] K. K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa, A. Kobata, *Carbohydr. Res.* **1986**, *157*, 101-123.
- [148] K. K. Sadozai, Y. Ito, T. Nukada, T. Ogawa, A. Kobata, *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, 91-101.
- [149] Y. Kajihara, T. Endo, H. Ogasawara, H. Kodama, H. Hashimoto, *Carbohydr. Res.* **1995**, *269*, 273-294.
- [150] X. X. Zhu, P. Y. Ding, M. S. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8549-8552.
- [151] X.-X. Zhu, D. Ping Yu, M.-S. Cai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2833-2838.
- [152] J. C. McAuliffe, M. Ujita, M. Fukuda, O. Hindsgaul, *Glycoconjugate J.* **1999**, *16*, 767-772.
- [153] D. Lafont, P. Boullanger, J. Banoub, G. Descotes, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 828-835.
- [154] J. D. M. Olsson, L. Eriksson, M. Lahmann, S. Oscarson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.
- [155] C. Unverzagt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1989-1992.
- [156] C. Unverzagt, G. Gundel, S. Eller, R. Schuberth, J. Seifert, H. Weiss, M. Niemietz, M. Pischl, C. Raps, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12292-12302.
- [157] H. Weiss, C. Unverzagt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4261-4263.
- [158] S. Eller, R. Schuberth, G. Gundel, J. Seifert, C. Unverzagt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4173-4175.
- [159] S. Eller, C. Raps, M. Niemietz, C. Unverzagt, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2648-2651.
- [160] S. Serna, J. Etxebarria, N. Ruiz, M. Martin-Lomas, N.-C. Reichardt, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13163-13175.
- [161] S. Serna, S. Yan, M. Martin-Lomas, I. B. H. Wilson, N.-C. Reichardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16495-16502.
- [162] R. Kumar H. V, K. Naruchi, R. Miyoshi, H. Hinou, S.-I. Nishimura, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6278-6281.
- [163] S. S. Shivatare, S.-H. Chang, T.-I. Tsai, C.-T. Ren, H.-Y. Chuang, L. Hsu, C.-W. Lin, S.-T. Li, C.-Y. Wu, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15382-15391.
- [164] V. Y. Dudkin, J. S. Miller, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 736-738.
- [165] V. Y. Dudkin, J. S. Miller, A. S. Dudkina, C. Antczak, D. A. Scheinberg, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13598-13607.
- [166] M. A. Walczak, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16430-16433.
- [167] M. A. Walczak, J. Hayashida, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4700-4703.
- [168] Z. Wang, Z. S. Chinoy, S. G. Ambre, W. Peng, R. McBride, R. P. de Vries, J. Glushka, J. C. Paulson, G.-J. Boons, *Science* **2013**, *341*, 379-383.
- [169] B. Yu, H. Tao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2405-2407.
- [170] A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley, **2008**.
- [171] C. Unverzagt, Y. Kajihara, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4408-4420.
- [172] A. Fernández-Tejada, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10616-10628.
- [173] S. Park, J. C. Gildersleeve, O. Blixt, I. Shin, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4310-4326.
- [174] G. Despras, R. Robert, B. Sendid, E. Machez, D. Poulain, J.-M. Mallet, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1817-1831.
- [175] S. Picard, D. Crich, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5501-5510.
- [176] T. Polat, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12795-12800.

- [177] N. Basu, S. K. Maity, S. Roy, S. Singha, R. Ghosh, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 534-539.
- [178] D. Crich, W. Li, H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15081-15086.
- [179] H. Paulsen, R. Lebuhn, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983*, 1047-1072.
- [180] A. Duffels, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 375-378.
- [181] S. S. Nigudkar, A. V. Demchenko, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2687-2704.
- [182] K. J. Doores, B. G. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2692-2696.
- [183] A. A. Karelin, Y. E. Tsvetkov, L. Paulovičová, S. Bystrický, E. Paulovičová, N. E. Nifantiev, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1283-1290.
- [184] D. A. Argunov, A. A. Karelin, A. A. Grachev, Y. E. Tsvetkov, N. E. Nifantiev, *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 1004-1011.
- [185] I. Matsuo, M. Wada, S. Manabe, Y. Yamaguchi, K. Otake, K. Kato, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3402-3403.
- [186] I. Matsuo, K. Totani, A. Tatami, Y. Ito, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8262-8277.
- [187] A. Koizumi, I. Matsuo, M. Takatani, A. Seko, M. Hachisu, Y. Takeda, Y. Ito, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7426-7431.
- [188] J. Nakano, H. Ohta, Y. Ito, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 928-933.
- [189] C. T. Tanifum, J. Zhang, C.-W. T. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4323-4327.
- [190] N. Teumelsan, X. Huang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8976-8979.
- [191] Y. Li, B. Roy, X. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8952-8954.
- [192] K. Kawahira, H. Tanaka, A. Ueki, Y. Nakahara, H. Hojo, Y. Nakahara, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8143-8153.
- [193] M. Hagiwara, M. Dohi, Y. Nakahara, K. Komatsu, Y. Asahina, A. Ueki, H. Hojo, Y. Nakahara, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5229-5239.
- [194] J. Y. Baek, B.-Y. Lee, M. G. Jo, K. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17705-17713.
- [195] H. Dong, Z. Pei, S. Byström, O. Ramström, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1499-1502.
- [196] M. François-Heude, A. Méndez-Ardoy, V. Cendret, P. Lafite, R. Daniellou, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, V. Moreau, F. Djedäini-Pilard, *Chem. Eur. J.* **2014**, *21*, 1978-1991.
- [197] K. P. R. Kartha, F. Dasgupta, P. P. Singh, H. C. Srivastava, *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 437-444.
- [198] V. Percec, P. Leowanawat, H.-J. Sun, O. Kulikov, C. D. Nusbaum, T. M. Tran, A. Bertin, D. A. Wilson, M. Peterca, S. Zhang, N. P. Kamat, K. Vargo, D. Mook, E. D. Johnston, D. A. Hammer, D. J. Pochan, Y. Chen, Y. M. Chabre, T. C. Shiao, M. Bergeron-Brlek, S. André, R. Roy, H.-J. Gabius, P. A. Heiney, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9055-9077.
- [199] L. Liang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933-2945.
- [200] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [201] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [202] R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-598.
- [203] D. Kushwaha, P. Dwivedi, S. K. Kuanar, V. K. Tiwari, *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 90-135.
- [204] B.-Y. Lee, S. R. Park, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105-5109.
- [205] X. Ding, G. Yang, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 135-139.
- [206] H. Nagai, S. Matsumura, K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10233-10237.
- [207] H. Nagai, K. Kawahara, S. Matsumura, K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4159-4162.

- [208] M. Nishizawa, Y. Kan, W. Shimomoto, H. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2431-2434.
- [209] M. Nishizawa, Y. Kan, H. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 565-567.
- [210] K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6879-6882.
- [211] H. Maeta, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 49-56.
- [212] K. Toshima, K.-i. Kasumi, S. Matsumura, *Synlett* **1998**, 643-645.
- [213] K. Toshima, H. Nagai, K.-i. Kasumi, K. Kawahara, S. Matsumura, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5331-5339.
- [214] T. Yamanoi, K. Nakamura, H. Takeyama, K. Yanagihara, T. Inazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1359-1366.
- [215] S. Pan, H. Li, F. Hong, B. Yu, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6139-6142.
- [216] G. Zhang, B. Yu, S. Deng, Y. Hui, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 547-556.
- [217] G. Singh, H. Vankayalapati, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 125-138.
- [218] H. Susaki, K. Higashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 201-204.
- [219] T. Yamanoi, Y. Iwai, T. Inazu, *Heterocycles* **2000**, *53*, 1263-1267.
- [220] R. Roy, P. Rajasekaran, A. Mallick, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5564-5573.
- [221] M. Otsuka, T. Nishio, T. Oshitari, T. Owa, Y. Sugiura, K. Maeda, M. Ohno, S. Kobayashi, *Heterocycles* **1992**, *33*, 27-34.
- [222] J. Yang, C. Cooper-Vanosdell, E. A. Mensah, H. M. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 794-800.
- [223] Z.-J. Li, H.-Q. Huang, M.-S. Cai, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 501-506.
- [224] K. N. Jayaprakash, B. Fraser-Reid, *Synlett* **2004**, 0301-0305.
- [225] Y. Wang, X. Zhang, P. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4322-4328.
- [226] J.-C. Lee, G.-R. Pan, S. S. Kulkarni, S.-Y. Luo, C.-C. Liao, S.-C. Hung, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1621-1624.
- [227] S.-Y. Luo, A. Tripathi, M. M. L. Zulueta, S.-C. Hung, *Carbohydr. Res.* **2012**, *352*, 197-201.
- [228] S. Hotha, S. Kashyap, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9620-9621.
- [229] A. K. Kayastha, S. Hotha, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7161-7163.
- [230] S. R. Vidadala, S. Hotha, *Chem. Commun.* **2009**, 2505-2507.
- [231] K. S. Kim, S. S. Kang, Y. S. Seo, H. J. Kim, Y. J. Lee, K.-S. Jeong, *Synlett* **2003**, 1311-1314.
- [232] K. S. Kim, Y. J. Lee, H. Y. Kim, S. S. Kang, S. Y. Kwon, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2408-2410.
- [233] T. J. Choi, J. Y. Baek, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9191-9194.
- [234] Y. Shioiri, K. Suzuki, S. Daikoku, A. Kurimoto, Y. Ito, O. Kanie, *Carbohydr. Res.* **2013**, *382*, 43-51.
- [235] S. R. Koppolu, R. Niddana, R. Balamurugan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5094-5097.
- [236] K. Toshima, H. Nagai, S. Matsumura, *Synlett* **1999**, 1420-1422.
- [237] K. S. Kim, D. B. Fulse, J. Y. Baek, B.-Y. Lee, H. B. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8537-8547.
- [238] J. Y. Baek, B.-Y. Lee, R. Pal, W.-Y. Lee, K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6250-6254.
- [239] T. Yamanoi, R. Inoue, S. Matsuda, K. Iwao, Y. Oda, A. Yoshida, K. Hamasaki, *Heterocycles* **2009**, *77*, 445-460.
- [240] S. S. Nigudkar, A. R. Parameswar, P. Pornsuriyasak, K. J. Stine, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4068-4076.

- [241] R. J. Ferrier, R. H. Furneaux, P. C. Tyler, *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 397-404.
- [242] D. S. Brown, S. V. Ley, S. Vile, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4873-4876.
- [243] D. S. Brown, S. V. Ley, S. Vile, M. Thompson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1329-1342.
- [244] B. W. Skelton, R. V. Stick, D. M. G. Tilbrook, A. H. White, S. J. Williams, *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 389-397.
- [245] G. X. Chang, T. L. Lowary, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1505-1508.
- [246] N. Ikemoto, O. K. Kim, L.-C. Lo, V. Satyanarayana, M. Chang, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4295-4298.
- [247] S. Manabe, K. Ishii, D. Hashizume, H. Koshino, Y. Ito, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6894-6901.
- [248] W. Pilgrim, P. V. Murphy, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6747-6755.
- [249] M. Sollogoub, S. K. Das, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *C. R. Acad. Sci., Ser. IIC: Chim.* **1999**, *2*, 441-448.
- [250] M. Shimazaki, O. Sakurai, K. Hirai, K. Urbahns, N. Yamamoto, S. Yoshikawa, M. Umeda, M. Tajimi, **2003**, *WO03106403*.
- [251] D. M. Hall, *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, 158-160.
- [252] G. Zhang, Z. Guan, L. Zhang, J. Min, L. Zhang, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3273-3278.
- [253] M. Norkowska, H. Mysza, M. Cyman, D. Grzywacz, D. Trzybiński, A. Sikorski, B. Liberek, *J. Carbohydr. Chem.* **2014**, *33*, 33-47.
- [254] W. Dullenkopf, J. C. Castro-Palomino, L. Manzoni, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 135-147.
- [255] T. Ishikawa, Y. Shimizu, T. Kudoh, S. Saito, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3879-3882.
- [256] A. Lubineau, H. Bienaymé, *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 267-271.
- [257] A. G. M. Barrett, R. W. Read, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2184-2190.
- [258] T. Ogawa, T. Kasuragi, *Carbohydr. Res.* **1982**, *103*, 53-64.
- [259] A. Français, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662-8665.
- [260] C.-R. Shie, Z.-H. Tzeng, S. S. Kulkarni, B.-J. Uang, C.-Y. Hsu, S.-C. Hung, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1665-1668.
- [261] V. K. Srivastava, *Carbohydr. Res.* **1982**, *103*, 286-292.
- [262] S. Kobayashi, T. Kiyosada, S.-i. Shoda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2111-2112.
- [263] R. Kasai, M. Okihara, J. Asakawa, K. Mizutani, O. Tanaka, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1427-1432.
- [264] W. A. Bubb, *Concepts in Magnetic Resonance Part A* **2003**, *19A*, 1-19.
- [265] A. W. Gann, J. W. Amoroso, V. J. Einck, W. P. Rice, J. J. Chambers, N. A. Schnarr, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2003-2005.
- [266] A. R. Schneekloth, M. Pucheault, H. S. Tae, C. M. Crews, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5904-5908.
- [267] C. Mukherjee, K. Ranta, J. Savolainen, R. Leino, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2957-2968.
- [268] G. J. McGarvey, C. A. LeClair, B. A. Schmidtman, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4727-4730.
- [269] T. G. George, P. Szolcsányi, S. G. Koenig, D. E. Paterson, Y. Isshiki, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1287-1298.
- [270] J. Beignet, J. Tiernan, C. H. Woo, B. M. Kariuki, L. R. Cox, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6341-6356.
- [271] E. Dubois, J.-M. Beau, *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 103-120.

Résumé : Utilisation du triflate de fer(III) en glycosylation sous activation micro-ondes ou en flux continu

Mots-clés : glycochimie, glycosylation, triflate de fer(III), synthèse sous micro-ondes, synthèse en flux continu, *N*-glycanes, *N*-acétyl-D-glucosamine, D-mannose

Les oligosaccharides et les glycoconjugués jouent des rôles essentiels dans de nombreux processus biologiques. Cependant, leur synthèse est plus complexe que la majorité des autres biomolécules. Le principal défi réside souvent dans la formation de la liaison glycosidique. Il est donc toujours nécessaire de développer des réactions de glycosylation efficaces et totalement stéréosélectives, utilisant de nouveaux donneurs et permettant d'accéder à des structures glycosidiques à différentes échelles. Ces réactions sont d'autant plus intéressantes si elles utilisent des promoteurs peu chers, peu toxiques et peu dangereux pour l'environnement, comme des sels de fer. Dans ce cadre, la formation directe de β -glycosides de la *N*-acétyl-D-glucosamine par catalyse au triflate de fer(III) a été étudiée. Cette glycosylation peut être réalisée sous irradiation micro-ondes ou en flux continu. Les conditions d'activation sous micro-ondes ont ensuite été étendues à la synthèse de motifs de *N*-glycanes complexes. Cette synthèse consiste en une étape de polyglycosylation au triflate de fer(III), combinée à une étape d'introduction d'un lien moléculaire, via une nouvelle glycosylation ou une réaction de la chimie click. Enfin, une α -mannosylation, basée sur l'activation d'un groupement sulfonyle par le triflate de fer(III), a été découverte et mise au point. Cette glycosylation, réalisée sous activation micro-ondes, est totalement stéréosélective, même en l'absence de groupement participant.

Summary : Glycosylation promoted by iron triflate(III) under microwave irradiation or in continuous flow

Keywords : glycochemistry, glycosylation, iron(III) triflate, microwave synthesis, continuous flow synthesis, *N*-glycans, *N*-acetyl-D-glucosamine, D-mannose

Oligosaccharides and glycoconjugates are involved in numerous biological events. However, their synthesis is generally more complex than for other biomolecules. The main challenge is often the generation of the glycosidic bond. For this reason, it is still important to develop efficient and stereoselective glycosylations, which afford glycosides in significant amounts using new donors. These reactions are even more attractive if the promoter used is cheap, non-toxic and environmentally friendly, like iron salts. In this context, the direct synthesis of β -glycosides of *N*-acetyl-D-glucosamine using catalytic iron triflate(III) has been developed. This glycosylation can be performed under microwave irradiation or in continuous flow. The microwave-assisted conditions were then extended to the synthesis of complex *N*-glycan mimics. This synthesis is based on a polyglycosylation reaction using an iron(III) triflate catalysis coupled to another glycosylation or a click reaction to introduce a functionalized linker. Finally, an α -mannosylation, based on a sulfonyl group activation by iron(III) triflate, has been developed. This glycosylation, performed under microwave irradiation, is completely stereoselective, even without neighbouring group participation.