



HAL
open science

Synthèse de bis-C-glycosides par transfert d'atome d'hydrogène : application à des réactions de cyclisation d'énynes radicalaires

Damien Tardieu

► **To cite this version:**

Damien Tardieu. Synthèse de bis-C-glycosides par transfert d'atome d'hydrogène : application à des réactions de cyclisation d'énynes radicalaires. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2021. Français. NNT : 2021STRAF005 . tel-03934714

HAL Id: tel-03934714

<https://theses.hal.science/tel-03934714v1>

Submitted on 11 Jan 2023

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7042

THÈSE

présentée par :

Damien TARDIEU

soutenue le : 13 avril 2021

pour obtenir le grade de :

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Synthèse de *bis*-C-glycosides par Transfert
d'Atome d'Hydrogène - Application à des
réactions de cyclisation d'énynes radicalaires**

THÈSE dirigée par :

Pr COMPAIN Philippe

Professeur, Université de Strasbourg

THÈSE encadrée par :

Dr KERN Nicolas

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr MASSON Géraldine

Pr VINCENT Stéphane

Directrice de recherche CNRS, ICSN Gif-sur-Yvette

Professeur, Université de Namur

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Dr WENCEL-DELORD Joanna

Pr RENAUD Philippe

Chargée de recherche CNRS, Université de Strasbourg

Professeur, Université de Bern

Remerciements

Je tiens dans un premier temps à remercier le Pr Philippe Compain pour avoir dirigé ces travaux et m'avoir si bien accueilli au sein de son laboratoire à mon arrivée à Strasbourg. Merci Philippe pour ta disponibilité permanente, tes conseils toujours très avisés et surtout la confiance que tu m'as accordée pour mener ces travaux en toute liberté. Nos réunions du jeudi, souvent bien plus longues que prévues (et toujours pleines de nouveaux dictons) me manqueront, tout comme nos discussions à propos de sujets aussi variés qu'intéressants.

Mes remerciements vont ensuite à mon encadrant, le Dr Nicolas Kern. Par où commencer... Merci infiniment d'avoir rendu ces trois années aussi riches et intéressantes, scientifiquement comme humainement. Toujours à l'écoute et désireux de partager ton immense savoir, tu as su me transmettre ta passion pour la chimie et l'envie d'en apprendre toujours plus. J'espère pouvoir continuer à échanger avec toi dans le futur, sur la science et pleins d'autres sujets tout aussi passionnants que tu maîtrises toujours parfaitement. J'espère que cette thèse a été à la hauteur de tes attentes.

Je tiens également à remercier le Dr Géraldine Masson, le Dr Joanna Wencel-Delord, le Pr Stéphane Vincent et le Pr Philippe Renaud d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse et d'évaluer ces travaux.

Je souhaite remercier chaleureusement les autres membres permanents de l'équipe, le Dr Damien Hazelard pour son aide quotidienne dans l'organisation du laboratoire et ses discussions quotidiennes toujours très drôles et le Dr Anne Bodlenner pour sa gentillesse et son sourire permanent et pour m'avoir initié à la science passionnante et rigoureuse qu'est l'enzymologie.

Ensuite, vient le temps de remercier mes collègues, présent et passé, du laboratoire et de souhaiter bon courage aux doctorants actuels.

Maëva, merci de m'avoir si bien accueilli « chez toi » et de m'avoir tout appris de la gestion d'un laboratoire. Les premières semaines d'une thèse font parties des plus importantes,

et en ce sens ta minutie et ta rigueur à la paillasse m'ont beaucoup appris. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta carrière.

Yan, tu as très rapidement su t'intégrer à l'équipe, malgré un dépaysement total, grâce à ta bonne humeur et ton humour à toute épreuve. La thèse est un exercice parfois difficile en soi mais devenir en plus parent comme tu l'as fait relève de l'exploit. Encore toutes mes félicitations et je vous souhaite, à toi et ta petite famille, le meilleur pour la suite, tu le mérites.

Marine, première stagiaire M2 que j'ai eu la chance d'encadrer. Merci pour le superbe travail que tu as fourni en stage et pour ton implication dans la vie du labo quand tu as commencé ta thèse par la suite. Tu as hérité d'un très beau sujet de thèse, complexe mais tellement intéressant et formateur, tout ce qu'il faut pour faire de toi une très bonne chimiste. Bon courage pour la dernière ligne droite et crois-moi, à la fin, ça vaut le coup.

Haijuan, ta persévérance au quotidien est vraiment remarquable. Malgré un sujet de thèse très ambitieux mais pas simple, tu ne perds jamais patience à essayer d'aller chercher les traces de produits. Je te souhaite la meilleure réussite possible et j'espère que tout ce travail finira par payer.

Mylène, tu avais déjà été une stagiaire remarquable et ton début de thèse ne fait que le confirmer. Ton sens de l'organisation, ta rigueur et ta persévérance font déjà de toi une chimiste unique. Je ne pouvais espérer de meilleure personne pour reprendre mon sujet et je te souhaite de continuer sur cette voie le plus longtemps possible.

Adrien, le petit dernier de la bande, la cohabitation aura été de courte durée mais je suis ravi d'avoir pu faire ta connaissance et de rencontrer quelqu'un d'aussi sympathique. Tu as aussi hérité d'un sujet très ambitieux mais tu as l'air suffisamment passionné pour mener à bien un tel projet. Bon courage et ne lâche rien.

Je tiens également à remercier tous les stagiaires avec lesquels j'ai eu la chance de travailler ou qui sont passés par le laboratoire : Robin, Norbert, Yaya, Virginie, Arthur, Julianne, Lena, Jean-Baptiste, Angélique, Milena...

Je remercie aussi tous les collègues doctorants, présents ou passés, de l'UMR : Jordan, Paul, Gaspard, Maxime, Joanna, Augustin, Nicolas J, Soufyan, David, Maria, Julien, Pierre, Jérémy, Marine..., ainsi que les permanents avec qui ça a toujours été un plaisir d'échanger : Armen, Morgan, Sabine, Nicolas B, Uwe, Jean-François, Frédéric... et bien d'autres.

J'adresse également mes remerciements les plus chaleureux à Emeric Wasielewski, responsable de la plateforme RMN, et Mathieu Chessé, responsable de la plateforme analytique, pour le travail pas toujours simple mais néanmoins irréprochable qu'ils fournissent et leur disponibilité pour répondre à mes différentes interrogations.

Finalement, je tiens à remercier ma famille pour son soutien sans faille. Cette thèse vient ponctuer une aventure commencée il y a plus de huit ans maintenant quand j'ai décidé, contre toute attente, d'aller à la fac. Vous avez été les premiers à m'encourager dans cette voie, sans quoi je n'aurais pu réussir. A mes grands-parents qui ont toujours été là pour m'aider, à ma mère à qui je dois tout, à mes merveilleuses sœurs et à mon magnifique neveu, merci pour tout.

Pour finir, je remercie du fond du cœur ma compagne Juliette pour sa présence et son soutien depuis maintenant presque cinq ans. Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi, merci infiniment.

Table des matières

Abréviations	5
Introduction Générale	9
Chapitre 1 : Les bis-C-glycosides, propriétés et synthèses	11
1 Introduction.....	13
1.1 Les C-glycosides	13
1.2 Les bis-C-glycosides	14
2 Synthèse de Bis-C-glycosides : Méthodes et stéréosélectivité	19
2.1 Activation électrophile <i>via</i> un intermédiaire oxocarbenium	19
2.1.1 L'effet anomérique : Origine et conséquences	19
2.1.2 Les modèles de Woerpel	21
2.1.3 Exemples et stéréosélectivité	24
2.1.4 Synthèse du Remdesivir TM	32
2.2 Activation nucléophile <i>via</i> énolate	34
2.3 Synthèse de Bis-C-Glycosides <i>via</i> des radicaux <i>pseudo</i> anomériques tertiaires	41
2.4 Carbènes et carbénoïdes	49
2.4.1 Cyclopropanation anomérique	49
2.4.2 Insertion C-H	53
2.5 Réarrangements	55
2.6 Autres approches.....	59
2.6.1 Cyclisations	59
2.6.2 Couplage et insertion C-H palladocatalysés	61
2.6.3 Synthèse du Steglatro TM	62
3 Quelques exemples en synthèse totale	64
3.1 La nogalamycine	64
3.1.1 Travaux de Terashima.....	65
3.1.2 Travaux de Thomson.....	67
3.1.3 Travaux de Hauser	67
3.1.4 Travaux de VanNieuwenhze	70
3.2 L'acide Zaragozique C	75
3.2.1 Travaux de Carreira.....	75
3.2.2 Travaux d'Evans	76
3.2.3 Travaux d'Hashimoto.....	78
3.2.4 Travaux d'Inoue	79

3.3	Les Cinatrines.....	82
3.3.1	Travaux d'Evans	82
3.3.2	Travaux de Rizzacasa	83
3.3.3	Travaux de Yakura.....	85
3.3.4	Travaux d'Hatakeyama	86
4	Conclusion et premiers objectifs de thèse	89
Chapitre 2 : Synthèse de bis-C-glycosides par transfert d'atome d'hydrogène		93
1	Introduction.....	95
1.1	Les <i>exo</i> -glycals : Voies de synthèse et propriétés	95
1.1.1	Synthèses.....	96
1.1.2	Propriétés biologiques.....	101
1.2	Le Transfert d'Atome d'Hydrogène <i>via</i> un hydrure métallique	103
1.2.1	Origine	103
1.2.2	Vers la formation de liaisons C-C.....	113
1.2.3	Quelques applications en synthèse totale.....	119
1.2.4	Mécanisme détaillé.....	125
1.2.4.1	Formation de l'hydrure de Fer	125
1.2.4.2	Addition de l'atome d'hydrogène sur l'oléfine	127
1.2.4.3	Terminaison de la réaction	128
2	Activation de C-glycosylidènes disubstitués.....	131
2.1	Substrat modèle et optimisation de la réaction.....	131
2.2	Champ d'application de la réaction.....	134
2.2.1	Variation de l'accepteur	135
2.2.2	Variation du donneur.....	137
2.2.2.1	Synthèse d' <i>exo</i> -glycals	137
2.2.2.2	Champ d'application d' <i>exo</i> -glycals.....	141
2.2.3	Application à la synthèse de <i>bis</i> -C-disaccharides	146
2.2.4	Application à la synthèse de C-glycosyl-aminoacides	149
3	Activation de C-glycosylidènes trisubstitués	154
3.1	Synthèse d'un substrat modèle et nouvelle optimisation de la réaction	154
3.2	Synthèses de nouveaux substrats <i>exo</i> -glycals.....	157
3.3	Champ d'application de la réaction.....	161
4	Conclusions et perspectives	162
5	Partie expérimentale.....	165
5.1	General Information (for all experimental parts).....	165

5.2	Substrate preparation	166
5.3	MHAT on disubstituted <i>exo</i> -glycals	198
5.4	MHAT on trisubstituted <i>exo</i> -glycals	211
Chapitre 3 : Cyclisations radicalaires initiées par transfert d'atome d'hydrogène.....		219
1	Introduction.....	221
1.1	Les glycomimétiques bicycliques.....	221
1.2	Les règles de Baldwin	223
1.3	Cyclisations initiées par MHAT	225
2	Vers la synthèse de <i>bis</i>-C-glycosides spirocycliques	230
2.1	Contexte et objectifs	230
2.2	Synthèse d'un substrat modèle.....	231
2.3	Recherche de conditions et expériences de deutération	232
2.4	Tentatives d'extension à d'autres séries de sucres.....	235
3	Synthèse de glycomimétiques bicycliques pontés ou fusionnés	238
3.1	Synthèse de précurseurs de substrats modèles.....	238
3.1.1	Isolement de la position C-2 en série D- <i>glucose</i>	238
3.1.1.1	Travaux précédents.....	238
3.1.1.2	Optimisation d'une nouvelle approche	240
3.1.2	Isolement de la position C-2 en série D- <i>mannose</i>	243
3.1.3	Isolement de la position C-6 en série D- <i>glucose</i>	246
3.2	Résultats de cyclisation	248
3.2.1	Cyclisation sur alcynes	248
3.2.2	Tentative d'application à la synthèse de C-aryl glycosides	251
3.2.3	Alternative à la synthèse de glyco-aminoacides	254
4	Extensions de la réactivité des énynes en MHAT	258
4.1	Préparation d'une série de substrats énynes modèles.....	258
4.1.1	Premiers résultats de cyclisation	259
4.1.2	Découverte d'une réaction de dimérisation.....	262
4.1.3	Du motif « éno-lyne » à des systèmes énynes	266
4.2	Vers des cascades radicalaires	267
4.2.1	Quelques exemples en MHAT	267
4.2.2	Objectifs et premiers résultats vers des cascades radicalaires	270
5	Conclusions et perspectives	274
6	Partie expérimentale.....	279
6.1	Substrate preparation	279

6.2	MHAT on <i>enynes</i>	311
	Conclusion Générale.....	319

Abréviations

Acac	Acétylacétone
AIBN	Azobisisobutyronitrile
All	Allyle
BQ	1,4-Benzoquinone
Bz	Benzoyle
CAN	Nitrate de cérium (IV) et d'ammonium
CHD	(1,4)-Cyclohexadiène
Cy	Cyclohexyle
CSA	Acide camphorsulfonique
Dbz	Dibenzylidèneacétone
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
Bidm	1,3-Diisopropyl-1,3-propanedione
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DMAP	<i>N,N'</i> -diméthylaminopyridine
DMDO	Diméthyl-dioxirane
DMF	Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMTr	4,4'-Diméthoxytrityle
Dpm	2,2,6,6-Tétraméthylheptane-3,5-dionate
Dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
EWG	Groupe électro-attracteur
FBz	3-Fluorobenzoyle
FDA	Food and Drug Administration
Grubbs II	Catalyseur de Grubbs de 2 ^{ème} génération
HMDS	Hexaméthyl-disilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
IC₅₀	Concentration inhibitrice médiane

<i>i</i>-Pr	<i>Isopropyle</i>
LG	Groupement partant
LDA	<i>Diisopropylamidure</i> de lithium
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>métachloroperbenzoïque</i>
MEM	Ether de méthoxyéthyle
MHAT	Metal (induced) Hydrogen Atom Transfer
MOM	Ether de méthoxyméthyle
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
Nu	Nucléophile
PDC	Chlorochromate de pyridinium
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
PTSA	Acide paratoluènesulfonique
r.d.	<i>Ratio</i> diastéréoisomérique
SOMO	Singly occupied molecular orbital
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBHP	<i>Tert</i> -butylhydroperoxyde
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TIPS	Triisopropylsilyle
TMDSO	Tétraméthylidisiloxane
TMS	Triméthylsilyle
<i>t</i>-Bu	<i>Tert</i> -butyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyranyle
Ts	<i>Para</i> -toluènesulfonyle
UV	Ultraviolet

Introduction Générale

La synthèse efficace d'hétérocycles saturés hautement stéréodéfinis est un des enjeux majeurs de la chimie moderne car l'accès à ces molécules fait partie intégrante de la recherche de nouvelles substances thérapeutiques. La modification d'hétérocycliques naturels bioactifs chiraux tels que les sucres ou les alcaloïdes est l'une des voies privilégiées pour aboutir à de nouvelles classes de composés à fort potentiel thérapeutique.

Dans ce contexte, le laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à l'élaboration de nouvelles méthodologies pour la synthèse de glycomimétiques originaux, permettant l'emploi de précurseurs naturels abondants, et ce en particulier *via* l'utilisation de nouvelles transformations radicalaires complémentaires à la chimie ionique.

Le **premier chapitre** de ce manuscrit comporte une étude bibliographique dédiée à une classe particulière de glycomimétiques, les *bis-C-glycosides*. Celle-ci présente les différentes approches décrites pour la préparation de ces dérivés, et une attention particulière est consacrée à leurs aspects stéréochimiques. Enfin, ce chapitre est ponctué par quelques exemples de synthèses totales de produits naturels assimilables à des *bis-C-glycosides*.

Le **second chapitre** expose les résultats obtenus concernant la synthèse de *bis-C-glycosides* à partir d'*exo-glycals* *via* la génération de radicaux *pseudo* anomériques tertiaires. Dans un premier temps, une introduction au transfert d'atome d'hydrogène initié par hydrure métallique (MHAT), permettant la génération de radicaux à partir d'alcènes, est effectuée. Une application préliminaire de cette méthodologie à la préparation d'un *C-disaccharide* et de *C-glycosyl-aminoacides* est finalement présentée.

Enfin, le développement d'une version intramoléculaire de cette réaction de couplage réducteur est détaillé dans le **troisième chapitre**. Des *bis-C-glycosides* spiraniques et fusionnés ont été obtenus à partir d'énynes 1,6 substitués par des groupements silylés. Une application de cette réaction de cyclisation à divers substrats modèles a mis en évidence un mécanisme d'abstraction d'hydrogène intramoléculaire menant à une fragmentation suivie d'une dimérisation radicalaire. L'observation de cette réactivité inattendue permet d'établir différentes perspectives pour le développement de cascades complexes.

Chapitre 1 : Les *bis-C*-glycosides, propriétés et synthèses

1 Introduction

1.1 Les C-glycosides

Les glucides (aussi appelés sucres) représentent une des classes de composés organiques les plus riches et diversifiés. Ils participent à de nombreux processus biologiques essentiels comme la signalisation cellulaire - en s'associant à des lipides ou des protéines à la surface de la cellule - le stockage d'énergie sous forme de glycogène pour les animaux et d'amidon pour les plantes, ou encore comme éléments structurants au sein d'architectures complexes. Cependant, malgré leur potentiel thérapeutique évident, les sucres peinent à devenir de sérieux candidat-médicaments en raison de leurs instabilités métaboliques, leurs faibles biodisponibilités ou leurs complexités structurales. Pour surmonter ce problème, des analogues chimiquement modifiés de glucides, appelés glycomimétiques, ont été développés au cours des précédentes décennies (Figure 1).¹

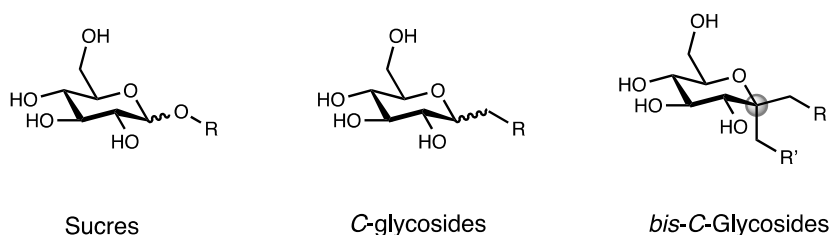


Figure 1 : Structure générale de C- et bis-C-glycosides

Les C-glycosides représentent l'une des classes de glycomimétiques la plus importante et la plus étudiée. Le remplacement de l'atome d'oxygène exocyclique anomérique par un atome de carbone a pour conséquence une augmentation de la résistance aux hydrolyses chimiques et surtout enzymatiques *in vivo*, faisant de ces composés des analogues stables de O-glycosides. L'intérêt pour les C-glycosides, dans un premier temps purement académique, a pris son essor à partir des années 1980 lors de la découverte de plusieurs molécules naturelles aux propriétés biologiques intéressantes comme le varitriol, issu de champignons marins, démontrant une cytotoxicité élevée envers une variété de cellules cancéreuses² ou encore l'ambruticine S, puissant antifongique (Figure 2).³ Plus récemment, certains C-glycosides de

¹ Chapleur, Y. *Carbohydrate Mimics, Concepts and Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**.

² Malmstrom, J.; Christophersen, C.; Barrero, A. F.; Enrique Oltra, J.; Justicia, J.; Rosales A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 364.

³ Connor, D. T.; Clive Greenough, R.; von Strandtmann, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3664.

synthèse se sont également avérés montrer des propriétés remarquables (Figure 2). L'analogue C-glycosylé du KRN7000, important anticancéreux développé dans les années 1990, a par exemple démontré avoir une activité sur un modèle de malaria (*P. yoeli*) jusqu'à mille fois plus importante que son parent oxygéné.⁴ Les C-glycosides ont également été utilisés dans l'industrie cosmétique avec l'exemple du Pro-Xylane™, développé par les laboratoires L'Oréal, qui s'est imposé comme un des antirides phare du marché.⁵

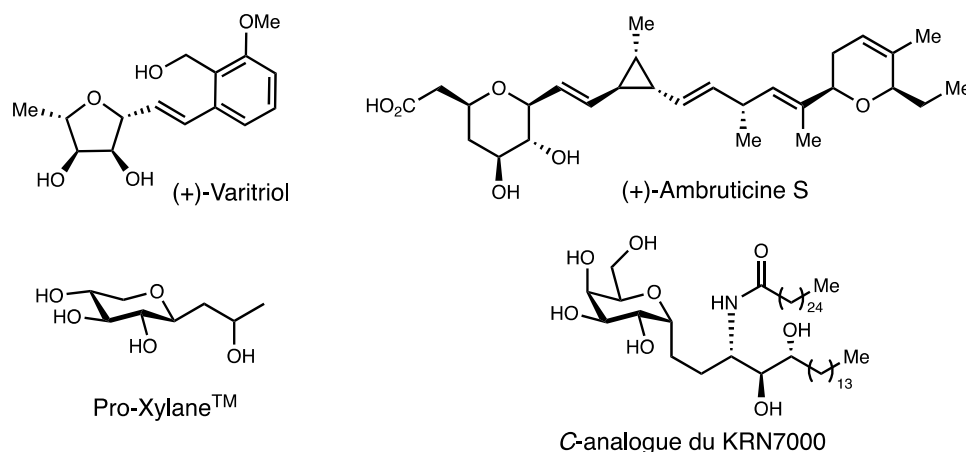


Figure 2 : Exemples de C-glycosides naturels et synthétiques

L'intérêt grandissant des chimistes pour les C-glycosides les a conduits à développer de nouvelles méthodes de synthèses afin d'accéder à des structures toujours plus complexes. En conséquence, de nombreuses revues ont vu le jour pour résumer ces méthodes en se focalisant sur des classes de C-glycosides⁶ particulières tels que les C-aryl glycosides,⁷ les C-nucléosides,⁸ les C-oligosaccharides⁹ ou encore les β -C-glycosides.¹⁰ Deux revues dédiées aux C-glycosylations radicalaires ont également été publiée par Togo¹¹ et plus récemment par Hu.¹²

1.2 Les bis-C-glycosides

⁴ Yang, G.; Schmieg, J.; Tsuji, M.; Franck, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3818.

⁵ Cavezza, A.; Bouille, C.; Guéguiniat, A.; Pichaud, P.; Trouille, S.; Ricard, L.; Dalko-Csiba, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 845.

⁶ Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12218.

⁷ Bokor, E.; Kun, S.; Goyard, D.; Toth, M.; Praly, J.-P.; Vidal, S.; Somsak, L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687.

⁸ Stambasky, J.; Hocek, M.; Kocovsky, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729.

⁹ Yuan, X.; Linhardt, R. J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1393.

¹⁰ Lalitha, K.; Muthusamy, K.; Prasad, Y. S.; Vemula, P. K.; Nagarajan, S. *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 158.

¹¹ Togo, H.; He, W.; Waki, W.; Yokoyama, M. *Synlett*, **1998**, *7*, 700.

¹² Xu, L.-Y.; Fan, N.-L.; Hu, X.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5095.

Au sein de la famille des *C*-glycosides, les *bis-C*-glycosides sont caractérisés par la présence de deux substituants carbonés en position *pseudo* anomérique formant un centre quaternaire stéréodéfini ou non (Figure 1). Bien qu'il ne s'agisse pas formellement de carbone quaternaire (un carbone quaternaire est lié à 4 autres atomes de carbones), la désignation quaternaire sera utilisée, dans la suite de ce manuscrit.

Au cours des années, plusieurs noms ont été donnés à ces composés,¹³ Wilcox les a pour la première fois décrits comme des *C*-glycosides *bis*-alkylés dès le début des années 1980.¹⁴ Quelques années plus tard, Schmidt a préféré le terme *C*-ketosides¹⁵ alors que Paquette les a décrits comme des *bis-C,C*-glycosides.¹⁶ Finalement, le terme *bis-C*-glycosides a largement été utilisé notamment dans des revues ou chapitres de livres et sera donc adopté pour la suite de ce manuscrit.¹⁷

La présence d'un second substituant carboné offre une plus grande liberté de diversification avec la possibilité d'introduire deux motifs aglycones distincts, permettant par exemple de mettre au point des inhibiteurs de type bi-substrat. Ces inhibiteurs sont en effet constitués de deux fragments liés de façon covalente l'un à l'autre, chacun ciblant un site de liaison distinct d'une enzyme. Dans le cas d'une glycosyltransférase, ces deux fragments peuvent être un groupement phosphate partant et un sucre accepteur, tous deux liés à un sucre donneur via son carbone *pseudo* anomérique.¹⁸

Ce principe a été appliqué dès les années 2000 à la préparation d'un inhibiteur de galactosyltransférase par le groupe de Schmidt (Figure 3).¹⁹ Dans cet exemple, les deux fragments sont connectés *via* un lien stable à l'hydrolyse enzymatique permettant ainsi de mimer l'état de transition supposé de l'enzyme. Obtenu en 16 étapes à partir de la galactonolactone tétra-benzylée, le composé cible s'est avéré être un bon inhibiteur d'une galactosyltransférase ($\alpha(1-3)\text{GalT}$) avec un IC_{50} de 5 μM .

¹³ Tam, T. F.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1344.

¹⁴ Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395.

¹⁵ Streicher, H.; Geyer, A.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 502.

¹⁶ Paquette, L. A.; Kinney, M. J.; Dullweber, U. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1713.

¹⁷ a) Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263. b) Beau, J.-M.; Gallagher, T. *Nucleophilic C-glycosyl donors for C-glycoside synthesis. In: Glycoscience Synthesis of Substrate Analogs and Mimetics. Topics in Current Chemistry, vol 187.* Springer, Berlin. **1997**.

¹⁸ Izumi, M.; Yuasa, H.; Hashimoto, H. *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 87.

¹⁹ Waldscheck, B.; Streiff, M.; Notz, W.; Kinzy, W.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4007.

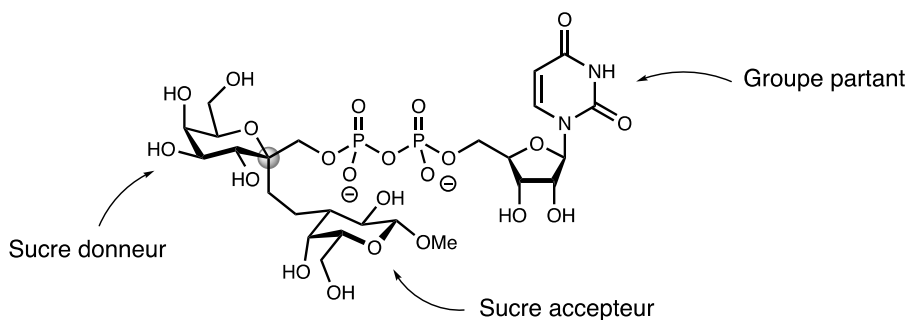


Figure 3 : Inhibiteur mimant l'état de transition d'une galactosyltransférase

Plus récemment, plusieurs *bis-C*-glycosides de synthèse ont été approuvés par la FDA aux États-Unis. C'est le cas de l'ertugliflozin (Steglatro™),²⁰ conjointement développé par les laboratoires Merck et Pfizer et prescrit comme traitement du diabète de type 2. Le laboratoire Gilead Sciences a également développé le Remdesivir™, utilisé pour lutter contre le virus Ébola (Figure 4).²¹

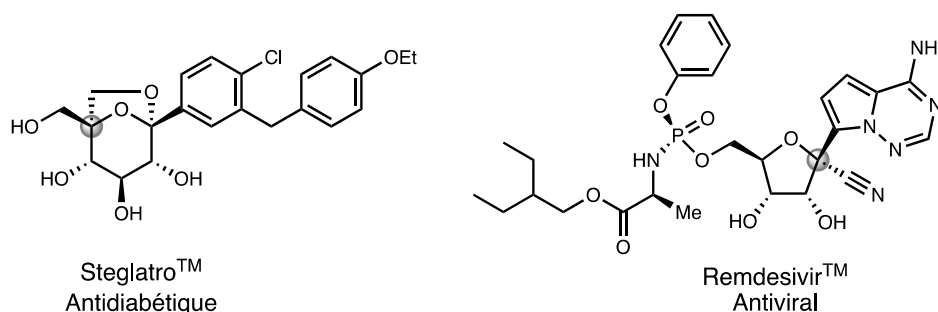


Figure 4 : Structures du Steglatro et du Remdesivir

En plus de ces produits de synthèse, de nombreuses molécules naturelles aux propriétés attractives disposent également d'un centre quaternaire *pseudo* anomérique. Un des plus célèbres exemples est celui de la nogalamycine isolée à la fin des années 1960 par Wiley (Figure 5).²² Membre de la famille des anthracyclines, la nogalamycine a abondamment été étudiée en raison de ses propriétés antibiotiques et de son activité cytotoxique envers certaines cellules cancéreuses.²³ Depuis sa découverte, la nature complexe de sa structure a grandement inspiré les chimistes de synthèse. Cependant, à ce jour aucune étude n'a conduit à sa synthèse totale.

²⁰ Murkham, A.; *Drugs*, **2018**, 78, 513.

²¹ Warren, T. K.; Jordan, R.; Lo, M. K.; Ray, A. S.; Mackman, R. L. *et al. Nature*, **2016**, 531, 381.

²² Wiley, P. F.; MacKellar, F. A.; Caron, E. L.; Kelly, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 663.

²³ Bhuyan, B. K.; Reusser, F.; *Cancer Res*, **1970**, 30, 984.

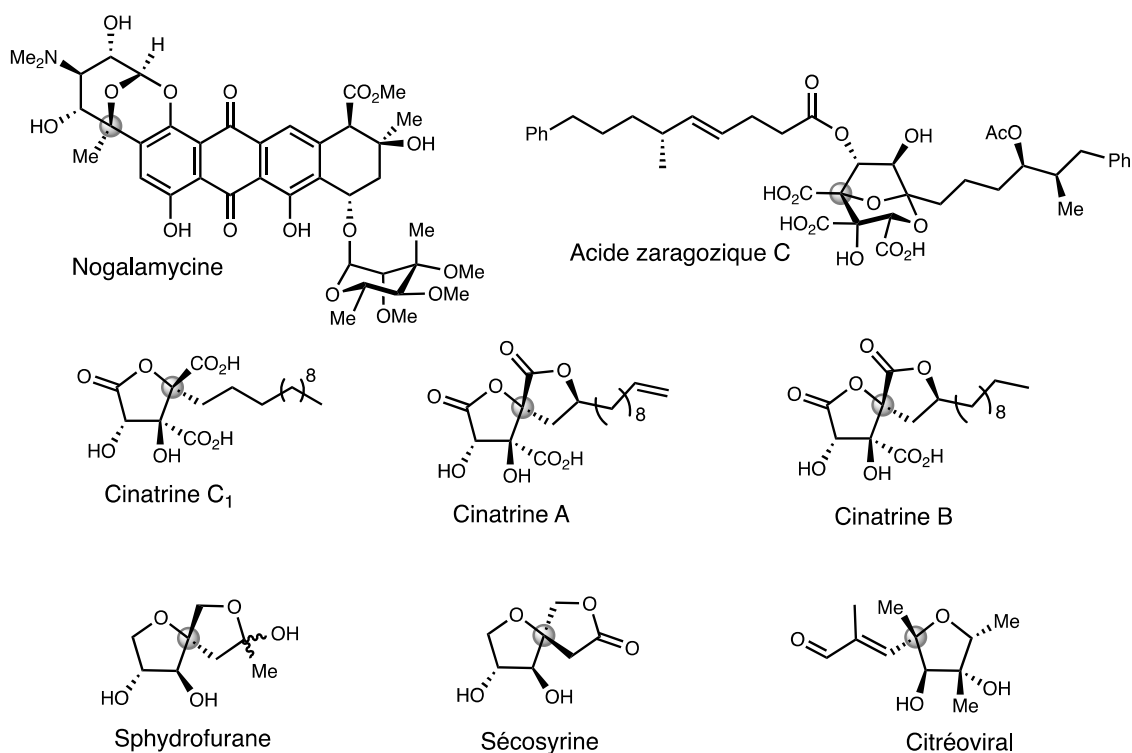


Figure 5 : Structures de molécules naturelles assimilées à des bis-C-glycosides

Bien que structurellement plus éloigné d'un sucre que la nogalamycine, l'acide zaragozique C peut aussi être vu comme un bis-C-glycoside complexe comportant deux centres quaternaires contigus sur une structure de type 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane. Isolé au début des années 1990 indépendamment par les laboratoires Merck et Glaxo,²⁴ l'acide zaragozique C est un puissant inhibiteur de la squalène synthase, une enzyme intervenant dans les premières étapes de la biosynthèse des stérols.

De nombreuses autres molécules naturelles peuvent également être assimilées à des bis-C-glycosides comme les cinatrinines,²⁵ le sphydrofurane,²⁶ la secosyrine²⁷ ou encore le citréoviral.²⁸

Ces quelques exemples de bis-C-glycosides, aux structures et propriétés très variées, démontrent l'intérêt et la place particulière que prennent ces composés dans l'espace des molécules bioactives apparentées aux sucres. Toutefois, l'installation d'un centre quaternaire

²⁴ a) Dawson, M. J.; Farthing, J. E.; Marshall, P. S.; Middleton, R. F.; O'Neill, M. J.; Shuttleworth, A.; Stylli, C.; Tait, R. M.; Taylor, P. M.; Wildman, H. G.; Buss, A. D.; Langley, D.; Hayes, M. V. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 639. b) Santini, C.; Ball, R. G.; Berger, G. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2261.

²⁵ Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Mastumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38.

²⁶ Usi, T.; Umezawa, S. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 93.

²⁷ Mukai, C.; Moharram, S. M.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2511.

²⁸ Bowden, M. C.; Patel, P.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4793.

stéréodéfini en position *pseudo* anomérique soulève de nombreux défis synthétiques, les glucides étant des systèmes chiraux déjà densément fonctionnalisés.²⁹ Si différentes revues dédiées à la synthèse de C-glycosides existent, pour l'heure aucune d'entre elles ne met en exergue les stratégies spécifiquement développées pour la synthèse stéréocontrôlée de *bis*-C-glycosides. La suite de ce chapitre s'efforcera donc de présenter, par type de mécanismes, les méthodes développés pour accéder à ces motifs en se focalisant sur la stéréosélectivité obtenue pour la formation des liaisons C-glycosidiques. Les études concernant la synthèse totale de plusieurs produits naturels, en se concentrant sur les méthodologies générales, et ne présentant que quelques exemples de synthèses les plus emblématiques seront ensuite discutées.

²⁹ Pour une revue sur la synthèse de centres quaternaires sur des sucres, voir : Bera, S.; Chatterjee, B.; Mondal, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 77212.

2 Synthèse de *Bis-C*-glycosides : Méthodes et stéréosélectivité

2.1 Activation électrophile *via* un intermédiaire oxocarbenium

2.1.1 L'effet anomérique : Origine et conséquences

Le terme effet anomérique a été introduit à la fin des années 1950 par Lemieux et Chu.³⁰ Cet effet réfère à la tendance qu'ont les substituants électronégatifs (oxygène, azote...) en position C-1 d'un pyranose à adopter une orientation axiale plutôt qu'équatoriale comme cela pourrait être prévisible en considérant les effets de répulsion stérique entre substituants. Le phénomène est également appelé « l'effet Edward-Lemieux » en référence aux travaux d'Edward à la même période.³¹

Par la suite, plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène. Parmi celles-ci, deux sont souvent mises en avant :³²

- L'interaction dipôle – dipôle discutée par Edward suggère l'existence d'interactions répulsives entre un atome électronégatif portant des doublets non liants en position équatoriale et l'oxygène endocyclique, induisent un moment dipolaire plus important qu'en position axiale (Figure 6. a) ;
- L'hyperconjugaison stabilisante qui existe entre la paire d'électrons non partagée sur l'atome d'oxygène endocyclique et l'orbitale anti liante (σ^*) adjacente de la liaison C(1)-O (Figure 6. b).



Figure 6 : Hypothèses de l'effet anomérique

³⁰ Lemieux, R. U.; Chu, N. J. *American Chemical Society 1309 Meeting, San Francisco, California, April 13-18, 1958*, abst. Papers.

³¹ Edward, J. T. *Anomeric Effect: How it Came to be Postulated. In: The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects, vol 539. ACS Symposium Series, 1993.*

³² Wiberg, K. B.; Bailey, W. F.; Lambert, K. M.; Stempel, Z. D. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5242.

L'absence d'élément électroattracteur inductif en position C-1 dans le cas des *C*-glycosides implique que les effets stéréoélectroniques décrits ci-dessus ne sont pas les seuls responsables des diastéréosélectivités variables observées lors des réactions de *C*-glycosylation. Des effets conformationnels sur les états de transition sont notamment plus à même d'expliquer ces sélectivités.

2.1.2 Les modèles de Woerpel

Pour expliquer les diastéréosélectivités des réactions de C-glycosylation, le groupe de Woerpel a développé plusieurs modèles en série pyranoside et furanoside.

Le premier modèle prédit que les intermédiaires oxocarbéniums en série pyranoside vont préférentiellement adopter une conformation demi-chaise permettant la planéité de l'oxonium (Schéma 1).³³ En série D-hexopyranoses, la stéréosélectivité de la réaction sera guidée par l'attaque selon une direction axiale du nucléophile sur la conformation demi-chaise la plus stable et/ou la plus réactive. La conformation demi-chaises ⁴H₃ conduira aux α-C-glycosides correspondants via des états de transition chaise de plus basse énergie que les états bateau croisé obtenus par des attaques selon une direction équatoriale (règle de Fürst-Plattner). Inversement, l'attaque selon une direction axiale dans le cas de demi-chaises ³H₄ donnera les β-C-glycosides.

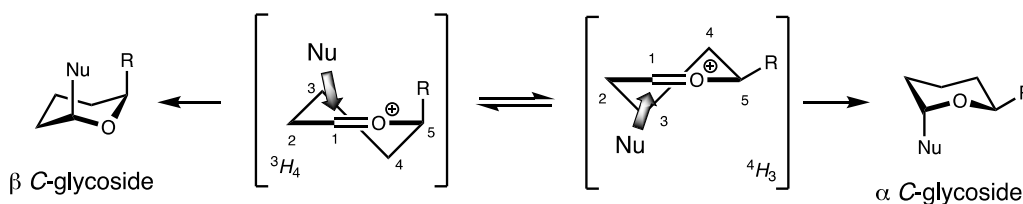


Schéma 1: Conformations demi-chaise d'un oxocarbénium en série D-glycopyranoside

De plus, sur les deux demi-chaises possibles, les substituants alkoxy en position C-3 et C-4 vont préférer adopter une configuration *pseudo*-axiale plutôt que *pseudo*-équatoriale, à l'inverse de ce qui est observé pour les substituants sur des cycles à 6 membres non chargés (Schéma 2). Woerpel l'explique comme étant la résultante d'une interaction électrostatique stabilisante entre l'oxonium et les atomes d'oxygène en position C-3 et C-4.

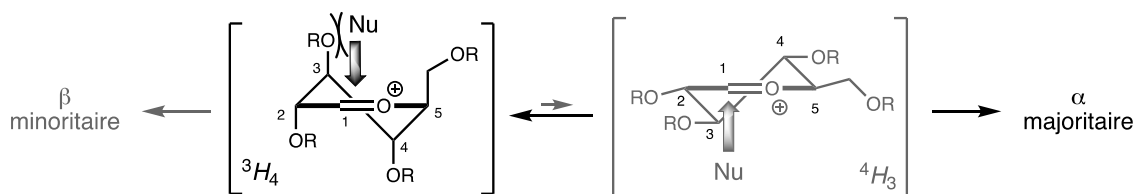


Schéma 2: Interaction électrostatique stabilisant le conformère ³H₄ en série D-glucose

³³ a) Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168. b) Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521. c) Lucero, C. G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2641.

La présence des substituants axiaux en position C-5 et C-3 induit cependant une forte contrainte stérique, défavorisant ainsi l'approche du nucléophile vers la face β de la demi-chaise 3H_4 . Par conséquent, même si la conformation demi-chaise 4H_3 est moins peuplée en solution, le produit formé majoritairement est bien le produit d'addition sur la face α de celle-ci comme le prévoit le principe de Curtin-Hammett.

En dehors de certains systèmes bicycliques contraints, il est difficile de prédire la sélectivité des réactions de glycosylation en série furanoside du fait notamment de la rapide interconversion des enveloppes E_3 et 3E dans les états de transition (Schéma 3).

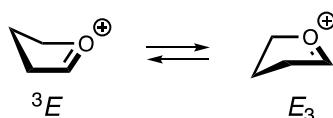


Schéma 3: Interconversion des enveloppes 3E et E_3

Woerpel *et coll.* ont ainsi développé un autre modèle pour rendre compte de l'influence des substituants sur la diastéréosélectivité des réactions de C-glycosylation en série furanoside.³⁴

L'attaque d'un nucléophile sur une enveloppe oxocarbénium peut se faire soit par l'intérieur (face concave) soit par l'extérieur (face convexe) de l'enveloppe (Schéma 4). Dans le cas d'une attaque par l'extérieur (Schéma 4. b), les substituants en positions C-1 et C-2 sont en conformation éclipsée de plus haute énergie que la conformation décalée lors de l'attaque par l'intérieur (Schéma 4. a), favorisant ainsi cette dernière.

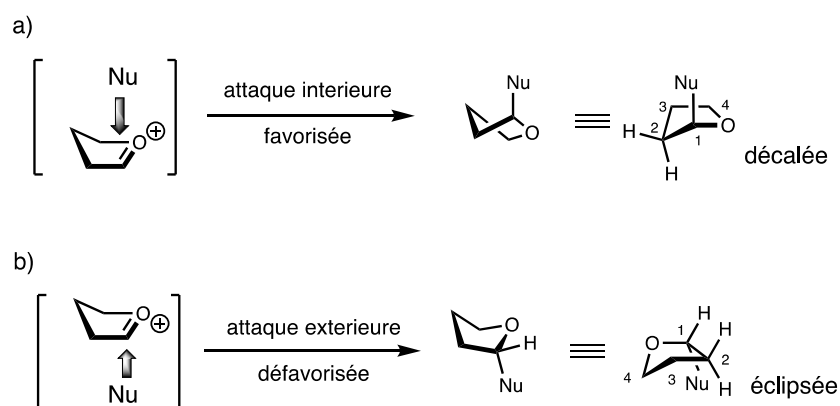


Schéma 4: Modèle d'attaque nucléophile intérieure (face concave) favorisée

³⁴ a) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208. b) Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2063. c) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.

Cependant, l'interconversion de l'enveloppe peut conduire à deux types d'attaques intérieures, conduisant à deux produits de stéréochimie différente (Schéma 5). Les auteurs ont démontré que les substituants alkoxy en position C-3 préféraient adopter une orientation *pseudo*-axiale **A**, plaçant ainsi la charge partielle négative de l'oxygène plus proche du cation endocyclique qu'en position *pseudo*-équatoriale **B**. Malgré la faible interaction *pseudo* 1,3-diaxiale générée lors de l'attaque intérieure du modèle **A**, le gain d'énergie associé à cette stabilisation stéréoélectronique semble plus conséquent, conduisant donc majoritairement au produit d'addition 1,3-*cis*.

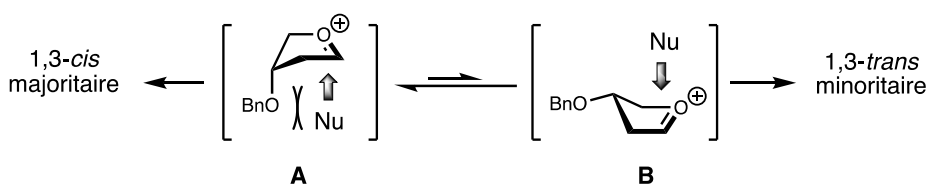


Schéma 5: Addition nucléophile 1,3-*cis* ou 1,3-*trans* sur un oxonium en série furanoside

2.1.3 Exemples et stéréosélectivité

Parmi les méthodes développées pour réaliser des réactions de C-glycosylation, celles consistant en l'activation par un acide de Lewis d'un groupe partant en position anomérique puis au piégeage par un nucléophile carboné du cation oxocarbénium généré, se sont imposées comme des approches générales de choix (Schéma 6). En effet, la stabilisation par délocalisation de la charge entre l'ion carbénium et l'ion oxonium (communément appelé ion oxocarbénium) permet de générer ces intermédiaires de réaction dans des conditions douces à basse température.



Schéma 6: Mécanisme général de formation de l'ion oxocarbénium en conditions acide de Lewis

Sans surprise, cette approche a donc également été une des premières à être utilisée pour la préparation de *bis*-C-glycosides dès les années 1980. Le premier exemple de formation de *bis*-C-glycoside en série pyranoside a été décrit par l'équipe de Nicolaou *via* un réarrangement de Ferrier.³⁵ Dans le cadre de leur étude dédiée à la synthèse totale de la Brevetoxine B,³⁶ les auteurs ont eu besoin de développer un accès rapide au motif quaternaire anomérique présent sur ce polycycle marin (Schéma 7).

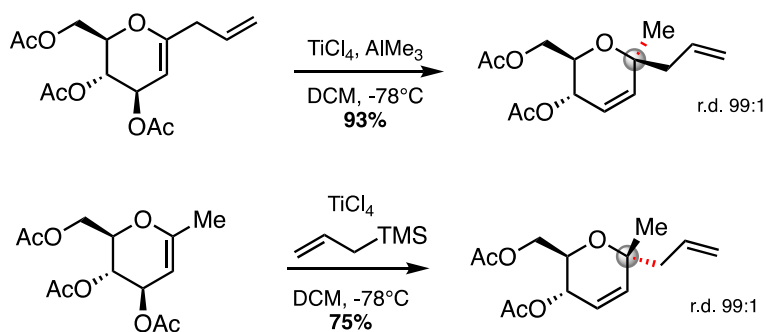


Schéma 7: Synthèses de *bis*-C-glycosides par réarrangement de Ferrier

³⁵ Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E. *J Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 925.

³⁶ Nicolaou, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 588.

Dans cet exemple, l'acétate partant n'est pas en position anomérique mais en position C-3 du glycal, ce qui conduit à la formation d'un oxocarbénium insaturé (Schéma 8). Comme nous l'avons évoqué, l'attaque axiale du nucléophile est favorisée par rapport à l'attaque équatoriale car elle conduit à un état de transition demi-chaîse plus bas en énergie que l'état de transition bateau croisé.

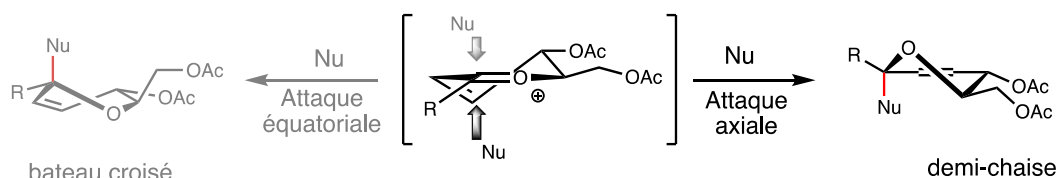


Schéma 8: Origine de la diastéréosélectivité observée par Nicolaou sur l'attaque nucléophile sur l'oxonium insaturé

A la même époque, Wilcox *et coll.* ont décrit l'activation d'un groupement acétate en position *pseudo* anomérique en série furanoside, employant le bromure de zinc comme acide de Lewis.¹⁴ Le produit d'addition de l'allyltriméthylsilane a été obtenu avec un bon rendement et une diastéréosélectivité totale, expliquée par l'attaque favorisée du nucléophile sur la face convexe du système bicyclique (Schéma 9).

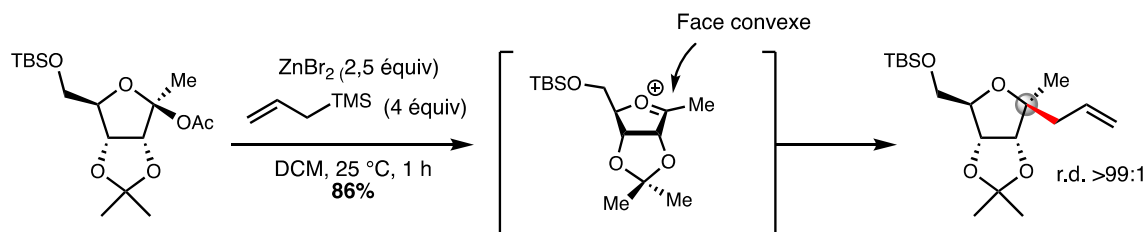


Schéma 9: Addition d'allylsilane sur un oxocarbénium obtenue à partir d'un acétal

L'équipe de Nicotra a démontré que l'addition d'allylsilane sur l'1,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-fructofuranose de méthyle en présence de triflate de triméthylsilyle en quantité catalytique conduisait majoritairement au produit 1,3-*cis* comme prédit par le modèle de Woerpel (Schéma 10).³⁷

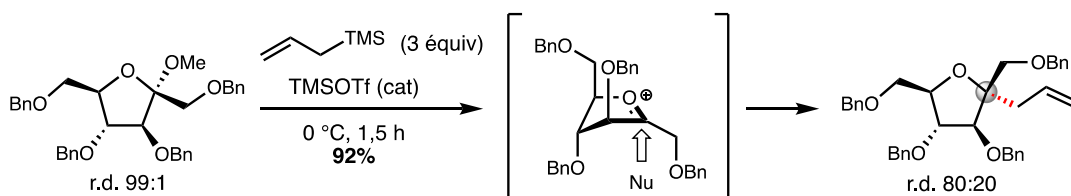


Schéma 10: Allylation diastéréosélective d'un oxonium en série furanoside

³⁷ Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5627.

L'équipe d'Araujo a montré qu'avec l'autre énantiomère, substitué par un groupement TMS au lieu d'un groupement benzyle, le produit d'addition 1,3-*cis* était obtenu avec le même *ratio* et rendement, après hydrolyse *in situ* de l'éther silylé (Schéma 11).³⁸

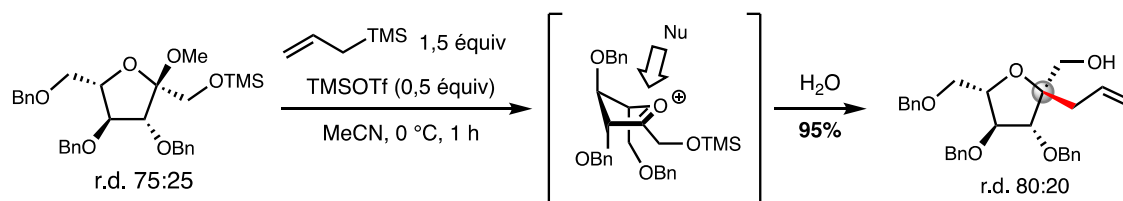


Schéma 11: Influence du substituant anomérique sur l'attaque nucléophile en série furanoside

Au début des années 2000, le groupe de López a décrit pour la première fois l'utilisation d'hémiacétals comme intermédiaire dans la synthèse de *bis-C*-glycosides.³⁹ Obtenus très facilement par addition nucléophile sur les lactones correspondantes, ces intermédiaires ont été mis en réaction en présence d'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) et de divers nucléophiles (Schéma 12).

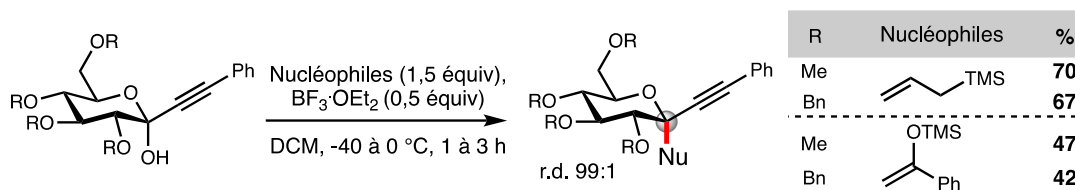


Schéma 12: Alkylation d'hémiacétals propargyliques par Lopez

L'allyltriméthylsilane ou encore un éther d'énol silylé ont par exemple été utilisés comme nucléophiles carbonés pour conduire aux produits d'alkylations avec d'excellentes diastéréosélectivités dans tous les cas et des rendements de moyen à bon. Des rendements légèrement meilleurs ont été obtenus avec l'allylsilane.

A noter que dans le cas d'emploi de nucléophiles aromatiques, les conditions réactionnelles ont conduit à la formation de produits d'ouverture de cycle (Schéma 13). L'introduction du premier substituant aryle stabilise en effet le carbocation résultant de l'ouverture du cycle.

³⁸ Araujo, A. C.; Rauter, A. P.; Nicotra, F.; Airoidi, C.; Costa, B.; Cipolla, L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1266.

³⁹ Gómez, A.; Uriel, C.; Valverde, S.; Jarosz, S.; López, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8935.

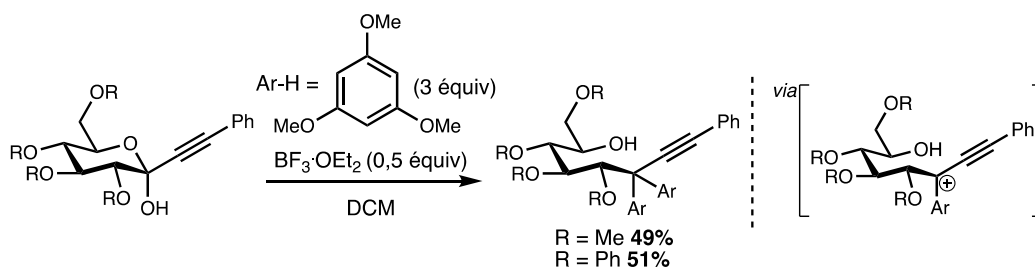


Schéma 13: Ouverture du cycle THP lors de l'emploi d'un nucléophile aromatique via stabilisation du carbocation intermédiaire

Quelques années plus tard, le groupe de López a étendu sa méthodologie en utilisant des adduits de l'hexacarbonyle de dicobalt avec des alcynes (Schéma 14).⁴⁰ Communément appelée réaction de Nicholas,⁴¹ cette modification a l'intérêt d'induire une stabilisation supplémentaire de la charge positive en position propargylique grâce à une délocalisation supplémentaire de la charge sur le système $\text{Co}_2(\text{CO})_6$. Les auteurs ont ainsi pu introduire de nouveaux nucléophiles comme le *N*-méthylpyrrole ou le *N*-méthylindole avec une excellente stéréosélectivité en série *D-galactose*, après démétallation en présence de diiode.

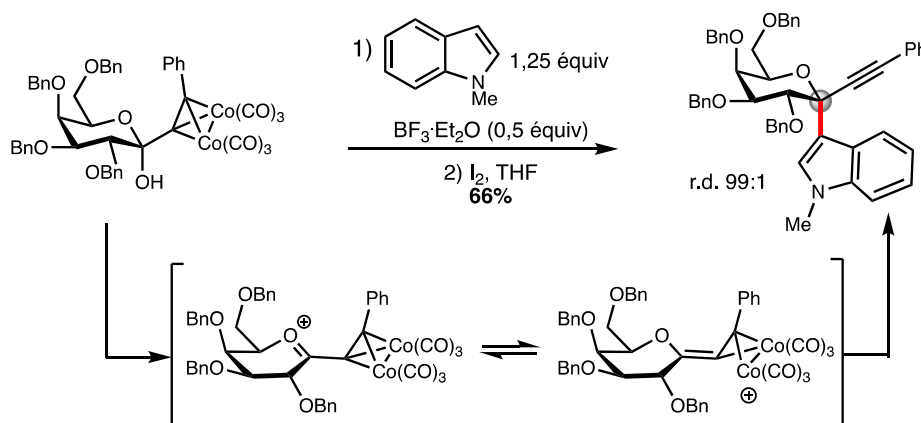


Schéma 14 : Stabilisation du cation pseudo anomérique propargylique grâce à un complexe dicobalt hexacarbonyle

En série *D-glucose* en revanche, les auteurs ont observé que l'oxygène du groupement benzyloxy équatorial en position C-4 cyclisait sur la position anomérique conduisant à un oxonium bicyclique ponté (Schéma 15). Ce nouvel intermédiaire pouvait alors subir une réaction d'ouverture lors d'une première attaque nucléophile puis, après une élimination, conduire à une seconde addition sur l'intermédiaire de Ferrier pour mener au produit de double addition avec une stéréosélectivité complète pour chaque processus d'addition. Les auteurs

⁴⁰ Gómez, A. M.; Uriel, C.; Valverde, S.; López, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3187.

⁴¹ Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207.

n'ayant utilisé que 1,4 équivalent de nucléophiles, cette double allylation rapportée est théoriquement limitée à 70%.

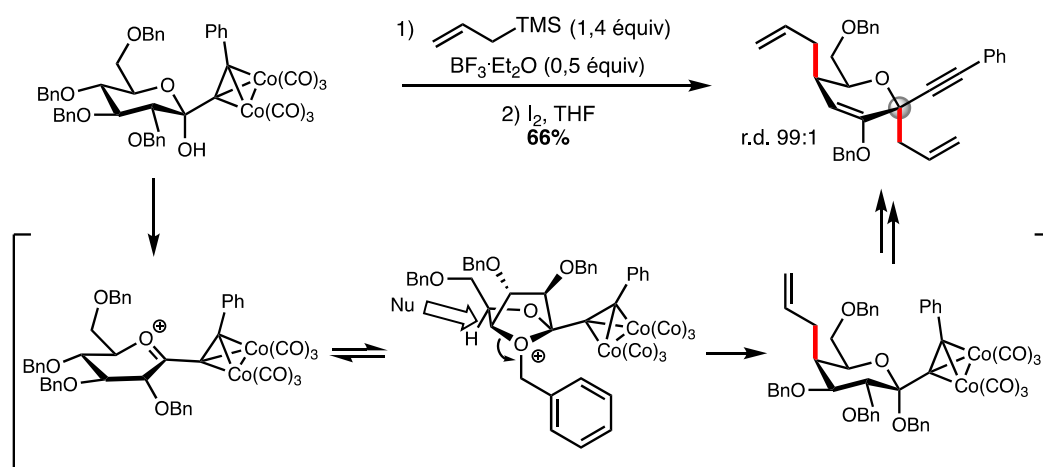


Schéma 15 : Double addition d'allylsilane en série D-glucose via ouverture d'oxonium bicyclique ponté

En 2005, l'équipe de Rainier a montré que la nature du nucléophile pouvait également influencer la stéréosélectivité d'une C-glycosylation, jusqu'à l'inverser complètement.⁴² Dans le cadre de leur programme visant la synthèse de produits naturels contenant des éthers polycycliques, les auteurs ont développé une séquence d'oxydation d'éther d'énol/addition nucléophile dans le même pot (Schéma 16).

Après une époxydation par le DMDO, un traitement par un acide de Lewis (TBSOTf) a conduit à l'ouverture spontanée de l'époxyde vers l'intermédiaire postulé **A**. L'attaque nucléophile de l'éther d'énol silylé ne pouvant avoir lieu que sur la face supérieure β , le produit a été obtenu avec une excellente sélectivité. En absence d'agent silylant cependant, la coordination du magnésien sur l'alcoxyde, après ouverture de l'époxyde, conduit à une attaque dirigée sur la face α de l'état de transition **B** générant le *bis*-C-arylglycoside correspondant avec un très bon stéréocontrôle également.

⁴² Roberts, S. W.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1141.

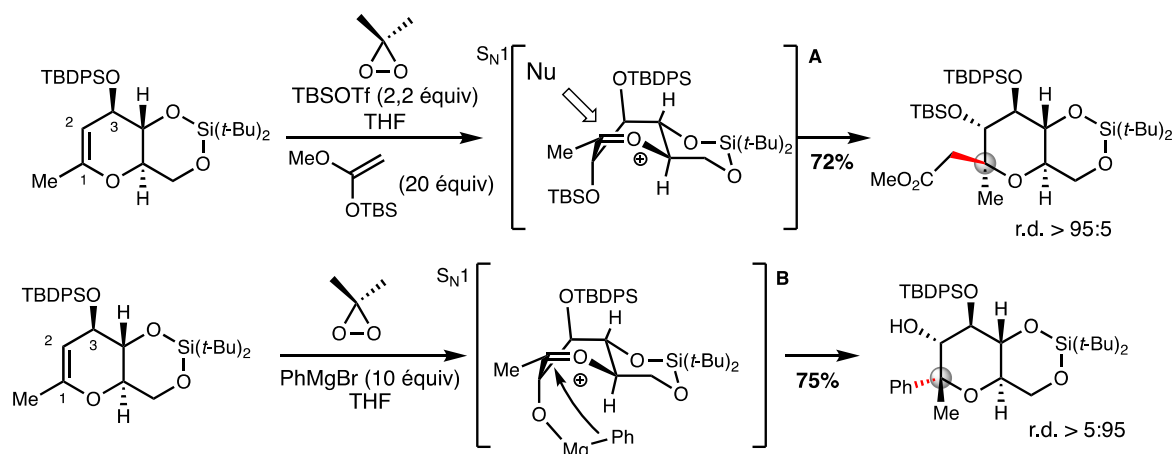


Schéma 16 : Ouverture d'époxyde anhydride menant une attaque dirigée ou non par deux types de nucléophile

Néanmoins, lorsque le magnésien est capable de participer à un état de transition à 6 membres (Schéma 17) – comme c'est le cas du chlorure d'allylmagnésium dans l'état de transition **C** – alors la coordination à l'oxygène endocyclique mène à l'attaque sur la face β , inversant ainsi la sélectivité observée dans l'exemple **B**.

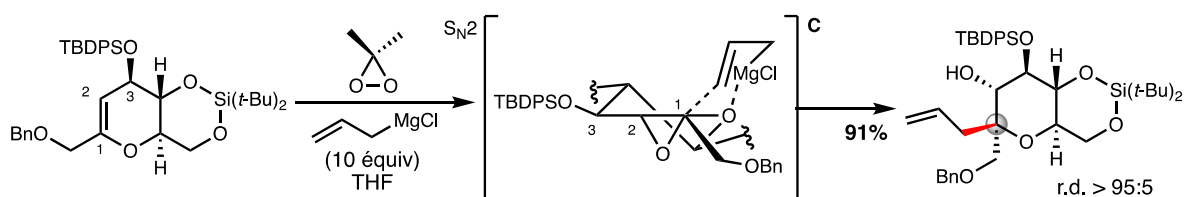


Schéma 17 : Formation d'époxyde in situ suivie de l'addition du chlorure d'allylmagnésium via un état de transition à 6 membres

Crich *et coll.* ont rapporté la *C*-glycosylation de dérivés d'acide sialique à partir de phosphates anomériques⁴³ afin d'éviter les réactions parasites d'éliminations, fréquemment observées quand des acétates ou chlorures sont utilisés comme groupes partants.⁴⁴ Là encore la nature du nucléophile joue un rôle prépondérant dans la sélectivité de l'attaque. Les auteurs ont en effet démontré que l'allylsilane s'additionne préférentiellement sur la face β du substrat en présence de TMSOTf (Schéma 18. a), alors que les éthers d'énol silylés s'additionnent exclusivement sur la face α dans les mêmes conditions (Schéma 18. b).

⁴³ Noel, A.; Delpech, B.; Crich, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1342.

⁴⁴ Paulsen, H.; Matschulat, P.; *Liebigs Ann.* **1991**, 487.

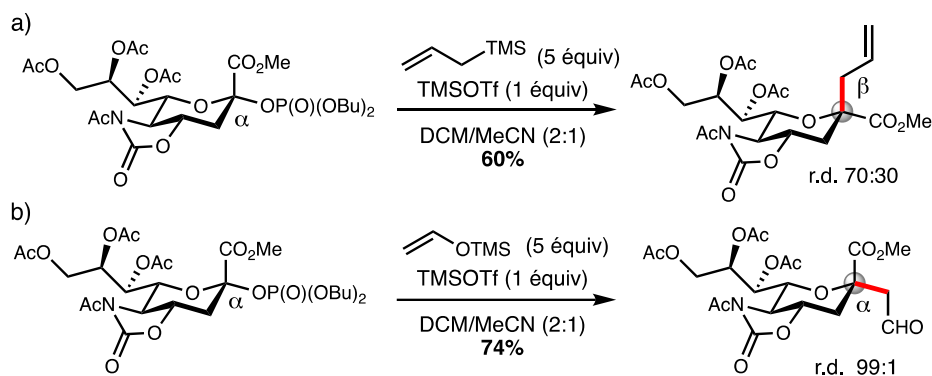


Schéma 18 : Alkylation de dérivés d'acide sialique à partir de phosphates anomériques en présence d'un acide de Lewis

Bien que les auteurs n'avancent pas d'explications précises pour ces sélectivités, il leur apparaît clair que le groupement protecteur oxazolidinone semble jouer un rôle sur la restriction conformationnelle des états de transition et a un effet électroattracteur important.⁴⁵

Très récemment, Ando et son équipe ont développé une autre stratégie pour accéder de manière stéréocontrôlée à des produits d' α -C-sialylation.⁴⁶ Cette stratégie repose sur la préparation de dérivés d'acide sialique macrocycliques permettant de rigidifier la conformation de l'intermédiaire réactionnel (Schéma 19). Cette structure contrainte ne peut alors conduire qu'à un seul isomère par l'attaque du nucléophile sur la face α .

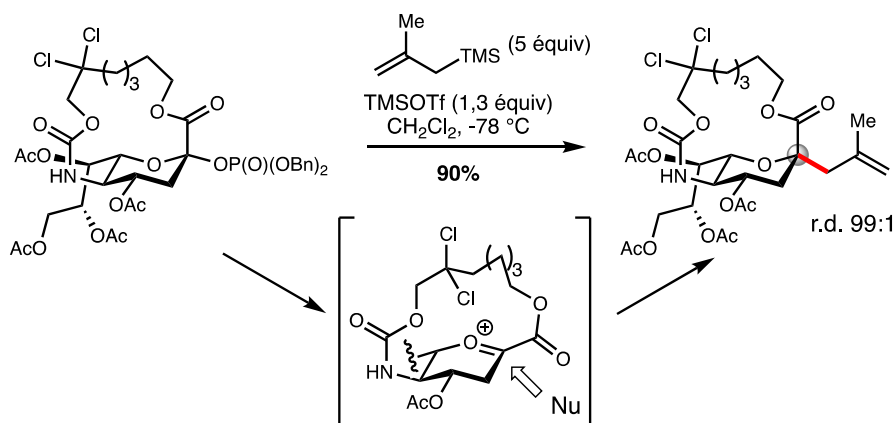


Schéma 19 : Utilisation d'un donneur contraint macrobicyclique menant à une addition nucléophile sur la face α

⁴⁵ Kancharia, P. K.; Navuluri, C.; Crich, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11105.

⁴⁶ Komura, N.; Kato, K.; Udagawa, T.; Asano, S.; Tanaka, H.-N.; Imamura, A.; Ishida, H.; Kiso, M.; Ando, H. *Science*, **2019**, *364*, 677.

Pour terminer cette partie de chapitre sur les activations électrophiles, le groupe de Lin a pour la première fois utilisé des *exo*-glycols comme précurseurs de *bis*-*C*-glycosides.⁴⁷ Ces éthers d'énol exocycliques ont mené à deux types de produits en fonction du mode d'activation (Schéma 20).

En utilisant un acide de Lewis, l'intermédiaire **A** est formé conduisant à une attaque 1,4 du nucléophile, via un mécanisme de S_N1 formel. En revanche, lorsqu'un acide de Brønsted est utilisé, l'intermédiaire **B** est formé conduisant à une attaque nucléophile 1,2 avec une sélectivité α totale, via cette fois un mécanisme de S_N1' formel.

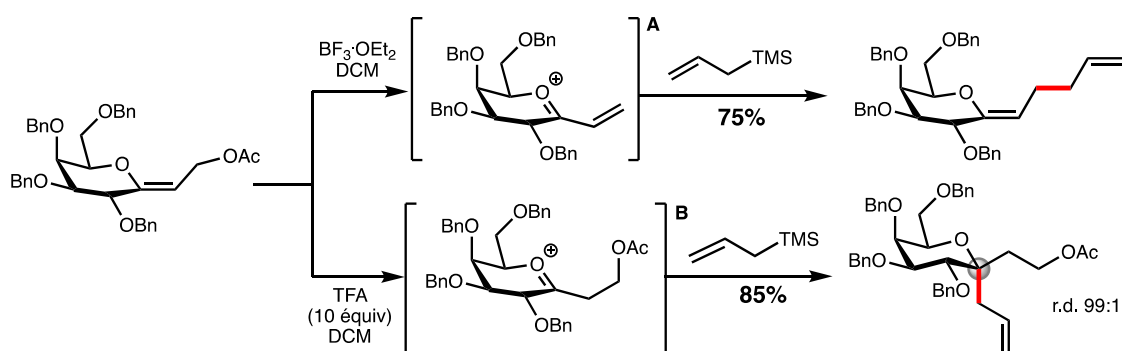


Schéma 20 : Influence de l'activateur sur la régiosélectivité d'addition d'allylsilane sur un *exo*-glycol

⁴⁷ Lin, H.-C.; Du, W.-P.; Chang, C.-C.; Lin, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5071.

2.1.4 Synthèse du Remdesivir™

Le Remdesivir™ est un antiviral développé par le laboratoire Gilead Sciences au milieu des années 2010 initialement étudié pour lutter contre le virus Ebola.²¹ Par la suite, cette molécule a fait l'objet d'essais cliniques pour le traitement contre le virus SARS-CoV-2 sans toutefois parvenir à des résultats suffisamment concluants.⁴⁸ Du point de vue de sa synthèse, ce *bis-C*-arylglycoside a été préparé en peu d'étapes à partir de la *D*-ribo-lactone (Schéma 21). L'addition d'un magnésien dérivé de la pyrrolotriazine sur la lactone a permis de générer l'hémiacétal correspondant avec un rendement modéré. La diastéréosélectivité de cette étape est également faible mais sans conséquence sur la suite de la synthèse étant donné que les deux composés vont mener au même intermédiaire oxocarbenium.

Un traitement par le TMSOTf, pour générer l'oxocarbenium en présence de TMSCN, a ensuite permis de conduire au *bis-C*-glycoside avec un rendement de 85% et une stéréosélectivité presque totale. Les auteurs ont également noté que l'ajout d'acide triflique était important pour assurer un bon rendement et diastérocontrôle.

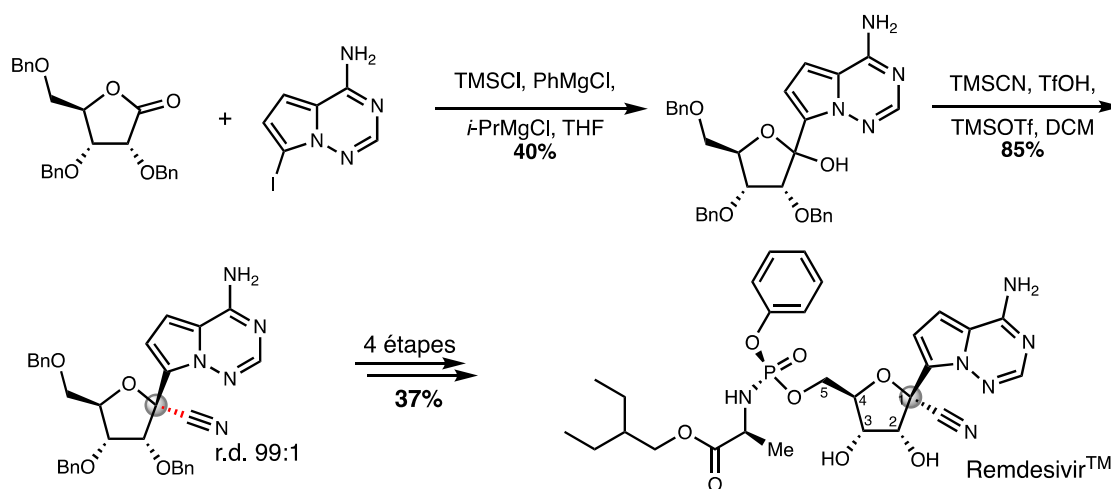


Schéma 21 Synthèse du Remdesivir par le laboratoire Gilead Sciences

Finalement, quatre autres étapes ont été nécessaires pour terminer la synthèse de cet antiviral : la déprotection des groupements benzyles, la protection du diol 1,2-*cis* en acétonide, l'installation du groupement phosphoramidate en C-5 et la déprotection du diol *cis*.

⁴⁸ Holshue, M. L.; DeBolt, C.; Lindquist, S.; Lofy, K. H.; *et al.* *N. Engl. J. Med.* **2020**, 382, 929.

Pour conclure sur cette section consacrée à la synthèse de *bis-C*-glycosides *via* génération d'oxocarbénium, il semble que cette approche soit limitée par la réactivité même de cet intermédiaire, impliqué dans plusieurs réactions parasites comme : l'ouverture du cycle pyranoside si la charge positive en position C-1 est suffisamment stabilisée (cf. Schéma 13, page 27) ou la cyclisation d'une fonction oxygénée sur cette même charge si ce processus est conformationnellement possible (cf. schéma 15, page 28).

Les facteurs influant la stéréosélectivité de ces transformations sont également bien connus, notamment grâce aux travaux de Woerpel, permettant de prédire avec finesse la formation du produit majoritaire. En série furanoside, ces prédictions restent valables mais les diastéréosélectivités sont généralement moins bonnes qu'en série pyranoside.

Malgré l'utilisation d'une grande quantité de réactifs (l'acide de Lewis n'est pas toujours utilisé en quantité catalytique et les nucléophiles sont souvent employés en large excès), cette approche permet de transformer une grande variété de précurseurs en *bis-C*-glycosides dans des conditions réactionnelles assez douces et compatibles avec de nombreux groupements protecteurs.

2.2 Activation nucléophile *via* énolate

La formation d'un carbocation anomérique n'est pas la seule méthode utilisée pour accéder à des *C*-glycosides. Très tôt, le pendant anionique de cette transformation a également été étudié. Cette stratégie repose alors sur la formation d'un anion anomérique, susceptible de réagir avec divers électrophiles pour former une nouvelle liaison carbone-carbone. Très vite, les organolithiens se sont avérés être de bons intermédiaires pour accomplir ce type de transformations. Deux principales méthodes ont alors été utilisées pour former ces intermédiaires : la lithiation directe de glycols en position C-1⁴⁹ et l'échange halogène-lithium à partir de chloro ou bromo-glycosides.⁵⁰

En revanche, ces méthodes ne sont pas adaptés à la synthèse de *bis-C*-glycosides, soit à cause de la difficulté d'accès des précurseurs correspondants (halogénures anomériques tertiaires), soit à cause de l'impossibilité d'introduire un second substituant exocyclique en position anomérique sur un glycol.

Une alternative a alors été développée reposant sur la formation d'un énolate anomérique exocyclique à partir d'un groupement ester en position C-1. Cette approche a l'avantage de permettre l'utilisation d'autres métaux que le lithium, parfois difficile à manipuler.

Cependant, différents problèmes se posent tout de même. Dans un premier temps, une des réactions parasites les plus susceptibles de se produire est une réaction d'élimination conduisant au glycol-1,2 conjugué avec l'ester (Schéma 22). Par conséquent, ce genre de transformation se limite aux composés de type 2-déoxy.

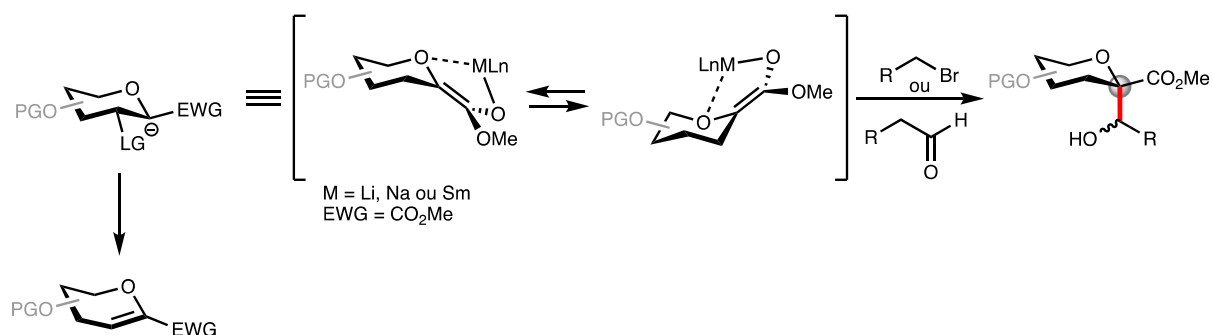


Schéma 22 : Mécanisme général de la formation d'énolate anomérique

⁴⁹ Lesimple, P.; Beau, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6201.

⁵⁰ Schäfer, A.; Thiem, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 24.

De plus, le groupement ester se retrouve nécessairement sur le produit final, limitant le champ d'application de cette transformation.

Norbeck⁵¹ et Claesson⁵² ont développé dès 1987 la première méthodologie de ce type (Schéma 23). La déprotonation de l'ester méthylique ou éthylique d'un dérivé d'acide ulosonique, en présence de LDA, a conduit majoritairement aux produits d'alkylation β .

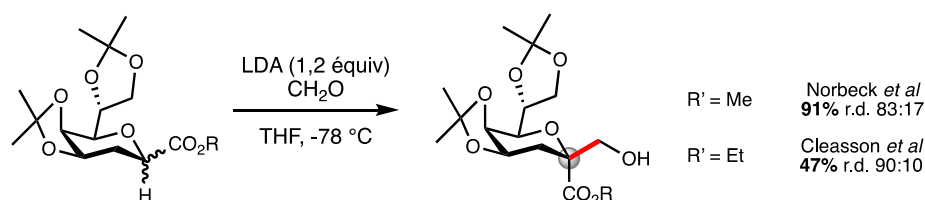


Schéma 23 : Aldolisation β -sélective de Norbeck et Claesson

Par la suite, Crich⁵³ et Wightman⁵⁴ ont également transformé des dérivés 2-déoxy en série D-glucopyranosose en *bis-C*-glucosides *via* respectivement la formation d'énolate de lithium et de sodium (Schéma 24). Bien que les deux méthodes mènent au même énolate intermédiaire, les modes d'initiation sont différents. L'utilisation du NaHMDS conduit à une simple déprotonation alors que le naphthaléniure de sodium est un réducteur à un électron. Deux équivalents sont alors nécessaires pour former l'énolate correspondant. Dans les deux cas, les produits de couplage ont été obtenus avec un rendement moyen mais une excellente sélectivité β .

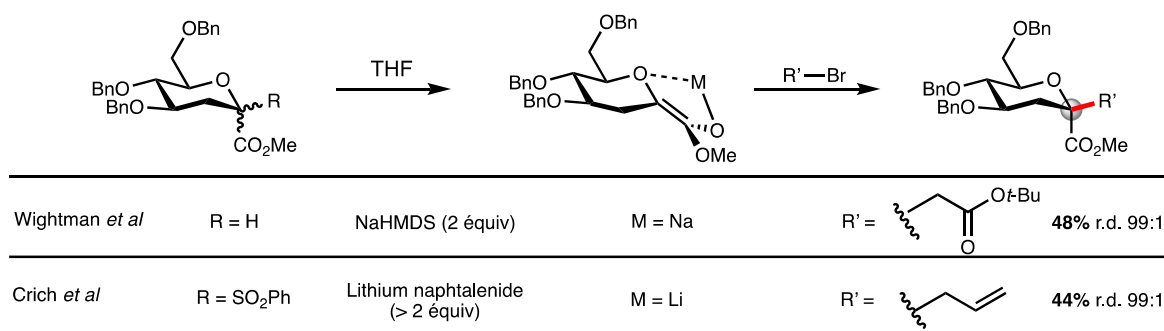


Schéma 24 : Alkylation d'énolates de sodium et lithium en série D-glucose

En dehors des quelques exemples précédemment cités, la grande majorité des transformations impliquant la génération d'énolates anomériques se font *via* un énolate de

⁵¹ Norbeck, D. W.; Kramer, J. B.; Lartey, P. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2174.

⁵² Luthman, K.; Orbe, M.; Waglund, T.; Claesson, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3777.

⁵³ Crich, D.; Lim, L. B. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1897.

⁵⁴ Barnes, N. J.; Probert, M. A.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 431.

samarium. Depuis la fin des années 1990, les groupes de Linhardt et Beau ont exploité le potentiel réducteur du samarium (II) pour la génération de *N*-acétylneuraminylsamariums (III) et leur piégeage par des électrophiles carbonylés dans des conditions de Barbier-Reformatsky (Schéma 25).

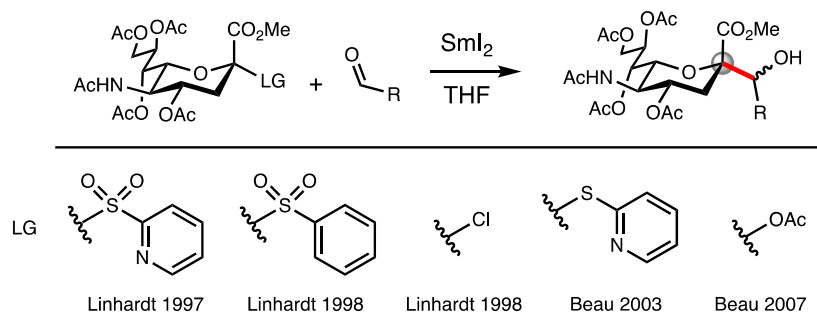


Schéma 25 : Liste des groupements partants développés pour des C-glycosylations au SmI₂

Plusieurs groupements partants ont été utilisés au cours des années par les deux groupes. Bien que les 2-pyridylsulfones,⁵⁵ souvent préférées aux phénylsulfones en raison de leur réduction plus rapide⁵⁶ aient largement été adoptées, d'autres groupements partants ont été étudiés comme des chlorures,⁵⁷ des pyridylsulfures⁵⁸ ou des acétates.⁵⁹

Le point commun de toutes ces transformations est la sélectivité α totale observée systématiquement. Les deux groupes ont proposé deux explications distinctes de ce phénomène (Schéma 26).

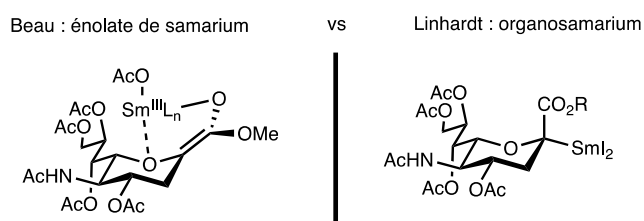


Schéma 26 ; Structures des intermédiaires décrits pour expliquer la sélectivité α totale

⁵⁵ Vlahov, I. R.; Vlahova, P. I.; Linhardt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1480.

⁵⁶ Du, Y.; Linhardt, R. J. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 161.

⁵⁷ Polat, T.; Du, Y.; Linhardt, R. J. *Synlett.* **1998**, *11*, 1195.

⁵⁸ Abdallah, Z.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5209.

⁵⁹ Malapelle, A.; Coslovi, A.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3145.

Pour Beau, cette sélectivité vient de l'attaque par la face la moins encombrée de l'énolate de samarium alors que Linhardt avance plutôt la préférence de l'organosamarium, plus volumineux, pour la position équatoriale plus stable. Bien que ces deux explications soient conformes aux observations, la première semble plus en accord avec le mécanisme généralement admis pour différentes réductions d'halocarbonyles induites par SmI_2 .⁶⁰

En plus du contrôle du centre quaternaire anomérique, l'attaque sur un aldéhyde crée un nouveau centre asymétrique. Linhardt a montré que la configuration anomérique d'un sucre accepteur portant un groupement formyle en C-3 pouvait influencer légèrement la diastéréosélectivité du couplage (Schéma 27).

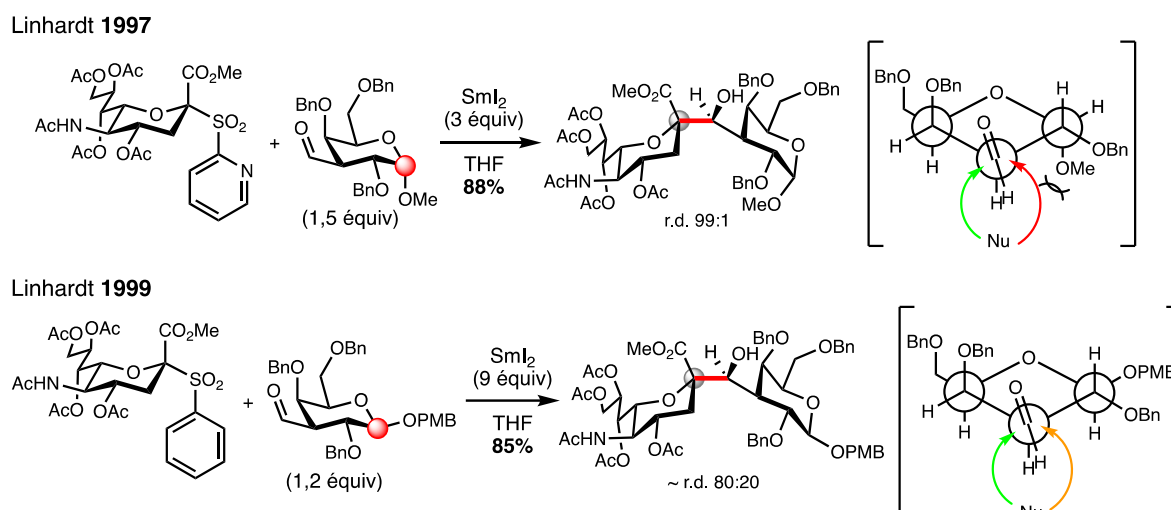


Schéma 27 : Influence de la configuration anomérique du partenaire de couplage sur la stéréosélectivité de l'addition

Dans le cas où le substituent anomérique est en configuration α , l'attaque nucléophile étant bloqué d'un côté du carbonyle, seul un diastéréoisomère est obtenu.⁵⁵ Lorsque le substituent anomérique est en position β , la gêne stérique étant moindre, un mélange est obtenu avec une sélectivité tout de même intéressante.⁶¹ Ces modèles, proposés par Linhardt et son équipe, ne prennent cependant pas en considération la possible chélation du samarium (III) par les fonctions oxygénées de l'accepteur dans l'état de transition.

Le nombre de carbones de espaceur entre l'aldéhyde et le corps du sucre accepteur influence également la stéréosélectivité de l'alcool secondaire créé (Schéma 28).⁵⁷ L'absence

⁶⁰ Rudkin, I. M.; Miller, L. C.; Procter, D. J. *Organomet. Chem.* **2008**, *34*, 19.

⁶¹ Bazin, H. G.; Du, Y.; Polat, T.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7254.

de diastéréosélectivité observée en employant l'accepteur **B**, contrairement au cas de l'accepteur **A**, met en évidence la nécessité d'une proximité spatiale entre l'aldéhyde et les substituants du cycle pour une induction efficace.

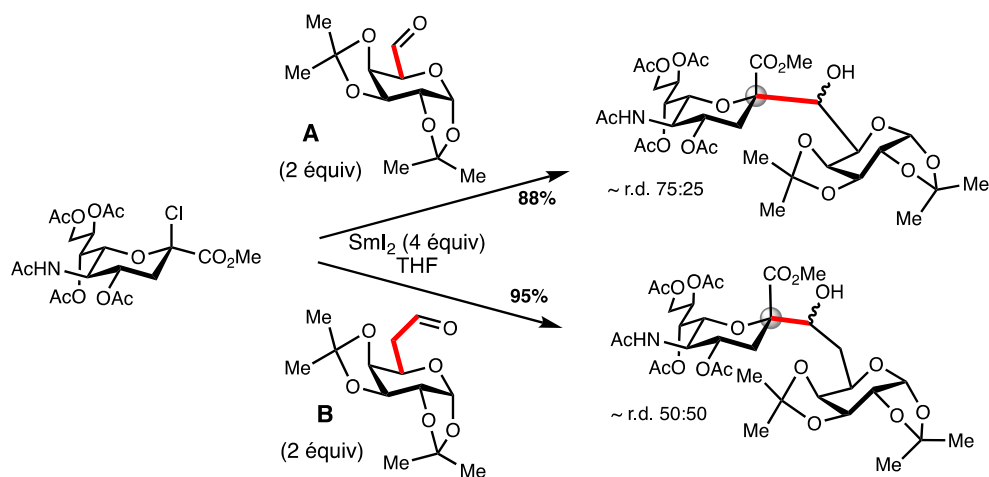


Schéma 28 : Influence de l'éloignement de l'aldéhyde du cycle pyranne sur la stéréosélectivité de l'addition

En plus de ce facteur de distance, Linhardt *et coll.* ont montré que, pour un même accepteur, la nature de ces groupements protecteurs peut drastiquement influencer la sélectivité (Schéma 29). Dans le cas des éthers d'allyle, aucun stéréocontrôle n'est observé sur la formation de l'alcool secondaire.⁶² En revanche, l'introduction de groupements propargyles augmente à la fois le rendement et la stéréosélectivité pour la formation du *bis-C-glycoside* ciblé dans des conditions réactionnelles identiques.⁶³

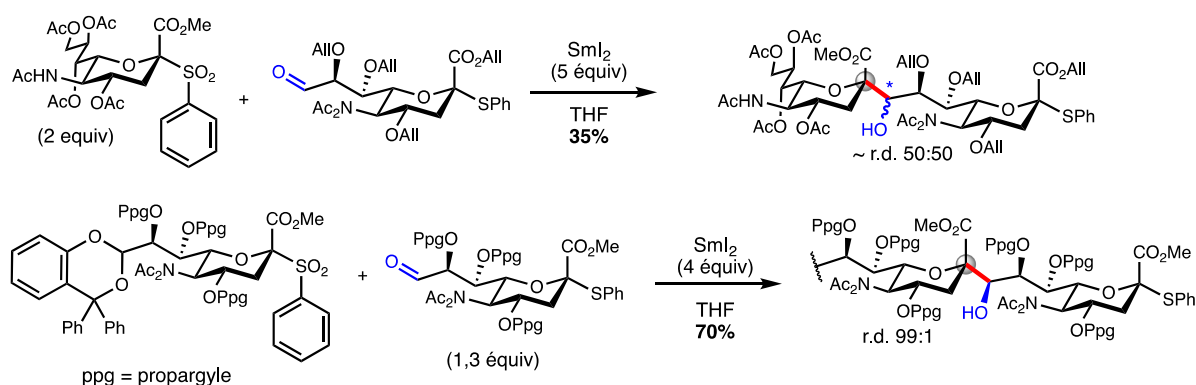


Schéma 29 : Influence des groupements protecteurs de l'accepteur sur la stéréosélectivité de l'addition

⁶² Yuan, X.; Ress, D. K.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3085.

⁶³ Kim, J.-H.; Huang, F.; Ly, M.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9497.

Il est intéressant de noter l'orthogonalité remarquable de cette transformation. En effet, l'énolate de samarium est généré sélectivement à partir de la sulfone même en présence du sulfide correspondant sur l'accepteur permettant une synthèse itérative.

Dans le but de faciliter la construction d'une librairie d'inhibiteurs de neuramidase, le groupe de Linhardt a mis au point une version de ce couplage au samarium sur support solide (Schéma 30). En greffant un sucre donneur à une résine CPG (Controlled Pore Glass), les auteurs ont montré que le couplage avait lieu avec un bon rendement sans détérioration de la résine.⁶⁴

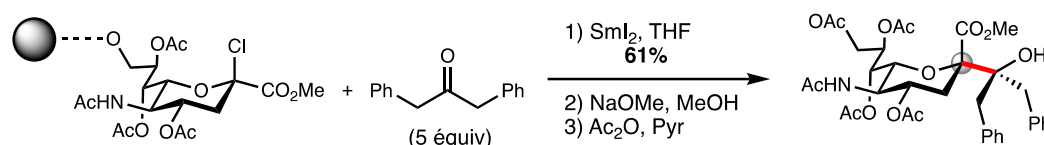


Schéma 30 : Variante supportée d'un couplage au samarium

Finalement, Beau *et coll.* ont développé une variante intramoléculaire dans laquelle le carbonyle accepteur est greffé sur la fonction acide carboxylique d'un dérivé de sialoside.⁶⁵ Cette transformation permet d'accéder à des composés spirocycliques avec, là aussi, un contrôle total de la position anomérique mais sans contrôle sur la configuration du second centre stéréogène formé (Schéma 31).

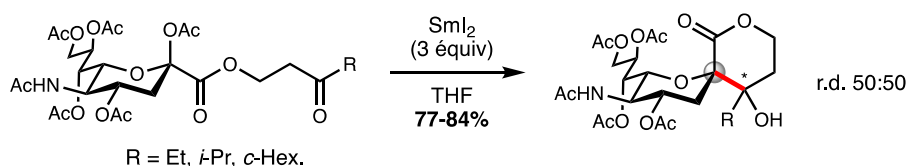


Schéma 31 : Spirocyclisation via une réaction de Reformatsky médiée par SmI_2

En conclusion de cette section, et comme pour la méthode *via* oxocarbenium, cette seconde stratégie est également limitée par la nature de l'intermédiaire réactionnel, cette fois-ci anionique. En effet, seul des composés 2-déoxy ont été utilisés comme précurseur dans le but d'éviter des réactions d'élimination. De plus, les précurseurs possédant un groupement ester en position *pseudo* anomérique sont plus difficilement accessibles que les précurseurs d'oxocarbenium, limitant d'autant plus le champ d'application de cette stratégie.

⁶⁴ Baytas, S. N.; Wang, Q.; Karst, N. A.; Dordick, J. S.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6900.

⁶⁵ Pezzotta, J.; Urban, D.; Guillot, R.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Synlett*, **2014**, *25*, 375.

En revanche, le choix de partenaires électrophiles est beaucoup plus varié, permettant l'introduction de motifs complexes comme un second sucre par exemple.

Du point de vue de la stéréosélectivité, cette méthodologie fournit de très bons contrôles en série pyranoside avec un minimum de 5 pour 1 dans le cas d'énolates de lithium et jusqu'à plus de 20 pour 1 dans le cas d'énolates de samarium plus volumineux.

Aucun exemple en série furanoside n'a cependant été rapporté, ne permettant pas de conclure sur la généralité de cette approche.

2.3 Synthèse de Bis-C-Glycosides via des radicaux pseudo anomériques tertiaires

La génération de radicaux anomériques et leur piégeage avec divers électrophiles ont largement été étudiés pour la synthèse de glycomimétiques et notamment pour la formation de liaisons C-C.¹¹ Les stéréosélectivités observées lors de ces transformations résultent principalement d'effets stéréoélectroniques plus que stériques.⁶⁶ En série pyranoside, il a par exemple été démontré que le radical anomérique est plus stable⁶⁷ et plus nucléophile⁶⁸ en configuration axiale plutôt qu'équatoriale, avec une barrière d'interconversion de 3.9 kcal.mol⁻¹ (Figure 7).

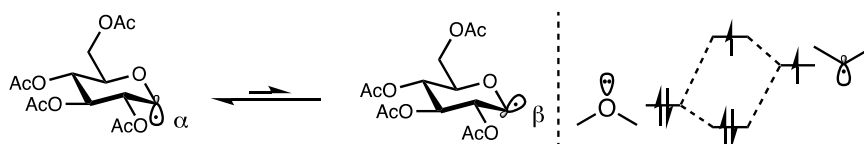


Figure 7 : Equilibre conformationnel d'un radical anomérique et représentation de l'interaction entre la SOMO de ce dernier avec l'HOMO de l'oxygène endocyclique

Ceci peut être expliqué sur la base de la théorie des orbitales frontières, en considérant deux effets distincts. Il existe d'une part, une interaction entre la SOMO du radical et la HOMO de la paire libre de l'oxygène endocyclique et d'autre part, une interaction entre la SOMO du radical et la LUMO σ^* de la liaison C₂-O adjacente.

Cette combinaison d'effets, appelée l'effet quasi-anomère,⁶⁶ a pour conséquence supplémentaire d'induire un changement conformationnel de certains radicaux glycopyranosyles de la forme chaise à une forme bateau ou demi-chaise, maximisant ainsi le recouvrement orbitalaire (Figure 8).

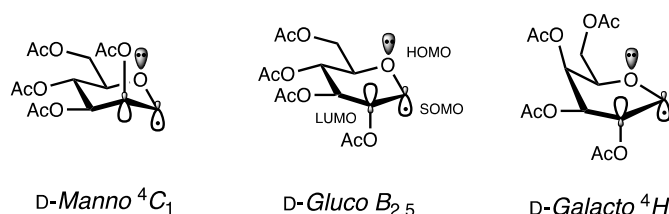


Figure 8 : Conformation de plusieurs radicaux anomériques

⁶⁶ Dupuis, J.; Giese, B.; Rügge, D.; Fischer, H.; Korth, H.-G.; Sustmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 896.

⁶⁷ Giese, B.; Dupuis, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1349.

⁶⁸ Giese, B.; Dupuis, J.; Haßkerl, T.; Meixner, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 703.

Les facteurs stériques ont donc une importance moindre dans les réactions de C-glycosylation radicalaire mais peuvent toutefois se montrer décisifs en série furanoside.

Giese et son équipe furent les premiers à générer un radical *pseudo* anomérique tertiaire et à le piéger avec un radicophile carboné.⁶⁹ Dans cet exemple, le transfert d'un électron du radical stannyle vers le groupement nitro sur la position anomérique conduit à la formation du radical tertiaire qui réagit ensuite avec l'acrylonitrile (Schéma 32). La stéréochimie de l'attaque sur la face convexe a été déterminée en piégeant le radical électrophile intermédiaire, généré en position α du groupement nitrile, par le Bu_3SnD .

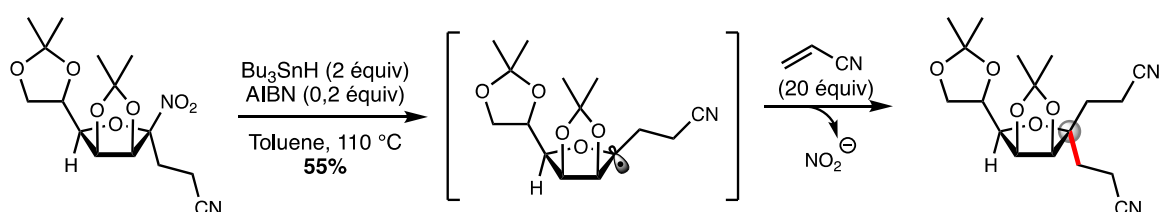


Schéma 32 : Addition de Michael-Giese d'un radical tertiaire

Peu de temps après, Vasella et Wyler ont également utilisé un groupement nitro comme précurseur de radical anomérique (Schéma 33).⁷⁰ Dans leur exemple, le mode d'initiation de la réaction repose sur une méthode développée par Kornblum au début des années 1980⁷¹ faisant intervenir un transfert d'électron de l'anion dérivé du DMSO vers le nitro anomérique. Les auteurs ont ainsi pu préparer des dérivés méthylés et hydroxyméthylés en position C-6 de l'acide *N*-acétylneuraminique avec d'excellents rendements et un haut niveau de stéréocontrôle.

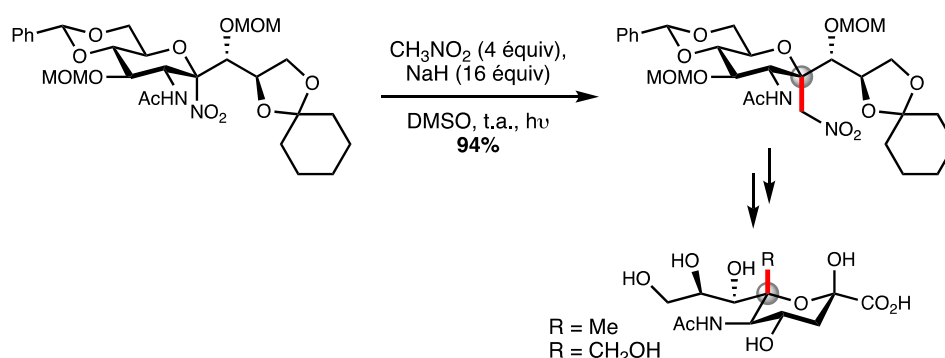


Schéma 33 : Nitrométhanation radicalaire d'un dérivé de l'acide *N*-acétylneuraminique

⁶⁹ Dupuis, J.; Giese, B.; Hartung, J.; Leising, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4332.

⁷⁰ Wyler, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1990**, *73*, 1742.

⁷¹ Kornblum, N.; Erickson, A. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1037.

Le groupe de Paulsen a également décrit la synthèse de mimes de l'acide *N*-acétylneuraminique *via* la génération de radicaux.⁷² L'abstraction d'un halogène anomérique par $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, suivi de son piégeage par l'allyltributylstannane a conduit aux produits d'allylation avec des diastéréosélectivités modérées. De façon notable, la sélectivité est inversée lorsque le substrat est hydroxylé en position C-3 pour fournir majoritairement le produit d'addition 1,2-*trans* (Schéma 34).

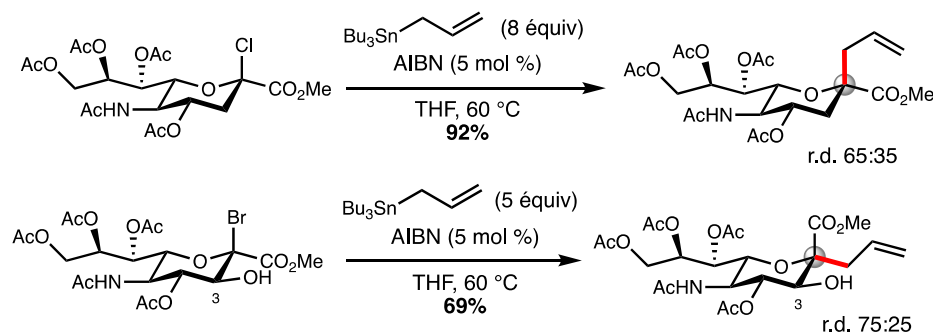


Schéma 34 : Influence de la substitution en C-3 du donneur sur la stéréosélectivité de l'addition

Thiem *et coll* ont montré que la génération de radicaux *pseudo* anomériques tertiaires pouvait aussi avoir lieu par abstraction intramoléculaire d'un atome d'hydrogène *via* une réaction de Norrish de type II (Schéma 35).⁷³ Un intermédiaire biradicalaire est généré lorsque le groupement succinimide est irradié sous UV. La recombinaison du biradical résultant d'un transfert [1,5] d'hydrogène conduit alors à un azétidinol. La tension de cycle trop importante conduit ensuite à l'expansion instantanée de cet intermédiaire pour fournir le produit final avec un rendement moyen mais une excellente sélectivité pour la formation du produit d'attaque axiale.

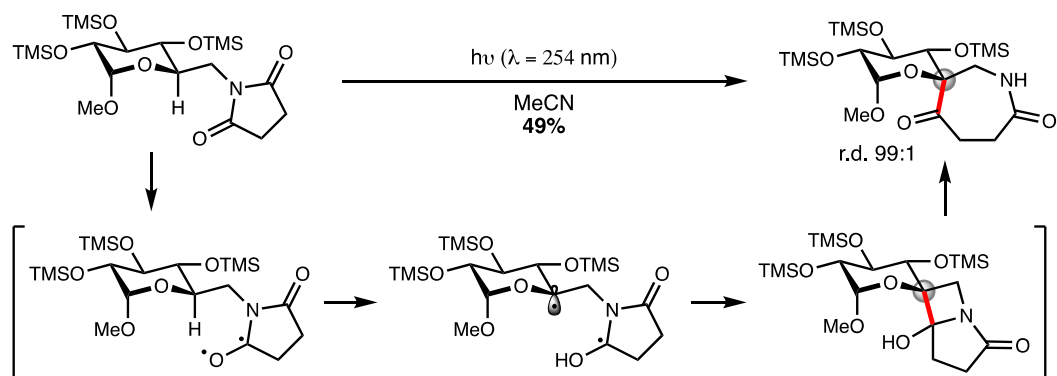


Schéma 35 : Réaction de Norrish pour la synthèse de spirolactame par Thiem *et coll*.

⁷² Paulsen, H.; Matschulat, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 487.

⁷³ Sowa, C. E.; Stark, M.; Heidelberg, T.; Thiem, J. *Synlett*, **1996**, 3, 227.

Plus récemment, Suarez et son groupe ont appliqué la même réaction de Norrish sur des dicétones 1,2.⁷⁴ Selon un principe similaire à celui de la méthode de Thiem, la recombinaison des biradicaux 1,4 a mené cette fois à une cyclobutanone stable (Schéma 36). Les auteurs ont également observé une légère influence de la configuration du méthoxy anomérique sur la diastéréosélectivité de la cyclisation. Lorsque le substituant anomérique est en position axiale, un contrôle total de la réaction est observé. En revanche, lorsqu'il est en position équatoriale, la sélectivité diminue légèrement, ce qui peut être corrélé à la plus grande flexibilité de la chaise ⁴C₁ dans cette configuration.

Une solution à ce problème a été trouvée par les auteurs en ajoutant du pyrène au milieu réactionnel. Il a pour effet de changer la population respective des états singulet / états triplet des radicaux en faveur de l'état singulet, induisant une cyclisation plus rapide que l'interconversion du radical.

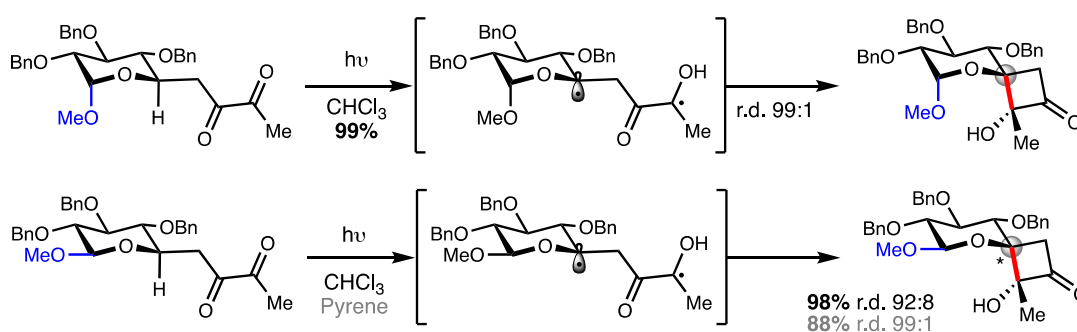


Schéma 36 : Formation de spirosucres via une réaction de Norrish

Matsuda et Shuto ont étudié la cyclisation de radicaux *pseudo* anomériques dérivés d'organoséléniques en présence de vinylsilanes comme accepteurs et du couple Bu₃SnH/AIBN.⁷⁵ Ils ont alors observé une forte influence de la concentration de l'agent réducteur sur le résultat de ces expériences (Schéma 37). A haute concentration en Bu₃SnH, le produit de cyclisation 5-*exo* est obtenu quantitativement avec un faible contrôle sur la stéréochimie du carbone qui porte le méthyle. A faible concentration en Bu₃SnH en revanche, le radical intermédiaire est réduit moins vite par l'hydrostannane et a donc le temps de se réarranger via un mécanisme de migration-1,2 du groupement silylé pour former le produit de cyclisation réductrice 6-*endo*.⁷⁶

⁷⁴ Herrera, A. J.; Rondon, M.; Suarez, E. *Synlett*, **2007**, 12, 1851.

⁷⁵ Shuto, S.; Kanazaki, M.; Ichikawa, S.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 746.

⁷⁶ Walton, J. C.; Kanada, R.; Iwamoto, T.; Shuto, S.; Abe, H. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 6886.

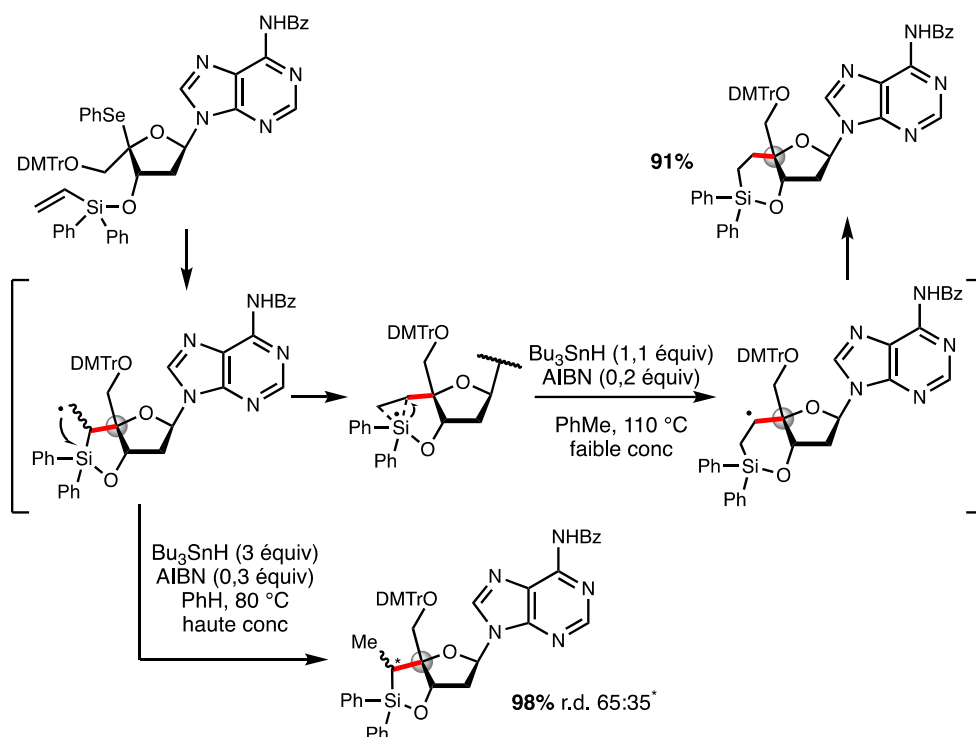


Schéma 37 : Influence de la concentration en agent réducteur sur la distribution des produits de cyclisation radicalaire

Une observation similaire a été faite par le même groupe quelques années plus tard.⁷⁷ Dans cette étude, le radical anomérique est généré par abstraction intramoléculaire [1,6] à partir d'un radical aryle (Schéma 38). Là encore le produit de cyclisation 5-*exo* est obtenu majoritairement à haute concentration en Bu_3SnH alors que le produit de cyclisation 6-*endo* formelle est favorisé à faible concentration. Les deux produits ont ensuite été traités dans les conditions de Tamao-Fleming pour conduire aux diols correspondants.

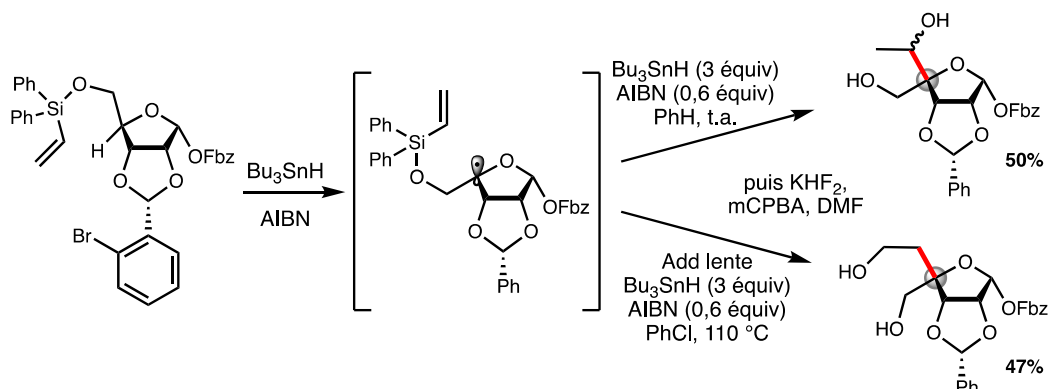


Schéma 38 : Abstraction [1,6] depuis un radical aryle suivie d'une cyclisation sur un vinyl silane et d'une réaction de Tamao-Fleming

⁷⁷ Sakaguchi, N.; Hirano, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3291.

Gallagher et ses collaborateurs ont décrit la synthèse de *bis-C*-glycosides à partir de glycols *via* une séquence en trois étapes. Dans leur première étude, un *endo*-glycol a subi une azidosélation suivie de la réduction de l'azoture et de l'acétylation de l'amine pour conduire au précurseur radicalaire avec de faibles rendements et un faible stéréocontrôle en position C-2 (Schéma 39).⁷⁸ La rupture homolytique de la liaison C-Se, en présence d'un large excès d'acrylate de *tert*-butyle dans le benzène à reflux a, en revanche, conduit au produit de *C*-glycosylation avec une stéréosélectivité α totale.

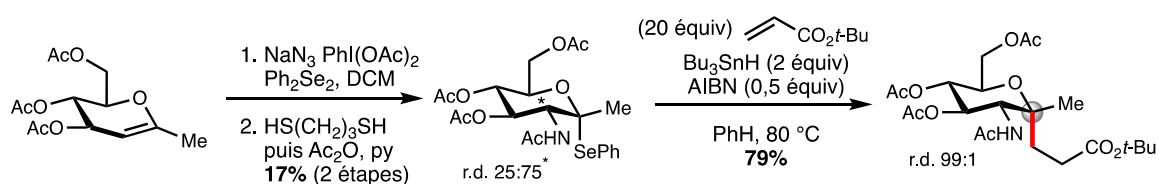


Schéma 39 : azidosélation et couplage radicalaire d'un *endo*-glycol médié par Bu_3SnH

La même séquence a été appliquée quelques années plus tard à un *exo*-glycol en série *D*-mannose. Là encore, le radical tertiaire *pseudo* anomérique généré par rupture homolytique de la liaison C-Se s'est additionné stéréosélectivement sur l'acrylate de *tert*-butyle (Schéma 40).⁷⁹

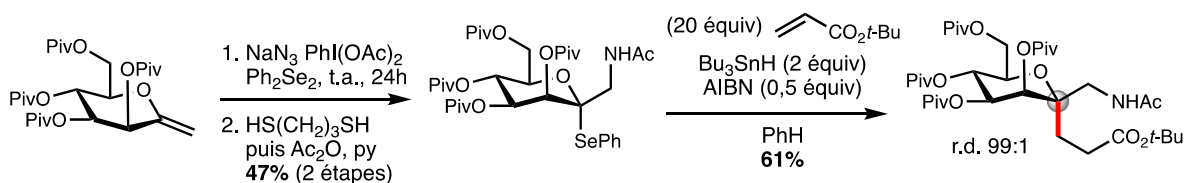


Schéma 40 : azidosélation et couplage radicalaire d'un *exo*-glycol médié par Bu_3SnH

Lopez *et coll.* ont quant à eux étudié la réactivité de glycols méthylés en position C-1 dans des réactions intramoléculaires.⁸⁰ Dans ce but, un bras espaceur bromé a été installé en position C-3 (Schéma 41). Son activation dans les conditions de Keck⁸¹ a ensuite conduit à la formation d'un bicyclic de jonction *cis* suivie d'une allylation de la position *pseudo* anomérique. Le produit a été obtenu avec un bon rendement et une diastéréosélectivité presque totale.

⁷⁸ Liu, Y.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2445.

⁷⁹ Woodward, H.; Smith, N.; Gallagher, T. *Synlett*, **2010**, *6*, 869.

⁸⁰ Gomez, A. M.; Casillas, M.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *Tetrahedron Asymmetry*. **2001**, *12*, 2175.

⁸¹ Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829.

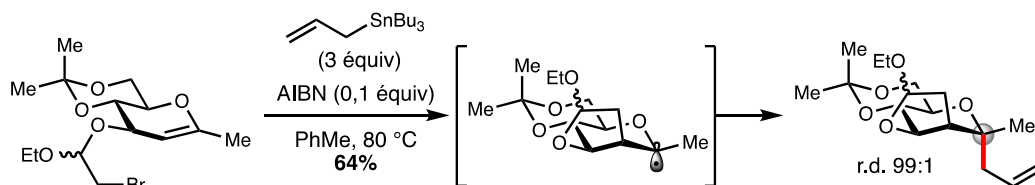


Schéma 41 : Cyclisation d'un dérivé bromé en position C-3 d'un glycal et allylation en position pseudo anomérique

Récemment, le groupe de Rovis a développé une méthodologie permettant d'abstraire sélectivement un atome d'hydrogène à partir d'un radical amidyle (Schéma 42).⁸² La réaction est initiée par une déprotonation de l'amide (le groupement benzoyle est alors nécessaire pour abaisser le pK_a du proton N-H), suivie d'une oxydation de l'anion en radical par l'état excité d'un photosensibilisateur à base d'iridium. Ce radical peut ensuite abstraire l'hydrogène *pseudo* anomérique, permettant une addition sur le diéthylvinylphosphonate. Étonnamment, l'accepteur est piégé en position équatoriale avec une sélectivité assez élevée. Ceci pourrait indiquer que le piégeage du radical anomérique serait plus rapide que son interconversion en position axiale.

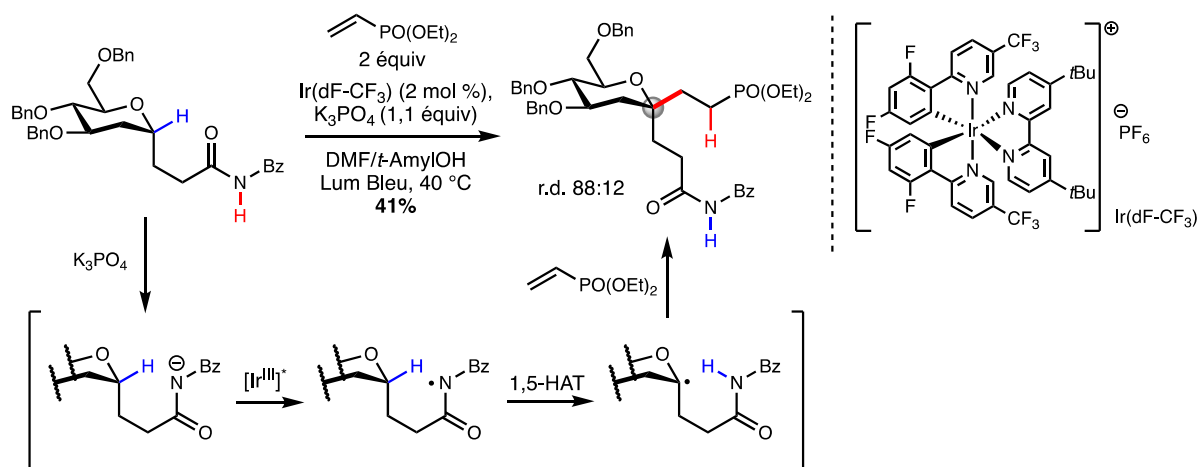


Schéma 42 : HAT intramoléculaire photocatalysée par Rovis et coll.

En conclusion, et contrairement aux deux premières stratégies (cationiques et anioniques), l'approche radicalaire pose moins d'inconvénients liés à la réactivité du radical intermédiaire formé étant donné sa faible sensibilité aux nucléophiles protiques comme l'eau ou à des réactions parasites, à la condition qu'aucune abstraction intramoléculaire compétitive ne soit facilitée.

⁸² Chen, D.-F.; Chu, J. C. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14897.

De nombreuses études, notamment celles du groupe de Giese, ont également permis d'éclaircir les facteurs influençant sur les stéréosélectivités de ces réactions. Ceci a pour conséquence de prédire assez facilement la stéréochimie des produits formés. On observe donc de très bonnes sélectivités en série pyranoside ainsi qu'en série furanoside même si la contributions des facteurs stéréoélectroniques y est moins marquée (cf. Chapitre 2).

En résumé, un grand nombre de précurseurs permettent l'accès à des *bis-C-glycosides* *via* une addition radicalaire. Il est notable qu'une variété limitée d'accepteurs a été rapportée. Par ailleurs, on peut souligner que bien que relativement « récentes » diverses méthodes impliquent toujours l'utilisation d'organostanniques, connus pour être toxiques et à l'origine de pollution marine globale.⁸³

⁸³ Bryan, G. W.; Gibbs, P. E. Impact of low concentration of tributyltin (TBT) on marine organisms: A review. In *Metal Ecotoxicology: Concepts and Applications*, Newman, M. C.; McIntosh, A. W.; eds. Lewis Publishers Inc., Ann Arbor, 323-361, **1991**.

2.4 Carbènes et carbénoïdes

Contrairement aux approches ioniques ou radicalaires, la génération de carbènes pour la synthèse de *bis-C-glycosides* a beaucoup moins été étudiée. Les quelques études menées à ce jour traitent de la formation de systèmes spirocycliques avec, en grande majorité, des réactions de cyclopropanation anomérique et plus rarement d'insertion de carbène dans une liaison C-H anomérique.

2.4.1 Cyclopropanation anomérique

Deux approches ont été étudiées à partir du début des années 1990 pour la synthèse de spirocyclopropyl glycosides : la génération de carbènes glycosidiques et leur cycloaddition sur des oléfines pauvres en électrons d'une part, et la génération de carbènes électrophiles et leur cycloaddition sur des *exo-glycals* riches en électrons d'autre part (Schéma 43).

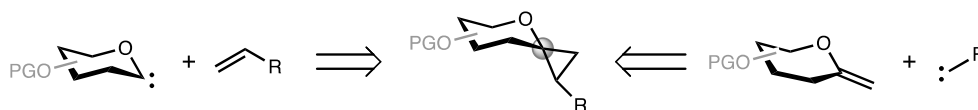


Schéma 43 : Mécanisme général des cyclopropanations anomériques

Plusieurs fonctionnalités ont été évaluées comme précurseurs de carbènes anomériques (Schéma 44). Praly et son équipe ont dans un premier temps développé un précurseur diazoture.⁸⁴ Bien qu'efficace pour la génération de carbène, le champ d'application de cette méthode semble cependant être limité aux glycosides *O*-acétylés. Pour pallier à cet inconvénient, le groupe de Vasella a mis au point un dérivé diazirine, compatible avec des groupements benzylés mais malheureusement pas assez stable pour être utilisé en série furanoside.⁸⁵

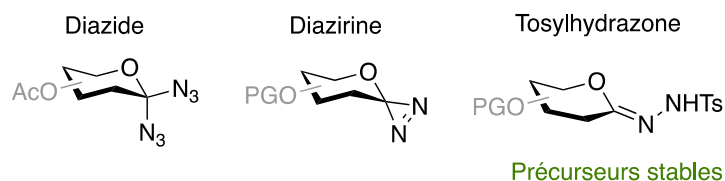


Schéma 44 : Différents précurseurs de carbènes anomériques

⁸⁴ Praly, J.-P.; El Kharraf, Z.; Descotes, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4441.

⁸⁵ Vasella, A.; Waldraff, C. A. A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 585.

Finalement, la même équipe a développé un dérivé tosylhydrazone qui a les avantages d'être plus stable et facilement accessible depuis la lactone correspondante.⁸⁶

Malgré leurs réactivités différentes, les auteurs ont observé, dans plusieurs cas, des résultats similaires pour ces différents précurseurs. Diazirines⁸⁵ et tosylhydrazones (sous forme de sels sodiques)⁸⁷ ont en effet conduit aux mêmes mélanges de produits en présence d'acrylonitrile utilisé comme solvant de la réaction (Schéma 45). Dans les deux cas, le groupement nitrile est localisé majoritairement en dessous du plan médian du cycle pyranose.

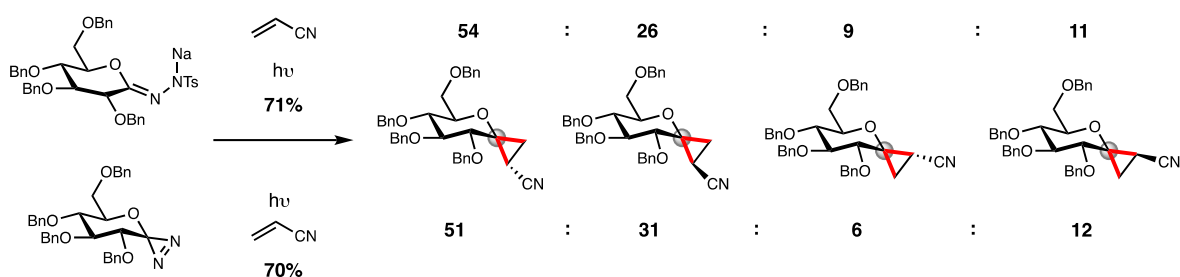


Schéma 45 : Cyclopropanation en présence d'acrylonitrile via génération de carbènes glycosydiques

De la même manière, la cycloaddition des carbènes dérivés des mêmes précurseurs sur le *N*-phénylmaléimide a conduit à une sélectivité similaire avec cependant un rendement moindre dans le cas de la tosylhydrazone (Schéma 46). La sélectivité observée semble induite par l'encombrement stérique généré par le groupement benzyloxy en position C-2.

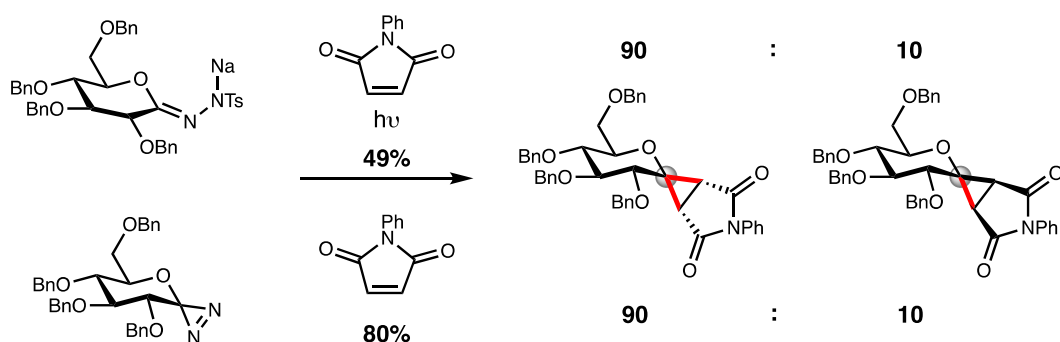


Schéma 46 : Cyclopropanation en présence de *N*-phénylmaléimide en série pyranoside

Quelques années plus tard, le groupe de Vasella a appliqué cette réaction de cyclopropanation à un dérivé furanoside avec une bonne sélectivité, également induite par le

⁸⁶ Mangholz, S. E.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 2100.

⁸⁷ Somsák, L.; Praly, J.-P.; Descotes, G. *Synlett*, **1992**, 2, 119.

groupement benzyloxy adjacent au groupement tosylhydrazone, mais avec une efficacité plus faible (Schéma 47).⁸⁸

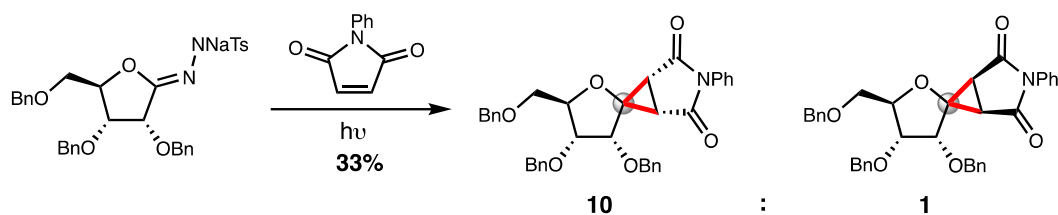


Schéma 47 : Cyclopropanation en présence de *N*-phénylmaléimide en série furanoside

Une alternative à la préparation de précurseurs de carbènes anomériques est la cycloaddition de carbénoïdes issus de la décomposition de diazoacétates sur des glycols, qui peut être catalysée par différents métaux de transition. Par exemple, Vasella a étudié l'addition du carbène dérivé du diazoacétate d'éthyle, médié par le cuivre ou le tétracétate de dirhodium.⁸⁹ Les auteurs ont observé la même distribution de produits pour les deux catalyseurs, avec cependant une efficacité moindre dans le cas du rhodium utilisé à faible charge catalytique (Schéma 48). Contrairement aux études précédentes, le substituant du cyclopropane introduit sur le produit est majoritairement localisé au-dessus du plan médian du cycle THP.

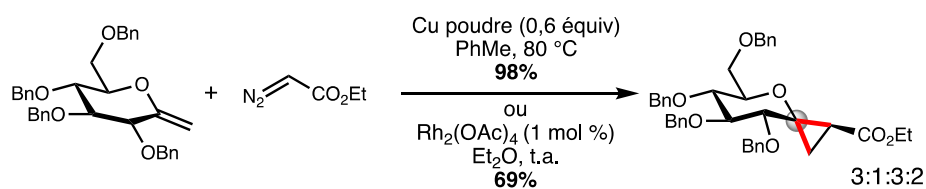


Schéma 48 : Cyclopropanation d'*exo*-glycol en série *D*-glucose catalysée par du cuivre ou un complexe de rhodium

Werz et ses collaborateurs ont plus tard étendu cette méthode à des *exo*-glycols en série furanoside.⁹⁰ Le substrat bicyclique utilisé bloque l'approche de la face supérieure du système par le carbène, conduisant à un mélange de deux des quatre diastéréoisomères possibles (Schéma 49).

⁸⁸ Mangholz, S. E.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 1020.

⁸⁹ Blüchel, C.; Ramana, C. V.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *86*, 2998.

⁹⁰ Brand, C.; Rauch, G.; Zanoni, M.; Dittrich, B.; Werz, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8779.

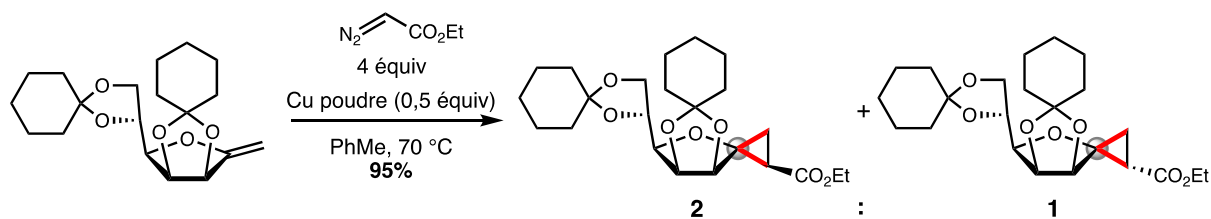


Schéma 49 : Cyclopropanation d'exo-glycal en série furanoside via décomposition de diazoacétate par du cuivre

Finalement, plusieurs groupes ont tiré parti de la réaction de Simmons-Smith pour obtenir des dérivés de cyclopropanes à partir de différents *endo-* ou *exo-glycals* (Schéma 50).⁹¹

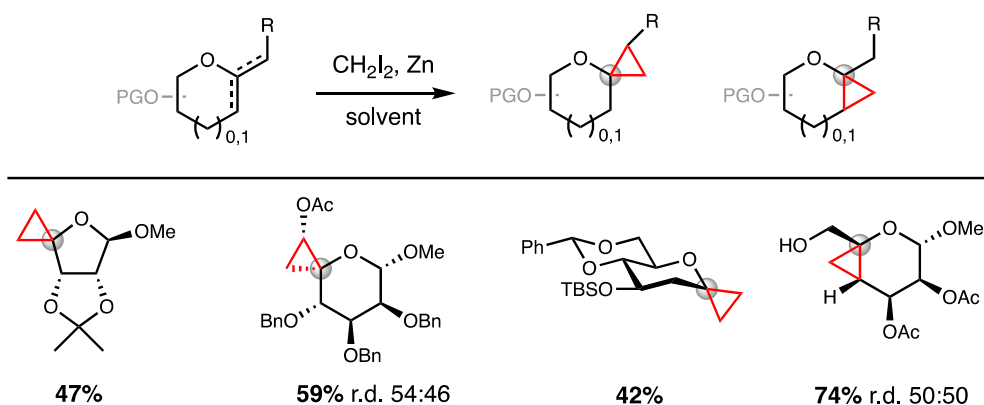


Schéma 50 : Cyclopropanation de Simmons-Smith sur des glycals

Cette réaction est relativement efficace mais les stéréosélectivités observées sont faibles, comme en témoignent les deux exemples ci-dessus.

⁹¹ a) Boyer, S. H.; Ugarkar, B. G.; Solbach, J.; Kopcho, J. et al. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6430. b) Brand, C.; Granitzka, M.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10782. c) Brand, C.; Kettelhoit, K.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5126. d) Ghosh, A. K.; Reddy, G. C.; Kovale, S.; Relitti, N.; Urabe, V. K.; Prichard, B. E.; Jurica, M. S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7293. e) Köllmann, C.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1220.

2.4.2 Insertion C-H

En plus de s'additionner sur des doubles liaisons facilement, les carbénoïdes de rhodium sont connus pour s'insérer dans des liaisons C-H riches en électrons pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone.⁹² Ce principe fut pour la première fois appliqué à la synthèse de *bis*-C-glycosides par Wood et son équipe en 2009.⁹³ Le précurseur diazo a été introduit sur la position C-5 de différents substrats en série 1-déoxyarabinofuranose pour conduire à des spirolactones (Schéma 51). Une diastéréosélectivité totale a été observée pour tous les exemples décrits avec de bons rendements à l'exception du dérivé benzylé. Dans ce cas, le faible rendement est expliqué par la formation de sous-produits d'insertion du carbène dans les liaisons C-H benzyliques.

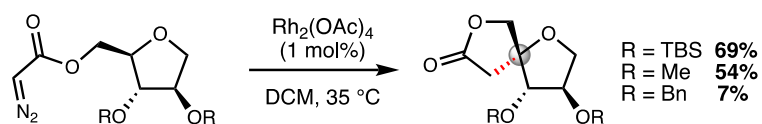


Schéma 51 : Insertion C-H anomérique de carbénoïdes de rhodium en série furanoside

Pour finir, le groupe de Lecourt a récemment démontré que la configuration du centre *pseudo* anomérique portant le précurseur influence beaucoup l'efficacité de l'insertion du carbène.⁹⁴ Les auteurs ont en effet observé que lorsque le groupement méthoxy anomérique adopte une configuration axiale (α), la réaction d'insertion conduit à un mélange complexe de produits alors que dans le cas d'une configuration équatoriale (β) l'insertion du carbène dans la liaison (C-5)-H se fait efficacement avec un diastérocontrôle total (Schéma 52).

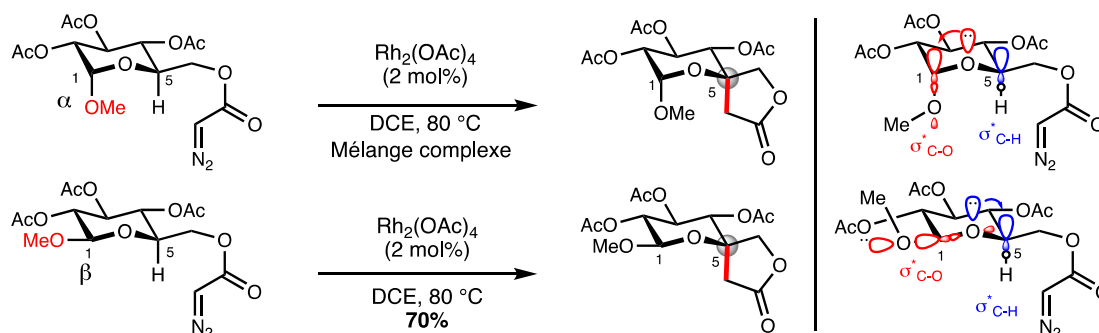


Schéma 52 : Influence de la configuration anomérique en série pyranoside sur l'insertion C-H d'un carbénoïde de rhodium

⁹² Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.

⁹³ Navarro Villalobos, M.; Wood, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6450.

⁹⁴ Hammound, J.; Joosten, A.; Lecourt, T. *Carbohydr. Res.* **2019**, *486*, 107834.

Ce phénomène est expliqué par des effets stéréoelectroniques : en configuration axiale, l'hyperconjugaison entre l'orbitale non liante de l'oxygène endocyclique et l'orbitale anti liante σ^* de la liaison (C-1)-OMe (effet anomère)³¹ « désactive » la liaison (C-5)-H empêchant par conséquent l'insertion du carbénoïde de Rh(II). En revanche, en configuration équatoriale, l'effet *exo*-anomère renforce la densité électronique de l'oxygène endocyclique. Ceci a pour conséquence une délocalisation des électrons de l'orbitale non liante de cet oxygène vers l'orbitale antiliante σ^* de la liaison (C-5)-H, induisant une « activation » de cette liaison vis-à-vis du carbène.

Pour conclure, cette 4^{ème} stratégie de préparation de *bis-C*-glycosides est très limitée dans son champ d'application. Elle ne permet en effet que de former des systèmes spirocycliques avec en générale de très mauvais diastéréocontrôles.

Les réactions d'insertion C-H sont de bonnes alternatives permettant d'accéder aux produits souhaités de façon stéréospécifique. En revanche, trop peu d'exemples ont été rapportés et des réactions parasites liées à la grande réactivité des carbénoïdes ont déjà été observées.

2.5 Réarrangements

En plus des quatre grandes classes d'intermédiaires réactionnels décrits précédemment (cations, anions, radicaux et carbènes), quelques groupes ont imaginé des disconnections moins évidentes basées sur des réarrangements. Bien que ces derniers impliquent souvent la génération d'espèces réactives appartenant aux catégories précédentes, ceux-ci sont ici présentés séparément dans un but de clarté.

Le groupe de Paquette a développé une méthode impliquant un réarrangement de type semipinacolique conduisant à la synthèse de spiroglycosides.⁹⁵ Lorsque le dérivé **A** a été engagé en réaction avec de l'acide camphorsulfonique, le produit de réarrangement de Ferrier a été isolé avec une excellente stéréosélectivité. En partant du dérivé **B** en revanche, le produit de réarrangement, sans élimination de TIPS-OH, a été obtenu avec un contrôle quasi nul de la configuration du carbone anomérique (Schéma 53).

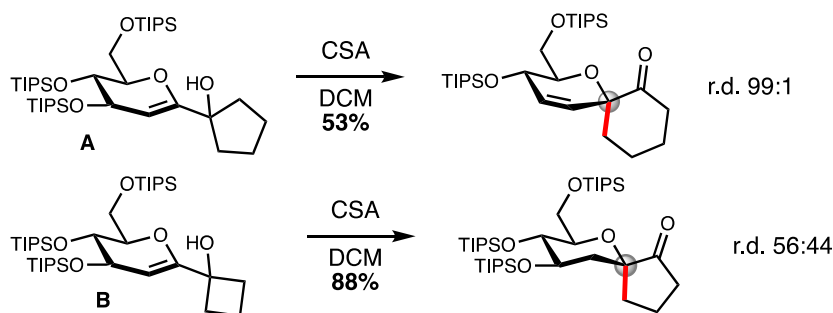


Schéma 53 : Réarrangement semipinacole menant à des spiro-glycosides par extension de cycle

Pour expliquer cette différence de réactivité, les auteurs mettent en avant la formation de l'oxonium **C**, intermédiaire commun aux deux produits (Schéma 54). Deux chemins réactionnels sont alors possibles en fonction de la taille de cycle du substituant en position C-1 du glycal. Lorsque ce cycle comprend 4 atomes de carbone, la tension de cycle est telle que le réarrangement est très rapide. En revanche, lorsque le cycle comprend 5 atomes de carbone, le réarrangement est plus lent, laissant alors le temps à l'oxonium **C** d'évoluer vers l'oxonium conjugué **D**, *via* élimination de TIPS-OH. Cet oxonium subit alors le réarrangement de Wagner-Meerwein observé.

⁹⁵ Paquette, L. A.; Dullweber, U.; Cowgill, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8019.

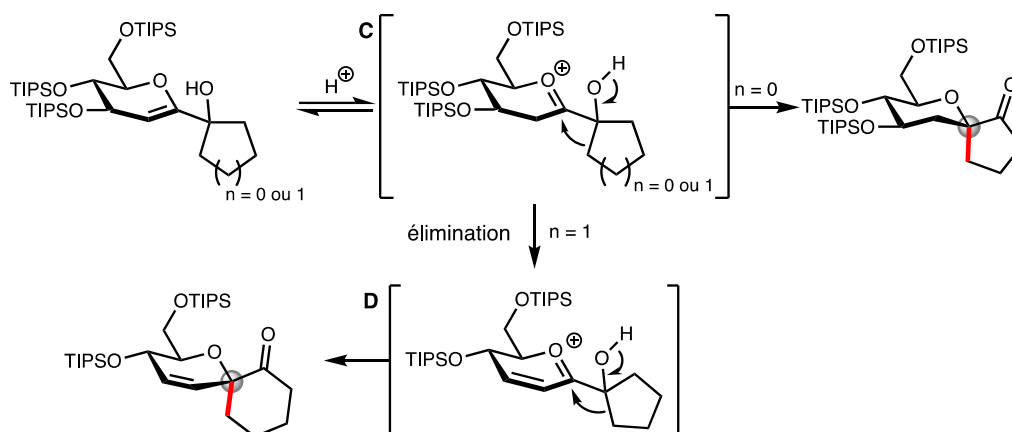


Schéma 54 : Mécanisme du réarrangement : influence de la taille du cycle en position C-1 du glycol sur le réarrangement de Wagner-Meerwein

Nakai et son équipe se sont eux intéressés aux réarrangements de Wittig (1,2) et (1,4). Dans une première étude, deux dérivés *O*-glycosides du *D*-glucose ont été mis en réaction avec du *n*-butyllithium pour conduire aux produits de réarrangement avec un excellent stéréocontrôle malgré la nature radicalaire des intermédiaires réactionnels.⁹⁶ Indépendamment de la configuration initiale du glycoside, les produits ont été obtenus avec une rétention de la configuration anomérique complète, conduisant à l'alcool *S* en partant du précurseur α et à l'alcool *R* en partant du précurseur β (Schéma 55).

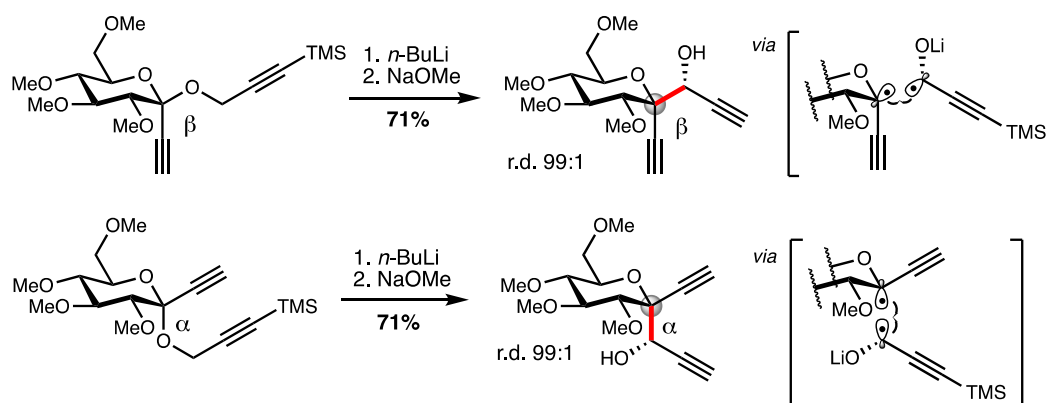


Schéma 55 : Réarrangement de Wittig (1,2) en série *D*-glucose via un mécanisme radicalaire

Les auteurs ont également montré quelques années plus tard qu'en ajoutant un substituant encombrant sur l'alcyne en position C-1, la réactivité était inversée, passant d'un réarrangement de Wittig (1,2) à un réarrangement de Wittig (1,4) (Schéma 56).⁹⁷

⁹⁶ Tomooka, K.; Yamamoto, H.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3317.

⁹⁷ Tomooka, K.; Yamamoto, H.; Nakai, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4500.

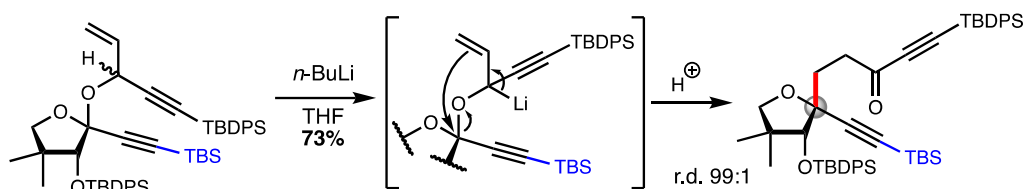


Schéma 56 : Réarrangement de Wittig (1,4) via un mécanisme concerté

Il n'existe à ce jour pas d'explication précise sur la raison de ce changement de réactivité, en raison notamment du faible nombre d'études visant à déterminer les facteurs favorisant un type de réarrangement plutôt qu'un autre.⁹⁸

En 2008, Sodeoka *et coll.* ont rapporté la synthèse de dérivés $\alpha(2,3)$ -sialylgalactose liés par des ponts CH_2 ⁹⁹ ou CF_2 ¹⁰⁰ *via* un réarrangement de Claisen-Ireland. (Schéma 57). Les deux produits ont été obtenus avec un rendement similaire mais une sélectivité α moins importante dans le cas du dérivé non fluoré.

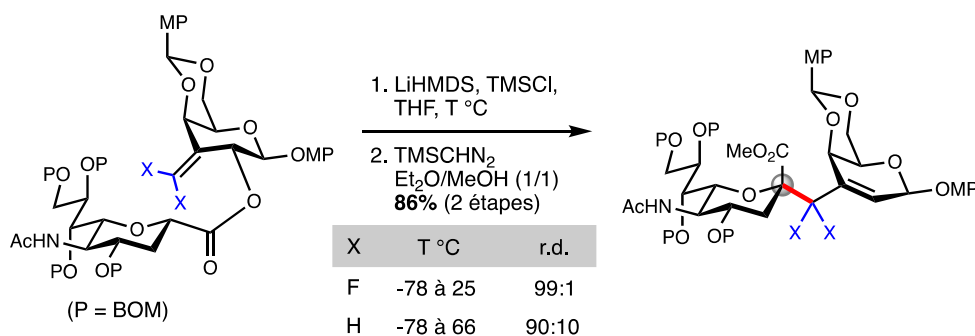


Schéma 57 : Réarrangement de Claisen-Ireland d'acétals de cétène silylés fluorés ou non formés in situ

Pour expliquer cette différence de sélectivité, les auteurs ont proposés un modèle d'état de transition dans lequel l'isomère (*Z*) de l'acétal de cétène silylé intermédiaire était sélectivement formé, par chélation du lithium sur l'oxygène endocyclique (Schéma 58).¹⁰¹ De plus, il est connu que les réarrangements de Claisen-Ireland procèdent généralement *via* un état de transition à 6 membres de type chaise.¹⁰² Par conséquent, la liaison (C-2)-O du motif galactose du substrat doit nécessairement se trouver en position axiale dans l'état de transition. Or pour que cette liaison soit en position axiale, le motif galactose doit adopter une

⁹⁸ Mori-Quiroz, L. M.; Maleczka, R. E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1163.

⁹⁹ Watanabe, T.; Hirai, G.; Kato, M.; Hashizume, D.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4167.

¹⁰⁰ Hirai, G.; Watanabe, T.; Yamaguchi, K.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15420.

¹⁰¹ Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650.

¹⁰² Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J.-N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572.

conformation bateau **B**, moins favorable énergétiquement que la conformation chaise **A**. Ceci explique d'ailleurs la nécessité d'augmenter la température du milieu réactionnel après ajout du lithien. Le conformère **B** peut ensuite se réarranger soit *via* l'état de transition (**ET 1**) menant à l'isomère α , soit l'état de transition (**ET 2**) menant à l'isomère β . Ce dernier étant défavorisé par l'interaction stérique entre le groupement OTMS et l'atome d'hydrogène en position C-5, l'isomère α est obtenu majoritairement.

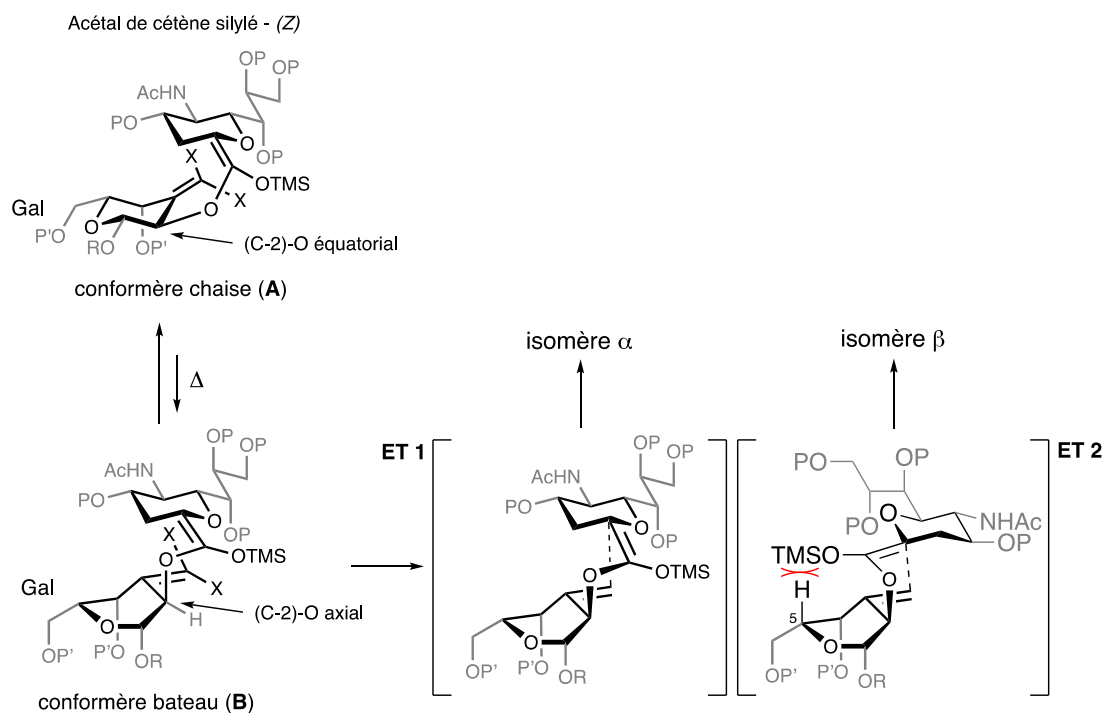


Schéma 58 : Modèles proposés par Sodeoka et coll. expliquant l'origine de la sélectivité du réarrangement de Claisen-Ireland

Dans le cas du substrat difluoré ($X = F$), le conformère **A** semble plus déstabilisé dû à une interaction stérique entre les atomes de fluor et l'oxygène en position C-2 du motif galactose. Par conséquent, la réaction peut être conduite à température ambiante (au lieu de 66 °C dans le cas où $X = H$) fournissant le produit avec une meilleure diastéréosélectivité.

2.6 Autres approches

2.6.1 Cyclisations

Dans les sections précédentes, l'étape clé de la synthèse de *bis-C*-glycosides était l'introduction d'une ou deux liaisons carbone-carbone au sein d'un système cyclique déjà établi. Certains groupes se sont intéressés à construire le système cyclique du glycoside autour d'un centre quaternaire déjà existant ou à le générer lors d'une étape de cyclisation, parfois *via* la « déconstruction » préalable d'un sucre précurseur.

Ce fut le cas du groupe de Fraser-Reid au tout début des années 1980.¹⁰³ Dans cette étude, un dérivé hémiacétal furanoside a été mis en réaction avec un ylure de phosphore stabilisé pour générer un accepteur de Michael *via* une réaction de Wittig (Schéma 59). L'intermédiaire acyclique ne fut pas isolé et dans les conditions de la réaction le produit de cyclisation fut obtenu avec un rendement et une diastéréosélectivité modestes.

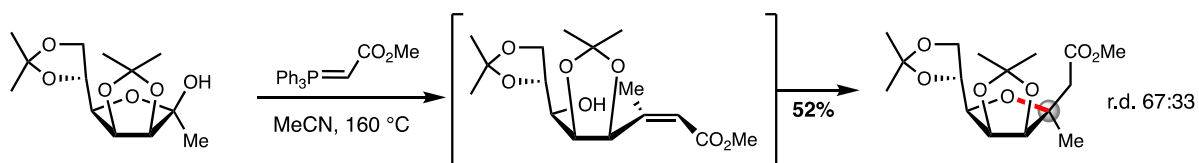


Schéma 59 : Addition de Michael intramoléculaire conduisant à un bis-C-glycosides furanoside

Dans le cadre du développement d'inhibiteurs de galactosyltransférases, le groupe de Schmidt a développé une réaction de cyclisation ionique à partir d'un mélange d'alcools allyliques tertiaires.¹⁹ Le traitement de ce mélange par l'acide *p*-toluènesulfonique a conduit à la formation d'un carbocation allylique stabilisé permettant la cyclisation avec un excellent rendement. Cependant un mélange 1 pour 1 de produits a été obtenu, du fait de la faible différence d'encombrement entre les deux groupements en C-1 (Schéma 60).

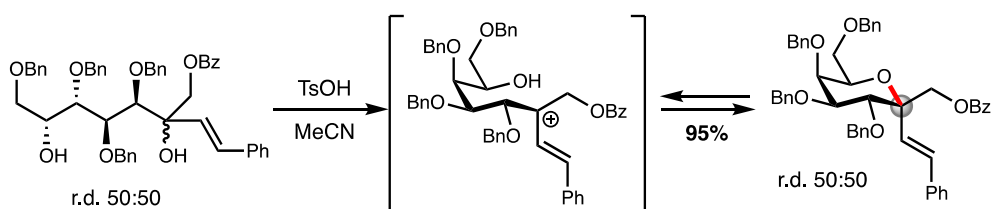


Schéma 60 : Cyclisation d'une fonction hydroxyle sur un carbocation allylique

¹⁰³ Tam, T. F.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1344.

Une autre approche a été développée par ce groupe à la même époque.¹⁰⁴ Cette dernière repose sur une séléniation électrophile d'une oléfine. L'addition de diverses oléfines à une solution de triflate de phenylsélényle, générée *in situ*, dans le propionitrile a conduit aux produits de cyclisation avec de très bons rendements (Schéma 61). La présence du motif carbonate cyclique sur le précurseur est supposé rigidifier le système facilitant la cyclisation et favorisant la formation du produit portant l'orgasélénié en position axiale. De plus, plus le groupement R est encombrant, plus le rapport diastéréoisomérique est important, reflétant la préférence pour la position équatoriale de ce dernier.

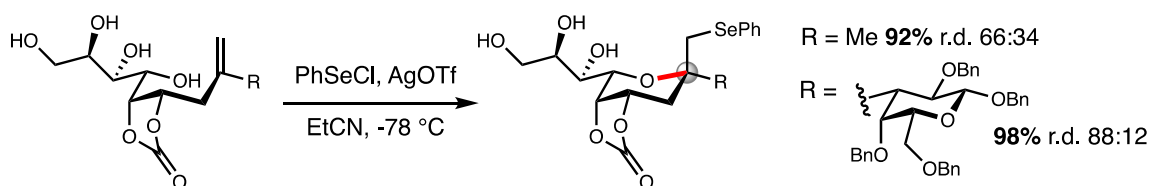


Schéma 61 : Séléniation électrophile menant à la préparation de bis-C-glycosides par cyclisation

Enfin, l'équipe de Sinaÿ a décrit la préparation d'un analogue C-5 vinylique du D-glucose.¹⁰⁵ Pour ce faire, un alcool allylique a été préparé stéréosélectivement par addition de bromure de vinylmagnésium sur la cétone correspondante (Schéma 62). Un traitement acide suivi d'une acétylation des groupements hydroxyles restants a conduit au C-glycoside quaternaire en position C-5 tout en conservant une position anomérique C-1 modifiable.

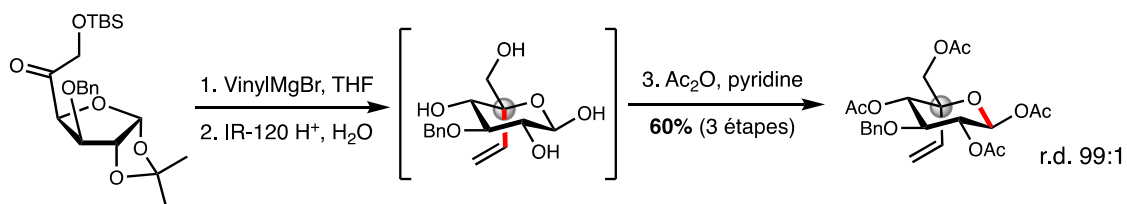


Schéma 62 : Synthèse d'un bis-C-glycoside en position C-5 par addition du vinylMgBr par Sinaÿ et coll.

¹⁰⁴ a) Notz, W.; Hartel, C.; Waldscheck, B.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4250. b) Khodair, A. I.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1967.

¹⁰⁵ Blériot, Y.; Vadivel, S. K.; Greig, I. R.; Kirby, A. J.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6687.

2.6.2 Couplage et insertion C-H palladocatalysés

Lin *et coll.* ont récemment décrit le couplage de l'acide phénylboronique avec un *exo*-glycal trisubstitué *via* une réaction de type Heck catalysée au palladium.¹⁰⁶ Le produit de C-arylation a été obtenu avec une excellente sélectivité α , en raison de l'attaque préférentielle du complexe σ -aryl-palladium(II) intermédiaire sur la face la moins encombrée du glycal (Schéma 63). L'organopalladium résultant a alors subi une β -H-élimination pour former l'oléfine finale.

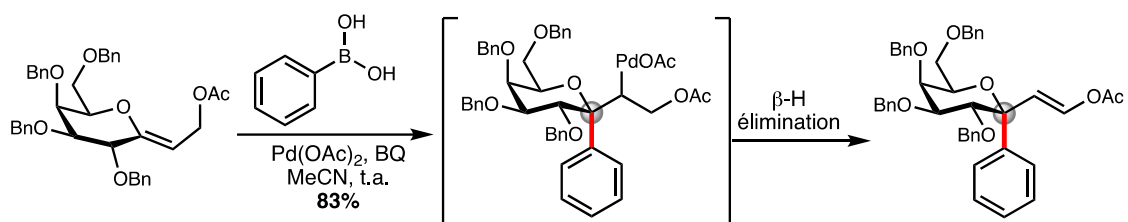


Schéma 63: Arylation de type Heck sur un *exo*-glycal par Lin et coll.

Récemment également, Messaoudi et son équipe ont mis au point la synthèse d'un glycospirooxindole *via* l'activation de la liaison C(sp³)-H anomérique par un complexe de Pd (Schéma 64).¹⁰⁷ La réaction procède par un mécanisme CMD (Concerted Metalation Deprotonation) à partir de l'intermédiaire **I** pour former l'organopalladium **II**. Ce dernier est alors en équilibre avec la forme **III**, les deux donnant finalement accès au produit spirocyclique sans contrôle de la configuration anomérique.

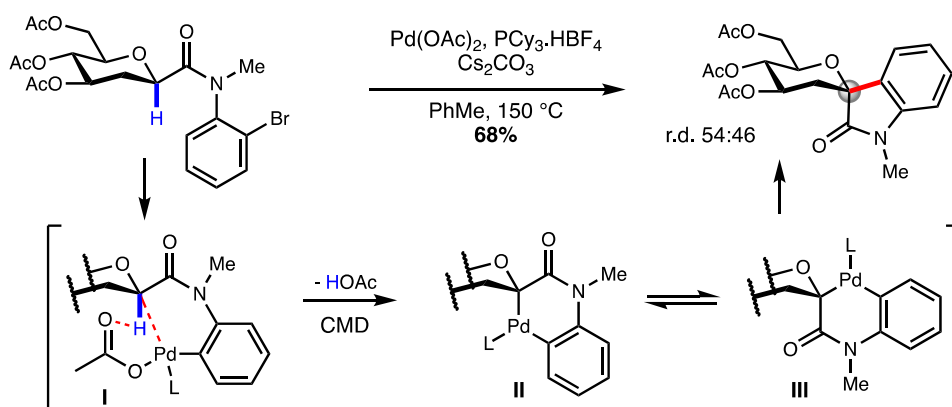


Schéma 64 : C-H arylation palladocatalysée par Messaoudi et coll.

¹⁰⁶ Chen, Y.-B.; Liu, S.-H.; Hsieh, M.-T.; Chang, C.-S.; Lin, C.-H.; Chen, C.-Y.; Chen, P.-Y.; Lin, H.-C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3007.

¹⁰⁷ Probst, N.; Grelier, G.; Ghermani, N.; Gandon, V.; Alami, M.; Messaoudi, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5038.

2.6.3 Synthèse du Steglatro™

L'ertugliflozine, commercialisée sous le nom Steglatro™, est un puissant inhibiteur d'un transporteur sodium glucose (SGLT2), conjointement développé par les laboratoires Merck et Pfizer. Il a récemment été prescrit comme traitement du diabète de type 2.²⁰

Sa synthèse, initialement développée à l'échelle du gramme, a par la suite été optimisée pour sa production industrielle.¹⁰⁸ Elle commence par l'oxydation du lactol **A** en lactone suivie d'une ouverture par la *N*-méthylpiperazine pour conduire à l'hydroxyamide **B** (Schéma 65). Par la suite l'alcool présent a ensuite été oxydé pour conduire à la cétone **C**.

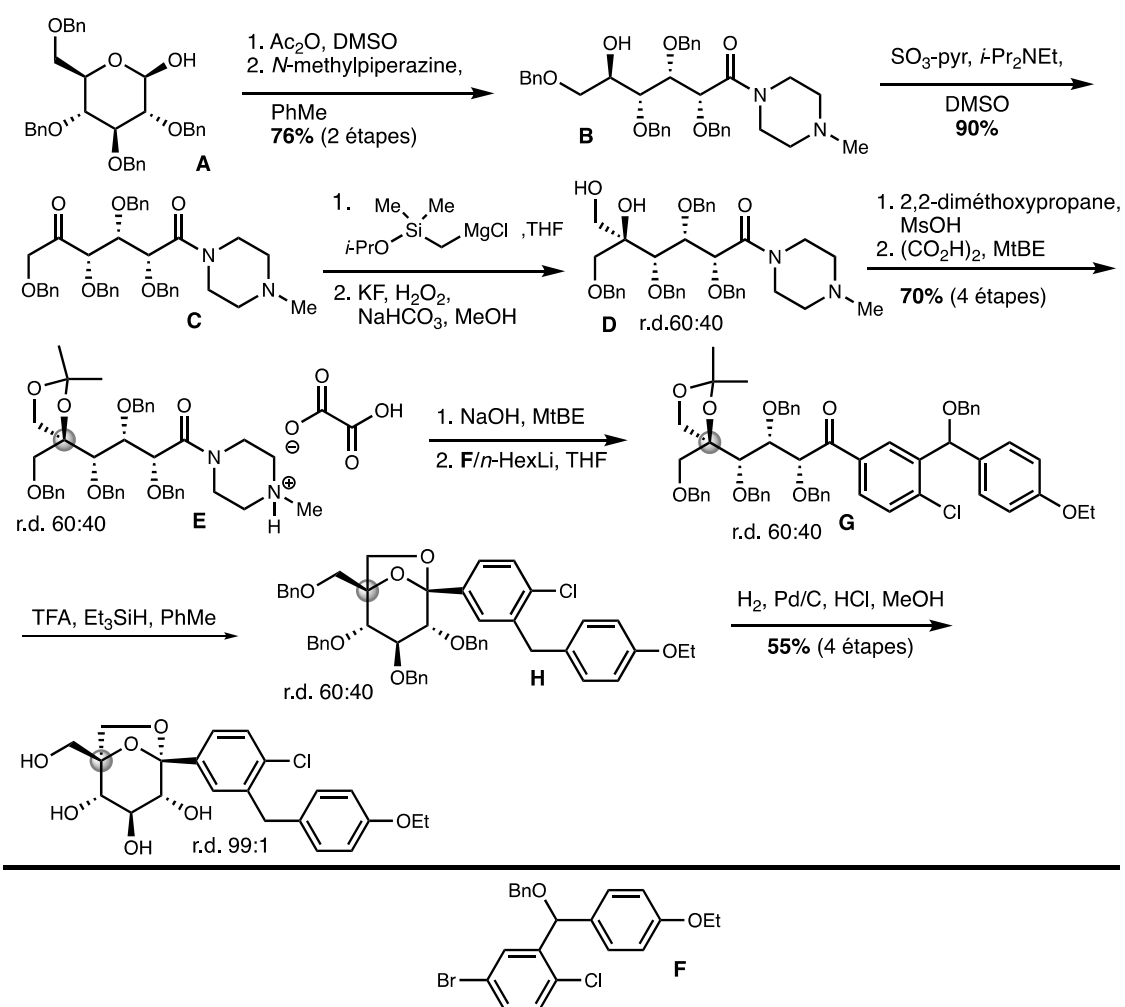


Schéma 65 : Synthèse générale du Steglatro par Pfizer

¹⁰⁸ Bowls, P.; Brenek, S. J.; Caron, S.; Do, N. M.; Drexler, M. T.; Duan, S.; *et coll.* *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 66.

L'addition d'un magnésien silylé sur la cétone **C** suivie d'une oxydation de Tamao-Fleming a fourni le diol intermédiaire **D** sous la forme d'un mélange 60:40 de diastéréoisomères. Comme nous le verrons, la très faible diastéréosélectivité de la réaction permettant la formation du futur centre quaternaire *pseudo* anomérique de l'ertugliflozine n'a pas de conséquence sur l'efficacité globale de la synthèse. L'intermédiaire **D** est ensuite protégé sous forme d'acétonide et le sel d'oxalate **E** est formé dans le but d'obtenir un intermédiaire solide plus facile à purifier par recristallisation. Une basification suivie d'une addition/élimination du lithien dérivé de **F** fournit l'intermédiaire **G**. Ce dernier subit ensuite une réduction de l'éther de diarylméthane avec cyclisation concomitante, fournissant le composé **H**, toujours sous la forme d'un mélange 60:40 de diastéréoisomères.

Finalement, la déprotection globale des éthers benzyliques en milieu acide a permis de former le produit final *via* une ouverture du pont anhydro et une nouvelle cyclisation avec une diastéréosélectivité totale.

En conclusion des sections **2.5** et **2.6**, les approches basées sur des réarrangements/cyclisations semblent très substrats-dépendant. Elles nécessitent en effet la construction de substrats très spécifiques compliquant une possible adaptation à une approche générale.

3 Quelques exemples en synthèse totale

3.1 La nogalamycine

Isolée à la fin des années 1960 par le groupe de Wiley, la nogalamycine est un membre de la famille des anthracyclines.²² Étudiée depuis longtemps pour ses propriétés antibiotiques et son activité cytotoxique envers certaines cellules cancéreuses,²³ elle a eu du mal à s'imposer comme agent thérapeutique du fait de sa faible activité *in vivo* et de sa forte toxicité mesurée lors des tests sur animaux.¹⁰⁹

Des études ultérieures sur la préparation de dérivés de la nogalamycine ont conduit à l'hémisynthèse du ménogaril à la fin des années 1970 (Figure 9).¹¹⁰ Possédant une meilleure activité anti-cancéreuse que la nogalamycine, le ménogaril a été évalué sur le plan clinique (Phase II) sans toutefois conduire à une mise sur le marché.

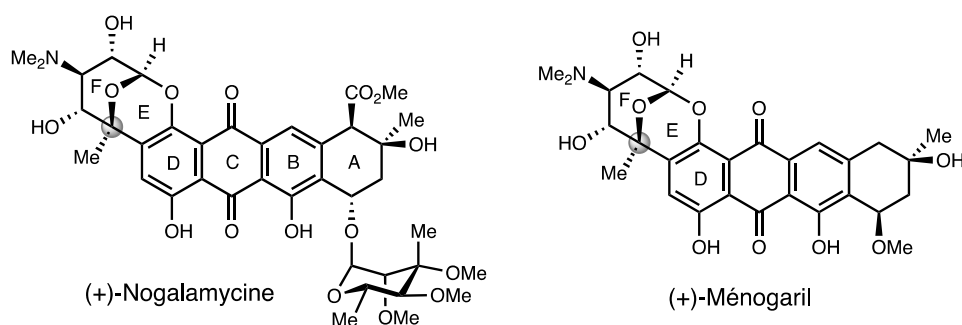


Figure 9 : Structures de la nogalamycine et du ménogaril

Plusieurs défis synthétiques dérivent de la structure complexe de ces molécules. La partie à laquelle nous nous intéresserons dans ce chapitre est le fragment glycosidique noté [FED]. Ce motif ponté est lié au corps anthracycline *via* le cycle D et un lien *O*-glycosidique formant ainsi un fragment complexe commun aux différents membres de cette famille.

Bien qu'à ce jour, aucune synthèse totale de la nogalamycine n'ait été rapportée, plusieurs études ont mené à la préparation, racémique ou énanti enrichie, du fragment [FED].

¹⁰⁹ Wiley, P. F.; Elrod, D. W.; Houser, D. J.; Richard, F. A. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 560.

¹¹⁰ Wiley, P. F.; Elrod, D. W.; Houser, D. J.; Johnson, J. L.; Pschigoda, L. M.; Krueger, W. C. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4030.

3.1.1 Travaux de Terashima

Le groupe de Terashima a été le premier à parvenir à la synthèse du fragment [FED] au milieu des années 1980.¹¹¹ Leur synthèse a commencé par la préparation de la cétone **1** obtenue à partir du D-arabinose en 12 étapes (Schéma 66). L'addition d'un aryllithien sur cette cétone permet ensuite de générer l'alcool tertiaire **2** avec la bonne stéréochimie (*R*) correspondant au centre quaternaire *pseudo* anomérique final. Les auteurs ont noté l'influence du solvant sur cette étape clé, un mélange THF/Et₂O (1 pour 4) donnant le meilleur résultat.

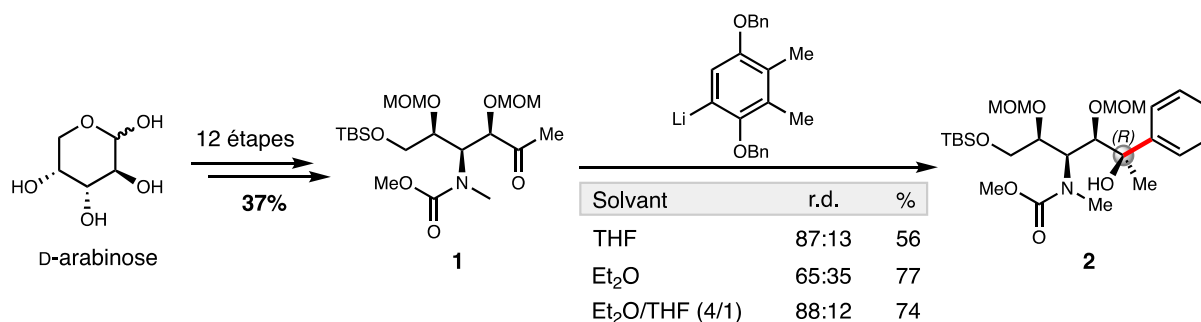


Schéma 66 : Influence du solvant sur l'addition d'un aryllithien sur la cétone **1**

Plusieurs étapes ont ensuite été nécessaires pour parvenir au fragment final (Schéma 67). La déprotection sélective de l'éther silylé suivie de l'oxydation en lactol et de sa protection par un groupement MOM ont permis de produire l'acétal **3**. La réduction du carbamate en motif *N*-diméthylamino puis l'hydrogénation des éthers de benzyle ont ensuite généré le précurseur de cyclisation **4** avec un excellent rendement sur deux étapes.

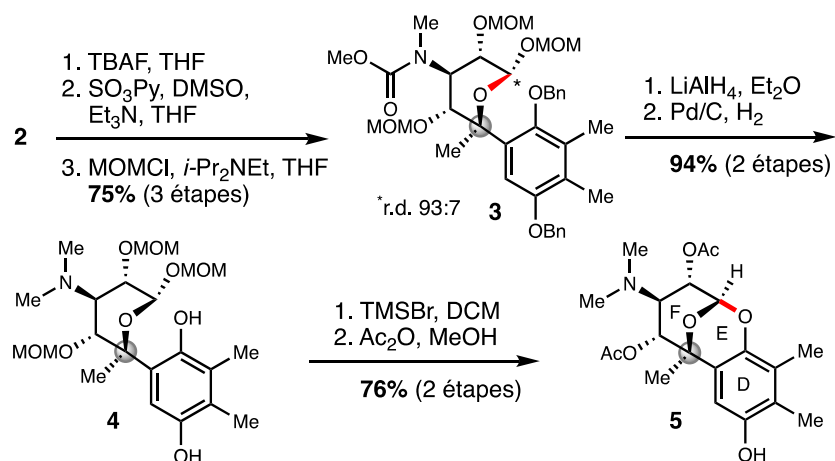


Schéma 67 : Séquence menant au fragment FED **5** décrite par Terashima et coll.

¹¹¹ a) Kawasaki, M.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2693. b) Kawasaki, M.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5695.

Finalement, le traitement de **4** par le bromure de triméthylsilyle a simultanément déprotégé les trois éthers de méthoxyméthyle et formé l'acétal, fournissant ainsi le fragment [FED] avec un bon rendement après acétylation des alcools libérés.

Quelques années plus tard, le même groupe a amélioré cette stratégie de synthèse du fragment [FED] permettant une post-fonctionnalisation plus simple.¹¹² La cétone **1** déjà connue a subi l'addition du lithien formé par métallation de **A** pour conduire à l'alcool tertiaire **6** avec un bon stéréocontrôle (Schéma 68). Une séquence analogue à celle décrite précédemment a alors permis l'obtention de l'intermédiaire **7** avec un excellent rendement sur 6 étapes.

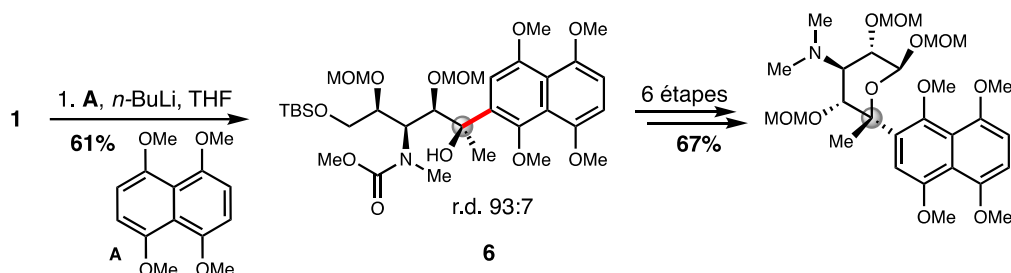


Schéma 68 : Addition stéréosélective d'un aryllithien sur la cétone **1** par Terashima et coll.

L'oxydation de **7** avec le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) a ensuite régiosélectivement conduit à la naphtoquinone **8** (Schéma 69). Cette dernière a par la suite été réduite. Une séquence équivalente à celle décrite précédemment, - traitement avec du TMSBr et acétylation -, a été effectuée pour conduire à l'acétal **9**. La déprotection des groupements méthoxy suivie d'une oxydation de l'hydroxyquinone résultante a fourni le composé **10**.

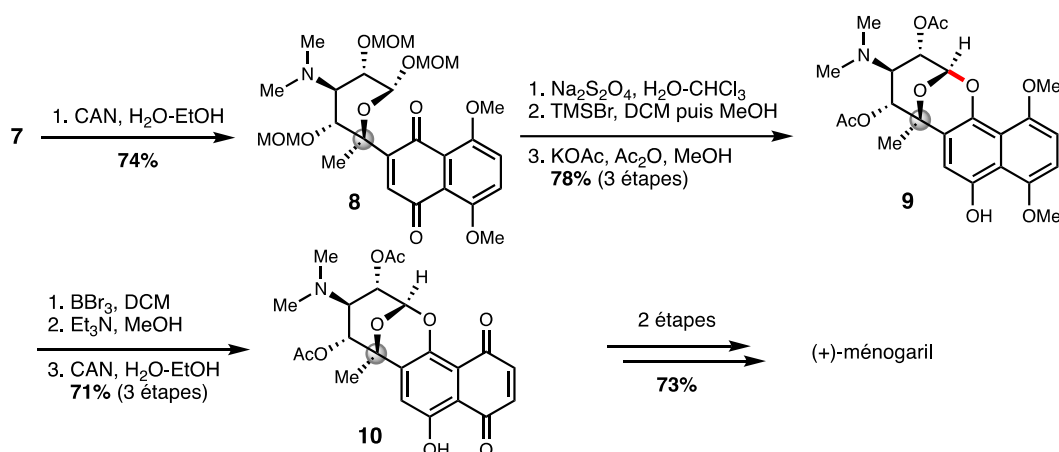


Schéma 69 : Synthèse du fragment FED **10** permettant l'accès au ménogaril

¹¹² a) Kawasaki, M.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5713. b) Kawasaki, M.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5727. c) Matsuda, F.; Kawasaki, M.; Ohsaki, M.; Yamada, K.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5745. d) Kawasaki, M.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 791.

Cette nouvelle naphtoquinone **10** a pu servir d'intermédiaire clé dans la synthèse de plusieurs dérivés de la nogalamycine dont le ménogaril *via* différentes réactions de cycloaddition.

3.1.2 Travaux de Thomson

Thomson et ses collaborateurs ont également développé une synthèse très efficace, mais racémique, du fragment [FED] en partant de la cétone **11** facilement disponible.¹¹³ La séquence a commencé par l'addition du 2-furyllithium sur cette dernière, suivie d'un réarrangement d'Achmatowicz induit par le *m*-CPBA (Schéma 70). Enfin, l'alkylation du dihydropyrane résultant par MeI a conduit à l'énone **12** avec un bon stéréocontrôle.

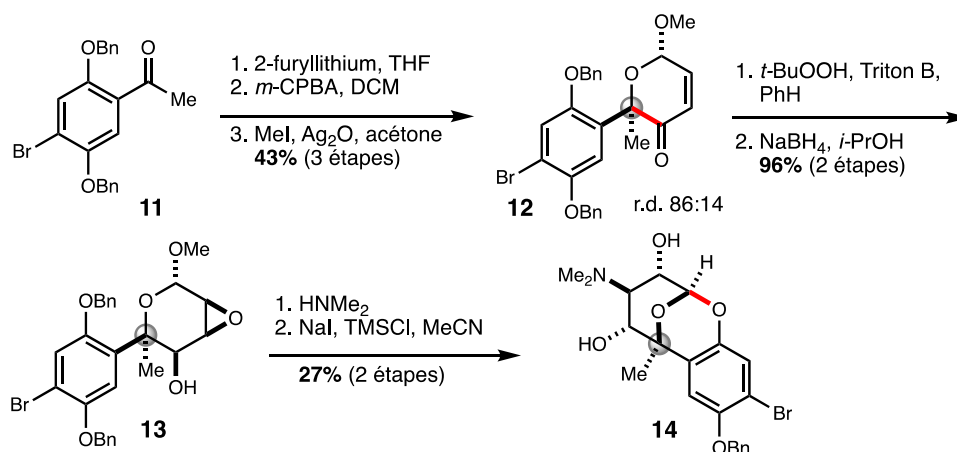


Schéma 70 : Synthèse du fragment FED **14** par Thomson et coll.

L'époxydation de **12** suivie de la réduction de la cétone, toutes deux stéréosélectives, ont ensuite produit l'époxyde **13** quasi quantitativement. L'ouverture régiosélective de cet époxyde par la diméthylamine suivie de la déprotection sélective d'un groupement benzyloxy entraînant une cyclisation α , pour finir, généré le système [FED] **14**.

3.1.3 Travaux de Hauser

Le groupe de Hauser a adopté, quelques années plus tard, une stratégie très similaire à celle de Thomson permettant cette fois de compléter la synthèse totale du ménogaril.¹¹⁴ Dans

¹¹³ Bates, M. A.; Sammes, P. G.; Thomson, G. A. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1.* **1988**, 3037.

¹¹⁴ Hauser, F. M.; Chakrapani, S.; Ellenberger, W. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5248.

cette étude la cétone de départ **15** a subi la même séquence que précédemment pour conduire à l'amino alcool **17** avec un stéréocontrôle équivalent (Schéma 71).

Les groupements méthoxy ont ensuite pu être retirés par traitement par le thioéthanoate de lithium et un second traitement acide a permis la cyclisation formant ainsi le précurseur **18**. 19 étapes supplémentaires permettent d'aboutir à l'obtention du ménogaril avec un rendement global de seulement 1%.

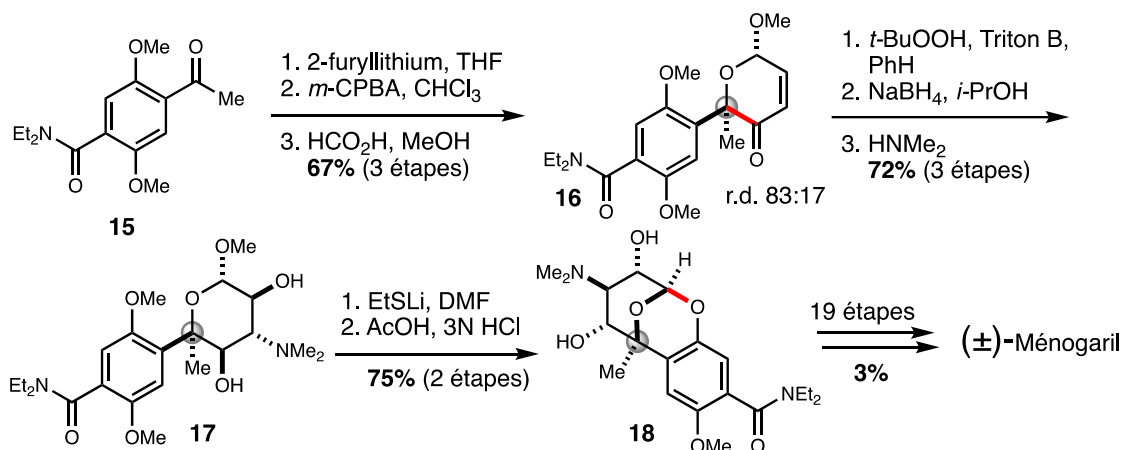


Schéma 71 : Début de la synthèse totale du Ménogaril par Hauser et coll.

Les auteurs se sont ensuite intéressés à la production énantiomériquement enrichie du système tricyclique [FED] *via* une réaction de Friedel-Crafts asymétrique.¹¹⁵ La séquence commence par cette réaction clé permettant le couplage du précurseur **19** avec le (-)-menthylpyruvate **B** promu par TiCl₄ (Schéma 72). Après deux protections orthogonales du phénol et de l'alcool libres, le dérivé **20** a été obtenu avec une bonne stéréosélectivité. Le clivage réducteur de l'auxiliaire chiral suivie d'une réaction de Swern a alors fourni l'aldéhyde **21**.

L'acétylure de lithium dérivé de **C** a ensuite été additionné sur l'aldéhyde **21**. L'alcool propargylique résultant a alors été converti en l'énone correspondante **22** *via* une séquence d'oxydation/hydrogénation partielle. Une addition de Michael sur cette énone du thiophénol suivie par la méthanolyse des deux acétals a conduit à l'intermédiaire **23** avec un rendement de 85% sur deux étapes.

¹¹⁵ Hauser, F. M.; Ganguly, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1842.

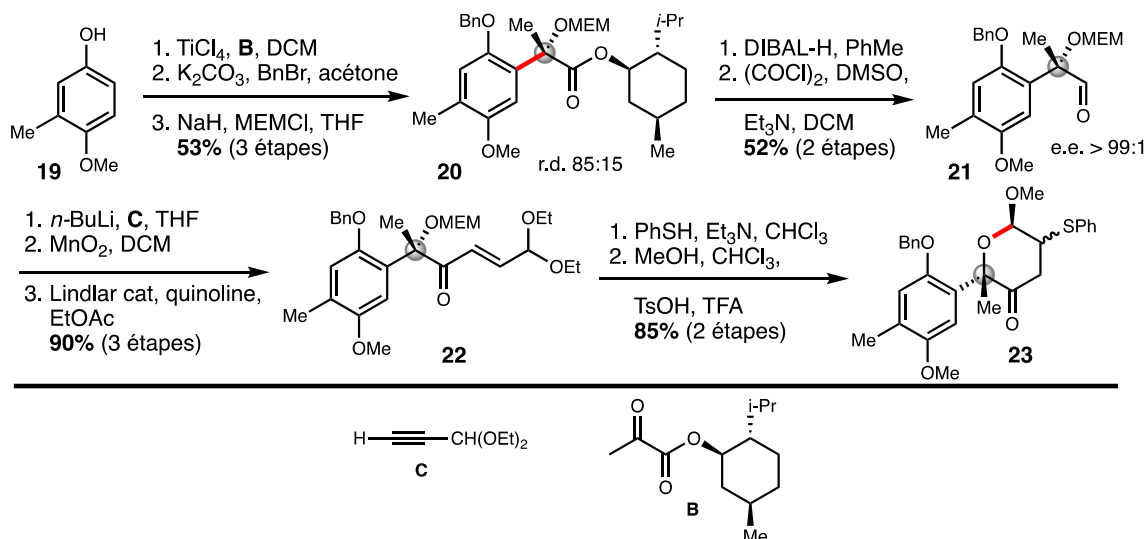


Schéma 72 : Synthèse asymétrique de l'intermédiaire **23** par Hauser et coll.

Une oxydation de **23** en sulfone suivie de son élimination a produit l'énone cyclique **24** (Schéma 73). Finalement, une séquence similaire à celle décrite précédemment, avec hydrogénolyse de groupement benzyloxy a conduit au système [FED] **26a** avec la même efficacité.

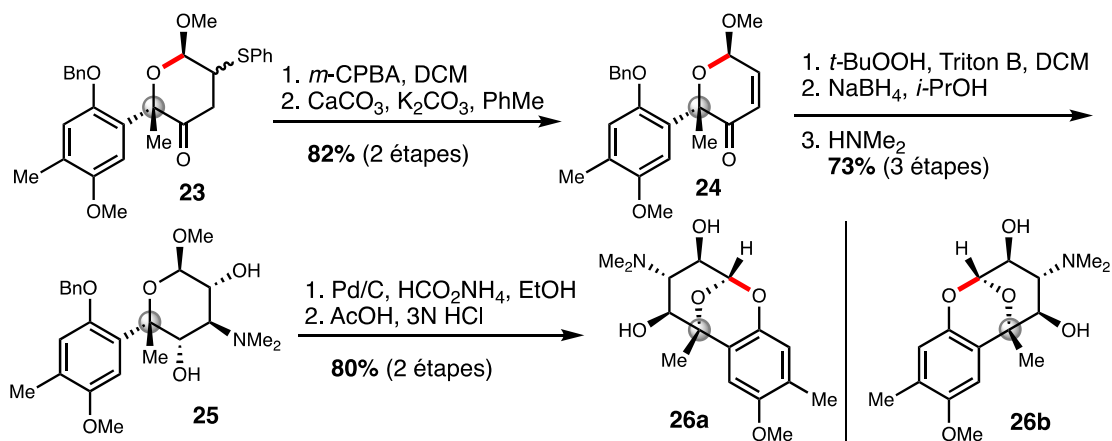


Schéma 73 : Suite de la synthèse asymétrique du fragment FED par Hauser et coll.

A noter que dans leur article, les auteurs décrivent avoir obtenu le composé **26b**, le bon énantiomère correspondant à la structure décrite pour le produit naturel. Or la cyclisation du composé **25** ne peut théoriquement conduire qu'au produit **26a**, à savoir l'autre énantiomère.

3.1.4 Travaux de VanNieuwenhze

Plus récemment, le groupe de VanNieuwenhze a été impliqué dans plusieurs études menant à la synthèse du fragment [FED] de la nogalamycine. A l'instar des travaux de Terashima, leur première étude a impliqué l'élaboration d'un intermédiaire avancé en partant du *D*-arabinose. Ici, le composé **27** a été obtenu en 7 étapes (Schéma 74).¹¹⁶

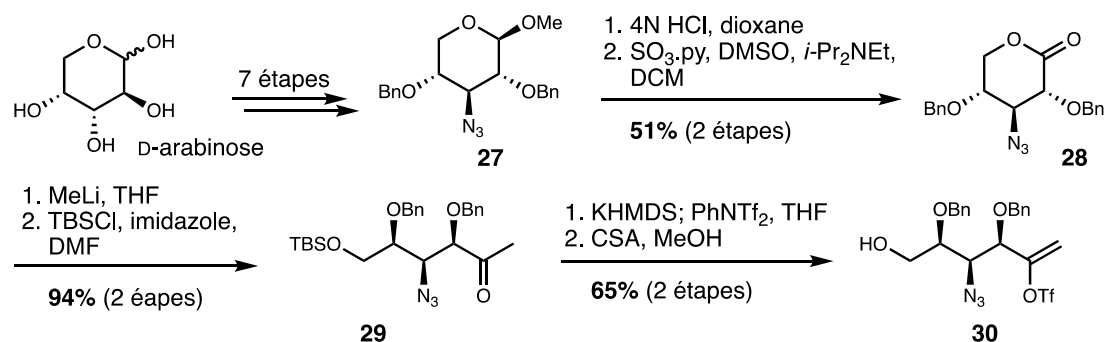


Schéma 74 : Synthèse du triflate **30** par VanNieuwenhze et coll.

Le composé **27** a été transformé en lactone **28** par hydrolyse de l'acétal puis oxydation de Parikh-Doering du lactol intermédiaire (Schéma 74). Cette lactone a été ouverte par l'addition de méthyllithium, et l'alcool résultant protégé sous forme d'éther de TBS pour donner **29**. La conversion de la cétone en triflate d'énol suivie de la désilylation de l'alcool primaire a alors conduit au composé **30**.

Un couplage palladocatalysé de Suzuki-Miyaura entre le triflate **30** et l'ester pinacolboronique **D** suivi d'une protection de l'alcool primaire a permis l'obtention du composé **31** (Schéma 75). L'azoture présent dans **31** a été converti en sulfamide par le biais d'une réduction de Staudinger puis d'une *N*-sulfonylation, avant l'hydrolyse de l'éther fournissant l'alcool **32**. Ce dernier a finalement été converti en acétal **33**.

¹¹⁶ Peng, R.; VanNieuwenhze, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2236.

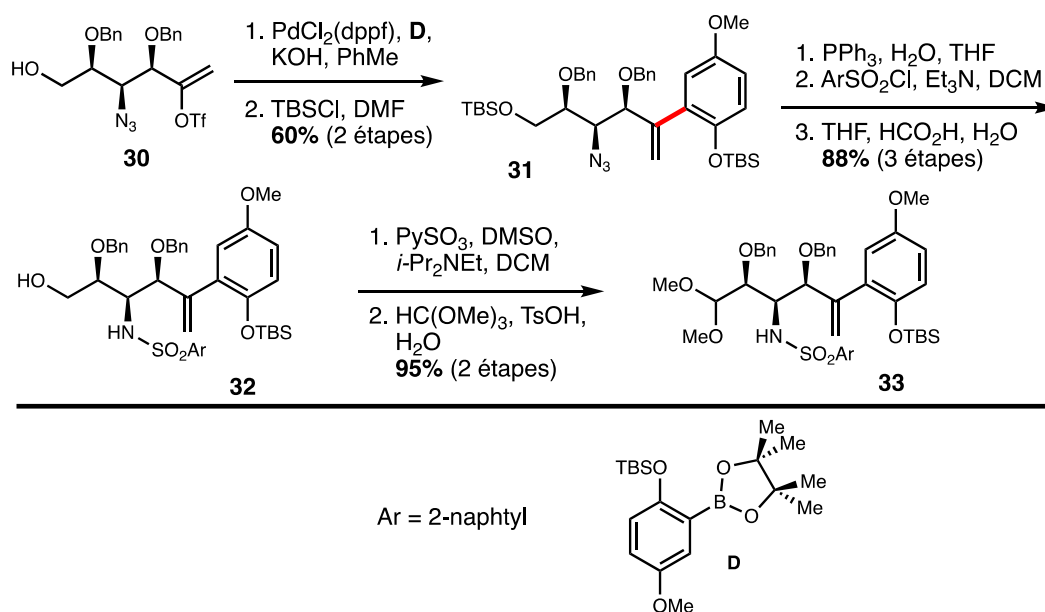


Schéma 75 : Préparation du précurseur de cyclisation **33** à partir du triflate **30**

Finalement, l'alcène du composé **33** a été époxydé puis ouvert régiosélectivement par un hydrure pour former l'alcool tertiaire **34** qui, en conditions acides, a cyclisé pour fournir le système [FED] **35** énantiopur (Schéma 76).

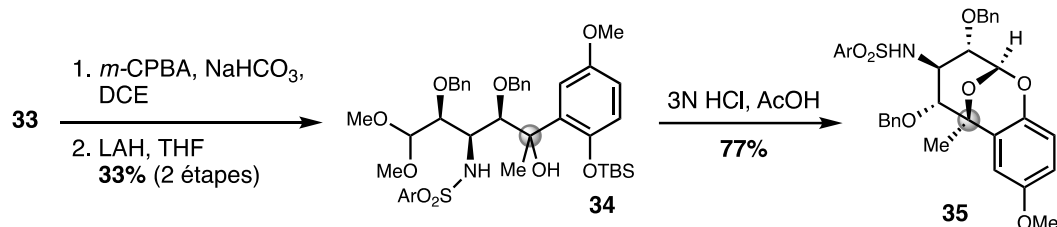


Schéma 76 : Fin de la synthèse du fragment FED par VanNieuwenhze et coll.

Deux ans plus tard, les mêmes auteurs ont développé une stratégie toujours basée sur le synthon azoture **27**, mais permettant une introduction du motif aromatique à un stade plus tardif.¹¹⁷ Cette nouvelle stratégie pourrait alors permettre une préparation plus divergente d'analogues de ces produits naturels, en variant le motif aglycone en fin de synthèse.

Pour ce faire l'azide **27** a été converti dans un premier temps en sulfamide **36** par réduction et *N*-sulfonylation (Schéma 77). L'hydrolyse du groupement méthoxy anomérique en milieu acide suivie d'une oléfination de Wittig et de l'oxydation de l'alcool intermédiaire ont permis de générer l'aldéhyde **37** avec un rendement global sur 3 étapes de 55%.

¹¹⁷ Peng, R. VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 173.

L'aldéhyde a été protégé sous la forme d'acétal diméthylque, et l'alcène dihydroxylé stéréosélectivement dans les conditions d'Upjohn pour fournir le diol **38**. Finalement, un traitement acide a induit une cyclisation fournissant un lactol intermédiaire, qui a subi une double acétylation et une thioglycosylation pour fournir le thioglycoside **39** avec une stéréosélectivité totale.

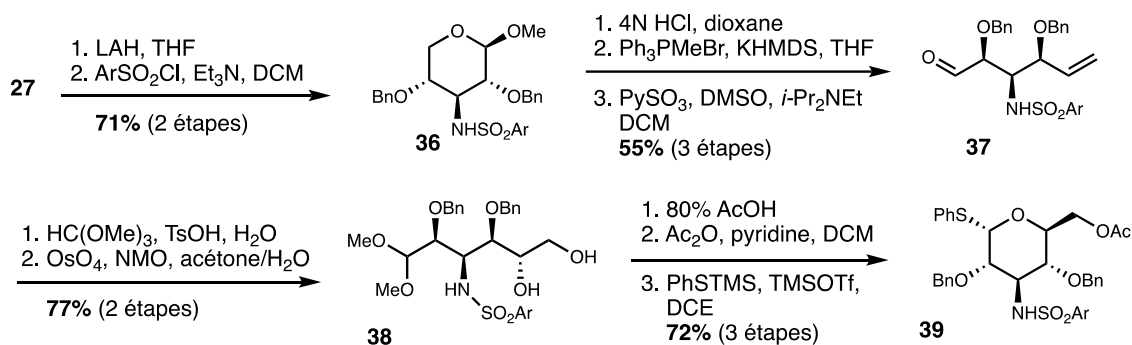


Schéma 77 : Préparation du thioglycoside **39** par VanNieuwenhze et coll.

Le composé **39** a été transformé en l'*O*-arylglycoside **40** via une glycosylation par le phénol **E** suivie d'une déprotection des groupements acétates (Schéma 78). L'iodation de l'alcool primaire et une sélénylation ont ensuite conduit au composé **41**. Le phénylsélénium a pour finir été oxydé en sélénoxide puis éliminé pour fournir l'*exo*-glycal **42** avec un excellent rendement sur 2 étapes.

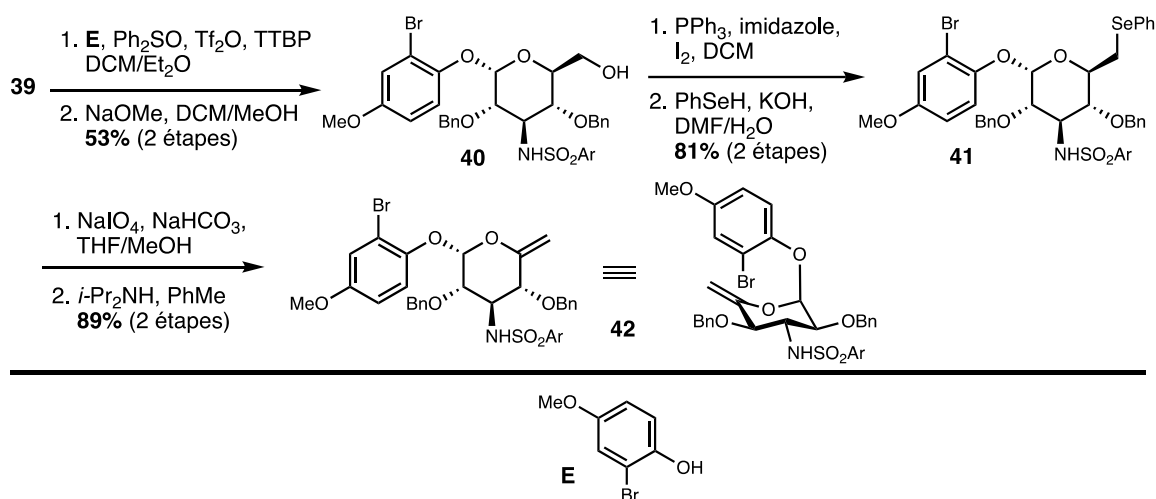


Schéma 78 : Conversion du thioglycoside **39** en précurseur de cyclisation palladocatalysée

Finalement, l'*exo*-glycal **42** a été mis en réaction en présence d'un précurseur de Pd(0), de tris(*o*-tolyl)phosphine et de formiate de sodium pour fournir le produit de cyclisation

réductrice de Heck **35** avec un bon rendement de 65% (Schéma 79). La réaction procède par l'interception de l'organopalladium **I** par le formiate de sodium pour fournir l'intermédiaire **II**. Ce dernier subit alors une décarboxylation et une élimination réductrice pour former le fragment [FED] **35**.

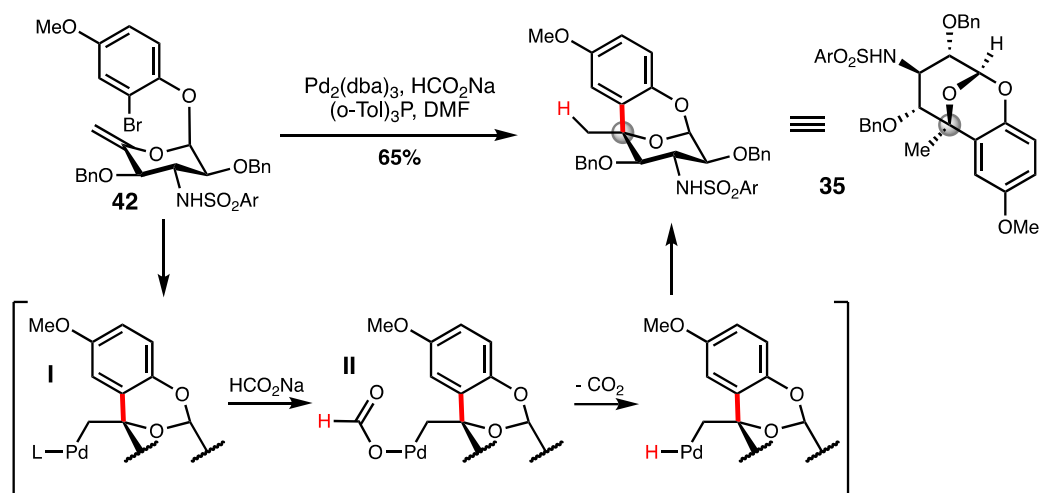


Schéma 79 : Cyclisation réductrice de Heck par VanNieuwenhze et coll.

Une dernière stratégie reposant une nouvelle fois sur la cétone **29** a, pour finir, été développée par l'équipe de VanNieuwenhze permettant cette fois d'accéder au fragment [FED] **48** de manière plus efficace et plus courte.¹¹⁸

L'addition sur cette cétone du lithien dérivé de **F** a fourni, après déprotection de l'alcool primaire, le produit **44** avec pratiquement aucune stéréosélectivité (Schéma 80). La silylation des deux alcools suivie de l'oxydation de l'éther de triéthylsilyle primaire dans les conditions de Swern ont fourni l'aldéhyde **45**. Le composé **46** a ensuite été généré par déprotection du groupement silylé par l'acide *p*-toluènesulfonique puis par cyclisation en présence d'orthoformiate de triméthyle. La déprotection des groupements méthoxy de l'aryle dans **46** a été réalisée en deux étapes : une oxydation pour obtenir la quinone **47**, puis une réduction conduisant à l'hydroquinone souhaitée. Le produit tricyclique **48** a été obtenu par un dernier traitement acide avec un bon rendement global sur ces 3 dernières étapes. Deux étapes supplémentaires ont alors permis de générer le corps anthraquinone de la nogalamycine. La déaromatisation de **48** par le (diacétoxy)iodosobenzène en présence de méthanol a fourni l'hydroquinone **49**. Enfin, une annulation de Hauser en présence du partenaire **G** a conduit au composé **50**.

¹¹⁸ Peng, R.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 760.

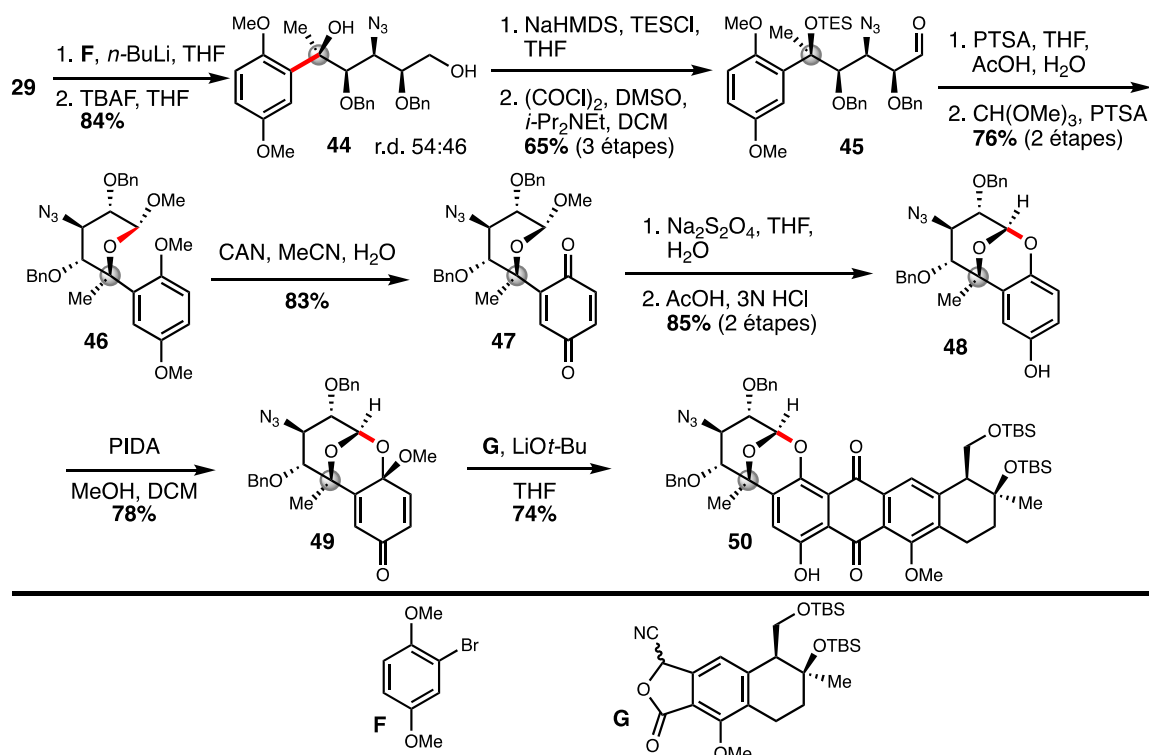


Schéma 80 : Troisième stratégie de VanNieuwenhze pour la synthèse du fragment FED 48

En conclusion, plusieurs approches ont été développées pour former le fragment [FED] commun aux différents membres de cette famille. Parmi les 8 stratégies décrites ici, seulement 2 ont permis d'aboutir à la synthèse totale du ménogaril : celle de Terashima en 28 étapes avec un rendement global de 4%, à partir du *D*-arabinose, et celle d'Hauser en 30 étapes pour un rendement global de seulement 0.6% à partir de la 2,5-diméthoxyacétophénone.

Thompson a développé la synthèse la plus rapide du fragment [FED] en seulement 10 étapes, cependant elle ne permet d'obtenir que le produit racémique avec un rendement global assez faible d'uniquement 6%. Ceci est notamment dû aux deux dernières étapes présentant un rendement limité à 50% chacune.

Finalement, VanNieuwenhze et son groupe ont récemment décrit plusieurs approches. A partir d'un intermédiaire commun, les deux premières reposent sur une réaction de couplage palladocatalysé pour introduire le motif aromatique à un stade plus ou moins tardif. La dernière approche repose elle sur l'addition nucléophile d'un aryllithien sur une cétone, comme déjà décrit par Terashima. Il s'agit également d'une des synthèses les plus avancées vers la nogalamycine. Seul le motif *L*-mannopyranoside en position C-7 du corps anthraquinone est manquant.

3.2 L'acide Zaragozique C

Isolé indépendamment par les laboratoires Merck et Glaxo au début des années 1990,²⁴ l'acide zaragozique C est un puissant inhibiteur de la squalène synthase, une enzyme intervenant dans les premières étapes de la biosynthèse des stérols (Figure 10).

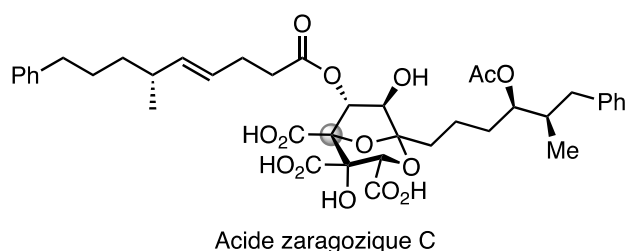


Figure 10 : Structure de l'acide zaragozique C

Sa structure de type 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane, comprenant deux centres quaternaires asymétriques contigus, dont un assimilable à un centre quaternaire *pseudo* anomérique, représente un véritable défi synthétique que plusieurs groupes ont relevé depuis sa première synthèse totale en 1994. Seule la préparation de ce noyau bicyclique sera décrite dans ce chapitre.

3.2.1 Travaux de Carreira

Dans la première étude, publiée par Carreira et Du Bois, la synthèse a débuté par la préparation de l'amide **52** en 3 étapes à partir de la D-érythrolactone **50** (Schéma 81).¹¹⁹ L'addition du 1-éthoxyvinylolithium sur **52** a conduit à une cétone intermédiaire, à laquelle le magnésien **H** a également été additionné pour former diastéroselectivement l'alcool **53**.

L'ozonolyse de l'éther d'énol **53** suivie de la réduction de l'ester résultant et de la déprotection du groupement TMS ont ensuite conduit au diol **54**. Les alcools primaires et secondaires ont respectivement été silylés en éthers de TBS et TES puis l'acétylure de lithium dérivé de **54** a été additionné sur l'aldéhyde **I**. La présence de LiBr a permis aux auteurs d'augmenter considérablement l'efficacité de cette addition nucléophile, comme décrit par Brandsma.¹²⁰ L'alcool intermédiaire ainsi obtenu a été oxydé en l'ynone **55**.

¹¹⁹ Carreira, E. M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825.

¹²⁰ Van Rijn, P. E.; Mommers, S.; Visser, R. G.; Verkruijsse, H. D.; Brandsma, L. *Synthesis*, **1981**, *6*, 459.

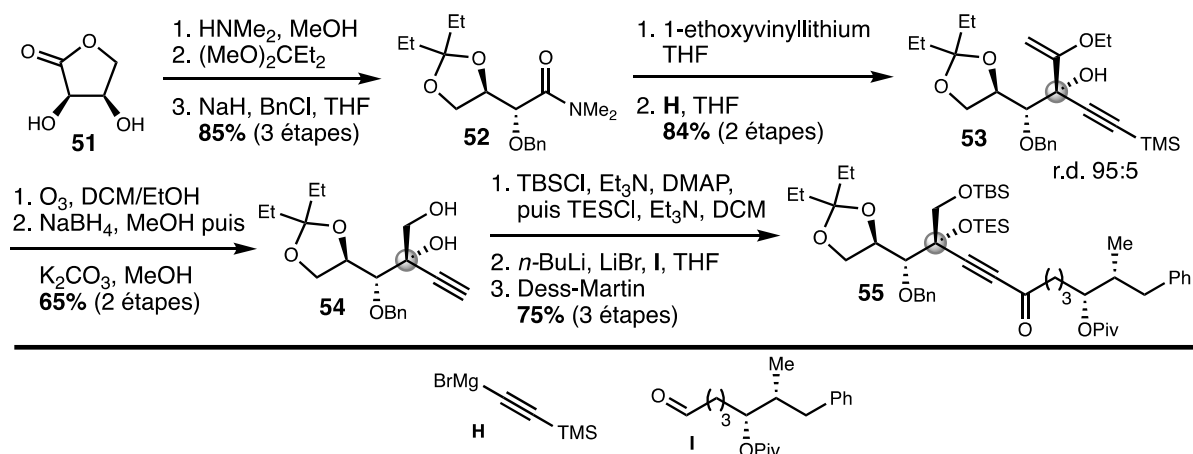


Schéma 81 : Premières étapes de la synthèse de l'acide zaragozique C par Carreira et coll.

Le composé **55** a été réduit en l'énone (*E*) correspondante par l'action d'un complexe de chrome (II) puis les groupements silylés ont été retirés pour fournir le composé **56** (Schéma 82). Finalement, la dihydroxylation de **56** en présence de tétraoxyde d'osmium et du ligand de Sharpless suivie de la déprotection de l'acétal en milieu acide ont conduit à la formation du système bicyclique **57** avec un excellent rendement sur 2 étapes. Le squelette de l'acide (+)-zaragozique C étant formé, 19 étapes ont encore été nécessaires pour compléter sa synthèse.

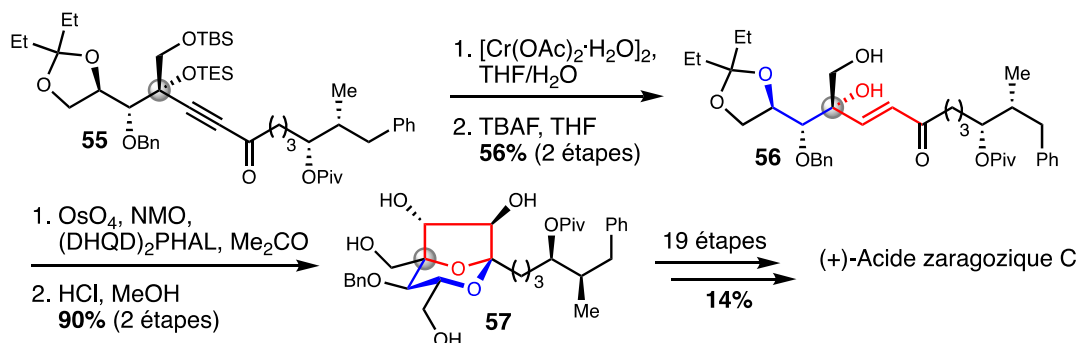


Schéma 82 : Fin de la synthèse de l'acide zaragozique C par Carreira et coll.

3.2.2 Travaux d'Evans

La même année, le groupe d'Evans a mis au point une synthèse de l'acide zaragozique C avec comme étape clé une réaction d'aldolisation asymétrique.¹²¹ En présence d'un catalyseur de titane (IV), l'acétal de cétène silylé **58** a été additionné sur l'aldéhyde **59** avec un stéréocontrôle total pour conduire à l'alcool **60** (Schéma 83).

¹²¹ Evans, D. A.; Barrow, J. C.; Leighton, J. L.; Robichaud, A. J.; Sefkow, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12111.

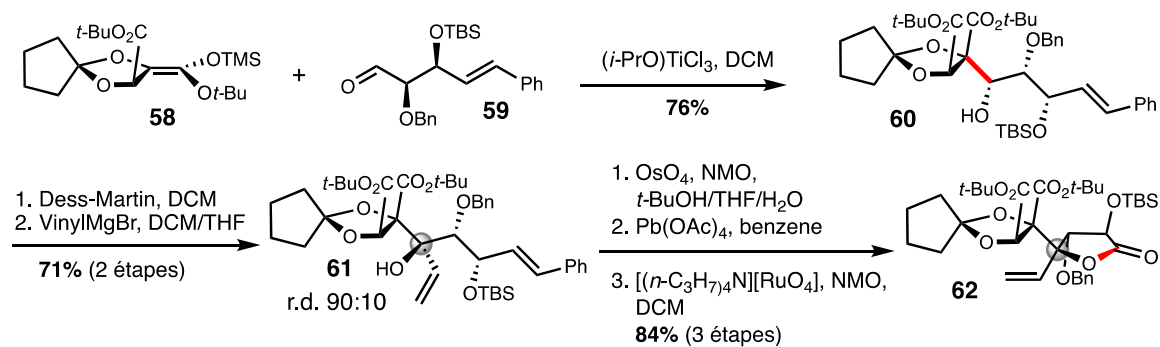


Schéma 83 : Aldolisation asymétrique par Evans et coll. pour la synthèse du précurseur **60**

Cet alcool a ensuite été oxydé puis du bromure de vinylmagnésium a été additionné sur la cétone intermédiaire pour fournir l'alcool allylique **61** avec une bonne stéréosélectivité (9:1). Le motif styrène a été dihydroxylé, puis la coupure oxydante du diol résultant suivie de l'oxydation du lactol ont fourni la lactone **62** avec un rendement de 84% sur 3 étapes.

Le motif vinylique présent dans **62** a ensuite été ozonolysé en milieu réducteur puis oxydé par une réaction de Pinnick pour fournir un acide carboxylique, lequel a été converti en ester de *tert*-butyle par l'iso-urée **J** (Schéma 84). La chaîne latérale **K** a été additionnée à la lactone **63**, après un échange lithium/halogène, pour fournir l'hémiacétal **64** sans stéréocontrôle. Une interconversion du groupement protecteur PMB en acétate a été réalisée avec un bon rendement sur 2 étapes pour produire le composé **65**.

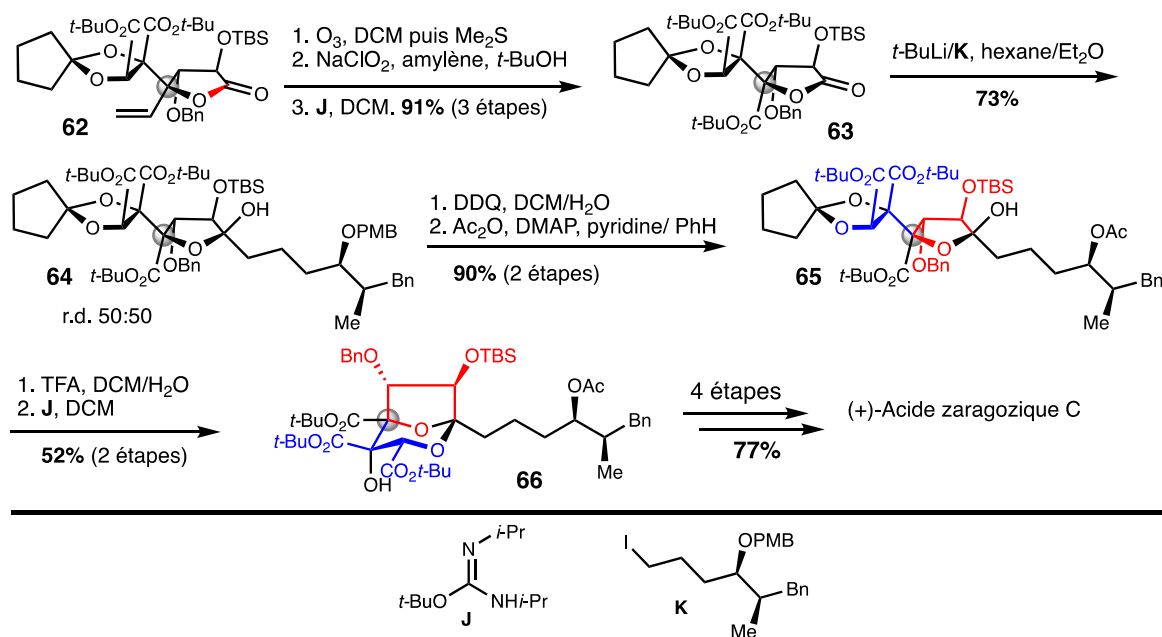


Schéma 84 : Fin de la synthèse de l'acide zaragozique C par Evans et coll.

Finalement, un traitement acide de **65**, suivi de la reprotection des acides libres en esters de *tert*-butyle, ont permis de construire le système bicyclique **66**. Installé dès le début de la synthèse, l'auxiliaire chiral est très élégamment intégré à la structure finale de la molécule.

3.2.3 Travaux d'Hashimoto

Plus récemment, le groupe d'Hashimoto a lui aussi publié ses travaux sur la synthèse de l'acide zaragozique C basée sur une réaction de cycloaddition [3+2] pour former le cycle tétrahydrofurane dihydroxylé.¹²²

Cette étude a commencé par la préparation de la cétone **68** à partir du diester de *tert*-butyle de l'acide D-tartrique **67** (Schéma 85). L'addition du diazo **L** en présence de NaHMDS a permis de générer, après silylation de l'alcool intermédiaire, le composé **69** avec un bon stéréocontrôle. L'étape clé de cycloaddition *via* carbénoïde de Rh a ensuite été réalisée en présence de 3-butyn-2-one et d'un catalyseur de rhodium pour former le cycloadduit **70**. Une séquence d'étapes d'oxydation permettant l'installation des deux fonctions hydroxyles *trans* a ensuite été réalisée. Dans un premier temps, l'énone **70** a été dihydroxylée stéréosélectivement, l'alcool secondaire résultant a ensuite été sélectivement protégé puis la cétone a été réduite à l'aide du DIBALH pour fournir le diol **71** avec un bon rendement sur 3 étapes.

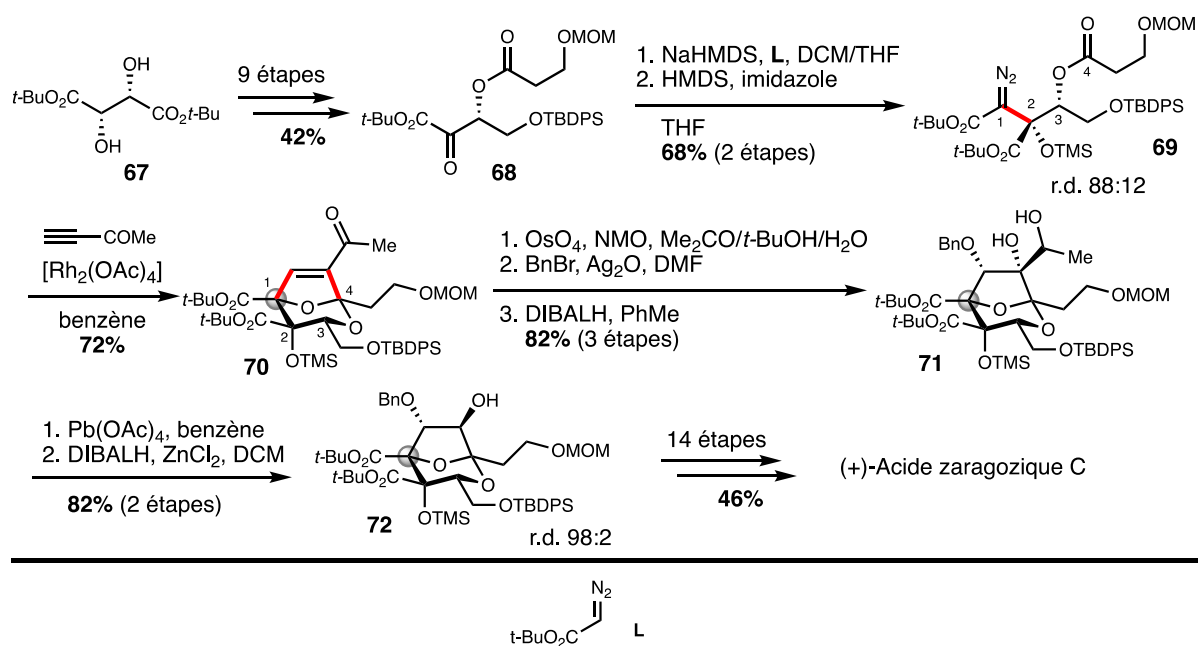


Schéma 85 : Synthèse de l'acide zaragozique C par Hashimoto

¹²² Hirata, Y.; Nakamura, S.; Watanabe, N.; Kataoka, O.; Kurosaki, T.; Anada, M.; Kitagaki, S.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8898.

primaires en acides et de leur méthylation par le TMS-diazométhane a fourni le produit **78**. Finalement, l'interconversion du groupement silylé **78** en groupement benzylé **79** suivie de la formation du système oxacyclique ponté, en présence d'acide méthanesulfonique, ont fourni le composé **80**.

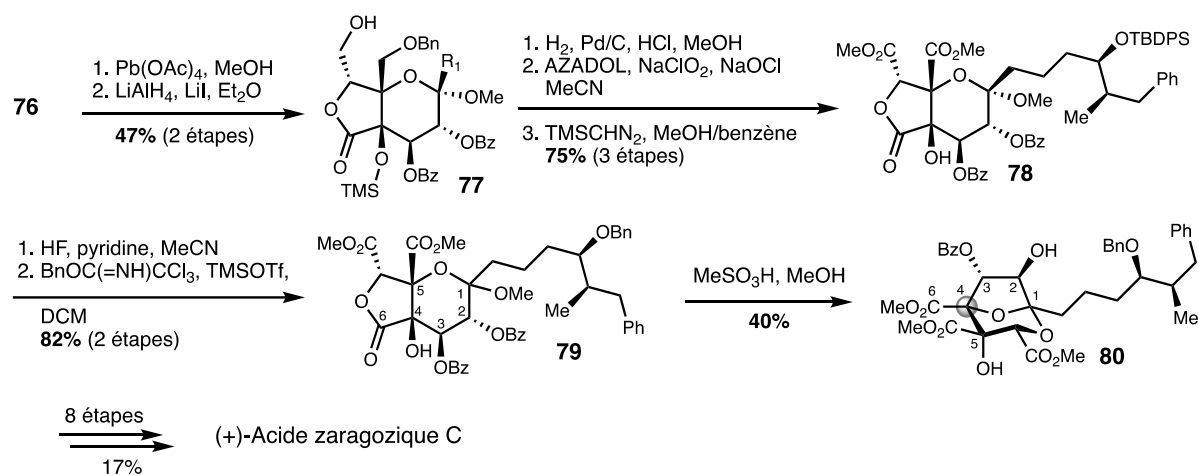


Schéma 87 : Formation du système ponté de l'acide zaragozique C par Inoue et coll.

En conclusion, 4 approches très différentes ont été décrites ici pour la synthèse totale de l'acide zaragozique C. Deux de ces approches partent de dérivés de l'acide tartrique pour construire la molécule cible (Evans et Hashimoto) alors qu'Inoue et Carreira utilisent des glyconolactones comme point de départ.

La première synthèse de Carreira est la plus longue avec 33 étapes pour un rendement global de seulement 2,5%. Elle souffre notamment de beaucoup d'étapes de protection/déprotection rallongeant ainsi la procédure. De plus, une fois le système bicyclique en mains, 19 étapes supplémentaires sont nécessaires pour arriver au produit naturel.

L'approche d'Hashimoto, reposant sur une réaction de cycloaddition [3+2], a l'inconvénient de ne pas introduire le motif diol *trans* du cycle furanose lors de cette étape, obligeant les auteurs à de multiples manipulations pour y parvenir.

L'approche d'Inoue est la moins efficace des synthèses en fournissant le produit avec seulement 0,4% de rendement global. Là encore, l'utilisation d'un sucre comme point de départ induit plusieurs séquences de protection/déprotection, expliquant en partie le faible rendement de cette approche.

Finalement, la synthèse d'Evans est de loin la plus efficace avec seulement 20 étapes pour un rendement global de 9%. Ceci est notamment dû au fait que le squelette carboné est

introduit rapidement dans la synthèse, évitant des manipulations supplémentaires comme dans la synthèse de Carreira.

3.3 Les Cinatrines

Les cinatrines sont une famille comprenant à ce jour 5 molécules, toutes isolées au début des années 1990 par le groupe d'Itazaki.²⁵ Elles ont démontré une bonne inhibition de la phospholipase A2 impliquée dans la biosynthèse des eicosanoïdes, eux-mêmes jouant un rôle dans le processus d'inflammation. Ce sont des γ -lactones spirocycliques (cinatrines A et B) ou non (cinatrines C) (Figure 11).

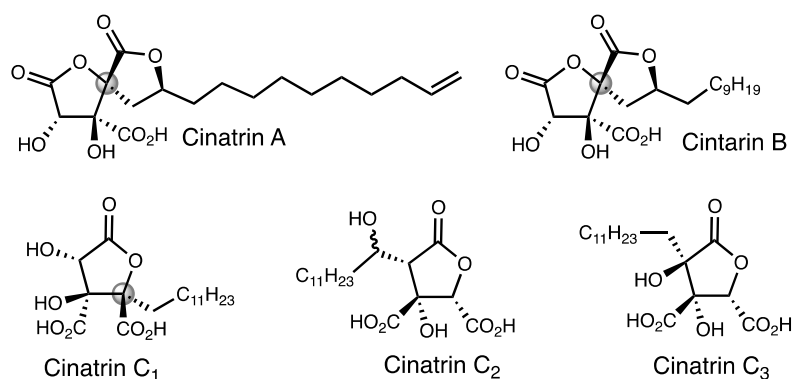


Figure 11 : Structures des cinatrines A, B, C₁, C₂ et C₃

3.3.1 Travaux d'Evans

L'équipe d'Evans a décrit la première synthèse totale d'une cinatrine, la cinatrine C₁, dès 1997.¹²⁴ Comme pour l'acide zaragozique C, cette synthèse a débuté par l'addition de l'acétal de cétène silylé **81** sur un cétoester (**82**, Schéma 88). Cette aldolisation a permis de générer l'alcool tertiaire **83** avec une stéréosélectivité totale.

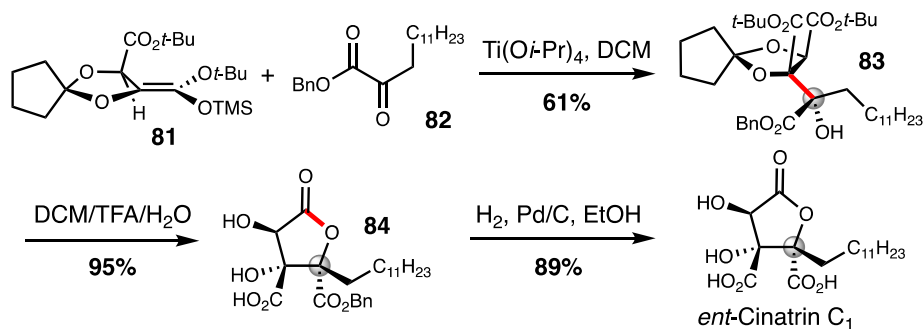


Schéma 88: Synthèse totale de l'ent-cinatrine C₁ par Evans et coll.

¹²⁴ Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779.

Un traitement en milieu acide a ensuite permis d'hydrolyser l'acétal cyclique ainsi que les esters de *tert*-butyle et d'induire une lactonisation pour former le composé **84**, dont l'hydrogénolyse a conduit à la cible visée. Au lieu d'obtenir la Cinatrine C₁, les auteurs ont obtenu l'autre énantiomère, l'*ent*-Cinatrine C₁, ce qui leur a permis de réattribuer la configuration absolue de cette molécule, et par extension celle des autres cinatrine.

3.3.2 Travaux de Rizzacasa

Le groupe de Rizzacasa a pour sa part développé une synthèse de la cinatrine B avec pour étape clé un réarrangement de Claisen-Ireland clé.¹²⁵ La synthèse a débuté par la préparation de l'acide carboxylique **85** à partir du *D*-arabinose en 5 étapes (Schéma 89). Une estérification de Steglich de cet acide avec l'alcool **N** a permis de générer le précurseur de réarrangement **86**.

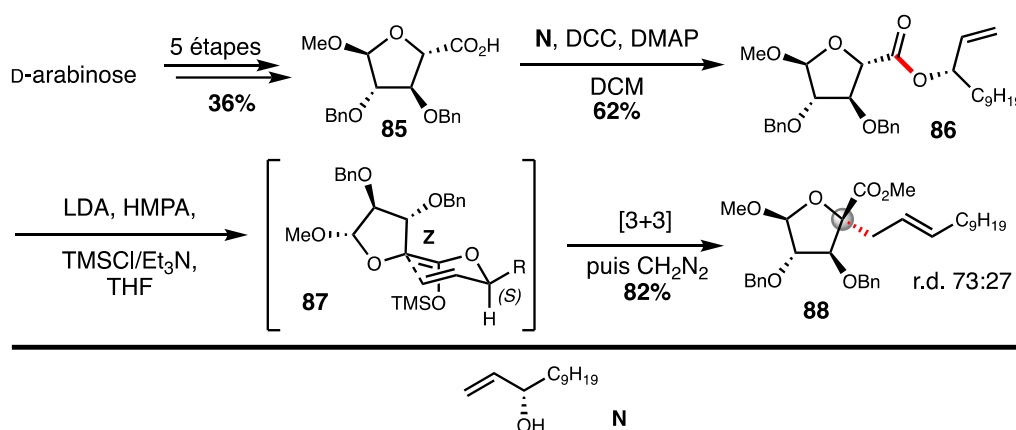


Schéma 89 : Synthèse du composé **86** via un réarrangement de Ireland-Claisen par Rizzacasa

Le traitement de l'ester **86** par l'amidure de diisopropylamide en présence de TMSCl/Et₃N et de HMPA a ensuite conduit à la formation de l'acétal de cétène silylé (*Z*)-**87**. Ce dernier s'est réarrangé en *bis*-C-glycoside **88** générant le carbone spiranique de la cinatrine B avec un bon rendement mais une stéréosélectivité modérée. L'utilisation, comme agent silylant, du surnageant issu d'un mélange centrifugé (1:1 v/v) de TMSCl/Et₃N a été essentielle au succès de cette réaction.¹²⁶

¹²⁵ Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4392.

¹²⁶ Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3279.

L'hydrolyse de l'ester **88** suivie d'une iodolactonisation a quant à elle conduit au composé **89** avec un excellent rendement sur 2 étapes (Schéma 90). La déhalogénéation radicalaire de **89** en présence de Bu₃SnH/AIBN et l'hydrogénation des groupements benzyle ont finalement permis de produire l'intermédiaire **90**. Il faut encore 12 autres étapes pour finaliser la synthèse de la cinatrine B avec un faible rendement global de 0,3%.

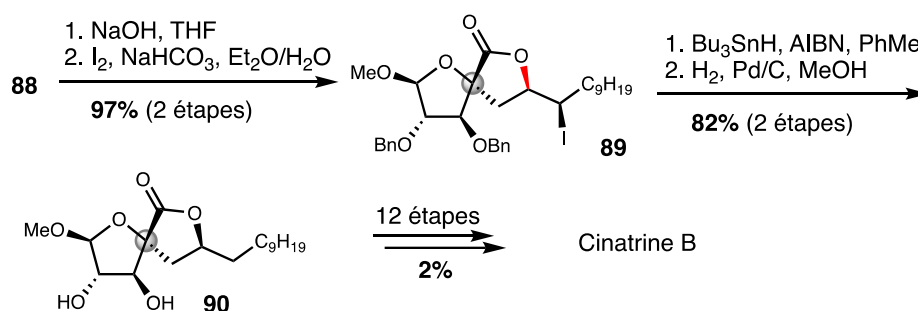


Schéma 90 : Fin de la synthèse de la Cinatrine B par Rizzacasa et coll.

Peu de temps après, le même groupe a complété la synthèse totale des cinatrines C₁ et C₃ en utilisant l'intermédiaire **88**.¹²⁷ Pour commencer la double liaison résultant du réarrangement clé ainsi que les groupements benzyles ont été hydrogénés, puis le diol intermédiaire a été sélectivement silylé en position C-2 pour former l'alcool **91** (Schéma 91).

Cet alcool a été oxydé et la cétone résultante a subi l'addition stéréocontrôlée du magnésien du TMS-acétylène. Une réduction de l'alcyne vrai correspondant a permis de conduire au composé **92**.

L'addition directe du bromure de vinylmagnésium a également été étudiée mais le composé **92** a été obtenu avec une stéréosélectivité beaucoup plus faible (r.d. 60:40). L'intermédiaire **92** a ensuite été transformé en ester **93** par une séquence d'ozonolyse, oxydation de l'aldéhyde en acide et estérification, relativement peu efficace. Finalement, la déprotection de l'acétal **93** par traitement acide suivie de l'oxydation du lactol intermédiaire ont permis de produire la lactone correspondante. Cette dernière a alors conduit à un mélange équimolaire des cinatrines C₁ et C₃, après saponification des esters méthyliques.

¹²⁷ Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572.

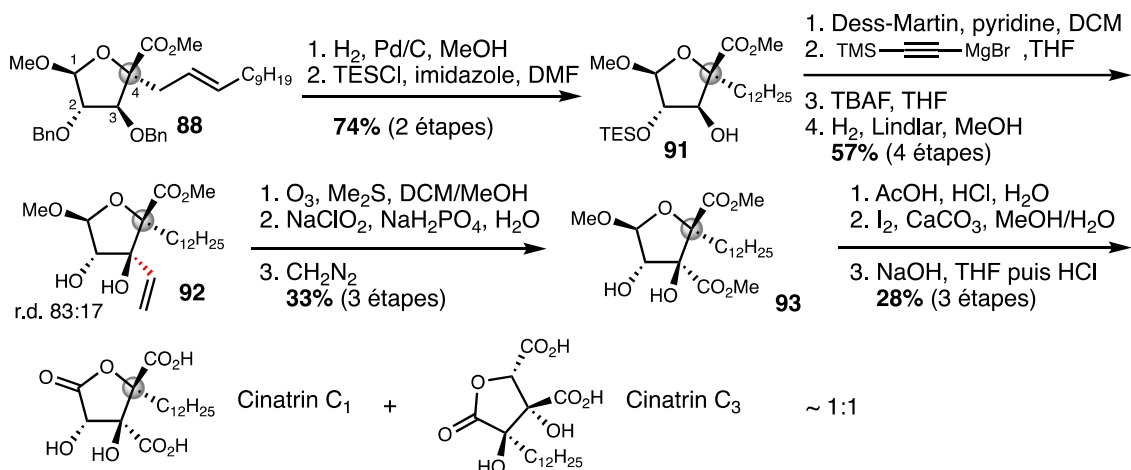


Schéma 91 : Synthèse des Cinatrines C₁ et C₃ par Rizzacasa et coll.

3.3.3 Travaux de Yakura

Le groupe de Yakura a plus récemment décrit la synthèse du diester diméthyle de la 2-*epi*-cinatrine C₁ avec comme étape clé un réarrangement sigmatropique [2,3] à partir d'un ylure d'oxonium.¹²⁸

Dans cette optique, le précurseur **94** a été préparé en 9 étapes à partir du *D*-glucose (Schéma 92). Un transfert de diazo dans les conditions de Regitz a ensuite permis de générer le précurseur **95** avec un excellent rendement. Ce diazo a pu être transformé en carbénoïde de rhodium qui, par l'addition sur l'oxygène du groupement *O*-allyl, a fourni l'ylure d'oxonium **96**. Un réarrangement [2,3] de cet intermédiaire a finalement permis de générer la cétone **97** avec un bon rendement et un diastéréocontrôle total.

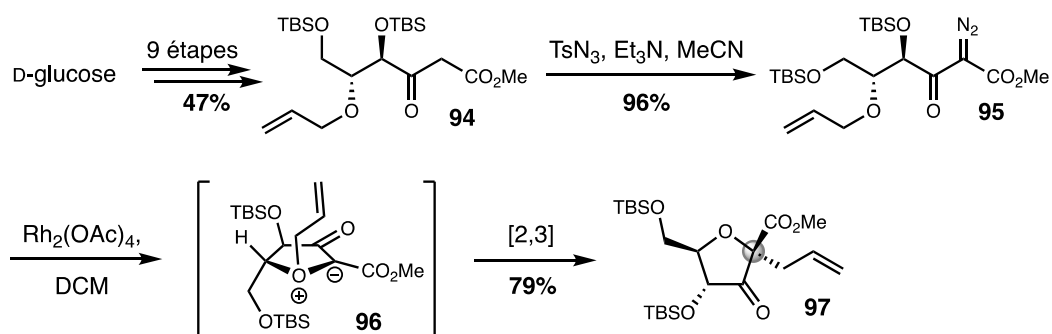


Schéma 92 : Premières étapes de la synthèse de la Cinatrine C₁ par Yakura et coll.

¹²⁸ Yakura, T.; Ozono, A.; Matsui, K.; Yamashita, M.; Fujiwara, T. *Synlett*, **2013**, 24, 65.

Une métathèse croisée en présence du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération et du 1-undécène, suivie d'une hydrogénation de l'oléfine résultante, ont permis d'installer la chaîne grasse (Schéma 93). Puis l'addition du bromure de vinylmagnésium sur la cétone a conduit au composé **98**. Cependant, le diastéréoisomère non désiré a été exclusivement obtenu lors de cette étape.

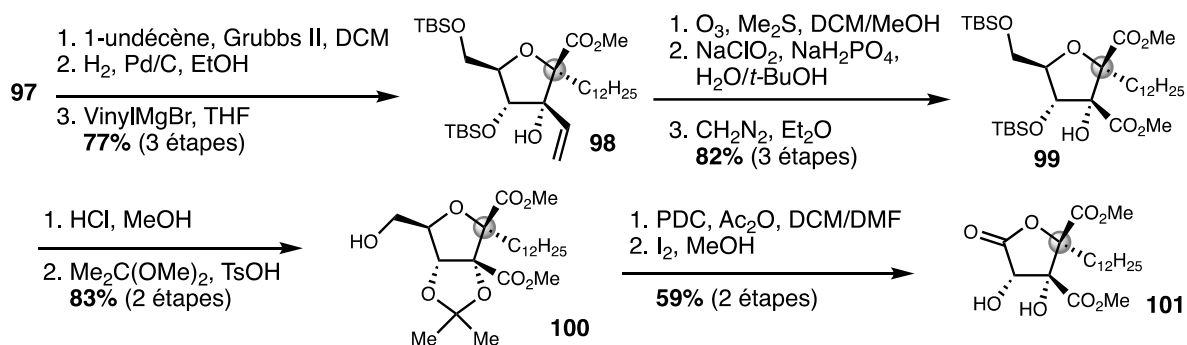


Schéma 93 : Synthèse du diester diméthyle de la 2-épi-Cinatrine C₁ par Yakura

Le groupement vinyle a ensuite été transformé en diester diméthyle **99** via une séquence réactionnelle déjà décrite par Rizzacasa, puis l'hydrolyse des groupements TBS suivie de la formation de l'acétonide correspondant ont conduit au composé **100**. Pour finir, une oxydation du dérivé **100** en lactone suivie de la déprotection du diol ont conduit à la 2-épi-cinatrine C₁ **101**.

3.3.4 Travaux d'Hatakeyama

Finally, Hatakeyama et coll. ont décrit la synthèse de la cinatrine C₁ via une réaction de Conia-ène catalysée à l'indium.¹²⁹ Dans ce but, le malonate **102** a été mis en réaction en présence de triflate d'indium et de DBU pour conduire au produit de cyclisation 5-*exo-dig* **103** avec un excellent rendement (Schéma 94). Une dihydroxylation stéréosélective de l'alcène exocyclique suivie d'une lactonisation concomitante ont permis de désymétriser la position C-1 et de fournir la lactone **104**.

¹²⁹ Urabe, F.; Nagashima, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3847.

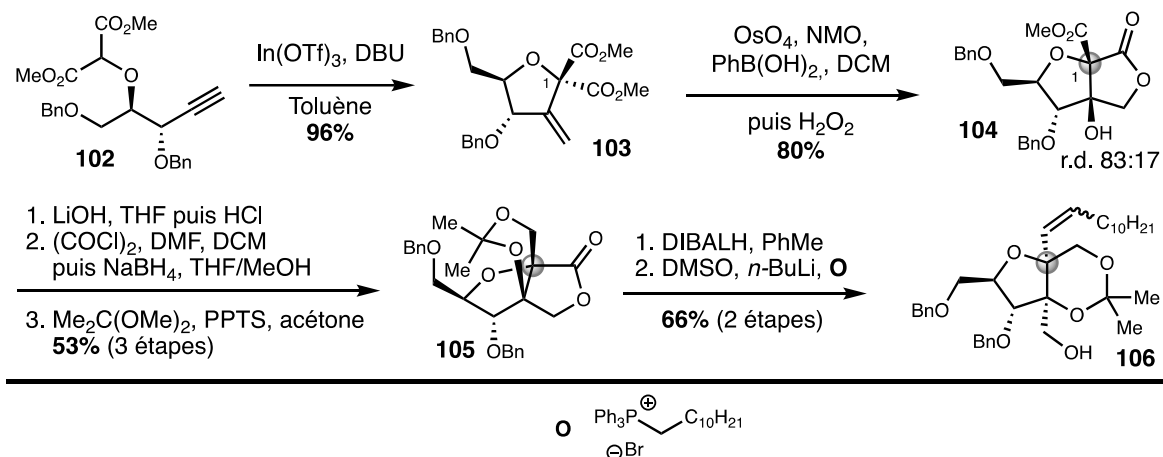


Schéma 94 : Premières étapes de la synthèse de la Cinatrine C₁ par Hatakeyama et coll.

Une réduction de l'ester méthylique puis une acétalisation du diol correspondant ont ensuite généré le composé **105** avec un bon rendement sur trois étapes. Finalement, la réduction de la lactone en aldéhyde suivie d'une réaction de Wittig en présence de l'ylure **O** ont fourni l'alcène **106** sous forme d'un mélange 1 pour 1 d'isomères (*E*)/(*Z*).

L'alcool primaire **106** a ensuite été converti en ester de *tert*-butyle puis l'alcène et le groupement benzyloxy en position C-5 ont été hydrogénés sélectivement pour fournir le composé **107** avec un très bon rendement sur 4 étapes (Schéma 95). L'alcool **107** a par la suite été transformé en lactone **108** via une oxydation de Baeyer-Villiger puis l'acétal **106** a été hydrolysé en milieu acide pour former un alcool primaire lui-même converti en l'ester de *tert*-butyle **109**. Finalement, une hydrogénation du groupement benzyloxy restant suivie d'un traitement acide pour déprotéger les esters ont conduit à la cinatrine C₁.

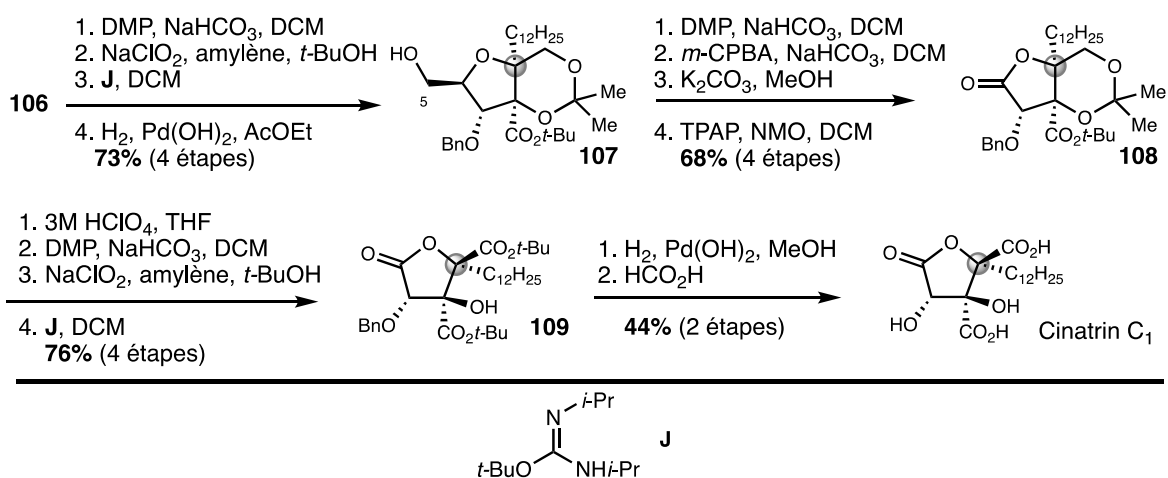


Schéma 95 : Fin de la synthèse de la cinatrine C₁ par Hatakeyama et coll.

Plusieurs approches décrites pour la synthèse totale de cinatrine reposent une fois de plus sur l'utilisation de sucres comme point de départ avec le *D-glucose* pour Yakura et le *D-arabinose* pour Rizzacasa.

Ce dernier a pu ainsi préparer plusieurs membres de cette famille de molécules comme les cinatrine C₁, C₃ et B. Cependant, les rendements très faibles observés de 0,7%, 0,7% et 0,3% respectivement rendent cette approche peu adaptée à la préparation de ces composés ou de potentiels analogues.

La synthèse de Yakura, bien qu'efficace avec un rendement global de 11%, nécessite la destruction de 2 des 4 centres stéréogènes du précurseur *D-glucose*.

Finalement, la synthèse d'Evans est extrêmement efficace. Elle permet d'accéder à l'*ent*-cinatrine C₁ en seulement 5 étapes depuis l'acide tartrique et avec un rendement global de 40%. De plus cette étude, première dans l'ordre chronologique, a permis de réattribuer la configuration absolue de cette famille de composés.

4 Conclusion et premiers objectifs de thèse

Comme décrit dans les sections précédentes, de nombreuses méthodes ont été développées au cours des quatre dernières décennies pour la préparation de *bis-C*-glycosides. Toutes les grandes transformations classiques de la chimie organique ont été utilisées pour y parvenir, des réactions ioniques aux réactions radicalaires en passant par des réarrangements sigmatropiques ou par la formation de carbènes. Ces méthodes ont toutes leurs avantages et leurs inconvénients :

Les activations électrophiles sont de loin les transformations les plus étudiées. Elles permettent la conversion d'une grande variété de substrats mais souffrent cependant d'un choix limité de partenaires nucléophiles. De plus, il n'est pas toujours aisé de prédire avec certitude la stéréochimie de ces transformations.

Les activations nucléophiles bénéficient au contraire d'un choix de partenaires de couplage électrophile beaucoup plus important. Malheureusement, les réactions parasites d'élimination, difficilement évitable, en limitent beaucoup le champ d'application.

La génération des carbènes pour la synthèse de *bis-C*-glycosides est une alternative intéressante aux réactions ioniques mais quasiment exclusivement limitée à des réactions de cyclopropanation souvent peu stéréosélectives. Trop peu d'exemples d'insertion C-H ont été décrits pour en tirer une autre conclusion que leur limitation à la formation de composés spirocycliques.

Les réarrangements et autres cyclisations étudiés par plusieurs groupes sont également des alternatives viables à la synthèse de *bis-C*-glycosides mais ces approches sont beaucoup plus longues que les autres puisqu'elles nécessitent la préparation de précurseurs plus complexes. Elles s'insèrent donc plus facilement dans des études de synthèses ciblées (en témoigne les approches très similaires en synthèse totale) que dans une méthodologie générale.

Dans ce sens, l'approche radicalaire semble être le meilleur compromis et ce pour plusieurs raisons. C'est une méthode très générale qui permet, en inter- comme en intramoléculaire, le couplage avec une grande variété de partenaires. De plus, certains effets stéréoelectroniques bien connus de nos jours permettent de prédire les stéréosélectivités de ces transformations avec précision. Il existe cependant encore des limitations aux approches radicalaires comme notamment l'emploi de réactifs toxiques à base d'étain ou la préparation parfois délicate de précurseurs de radicaux.

Ces dernières années ont vu l'émergence, ou la redécouverte, de nouvelles méthodologies permettant la génération de radicaux dans des conditions souvent plus douces et moins toxiques (catalyse photoredox¹³⁰, MHAT¹³¹, électrochimie¹³²...). Malgré cet essor considérable, aucune de ces technologies n'a été utilisée pour la synthèse de *bis-C-glycosides* à ce jour (à la seule exception près de l'étude de Rovis *et coll.* cf. Schéma 42, page 47).

Il nous ait alors paru intéressant de développer une nouvelle méthodologie permettant un accès rapide à des *bis-C-glycosides*, reposant sur une nouvelle méthode de génération de radicaux à partir de précurseurs facilement accessibles. Nous avons alors focalisé notre attention sur une réaction de transfert d'atome d'hydrogène à partir d'un hydrure métallique, généré *in situ*, sur une oléfine riche en électrons (Schéma 96).

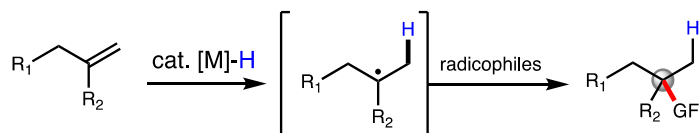


Schéma 96: Mécanisme général d'une réaction MHAT

Appliquée à des oléfines exocycliques en position *pseudo* anomérique (*exo-glycals*), cette chimie permettrait alors la génération de radicaux *pseudo* anomériques tertiaires en conditions catalytiques (M = Fe, Mn, Co) et leur piégeage par des oléfines pauvres en électrons (Schéma 97). Réalisée à partir d'*exo-glycals*, la régio- et stéréosélectivité de cette réaction pourrait être contrôlée par la présence de l'oxygène endocyclique et l'effet quasi-anomère.

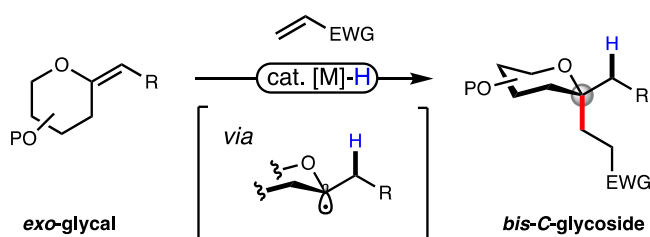


Schéma 97: Mécanisme générale d'un MHAT sur un *exo-glycal*

Les résultats de cette approche seront développés au cours du chapitre suivant.

¹³⁰ a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. b) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898. c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.

¹³¹ Crossley, S. W. M.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912.

¹³² Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.

Chapitre 2 : Synthèse de *bis-C*-glycosides par transfert d'atome d'hydrogène

Une partie des travaux présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

Tardieu, D.; Desnoyers, M.; Laye, C.; Hazelard, D.; Kern, N.; Compain, P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7262.

La préparation des substrats en série furanoside ainsi que les réactions de couplage réducteur sur ces derniers ont été réalisés par Marine Desnoyers au cours de son stage de M2.

La préparation de l'accepteur achiral **b24** du projet glyco-aminoacides, ainsi que les premiers essais de couplage réducteur de ce dernier ont été réalisés par Mylène Lang au cours de ses travaux de thèse.

1 Introduction

La fin du précédent chapitre exposait brièvement la stratégie que nous avons voulu développer pour accéder à des *bis-C-glycosides* : tirer parti d'une réaction de transfert d'atome d'hydrogène sur des *exo-glycals* (Schéma 98).

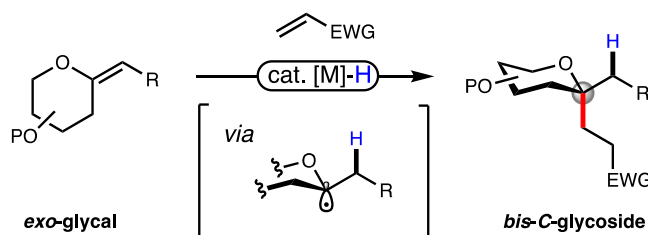


Schéma 98: Rappel de la stratégie développée dans ce chapitre

Avant de développer les résultats que nous avons obtenus dans cette étude, un rappel sur la synthèse et les propriétés des *exo-glycals* sera effectué. Une étude bibliographique sur la réaction de transfert d'atome d'hydrogène initiée par un hydrure métallique (MHAT) sera ensuite réalisée.

1.1 Les *exo-glycals* : Voies de synthèse et propriétés

Les *C-glycosylidènes*, communément appelés *exo-glycals*, sont des dérivés glycosidiques possédant une double liaison carbone-carbone exocyclique en position anomérique (Figure 12). En lien direct avec la nomenclature de leurs analogues endocycliques, le terme *exo-glycals* a beaucoup été utilisé par la communauté des glycochimistes bien qu'il ne soit pas prescrit par les règles IUPAC.¹³³ Il sera tout de même utilisé dans la suite de ce document.

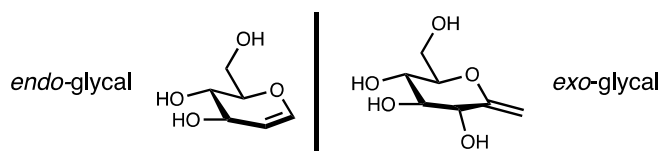


Figure 12: Structure d'un endo et d'un *exo-glycal* en série D-glucose

¹³³ McNaught, A. D. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1919.

Au cours des vingt dernières années, plusieurs revues ont été publiées concernant la synthèse et les propriétés de ces dérivés,¹³⁴ dont une récemment.¹³⁵ Le but de cette section n'est donc pas d'établir une liste exhaustive des différentes méthodologies développées pour accéder à des *exo*-glycols mais plutôt de mettre l'accent sur les principales améliorations apportées au cours des années.

1.1.1 Synthèses

Une des premières avancées majeures a été l'utilisation du réactif de Tebbe¹³⁶ **110** dans l'oléfination de la lactone **111** par Wilcox (Schéma 99).¹³⁷ Inspirée par les travaux de Grubbs et Evans quelques années plus tôt concernant l'oléfination d'esters et lactones diverses¹³⁸, cette méthode a permis la méthylation du composé **111** *via* la génération *in situ* du carbène de Schrock. Le composé **112** a par la suite été utilisé pour conduire à l'une des premières synthèses de *bis*-*C*-glycosides par voie cationique (cf. Schéma 9, page 25).

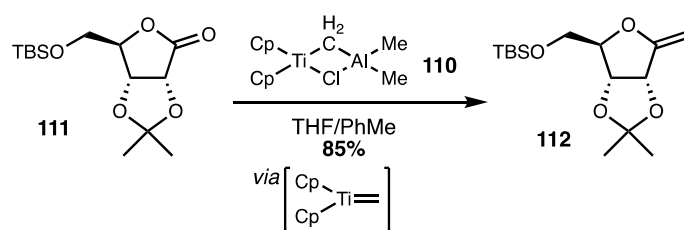


Schéma 99: 1^{ère} synthèse d'*exo*-glycol *via* le réactif de Tebbe

RajanBabu et Reddy ont par la suite étendu le champ d'application de cette réaction à diverses lactones en série furanoside comme pyranoside. Certains des groupements protecteurs d'alcools les plus utilisés en chimie des sucres (Bn, SiR₃) se sont avérés être compatibles avec ces conditions réactionnelles, faisant de cette transformation une réaction de choix pour la synthèse d'*exo*-glycols disubstitués (Schéma 100).¹³⁹

¹³⁴ a) Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263. b) Lin, C.-H.; Lin, H.-C.; Yang, W.-B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1431.

¹³⁵ Frédéric, C. J.-M.; Vincent, S. P. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6512.

¹³⁶ Hartley, R. C.; McKiernan, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2763

¹³⁷ Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395.

¹³⁸ Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270.

¹³⁹ RajanBabu, T. V.; Reddy, G. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458.

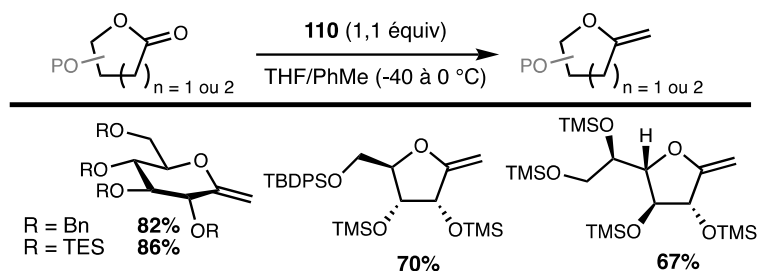


Schéma 100: Champ d'application de l'oléfination de Tebbe

Chapleur *et coll.* ont également apporté une amélioration significative à la synthèse d'*exo*-glycols en développant des réactions d'oléfination de Wittig sur des lactones à partir d'ylures stabilisés.¹⁴⁰ Contrairement aux réactions sur des aldéhydes ou des cétones, les réactions de Wittig impliquant des lactones nécessitent des conditions réactionnelles beaucoup plus dures. Le traitement de diverses lactones par l'ylure **113** dans le toluène à 140 °C dans un tube scellé a conduit à la formation des produits d'oléfination avec de bons rendements mais avec une sélectivité (*E*):(*Z*) modérée (Schéma 101).

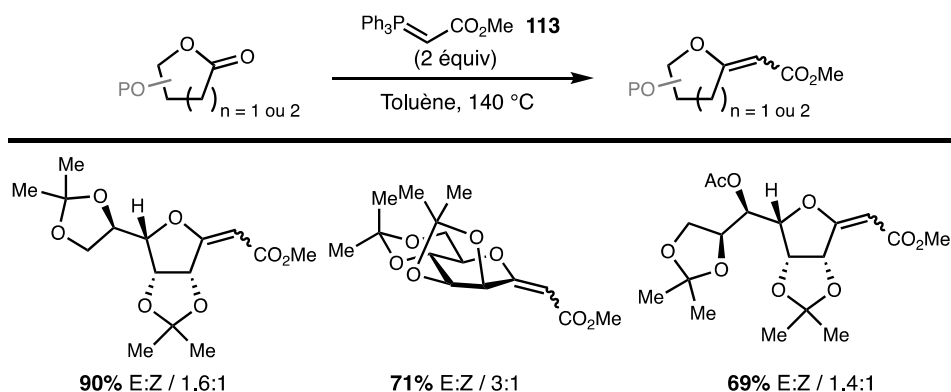


Schéma 101: Oléfination de Wittig par l'ylure stabilisé **113**

Un exemple d'oléfination régiosélective de la lactone en présence d'ester acyclique (acétate) a même été rapporté malgré l'emploi du réactif **113** en excès, comme en témoigne la formation de l'*exo*-glycol acétylé avec un rendement de 69%. Cependant, les auteurs décrivent ne pas avoir observé de conversion de la tétra-*O*-benzyl-*D*-glucono-lactone dans les mêmes conditions réactionnelles.

Quelques années plus tard, le groupe de Xie a étendu le champ d'application de cette réaction à plusieurs lactones tétrabenzylées.¹⁴¹ Le simple changement de l'ylure d'ester de

¹⁴⁰ Lakhri, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 750.

¹⁴¹ Xie, J.; Molina, A.; Czernecki, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 481.

méthyle **113** pour l'ylure d'ester d'éthyle **114** a permis aux auteurs d'obtenir le produit d'oléfination en série *D-glucose* avec un excellent rendement contrairement à l'étude de Chapleur (Schéma 102). De plus, en série *D-galactose* la réaction est également très efficace. En revanche, en série *D-mannose*, les auteurs ont observé un rendement beaucoup moins bon, expliqué par une plus faible conversion de la lactone de départ. Tous les produits ont été obtenus sous la forme d'un seul isomère (*Z*) du fait de la contrainte stérique imposée par le groupement benzyloxy adjacents au carbonyle.

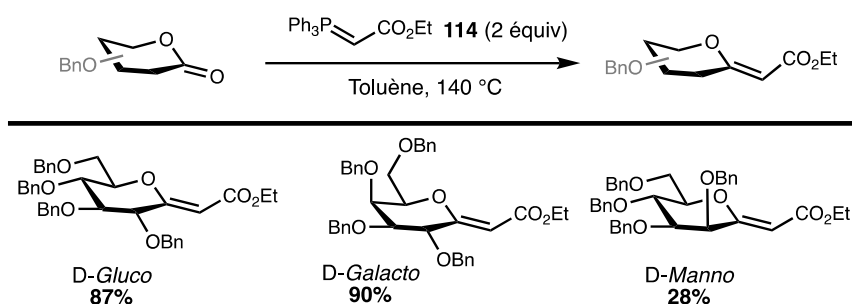


Schéma 102: Champ d'application de la réaction de Wittig par Xie et coll.

Wyatt *et coll.* ont apporté une solution à ce manque de réactivité en série *D-mannose*, à savoir l'utilisation de l'ylure de tributylphosphine **115**. Il est en effet connu pour être plus nucléophile que le dérivé triphényle (Schéma 103).¹⁴² Le produit d'oléfination a ainsi été obtenu avec un très bon rendement et une sélectivité (*E*) complète, en contraste avec à l'étude de Xie dans laquelle le produit majoritaire était l'isomère (*Z*).

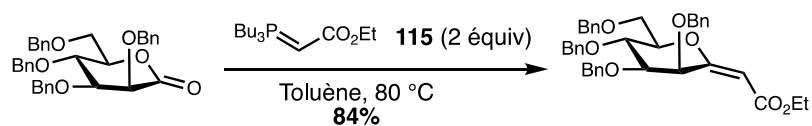


Schéma 103: Oléfination par l'ylure **115** en série *D-mannose*

Pour expliquer cette sélectivité, les auteurs ont proposé un modèle selon lequel, en série *D-mannose*, une interaction électrostatique entre l'oxygène endocyclique et le groupement électroattracteur défavorise la formation de l'isomère (*Z*) (Schéma 104). En série *D-glucose* en revanche, cette interaction est moins déstabilisante que la contrainte stérique entre le

¹⁴² a) Gascon-Lopez, M.; Motevalli, M.; Paloumbis, G.; Bladon, P.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9349. b) Coumbarides, G. S.; Motevalli, M.; Muse, W. A.; Wyatt, P. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7888.

groupe benzyle en position C-2 et le groupe électro attracteur, favorisant de ce fait la formation de l'isomère (Z).

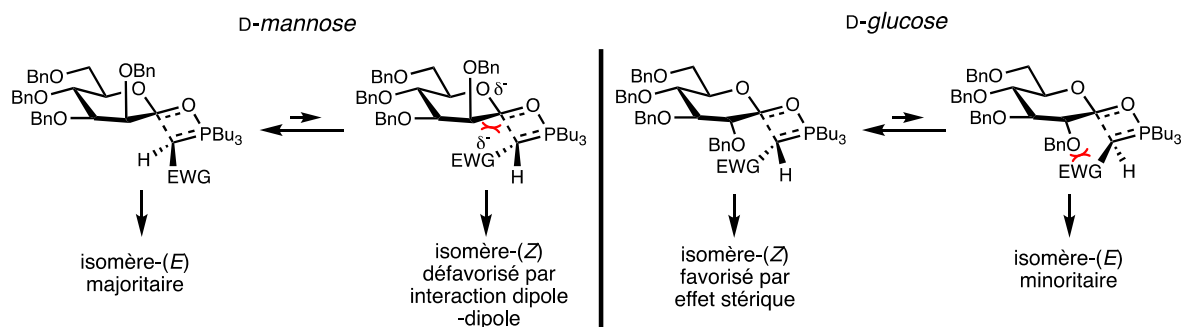


Schéma 104: Modèles expliquant les sélectivités des réactions de Wittig en série D-mannose et D-glucose

Lin et son équipe ont également été impliqués dans la synthèse de plusieurs *exo*-glycols substitués ou non notamment *via* une séquence d'addition-élimination inspirée des travaux pionniers de Kishi *et coll.*¹⁴³ (Schéma 105).¹⁴⁴

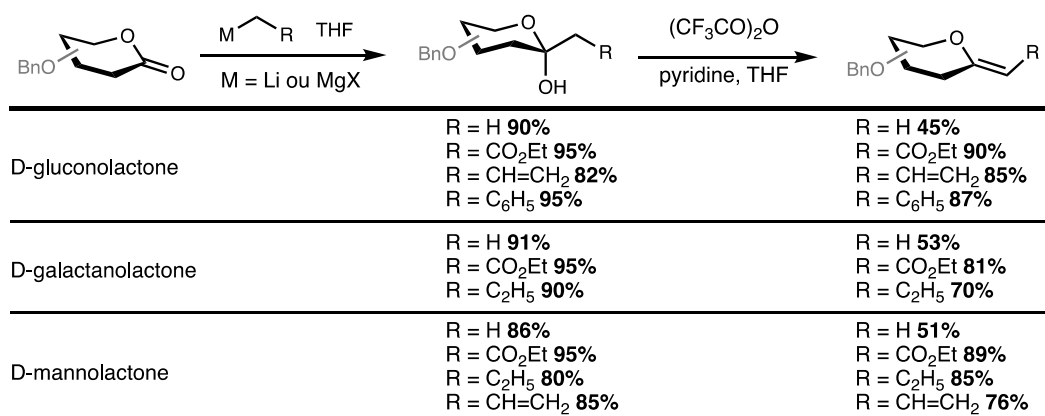


Schéma 105: Champ d'application de la méthodologie d'addition/élimination décrite par Lin et coll.

Les produits d'addition de lithiens ou magnésiens sur différentes lactones ont été obtenus avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. Une étape d'élimination, initiée par l'anhydride trifluoroacétique en présence de pyridine, a ensuite conduit à la formation d'*exo*-glycols avec une sélectivité (Z) totale. A noter qu'aucun produit d'élimination *endo* n'a été observé, peut-être grâce à la présence du groupe benzyloxy en position C-2 bloquant

¹⁴³ Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976.

¹⁴⁴ a) Yang, W.-B.; Wu, C.-Y.; Chang, C.-C.; Wang, S.-H.; Teo, C.-F.; Lin, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6907. b) Yang, W.-B.; Yang, Y.-Y.; Gu, Y.-F.; Wang, S.-H.; Chang, C.-C.; Lin, C.-H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3773.

l'approche de la base. Pour expliquer cette sélectivité, similaire à celle rapportée par Xie,¹⁴¹ les auteurs ont proposé la formation d'un intermédiaire oxocarbenium (Schéma 106). Dans l'intermédiaire **B**, l'orientation du substituent R induit une contrainte stérique vis-à-vis du groupement benzyloxy en position C-2. Par conséquent, la déprotonation de l'intermédiaire **A** menant à l'isomère (*Z*) est favorisée.

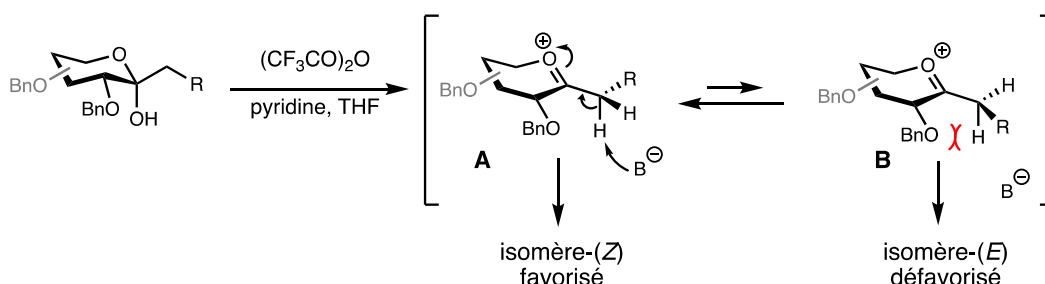


Schéma 106: Modèle expliquant la formation exclusive de l'isomère (*E*) par élimination

Finalement, Gueyrard *et coll.* ont décrit plus récemment l'utilisation d'une oléfination de Julia modifiée pour la synthèse d'*exo*-méthylènes.¹⁴⁵ Au cours de l'optimisation des conditions réactionnelles, les auteurs ont isolé l'adduit **A** en plus du produit d'oléfination, les incitant à ajouter une étape de traitement par le DBU, après neutralisation initiale du milieu (Schéma 107). Après une première étape d'addition nucléophile de la méthyl sulfone en présence de LiHMDS dans le THF, le brut réactionnel a été redissous dans le THF et traité par le DBU pour induire le réarrangement de Smiles menant au produit final.

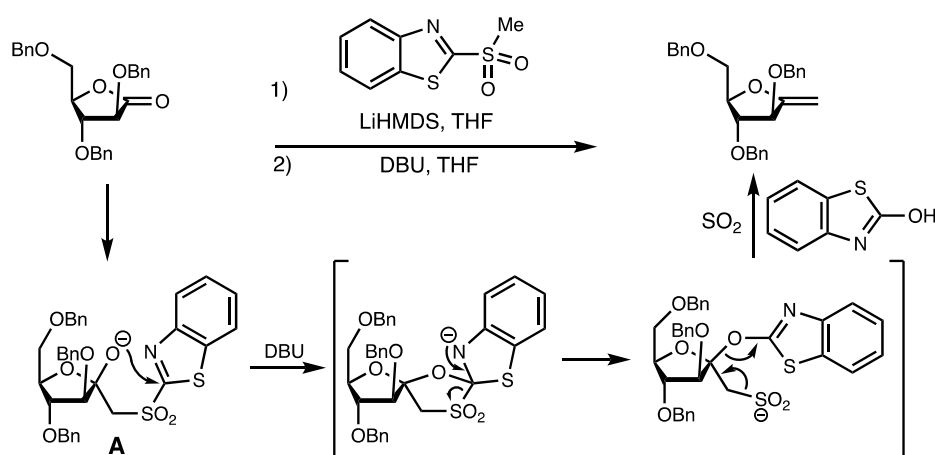


Schéma 107: Mécanisme de l'oléfination de Julia d'une lactone pour conduire à des *exo*-glycols

¹⁴⁵ Gueyrard, D.; Haddoub, R.; Salem, A.; Said Bacar, N.; Goekjian, P. G. *Synlett*, **2005**, 3, 520.

Ces conditions se sont également avérées être efficaces pour la synthèse d'*exo*-glycals trisubstitués et même tétrasubstitués (Schéma 108).¹⁴⁶ Malgré des rendements et sélectivités parfois modérés, cette méthodologie a l'avantage d'être rapidement mise en place et offre une plus grande flexibilité en termes de substitution (R/R').

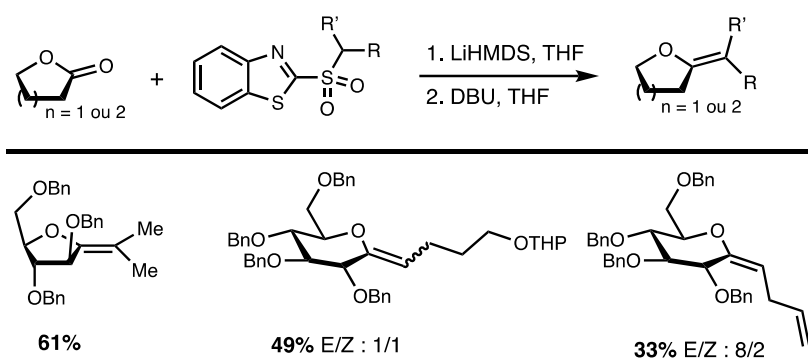


Schéma 108: Champ d'application de l'oléfination de Julia modifiée par Gueyrard et coll.

1.1.2 Propriétés biologiques

En dehors d'être des précurseurs directs de *C*-glycosides par simple hydrogénation de la double liaison, les *exo*-glycals ont également été étudiés pour leur capacité à inhiber certaines glycosidases ou glycosyltransférases. Il a en effet été envisagé que l'hybridation sp^2 du carbone anomérique pouvait conférer une conformation demi-chaise semblable à l'ion oxocarbenium supposément impliqué dans l'état de certaines réactions promues par ces enzymes.¹⁴⁷

En 2014, Gueyrard et son équipe ont appliqué leur méthodologie à la synthèse d'une série d'*exo*-glycals fluorés ou non puis ont testé leurs propriétés biologiques (Figure 13).¹⁴⁷

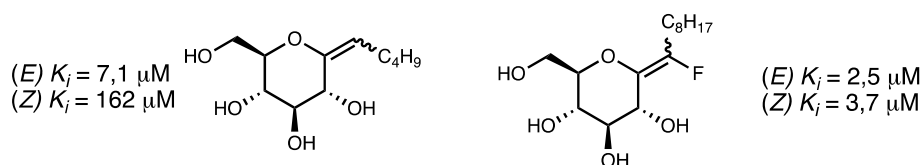


Figure 13: Activité inhibitrice d'*exo*-glycals sur une β -glucosidase (*E. coli*)

¹⁴⁶ Bourdon, B.; Corbet, M.; Fontaine, P.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 747.

¹⁴⁷ Habib, S.; Larnaud, F.; Pfund, E.; Mena Barragan, T.; Lequeux, T.; Ortiz Mellet, C.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 690.

Parmi ces dérivés, les auteurs ont observé que les isomères (*E*) avaient en général une meilleure activité et que la présence d'un groupement fluoré améliorait également leur pouvoir inhibiteur.

A la même période, Vincent et son équipe ont rapporté que la version fluorée d'un *exo*-glycal analogue d'UDP-galactofuranose montrait également une meilleure activité que son analogue non fluoré pour inhiber une galactosyltransférase (Figure 14).¹⁴⁸

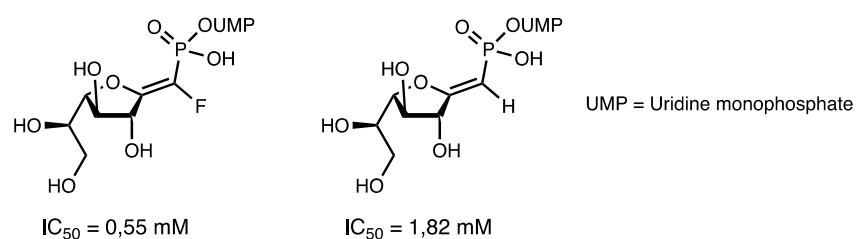


Figure 14: Activité inhibitrice d'*exo*-glycals sur une galactofuranosyltransférase (GlfT2)

¹⁴⁸ Dumitrescu, L.; Eppe, G.; Tikad, A.; Pan, W.; El Bkassiny, S.; Gurcha, S. S.; Arda, A.; Jiménez-Barbero, J.; Besra, G. S.; Vincent, S. P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15208.

1.2 Le Transfert d'Atome d'Hydrogène *via* un hydrure métallique

1.2.1 Origine

L'hydrofonctionnalisation d'oléfines est une réaction étudiée depuis longtemps en raison de la grande disponibilité des alcènes en tant que matières premières (issues de la pétrochimie) et des nombreuses méthodes développées pour les synthétiser. Parmi les premières transformations étudiées, celle consistant en l'addition d'acides de Brønsted sur une double liaison C-C générant un carbocation avec une sélectivité Markovnikov, puis en son piégeage avec un nucléophile, a été une des plus importantes (Schéma 109. a). Il existe cependant de nombreuses limitations inhérentes à l'utilisation d'acides forts (stabilité d'autres groupements fonctionnels, réarrangements cationiques...). De plus, l'intermédiaire formé est hautement électrophile et ne peut donc réagir qu'avec des nucléophiles ou des bases de Lewis.

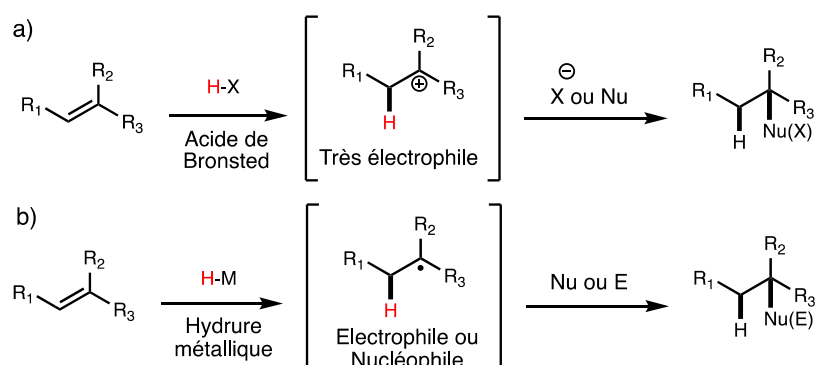


Schéma 109: Hydrofonctionnalisations d'oléfines par voie cationique ou radicalaire

D'un autre côté, il est possible de générer des radicaux à partir d'oléfines par un transfert formel d'atome d'hydrogène - *via* la rupture homolytique d'un hydrure métallique - présentant une sélectivité analogue à celle de Markovnikov (formation de l'intermédiaire le plus substitué, Schéma 109. b). Le radical alkyle ainsi généré peut, contrairement à un carbocation, réagir avec différents radicaux électroenrichis ou électroappauvris, dépendamment des constantes de vitesse des réactions compétitives, offrant une plus grande diversité de fonctionnalisation.

Des travaux sur cette réaction fondamentale ont vu le jour à partir des années 1970¹⁴⁹ mais c'est à partir de la fin des années 1980, et le développement de réactions d'hydratation d'oléfines, que cette chimie a attiré l'attention de la communauté scientifique.¹⁵⁰

A cette époque, Mukaiyama et son équipe ont décrit une série de conditions pour l'hydratation Markovnikov formelle d'alcènes en présence de complexes de cobalt et d'oxygène moléculaire (Schéma 110). Une première génération de conditions utilisant le sel $\text{Co}(\text{acac})_2$ dans l'*isopropanol* (à la fois solvant et source d'hydrogène) a, sous atmosphère d'oxygène, conduit au produit d'hydratation avec un faible rendement (37%), ainsi qu'aux produits de réduction et d'oxydation en cétone correspondante.¹⁵¹ Le changement du ligand acac (acétylacétonate) en ligand tfa (1,1,1-trifluoroacétylacétonate), modifiant ainsi les propriétés électroniques du complexe, a permis d'augmenter considérablement l'efficacité de la réaction (78%) en supprimant notamment la formation du produit d'hydrogénation.¹⁵² Les auteurs ont ensuite utilisé, pour la première fois, un silane (le triéthylsilane) comme source d'hydrogène en remplacement de l'*isopropanol* et là encore le rendement de l'hydratation s'est vu amélioré (87%).¹⁵³ Finalement, une combinaison de $\text{Co}(\text{acac})_2$, de phénylsilane et d'oxygène à température ambiante dans l'*isopropanol* a fourni le meilleur résultat (93%).¹⁵⁴

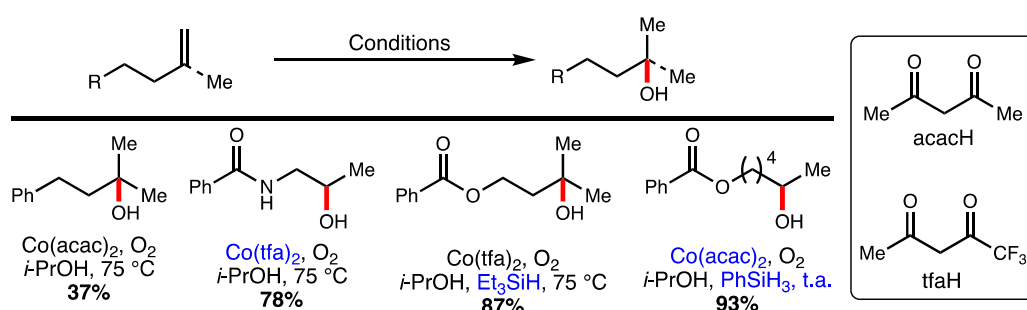


Schéma 110: Hydratation d'oléfines par Mukaiyama et coll.

Les premières hypothèses mécanistiques apportées alors suggéraient bien la formation d'un hydrure de cobalt mais les auteurs ont préféré avancer un mécanisme classique d'hydroméallation plutôt qu'un mécanisme radicalaire.

¹⁴⁹ Feder, H. M.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7186.

¹⁵⁰ Crossley, S. W. M.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912.

¹⁵¹ Mukaiyama, T.; Isayama, S.; Inoki, S.; Kato, K.; Yamada, T.; Takai, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 449.

¹⁵² Inoki, S.; Kato, K.; Takai, T.; Isayama, S.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 515.

¹⁵³ Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 659.

¹⁵⁴ Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1071.

Inspirés par ces travaux, Carreira et son équipe ont développé, quelques années plus tard, d'autres réactions d'hydrofonctionnalisation. En particulier, ils ont étudié la possibilité de remplacer l'oxygène moléculaire O₂ (menant à l'hydratation d'oléfines) par un accepteur de type N=N, permettant ainsi de créer une liaison carbone-azote.

Après un examen approfondi de la nature du catalyseur, du réducteur et du solvant, les auteurs ont découvert qu'un complexe de Co(III) généré à partir d'une base de Schiff était capable, en présence de phénylsilane et d'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle dans l'éthanol, de conduire aux produits d'hydrohydrazination avec de bons rendements (Schéma 111).¹⁵⁵

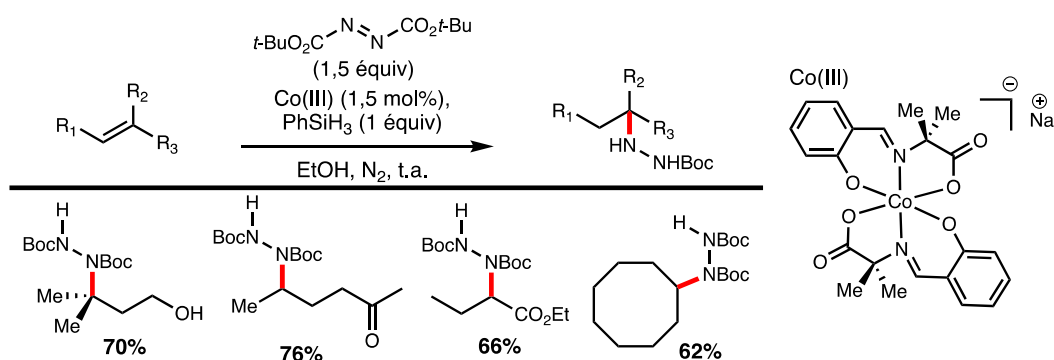


Schéma 111: Hydrohydrazination d'oléfines par Carreira et coll.

La procédure a peu de temps après été améliorée par l'emploi d'un complexe de manganèse Mn(dpm)₃, toujours en présence de phénylsilane et d'un solvant alcoolique.¹⁵⁶ Ce changement a permis d'améliorer les rendements tout en diminuant la quantité de catalyseur nécessaire et les temps de réactions.

Les auteurs se sont ensuite intéressés à la fonctionnalisation d'oléfines conjuguées comme des diènes ou des ényne 1,3 (Schéma 112).¹⁵⁷ En utilisant un complexe de cobalt moins réactif que lors de la précédente étude, les auteurs ont montré que le TMDSO (tétraméthylsiloxane) permettait la mono-fonctionnalisation de diènes. De plus, aucune second transfert d'atome d'hydrogène sur l'alcène présent au sein du produit n'a été observée. Des sélectivités parfois inverses à celles obtenues jusqu'alors ont également été observée, permettant de former les alcènes les plus substitués.

¹⁵⁵ Waser, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5676.

¹⁵⁶ Waser, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4099.

¹⁵⁷ Waser, J.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Nambu, H.; Huber, P.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4249.

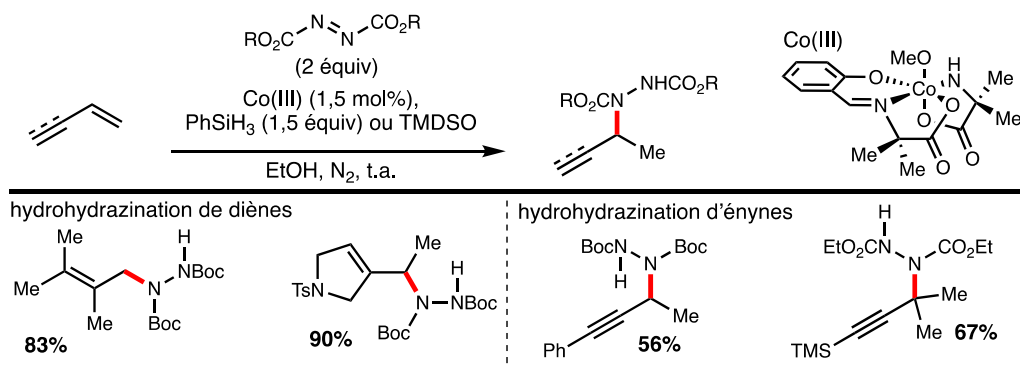


Schéma 112: Hydrohydrazination de diènes et d'énynes par Carreira et coll.

Dans le cas des énynes, le phénylsilane était suffisamment actif pour permettre la formation de l'hydrure de cobalt postulé, mais pour obtenir des rendements satisfaisants, les auteurs ont dû utiliser le DEAD (Azodicarboxylate de diéthyte), plus réactif que l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle, comme radicophile.

Finalement, Carreira et son équipe ont étudié d'autres radicophiles sulfonylés, notamment des dérivés tosylés, pour obtenir de nouveaux produits d'hydrofonctionnalisation (Schéma 113). L'hydroazidation d'oléfines a, par exemple, été possible en présence d'azoture de tosyloxy et d'un catalyseur de cobalt généré *in situ*.¹⁵⁸ Un complexe de cobalt avec un ligand de type salen a ensuite permis, dans des conditions similaires, de fournir les produits d'hydrocyanation¹⁵⁹ et hydrochloration¹⁶⁰ en présence respectivement de TsCN et TsCl.

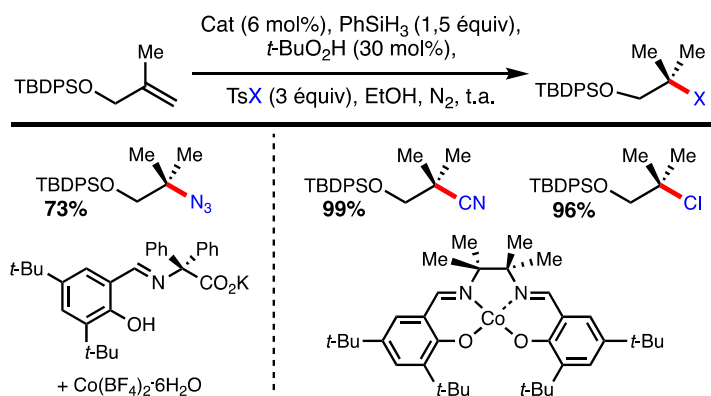


Schéma 113: Autres réactions d'hydrofonctionnalisation d'oléfines par Carreira et coll.

¹⁵⁸ Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.

¹⁵⁹ Gaspar, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4519.

¹⁶⁰ Gaspar, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5758.

Des périodes d'initiation importantes ont été notées par les auteurs lors de l'optimisation de leurs systèmes catalytiques. Pour remédier à cela, une quantité catalytique (30 mol%) de *t*-BuOOH a été ajoutée pour permettre de réduire le temps d'induction et donc la durée totale des réactions.¹⁵⁸

A la même période, Dale Boger et son équipe se sont intéressés à la fonctionnalisation d'oléfines et notamment à l'hydratation de l'anhydrovinblastine en vinblastine.¹⁶¹ Dans cette première étude, les auteurs ont montré qu'un sel de fer(III), en présence de borohydrure de sodium et d'air était capable d'hydrater sélectivement la position C-20', sans toucher à l'alcène C-6,7 et ce avec un bon rendement (Schéma 114). La diastéréosélectivité de la réaction était en revanche assez faible.

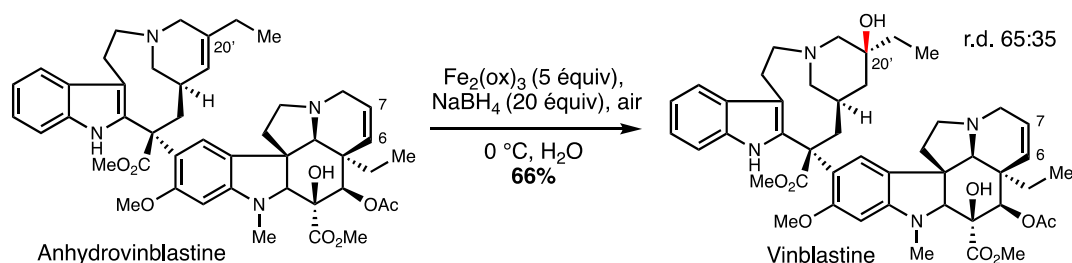


Schéma 114: Synthèse de la Vinblastine par Boger et coll. via hydratation de l'anhydrovinblastine

Une étude ultérieure a permis aux auteurs d'étendre le champ d'application de cette réaction, en faisant réagir d'autres radicaux en large excès avec l'anhydrovinblastine, fournissant des dérivés de ce produit naturel (Schéma 115).¹⁶²

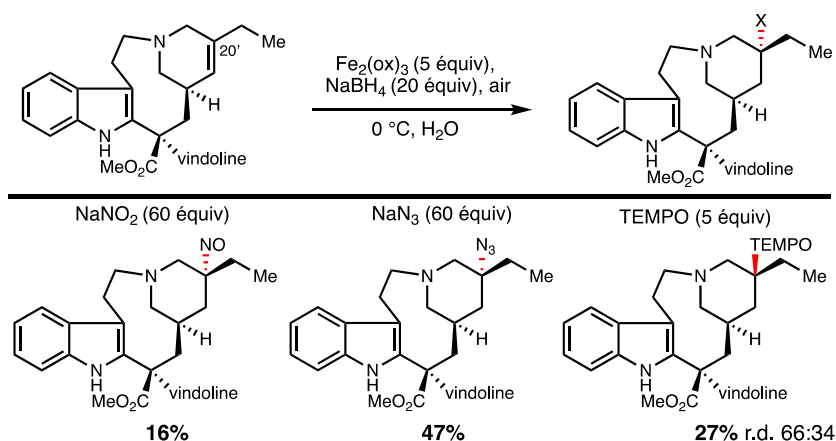


Schéma 115: Champ d'application de l'hydrofonctionnalisation de l'anhydrovinblastine

¹⁶¹ Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 420.

¹⁶² Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Seto, S.; Va, P.; Tam, A.; Kakei, H.; Rayl, T. J.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4904.

Cette méthodologie a par la suite été appliquée à l'hydroazidation de diverse oléfines¹⁶³ ainsi qu'à l'hydrofluoration dans des conditions très similaires mais en employant du Selectfluor comme source d'atome de fluor.¹⁶⁴

C'est à partir du milieu des années 2010, et la publication d'une série d'articles par Shenvi, Herzon et Baran, que l'utilisation du transfert d'atome d'hydrogène a pris tout son essor. Les groupes de Shenvi et Herzon ont décrit, presque en même temps, l'hydrogénation d'oléfines catalysée respectivement au manganèse et au cobalt. La première étude publiée par Shenvi et ses collaborateurs faisait état de l'utilisation d'un complexe de manganèse (III), $Mn(dpm)_3$, associé au phénylsilane et au TBHP, déjà introduit par Carreira comme permettant de réduire le temps d'initiation de la réaction et jouant ici en plus le rôle de réoxydant du catalyseur (selon le mécanisme postulé par les auteurs). Ce nouveau système a ainsi permis la réduction de nombreux alcènes acycliques et cycliques, avec une sélectivité toujours en faveur des produits thermodynamiques (Schéma 116).¹⁶⁵

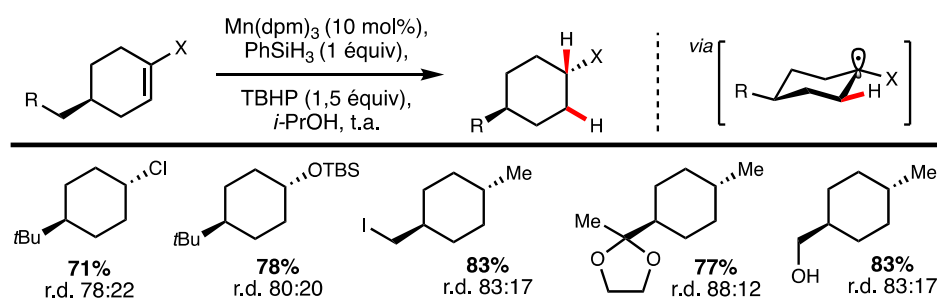


Schéma 116: Hydrogénation d'oléfines par Shenvi et coll.

En effet, contrairement aux méthodes d'hydrogénation plus classiques, nécessitant l'emploi de dihydrogène, et menant majoritairement aux produits de réduction cinétique, cette méthode a la particularité de conduire aux produits *trans* plus stables pour les systèmes cycliques à 6 membres.

De plus, en menant des études de compétition d'hydrogénation entre plusieurs oléfines, les auteurs ont été capable d'établir un ordre de réactivité de différents alcènes en fonction de leur substitution. La réactivité des alcènes vis-à-vis de l'addition d'hydrogène semble en effet

¹⁶³ Leggans, E. K.; Barker, T. J.; Duncan, K. K.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1428.

¹⁶⁴ Barker, T. J.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588.

¹⁶⁵ Iwasaki, K.; Wan, K. K.; Oppedisano, A.; Crossley, S. W. M. Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1300.

diminuer lorsque la substitution augmente (dans le cas de substituants électrodonneurs) (Figure 15).

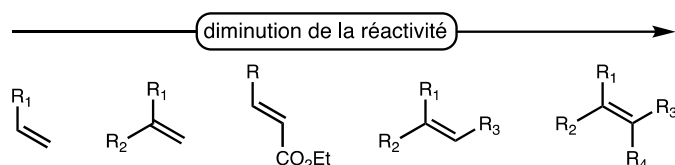


Figure 15: Influence de la substitution d'oléfines sur la réactivité

Ces résultats, en accord avec les observations de Norton faites quelques années plus tôt sur le transfert d'atome d'hydrogène *via* hydrure de chrome ($\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$),¹⁶⁶ sont principalement expliqués par des contraintes stériques bloquant l'approche de l'atome d'hydrogène vers la double liaison. Du fait de la similitude de ces observations, Shenvi et son groupe ont évoqué pour la première fois un mécanisme de transfert d'hydrogène radicalaire plutôt que d'hydrométallation.

A la même période, le groupe d'Herzon a développé une réduction très similaire en employant un catalyseur au cobalt. Au cours de leurs études sur la synthèse totale de l'acutumine, les auteurs se sont confrontés à un problème d'hydrogénation chimiosélective de l'alcène chloré (Schéma 117).¹⁶⁷ Les auteurs ont ici observée la réduction complète du chloroalcène menant à l'alcane correspondant. Une hydrogénation catalysée par un complexe de rhodium n'a permis d'obtenir la molécule désirée qu'avec un rendement de 17%.

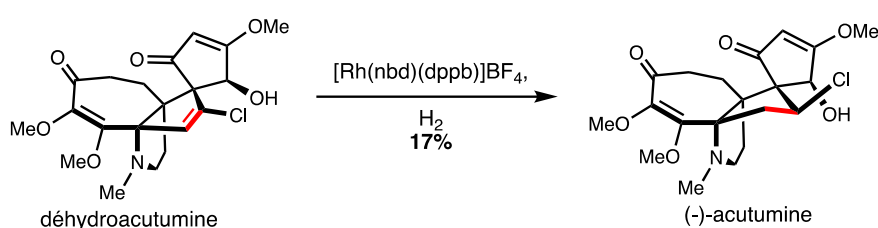


Schéma 117: Dernière étape de la synthèse totale de l'acutumine par Herzon et coll.

Inspirés par les travaux alors récents de Shenvi, les auteurs ont démontré que la réduction d'oléfines halogénées était possible en présence de $\text{Co}(\text{acac})_2$ et d'un mélange complexe de plusieurs réactifs (Schéma 118).¹⁶⁸

¹⁶⁶ a) Smith, D. M.; Pulling, M. E.; Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 770. b) Hartung, J.; Pulling, M. E.; Smith, D. M.; Yang, D. X.; Norton, J. R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11822.

¹⁶⁷ King, S. M.; Calandra, N. A.; Herzon, S. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3642.

¹⁶⁸ King, S. M.; Ma, X.; Herzon, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6884.

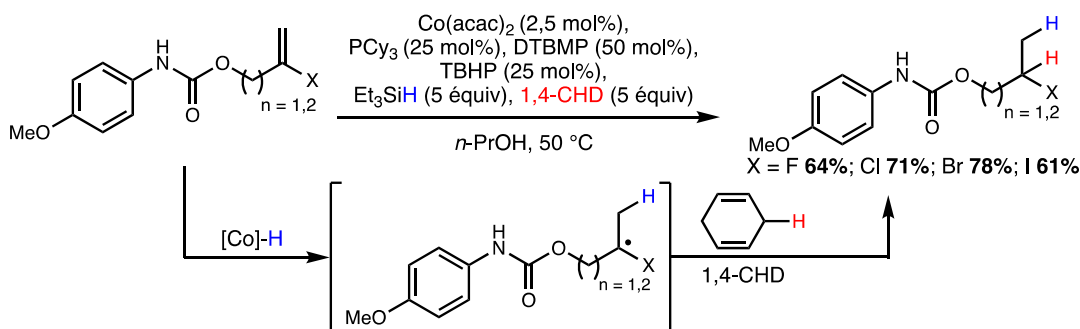


Schéma 118: Réduction d'oléfines halogénées par hydrure de cobalt

La tricyclohexylphosphine s'est avérée être importante pour accélérer la réaction. Contrairement à l'étude de Shenvi où le silane jouait un double rôle de réducteur, dans le système d'Herzon, le premier atome d'hydrogène (celui formant l'hydrure Co-H) provient du silane mais le second (celui réduisant le radical α -halogéné) vient du 1,4-cyclohexadiène. Ceci a pu être mis en évidence par des études de deutération. Le rôle exact de la DTBMP (2,6-di-*t*-butyl-4-méthylpyridine) n'a pas été précisé par les auteurs mais son omission conduit à une baisse significative du rendement.

Shenvi et son équipe se sont ensuite intéressés à la possibilité d'adapter cette nouvelle méthodologie pour développer des réactions d'isomérisation d'oléfines. Ayant stipulé que la première étape d'addition de l'atome d'hydrogène était réversible, les auteurs ont émis l'hypothèse que si la concentration en réducteur terminal était assez faible, le métal pourrait abstraire un atome d'hydrogène en α du radical et ainsi former le produit d'isomérisation en lieu et place du produit de réduction (Schéma 119). La présence du radical diminue en effet significativement l'énergie de la liaison C-H (BDE) en question.¹⁶⁹

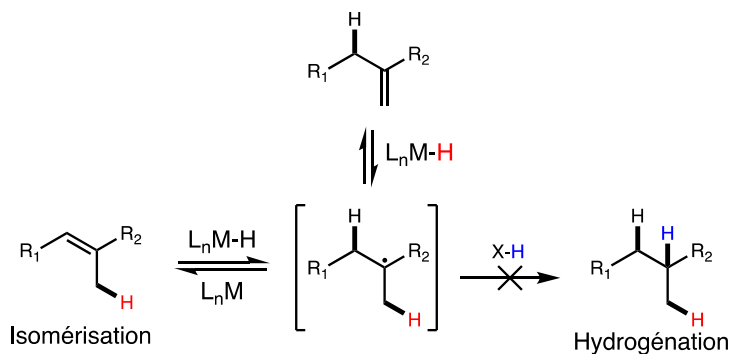


Schéma 119: Formation du produit d'isomérisation en l'absence de réducteur terminal

¹⁶⁹ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255.

Après une examination approfondie des conditions réactionnelles, les auteurs ont découvert qu'une quantité catalytique de $(\text{Co}(\text{Sal}^{\text{tBu,tBu}})\text{Cl})$ était capable d'initier une isomérisation d'oléfines terminales en présence d'une quantité également catalytique de phénylesilane dans le benzène (Schéma 120).¹⁷⁰ Après la première étape d'HAT intermoléculaire, l'intermédiaire radicalaire formé peut conduire à différents produits selon le site d'abstraction par le métal. Les auteurs ont observé la formation majoritaire de l'oléfine la plus substituée en raison de la plus faible BDE des liaisons C-H correspondantes,¹⁶⁹ sauf si l'oléfine ainsi formée induit une augmentation de la tension du système.

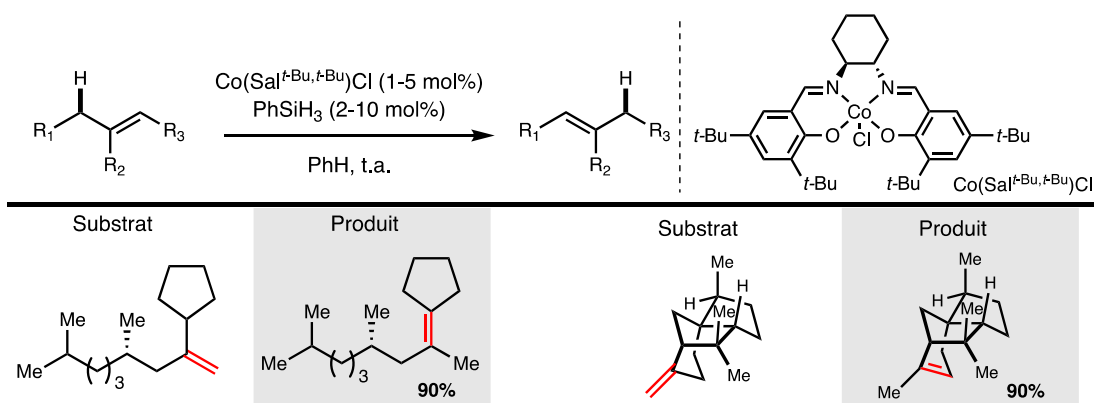


Schéma 120: Champ d'application de la réaction d'isomérisation d'oléfines décrit par Shenvi et coll.

De plus, ce système permet également des séquences de cyclo-isomérisation où la régénération de l'oléfine intervient après une première étape élémentaire de cyclisation radicalaire (Schéma 121).

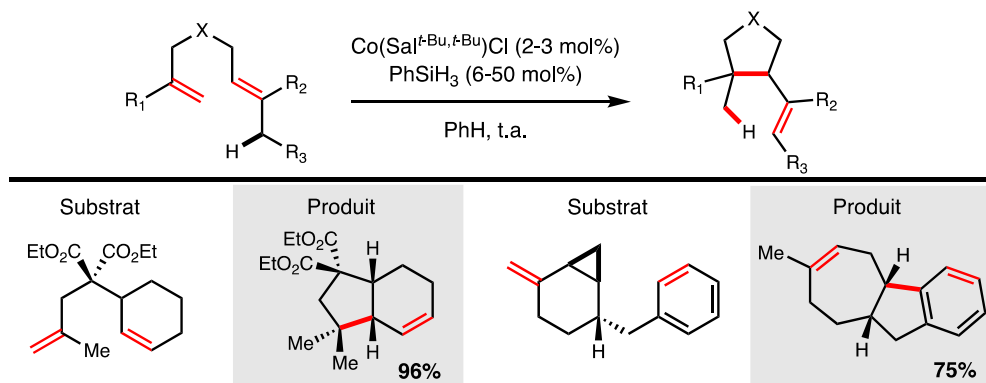


Schéma 121: Champ d'application de la cyclo-isomérisation de Shenvi et coll.

¹⁷⁰ Crossley, S. W. M.; Barabé, F.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16788.

Ainsi, les auteurs ont pu exploiter la tendance des oléfines disubstituées de façon géminal à être activées préférentiellement par rapport aux oléfines trisubstituées pour fournir, par exemples, des produits de cyclisation 5-*exo*-trig avec une diastéréosélectivité *cis*.¹⁷¹ L'intermédiaire radicalaire généré après HAT a même pu être engagé dans une séquence plus complexe, faisant intervenir l'ouverture d'un motif cyclopropyle suivi d'une addition sur un aromatique. Une abstraction intermoléculaire d'hydrogène sur le radical cyclopentadiényle résultant permet alors la réaromatisation du système, formant le produit final.

¹⁷¹ Beckwith, A. L.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 482.

1.2.2 Vers la formation de liaisons C-C

L'équipe de Phil Baran s'intéresse depuis longtemps à la synthèse totale de produits naturels complexes. Pour ce faire, une des stratégies mise en place par le groupe est la synthèse en deux phases (Two-phases synthesis).¹⁷² Inspirée de la manière dont la Nature biosynthétise ses molécules, cette stratégie repose sur une synthèse en deux étapes. Dans un premier temps, le squelette carboné de la cible est construit avec le moins d'hétéroéléments possible à partir de précurseurs simples, c'est la « cyclase-phase ». Puis les fonctions hydroxy et autres sont ajoutées sur ce squelette pour fournir le produit final au cours de l'« oxydase phase ».¹⁷³

Il y a quelques années, l'équipe s'est intéressée à la rosthorine A (un diterpène) pour ses propriétés anticancéreuses et antibactériennes intéressantes. En cherchant à appliquer la stratégie décrite ci-dessus à la synthèse totale de cette molécule, les auteurs ont supposé que le synthon **A** pourrait être un point de départ intéressant à la phase d'oxydation (Schéma 122). Ce fragment pourrait alors être préparé à partir du précurseur **B** *via* une cyclisation réductrice entre deux alcènes, l'un riche en électrons et l'autre appauvri en électrons.

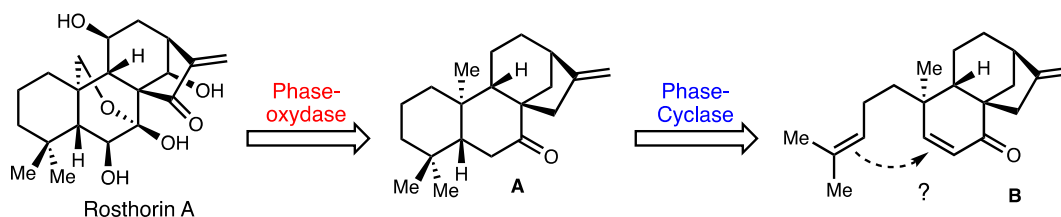


Schéma 122: Analyse rétrosynthétique de la rosthorine A

Une telle transformation n'ayant encore jamais été décrite, c'est sur la base des travaux de Carreira et Boger que Baran et *coll.* ont imaginé que la génération d'un radical tertiaire *via* transfert chimio-sélectif d'atome d'hydrogène sur l'oléfine inactivée pourrait alors induire une addition 6-*exo*-trig sur l'accepteur de Michael.

Un substrat simplifié a alors été préparé pour optimiser cette étape de cyclisation.¹⁷⁴ Après une examination approfondie des conditions réactionnelles en étudiant notamment le

¹⁷² Jorgensen, L.; McKerrall, S. J.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Felding, J.; Baran, P. S. *Science*. **2013**, *341*, 878.

¹⁷³ Kanda, Y.; Nakamura, H.; Umemiya, S.; Puthukanoori, R. K.; Appala, V. R. M.; Gaddamanugu, G. K.; Paraselli, B. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10526.

¹⁷⁴ a) Lo, J. C.; Yabe, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304. b) Lo, J. C.; Gui, J.; Yabe, Y.; P, C.-H.; Baran, P. S. *Nature*, **2014**, *516*, 343.

nature du catalyseur, du réducteur et du solvant, les auteurs ont découvert qu'une quantité catalytique de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ en présence de 2,5 équivalents de phénylsilane dans un mélange éthanol/éthylène glycol¹⁷⁵ permettait de former le produit souhaité avec un bon rendement de 60% (Schéma 123).

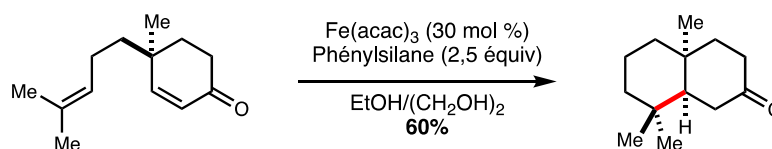


Schéma 123: Cyclisation initiée par MHAT sur un modèle de la rosthorine A

Seul l'isomère *cis* a été obtenu alors que le produit naturel dispose d'une configuration *trans* pour ce système bicyclic.

Les auteurs ont tout de même voulu étudier cette nouvelle méthodologie plus en détails et ont dans un premier temps appliqué ces conditions à la cyclisation de plusieurs diènes (Schéma 124).

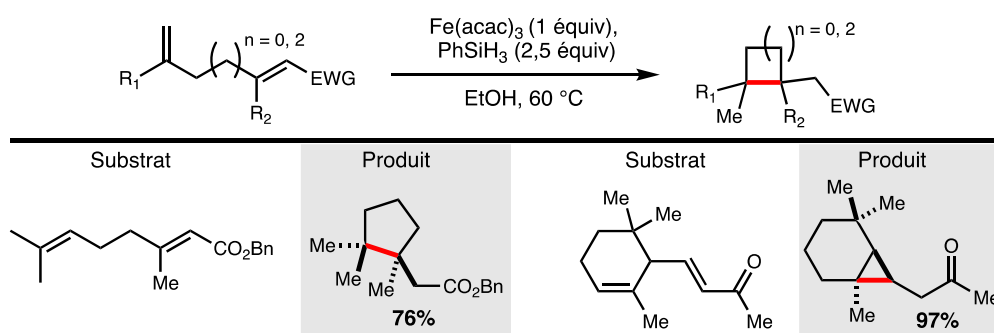


Schéma 124: Champ d'application de la cyclisation réductive par Baran et coll.

De bons rendements ont été généralement obtenus pour ces différents produits de cyclisation, avec par exemple la formation d'un cycle à 5 membres (possédant deux carbones quaternaires contigus) ou encore d'un cyclopropane avec un rendement quasiment quantitatif. Les cyclisations 3-*exo*-trig sont des processus favorisés par un bon recouvrement orbitalaire avec des constantes de vitesse de l'ordre de $10^6 \text{ (M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$.¹⁷⁶ Le processus inverse d'ouverture est généralement plus rapide encore, impliquant donc que la réduction du radical formé après

¹⁷⁵ Non essentiel à la réaction, l'éthylène glycol a été utilisé comme co-solvant pour prévenir de la formation de $\text{PhSi}(\text{OEt})_3$, un sous-produit compliquant la purification des produits désirés.

¹⁷⁶ Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739.

cyclisation chez Baran est également une étape rapide permettant de déplacer l'équilibre vers la formation du produit.

Forts de ce succès, les auteurs ont ensuite étudié la variante intermoléculaire de ce couplage réducteur d'oléfines. La méthylvinylcétone a été choisie dans un premier temps comme accepteur (Schéma 125). Plusieurs alcènes di- ou trisubstitués ont ainsi été mis en réaction avec 3 équivalents d'accepteur. Les produits de couplage ont été obtenus avec de bons rendements et une sélectivité de type Markovnikov toujours complète. Des dérivés de produits naturels ont également pu être convertis, générant par exemple en série stéroïde un centre quaternaire avec une excellente diastéréosélectivité 1,2-*cis*.

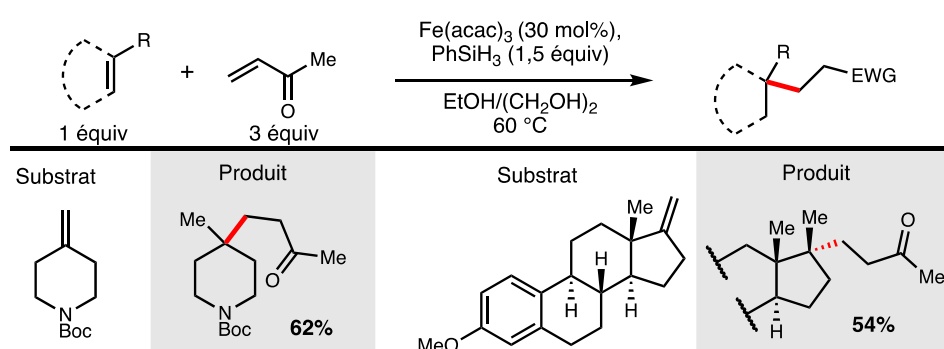


Schéma 125: Champ d'application du couplage réducteur intermoléculaire décrit par Baran et coll.

Ensuite, l'influence de l'accepteur sur l'efficacité du couplage a été étudiée (Schéma 126). Les auteurs ont ainsi découvert qu'une variété d'accepteurs tels qu'un acrylate, la phénylvinylsulfone, la 2-cyclopenténone ou encore l'acrylonitrile fournissaient les produits désirés avec des rendements généralement moyens à bon.

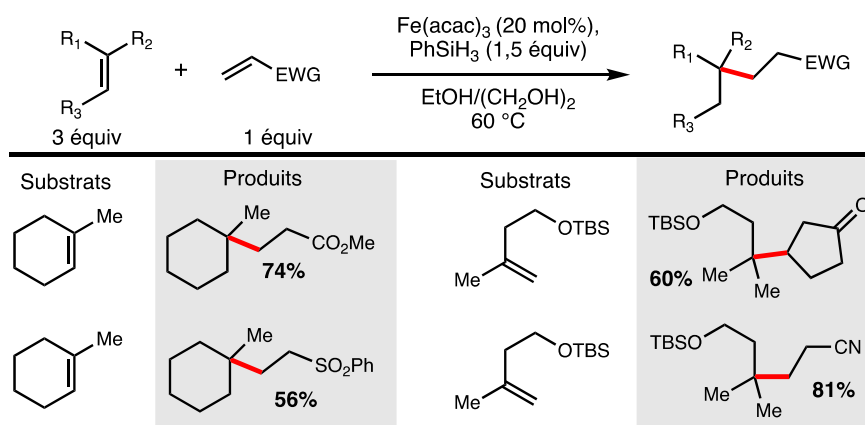


Schéma 126: Influence de l'accepteur sur le couplage de Baran et coll.

Un premier mécanisme a alors été proposé par Baran et son équipe (Figure 16). Comme stipulé par Shenvi et Herzon, la première étape est un transfert d'atome d'hydrogène depuis un hydrure de fer pour générer le radical alkyle **2**. Une addition de Michael-Giese permet ensuite de former l'intermédiaire **4** qui est réduit par le fer(II) en anion (énolate dans le cas EWG = COMe, CO₂Me). Du fer(III) est ainsi régénéré pour relancer le cycle catalytique alors que l'énolate est protoné par l'éthanol, solvant de la réaction.

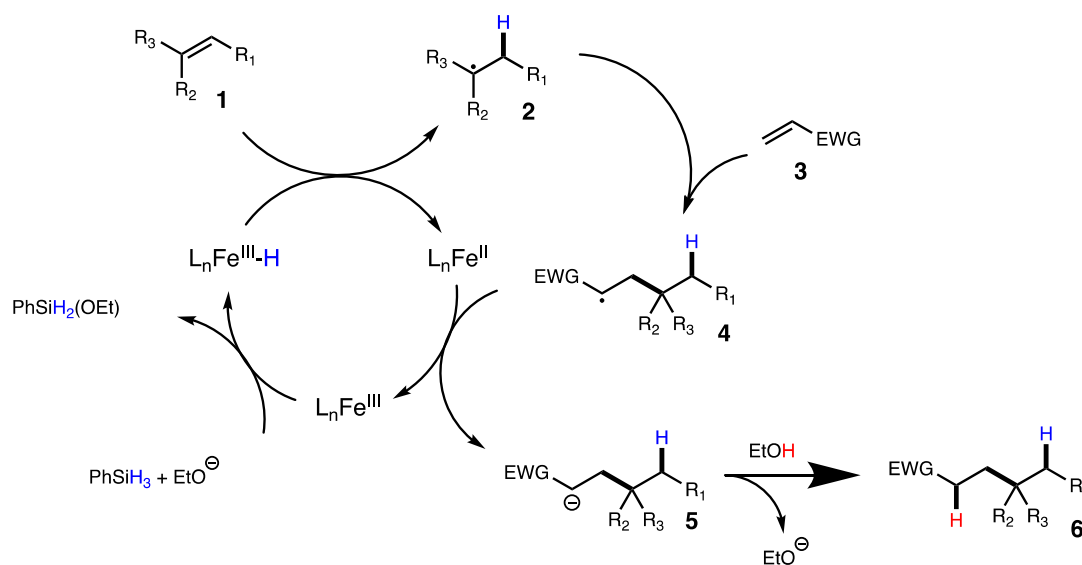


Figure 16: Premier mécanisme proposé par Baran et coll.

Le mécanisme exact de la formation de l'hydrure de fer qui n'était pas connu à ce moment-là et qui été identifié que récemment sera décrit dans la section 1.2.4 de ce chapitre (cf. page125).

Jusqu'à maintenant, des oléfines terminales, di- ou trisubstituées par des groupements alkyles ont été utilisées dans ces réactions de formation de liaisons carbone-carbone. Dans son étude détaillée de 2017, le groupe de Baran a étendu cette réactivité à une variété d'alcènes substitués par un hétéroélément (O, N, S, B, Si, F, Cl, Br, I) ainsi qu'à de nouveaux accepteurs (Schéma 127).¹⁷⁷ Un produit de C-glycosylation à partir du D-glucal perbenzylé a même été obtenu avec un bon rendement et une diastéréosélectivité totale en faveur du produit de configuration α , comme attendu pour les radicaux *pseudo* anomériques en série pyranoside.⁶⁶ Ce substrat en particulier a nécessité des conditions très spécifiques, en utilisant un très large

¹⁷⁷ Lo, J. C.; Kim, D.; Pan, C.-M.; Edwards, J. T.; Yabe, Y.; Gui, J.; Qin, T.; Gutiérrez, S.; Giacoboni, J.; Smith, M. W.; Holland, P. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2484.

excès d'accepteur et de silane additionnés au pousse seringue, en contraste avec le protocole habituel. Les auteurs ont également remarqué que l'ajout d'hydrogénophosphate de sodium (Na_2HPO_4) au milieu réactionnel permettait de le tamponner et ainsi de prévenir la dégradation de substrats fragiles (éthers d'énol silylés, énamines ...) vis-à-vis de potentiels acides de Brønsted.

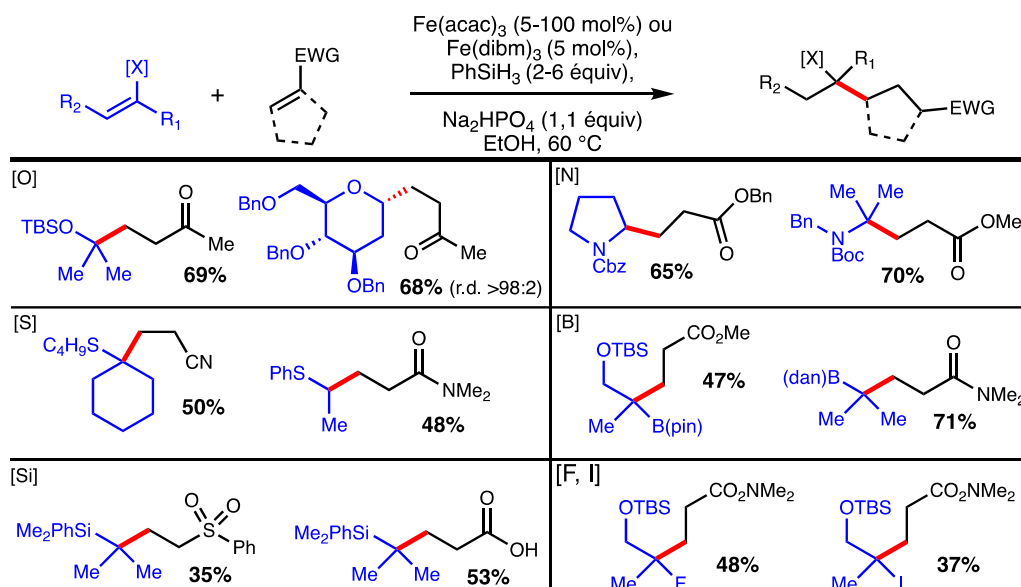


Schéma 127: Champ d'application du couplage décrit par Baran et coll. employant des alcènes « donneurs » hétérosubstitués

De plus, une différence de réactivité a été observée entre le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et le $\text{Fe}(\text{dibm})_3$. Dans le cas du dernier, les groupements encombrants *isobutyryle* du ligand ont l'avantage de diminuer la vitesse de décomposition du catalyseur mais l'inconvénient de diminuer également la réactivité de l'hydrure de fer postulé dans le cas d'oléfines substituées par des groupements volumineux. De ce fait, le choix du catalyseur est substrat-dépendant. Tous ces exemples démontrent une excellente régiosélectivité, induite par la stabilisation du radical en α des hétéroéléments.

Inspirés par le système $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{PhSiH}_3$ de Baran pour générer des radicaux de manière efficace et sélective, plusieurs groupes ont développé des réactions basées sur une séquence d'addition/élimination. C'est le cas de l'équipe de Cui qui a décrit plusieurs transformations de la sorte. En 2015 ils ont par exemple décrit une hydrostyrénylation (directement inspirée de l'hydroamination décrite par Baran)¹⁷⁸ ou le radical nitryle $\text{NO}_2\bullet$ est éliminé après une première

¹⁷⁸ Gui, J.; Pan, C.-M.; Jin, Y.; Lo, J. C.; Lee, B. J.; Baran, P. S *et coll. Science*, **2015**, 348, 886.

étape d'addition sur un dérivé styrénique (Schéma 128).¹⁷⁹ Ils ont ensuite décrit une réaction d'hydroalcynylation dans laquelle un atome de brome est éliminé.¹⁸⁰ Seul ce type de groupe partant a fourni des résultats productifs dans ce contexte (extrusion depuis un radical vinylique).

L'année suivante, une hydroallylation *via* l'utilisation d'un adduit de Baylis-Hillman a été décrite par le même groupe, avec cette fois une élimination ionique d'un groupement acétate.¹⁸¹

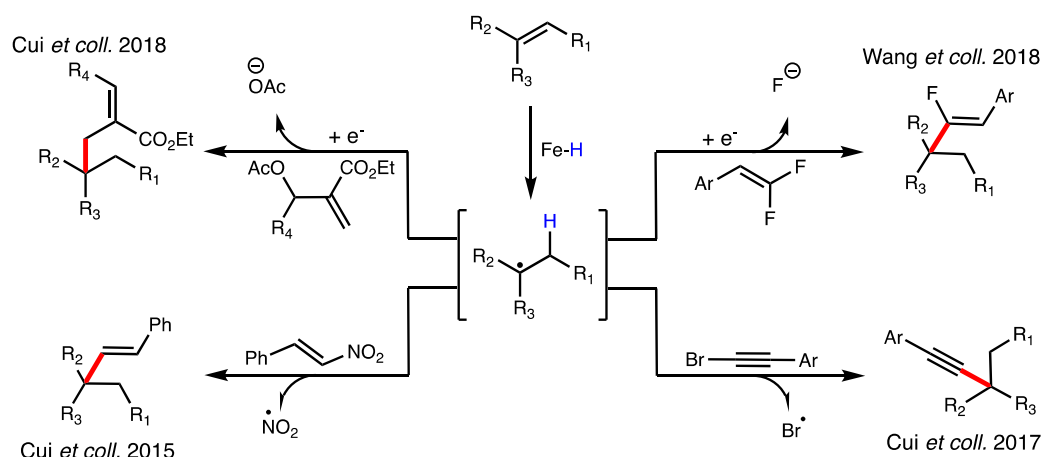


Schéma 128: Extension de la formation de liaisons C-C par une séquence d'addition/élimination

Finalement, le groupe de Wang a lui décrit la synthèse de styrènes monofluorés à partir d'oléfines 1,1-fluorées.¹⁸² L'addition radicalaire initiale est ici permise par la formation d'un radical benzylique stabilisé, supposément suivie de sa réduction en anion permettant une élimination de fluorure.

¹⁷⁹ Zheng, J.; Wang, D.; Cui, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4572.

¹⁸⁰ Shen, Y.; Huang, B.; Zheng, J.; Lin, C.; Liu, Y.; Cui, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1744.

¹⁸¹ Qi, J.; Zheng, J.; Cui, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1355.

¹⁸² Yang, L.; Ji, W.-W.; Lin, E.; Li, J.-L.; Fan, W.-X.; Li, Q.; Wang, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1924.

1.2.3 Quelques applications en synthèse totale

Initialement développée pour résoudre un problème de synthèse totale, cette nouvelle méthodologie permettant de créer des liaisons carbone-carbone entre une oléfine riche en électrons et une autre pauvre en électrons a déjà été appliquée à plusieurs reprises dans l'étape clé de la synthèse de produits naturels complexes. Une des premières applications de cette méthode en synthèse totale a été décrite par le groupe de Sergey Pronin pour sa synthèse de l'émindole SB (Figure 17).¹⁸³

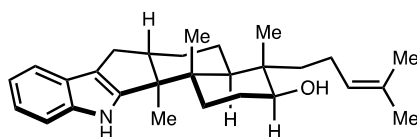


Figure 17: Structure de l'émindole SB.

Les auteurs ont en effet voulu tirer parti de la réactivité de l'énolate, hypothétiquement généré par SET depuis une espèce de fer(II), après la première étape de cyclisation (cf. mécanisme Figure 16, page 116). Pour ce faire, le modèle **116** a été préparé et mis en réaction en présence de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et de $\text{PhSiH}_2(\text{O}i\text{-Pr})$ (Schéma 129). Une séquence de cyclisation radicalaire puis anionique a permis de conduire aux composés **117** et **118** avec un bon rendement mais une diastéréosélectivité en défaveur du produit souhaité (au niveau de l'addition de Giese initiale).

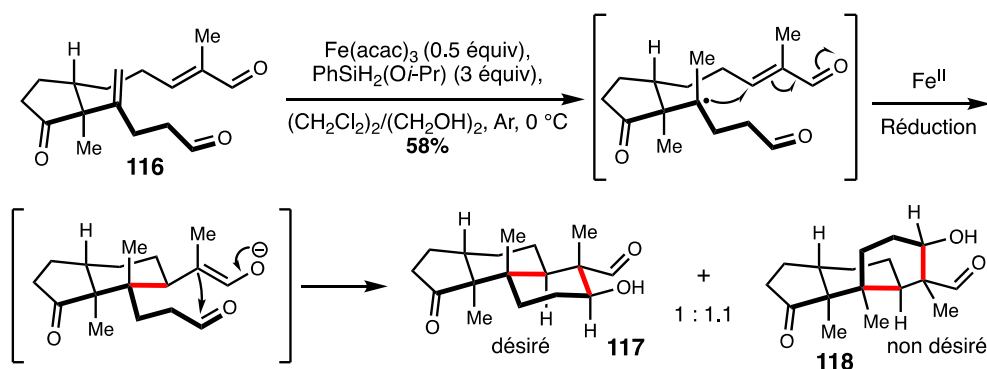


Schéma 129: Essais de cyclisation sur un modèle par Pronin

¹⁸³ a) George, D. T.; Kuenstner, E. J.; Pronin, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15410. b) George, D. T.; Kuenstner, E. J.; Pronin, S. V. *Synlett*, **2016**, *28*, 12.

En conséquence, les auteurs se sont tournés vers une autre stratégie impliquant la rigidification du système *via* un lien cyclique. L'hémiaminal **119** a alors été préparé et traité dans des conditions similaires à la première approche. Le produit de cyclisation **120** a ainsi été obtenu avec un rendement équivalent mais un bien meilleur stéréocontrôle au niveau du carbone C-4 (Schéma 130). Cependant, la stabilité de la forme cyclique de l'hémiaminal **120** a empêché la seconde cyclisation ionique de se produire, conduisant les auteurs à effectuer un traitement basique pour y parvenir.

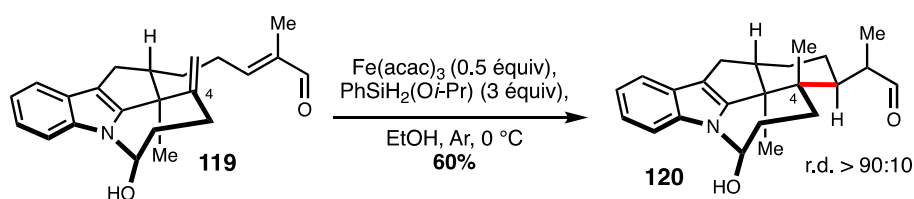


Schéma 130: Cyclisation d'un modèle contraint par hydroalkylation par Pronin et coll.

Quelques années plus tard, au cours de leur étude sur la synthèse de l'acide nodulisporique C (une molécule de la même famille que l'emindole SB, Figure 18), l'équipe de Pronin a trouvé une solution permettant d'améliorer la diastéréosélectivité de la transformation.¹⁸⁴

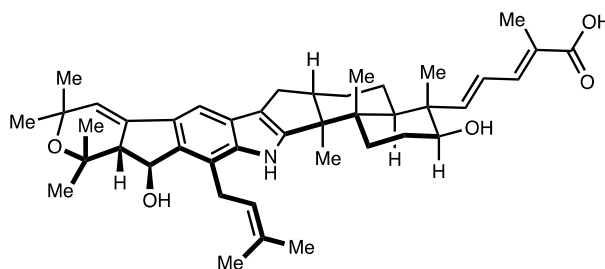


Figure 18: Structure de l'acide nodulisporique C

Pour cela, le composé **121** comprenant une cyanhydrine silylé en position C-2 a été préparé et soumis aux mêmes conditions réactionnelles que précédemment (Schéma 131). La contrainte conformationnelle supplémentaire apportée par ce changement a permis de conduire au produit désiré avec un excellent stéréocontrôle. Un traitement acide a ensuite permis de générer la cétone **117**. Le rendement global assez faible de la procédure a tout de même permis aux auteurs de compléter la synthèse totale de l'acide nodulisporique C, en construisant cette fois le motif indolique à un stade ultérieur.

¹⁸⁴ Godfrey, N. A.; Schatz, D. J.; Pronin, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12770.

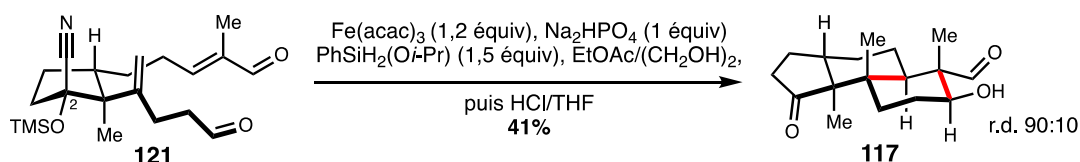


Schéma 131: Synthèse améliorée de l'intermédiaire 117

Inspiré par la biosynthèse supposée de l'hispidanine A, le groupe de Liu a développé à la même époque une réaction de polycyclisation radicalaire basée sur le protocole de cyclisation intramoléculaire développé par Baran, avec pour objectif la construction de la *trans*-décane AB (Figure 19).¹⁸⁵

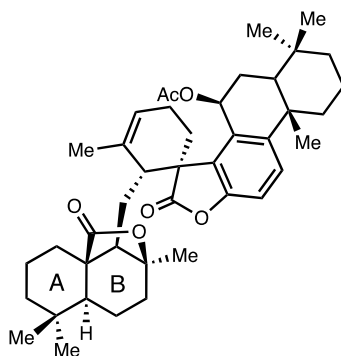


Figure 19: Structure de l'hispidanine A

Un précurseur linéaire **124** a dans un premier temps été préparé puis la formation *in situ* d'un hydrure de fer en présence de Fe(acac)_3 et de phénylsilane a permis de générer le radical **125**, dont l'addition sur le motif acrylate a généré l'intermédiaire **126** (Schéma 132). Une seconde cyclisation impliquant la lactone insaturée distale a conduit au produit **127** avec un rendement moyen de 45% après déprotection de la fonction hydroxyle.

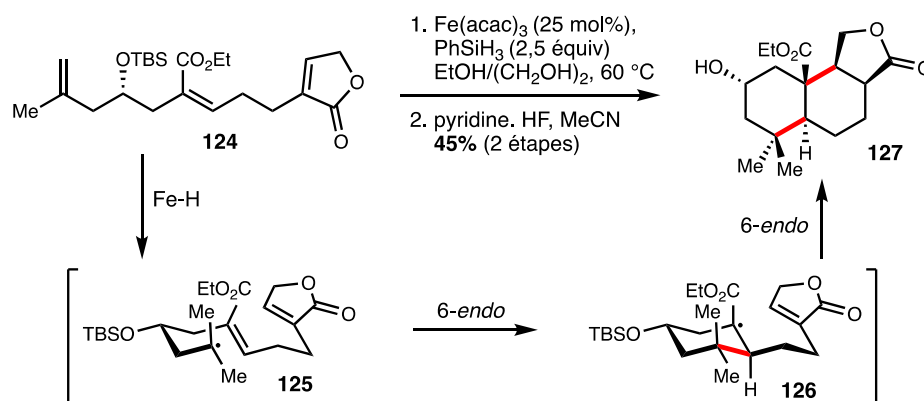


Schéma 132: Séquence de double cyclisation dans la synthèse de l'hispidanine A

¹⁸⁵ Deng, H.; Cao, W.; Liu, R.; Zhang, Y.; Liu, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5849.

Plusieurs points sont à noter dans cette synthèse. D'abord, le groupement OTBS présent initialement n'a pas d'autre rôle que d'induire la stéréosélectivité de la réaction en favorisant l'état de transition **125** dans lequel il est en position *pseudo* équatoriale, moins haut en énergie.

De plus, la nature de la seconde étape de cyclisation menant au composé **127** n'est pas définie clairement puisqu'il peut s'agir d'un processus radicalaire ou ionique.

Un autre exemple important de synthèse totale utilisant comme étape clé la génération d'un radical par MHAT a été décrit par le groupe de Li en 2018.¹⁸⁶ Au cours de la synthèse de l'aplysiasecostérol A (Figure 20), les auteurs ont en effet observé une influence inattendue du ligand du catalyseur de fer sur la diastéréosélectivité de la réaction.

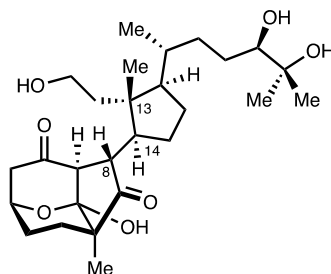


Figure 20: Structure de l'aplysiasecostérol A

La formation de la liaison C13-C14 du précurseur **128** par MHAT génère 3 centres asymétriques et peut donc, en théorie, fournir 8 diastéréoisomères différents (Schéma 133). Seuls 4 de ces 8 composés ont été isolés par les auteurs avec un bon rendement global et la formation majoritaire du produit **129** souhaité. Au cours de l'optimisation de cette étape clé, les auteurs ont observé qu'en passant du $\text{Fe}(\text{acac})_3$ au $\text{Fe}(\text{dibm})_3$, la diastéréosélectivité de la réaction était impactée.

Sur la base d'un mécanisme radicalaire - n'impliquant pas un transfert d'atome à courte distance depuis la sphère interne du catalyseur - la modification de la taille des ligands sur le fer ne devrait pas avoir d'influence sur la diastéréosélectivité. Les auteurs ont donc avancé l'hypothèse que le complexe de fer n'était pas innocent dans cette étape de cyclisation, et qu'il était impliqué soit *via* la recombinaison avec le substrat formant un organofer intermédiaire soit *via* l'établissement d'une liaison de coordination avec le substrat.

¹⁸⁶ Lu, Z.; Zhang, X.; Guo, Z.; Chen, Y.; Mu, T.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9211.

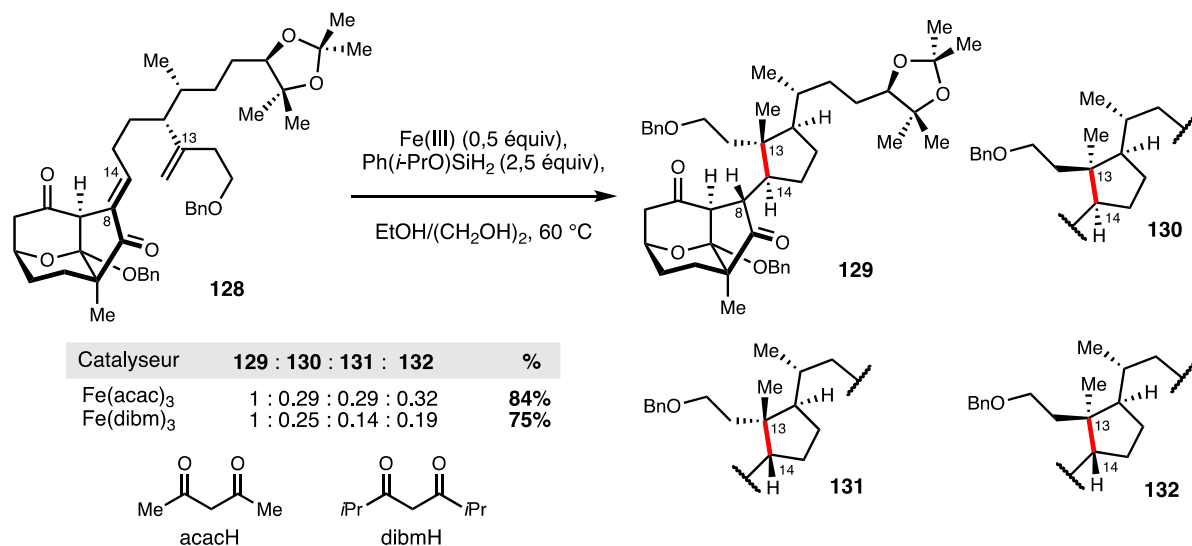


Schéma 133: Influence du ligand sur la diastéréosélectivité d'une cyclisation initiée par MHAT

Plus récemment, le groupe de Li a décrit la synthèse de la daphnézomine A (Figure 21).¹⁸⁷ L'analyse rétrosynthétique de cette molécule complexe a poussé les auteurs à imaginer une disconnection entre C-8 et C-9.

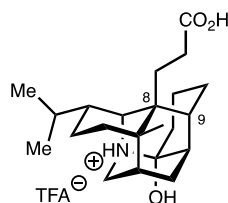


Figure 21: Structure de la daphnézomine A

Cette disconnection a conduit à la préparation du composé **133** qui a été mis en réaction en présence de Fe(acac)₃ et de Ph(*i*-PrO)SiH₂ dans un mélange THF/EtOH (Schéma 134). Le produit désiré **134** a ainsi été obtenu comme seul isomère mais avec un rendement assez faible de 32%. Ceci est expliqué par les auteurs par la formation non négligeable (non précisée) de produit de réduction de l'énone en cétone correspondante.

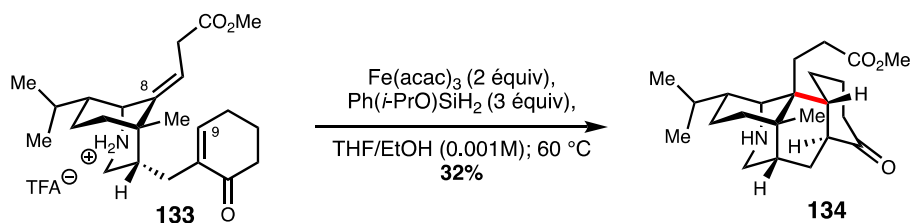


Schéma 134: Formation de la liaison C8-C9 dans la synthèse de la daphnézomine A

¹⁸⁷ Xu, G.; Wu, J.; Li, L.; Lu, Y.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15240.

Les auteurs ont attribué ce résultat à l'activation très difficile de l'oléfine encombrée trisubstituée en position C-8. Il est à noter que le meilleur rendement a été obtenu dans des conditions réactionnelles très diluées (0.001M), permettant notamment de s'affranchir d'une réduction du produit par dismutation.

Le groupe de Dale Boger a décrit très récemment également la synthèse totale de la pseudocopsinine (Figure 22).¹⁸⁸ Les auteurs ont en effet imaginé une disconnection entre les carbones C-2 et C-20 comme avant dernière étape de leur synthèse.

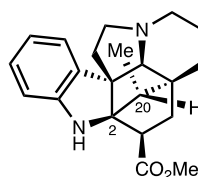


Figure 22: Structure de la pseudocopsinine

Le dérivé vinylique **135** a ainsi été préparé et mis en réaction dans des conditions typiques de Baran pour conduire au système **136** avec un excellent rendement de 80% (Schéma 135). Ce résultat est d'autant plus remarquable étant donné la nature très contrainte du produit, la faible réactivité de l'accepteur tétrasubstitué et l'encombrement du radical secondaire initialement généré sur une position néopentylique.

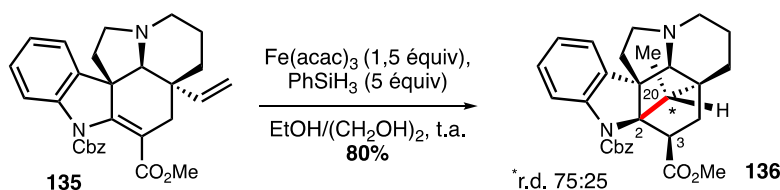


Schéma 135: Formation de la liaison C20-C2 dans la synthèse de la pseudocopsinine

De plus, un stéréocontrôle total a été observé pour la formation des centres asymétriques C-2 et C-3. Cependant, pour le centre en position C-20, un mélange 3 pour 1 de diastéréoisomères a été obtenu.

¹⁸⁸ Zeng, X.; Shukla, V.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14817.

1.2.4 Mécanisme détaillé

Une compréhension plus fine des mécanismes mis en jeu dans ces réactions d'hydrofonctionnalisation serait un atout majeur pour : soit développer de nouvelles transformations, soit pour améliorer l'efficacité de celles déjà existantes. De plus, dans beaucoup de méthodologies Fe-HAT, la charge en fer est élevée. Il semble donc y avoir une bonne marge de manœuvre pour le développement de systèmes catalytiques.

En ce qui concerne les réactions d'addition conjuguée initiées par un hydrure de fer, plusieurs études mécanistiques détaillées ont été rapportées. Celles-ci se focalisent sur 3 étapes clés dans ce mécanisme : la génération de l'hydrure de fer, l'addition de l'atome d'hydrogène sur l'oléfine et la terminaison de la chaîne radicalaire, qui est également impliquée dans la régénération du catalyseur et donc la fermeture du cycle catalytique global.

1.2.4.1 Formation de l'hydrure de Fer

Au cours de leur étude étendue de 2017, l'équipe de Baran a pu isoler un complexe dimérique de fer et déterminer son activité (Schéma 136. a).¹⁷⁷ Ils ont alors montré que ce complexe était plus actif que le $\text{Fe}(\text{acac})_3$, en fournissant des rendements plus importants que ce dernier, suggérant son implication dans le mécanisme *via* sa génération *in situ*. En parallèle, les auteurs ont observé la consommation du phénylsilane par éthanolyse au cours de la réaction,¹⁸⁹ vers la formation de 3 alcoxysilanes (Schéma 136, b).

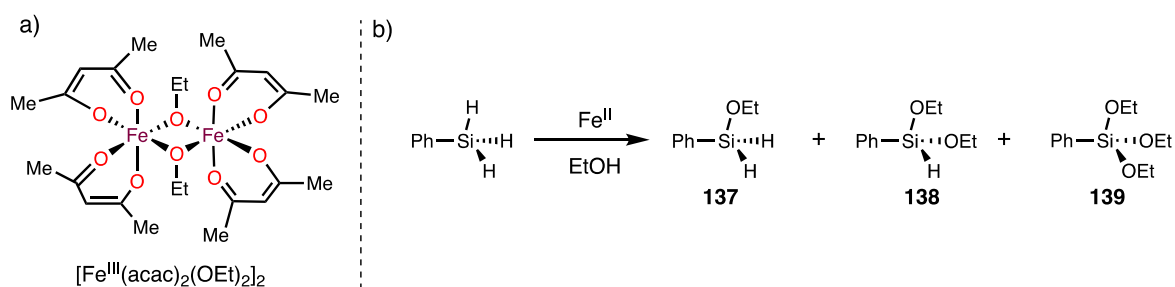


Schéma 136: a) Structure du complexe dimérique isolé par Baran; b) Formation des produits d'éthanolyse de PhSiH_3

Les auteurs ont ainsi préparé séparément le monoalcoxysilane **137** et ont comparé son efficacité à celle du phénylsilane. Ils ont alors, de nouveau, observé que la réaction

¹⁸⁹ Les auteurs ont également démontré l'implication du fer dans cette réaction du solvolysé.

d'hydrofonctionnalisation était plus efficace avec ce dérivé qu'avec PhSiH_3 . Ce résultat est en accord avec la découverte une année plutôt par le groupe de Shenvi d'un dérivé monoalcoxysilane, $\text{Ph}(i\text{-PrO})\text{SiH}_2$, démontrant également une activité bien supérieure à celle du phénylsilane.¹⁹⁰

Au cours d'expériences de contrôle effectuées en l'absence de substrat oléfinique, Shenvi et ses collaborateurs ont en effet noté la formation du produit de bis-solvolyse du phénylsilane dans l'*isopropanol* ($\text{PhSi}(i\text{-PrO})_2\text{H}$) mais pas de mono-solvolyse. Ils en ont alors conclu que ce dernier était consommé plus rapidement et qu'il était donc plus actif. Synthétisé séparément, $\text{PhSi}(i\text{-PrO})\text{H}_2$ a en effet démontré une activité supérieure au phénylsilane dans une variété de réactions d'hydrofonctionnalisation comme l'hydrogénation, l'hydratation ou encore l'hydroalkylation.

Ces observations ont été validées plus récemment par des calculs DFT.¹⁹¹ Les auteurs de cette étude ont alors simulé la formation d'un hydrure de fer à partir du complexe dimérique isolé par Baran et respectivement de phénylsilane ou de $\text{Ph}(\text{OMe})\text{SiH}_2$ (Schéma 137).¹⁹² Les calculs ont alors permis de démontrer que la formation de $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{acac})_2\text{H}$ à partir du monoalcoxysilane est $4,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ moins endergonique qu'à partir de PhSiH_3 . Cette étape possède tout de même une barrière énergétique de presque $25 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, en faisant l'étape cinétiquement limitante du cycle catalytique.

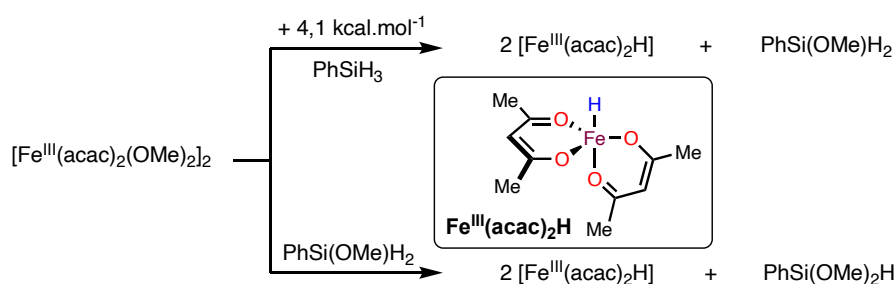


Schéma 137: Formation de l'hydrure de fer à partir d'un complexe dimérique de fer et respectivement de PhSiH_3 ou de $\text{Ph}(\text{OMe})\text{SiH}_2$

De plus, ce calcul a permis d'estimer l'énergie de la liaison Fe-H à seulement $17,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. En comparaison, les énergies de liaison M-H d'autres hydrures métalliques se situent toutes au-dessus de $60 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ comme pour $\text{H-Mn}(\text{CO})_5$ ou $\text{H-Fe}(\text{CO})_2\text{Cp}$ développés

¹⁹⁰ Obradors, C.; Matinez, R. M.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4962.

¹⁹¹ Kim, D.; Rahaman, S. M. W. Mercado, B. Q.; Poli, R.; Holland, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7473.

¹⁹² Le méthanol a été choisi comme modèle au lieu de l'éthanol pour simplifier les calculs

par Bullock¹⁹³ ou encore H-Cr(CO)₃Cp développé par Norton.¹⁶⁶ Cette différence est expliquée par la nature des différents ligands. Les systèmes acétylacétonate (ligands à champ faible) vont en effet avoir tendance à modifier la configuration électronique du métal en plaçant des électrons non appariés dans des orbitales antiliantes, diminuant ainsi les énergies de liaisons.¹⁹⁴

1.2.4.2 Addition de l'atome d'hydrogène sur l'oléfine

L'étape suivante est l'addition de l'atome d'hydrogène sur l'oléfine. Les premières études de deutération effectuées par le groupe de Baran ont confirmé que l'atome d'hydrogène qui s'additionne sur l'oléfine est fourni par le silane (Schéma 138).¹⁷⁷

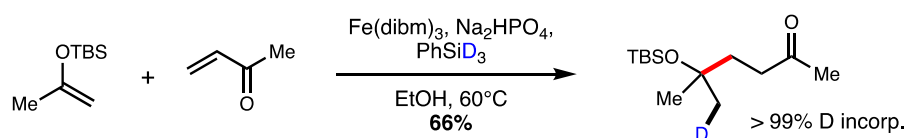


Schéma 138: Étude de deutération en présence de PhSiD₃ lors d'un couplage réducteur initié par MHAT

L'équipe de Poli a également conduit des calculs DFT pour déterminer le mécanisme de cette étape et mieux comprendre son fonctionnement. L'*isobutène* a été utilisé comme modèle d'oléfine. Les auteurs ont déterminé une barrière d'énergie très faible pour l'addition de l'atome d'hydrogène de seulement 4,7 kcal.mol⁻¹, faisant de cette étape une transformation irréversible (Schéma 139). De plus, une fois l'addition effectuée, les calculs ont démontré que le fer était hypothétiquement à 99% sous une forme hexa coordonnée et seulement à 1% sous une forme tétra coordonnée. Les deux formes sont tout de même disponibles dans le milieu réactionnel, ce qui impacte logiquement la suite du mécanisme.

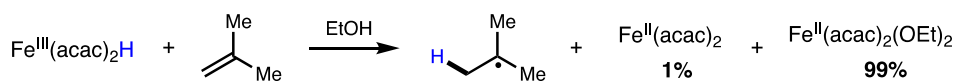


Schéma 139: Transfert d'hydrogène sur l'isobutène depuis un hydrure de fer(III)

Une fois le radical alkyle formé, la question de son devenir en solution s'est posée, notamment vis-à-vis d'une possible recombinaison avec le fer(II) pour former un organofer

¹⁹³ Bullock, M. R.; Samsel, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6886.

¹⁹⁴ Shevick, S. L.; Wilson, C. V.; Kotesova, S.; Kim, D.; Holland, P. L.; Shenvi, R. A. *Chem. Commun.* **2020**, *11*, 12401.

(III) (Schéma 140). Les auteurs ont alors évalué cette possibilité sur le même modèle que précédemment et ont découvert que la barrière énergétique pour la formation du complexe alkylfer(III) était plus favorable de 1,5 kcal.mol⁻¹. Il est à noter que cet effet semble particulièrement plus présent en catalyse au cobalt, avec notamment la formation d'espèces organocobalt dormantes nécessitant un chauffage pour induire une rupture homolytique de la liaison C-Co.¹⁷⁰

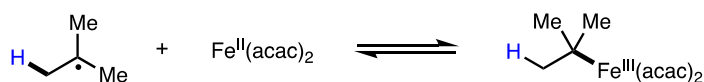


Schéma 140: Équilibre entre radical libre et organofer(III)

Ceci indique donc la présence d'un faible effet radical persistant (ERP) capable de "protéger" le radical alkyle en solution. Cet effet se manifeste par la capacité de certains métaux à capturer, de manière réversible, un radical et ainsi de diminuer sa concentration permettant de le protéger de réactions parasites (réduction, dismutation ...) ou encore de contrôler sa réactivité.¹⁹⁵ La présence, même partielle de cet organofer pourrait alors expliquer l'observation de Li au cours de la synthèse de l'aplysiasecostérol A concernant l'influence du ligand du fer sur la diastéréosélectivité de la cyclisation (cf. Schéma 133, page 123).

1.2.4.3 Terminaison de la réaction

La dernière étape de ce mécanisme met alors en jeu la réduction du radical après l'addition 1,4. Les auteurs se sont alors interrogés quant à la nature de terminaison, à savoir : a) un processus en deux étapes comme décrit par Baran (transfert d'électron/transfert de proton), b) un processus en une étape de transfert d'électron et proton concerté ou c) un processus de pronation d'un intermédiaire organofer (Schéma 141). Les calculs ont démontré que le mécanisme a) décrit par Baran possède une barrière d'activation beaucoup trop élevée rendant cette transformation non favorable. Pour le mécanisme b) la coordination de l'éthanol au fer permet de diminuer drastiquement l'énergie de la liaison O-H induisant un transfert concerté (TCEP) très favorable avec une barrière énergétique de seulement 9,4 kcal.mol⁻¹.

¹⁹⁵ Leifert, D.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 74.

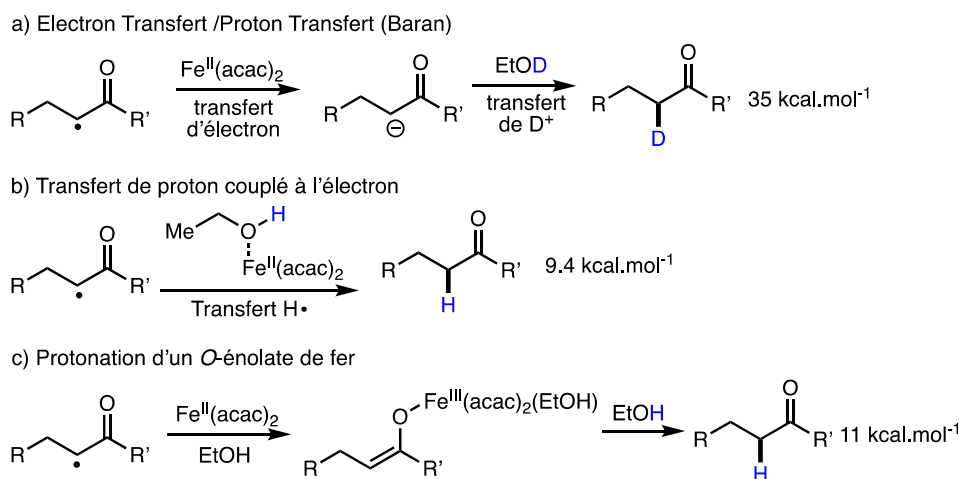


Schéma 141: Différents mécanismes de terminaison évalués par Poli et coll.

Finalement, dans le cas du postulat c) la protonation d'un *O*-énolate de fer(III) est énergétiquement favorable aussi, même si cette approche est légèrement plus haute en énergie que l'approche b). La protonation d'un *O*-énolate nécessite alors la présence d'une seconde molécule d'éthanol coordonnée au fer(II) comme source de proton. Cette coordination diminue en effet le pka de l'alcool, favorisant la réaction.¹⁹¹

Les travaux du groupe de Pronin décrivant des cascades impliquant une séquence de cyclisation radicalaire et ionique (cf. Schéma 129, page 119) semblent confirmer un mécanisme *via* la formation d'un *O*-énolate de fer. Par ailleurs, les études de deutération menées par plusieurs groupes semblent également exclure une réduction finale par le silane, tout comme par l'hydrure de fer présent en trop faible quantité.

Toutes ces expériences et ces calculs ont finalement conduit les auteurs à proposer un nouveau mécanisme pour le transfert d'atome d'hydrogène à partir d'hydrure de fer (Schéma 142). L'hydrure de fer(III) **ET-A** est généré à partir d'une espèce dimérique du fer et de PhSi(OEt)H₂, générés *in situ*. Cette étape est l'étape cinétiquement limitante du cycle. La très faible BDE de **ET-A** rends l'étape de HAT irréversible formant le radical Markovnikov **ET-B**. Un équilibre entre la forme libre du radical et un organofer **ET-C** se met alors en place. Le radical libre s'additionne alors sur l'oléfine électroappauvrie pour fournir l'intermédiaire **ET-D**. Un mécanisme de réduction de ce dernier *via* l'*O*-énolate de fer **ET-E** permet ensuite une protonation pour fournir le produit final et régénérer le catalyseur.

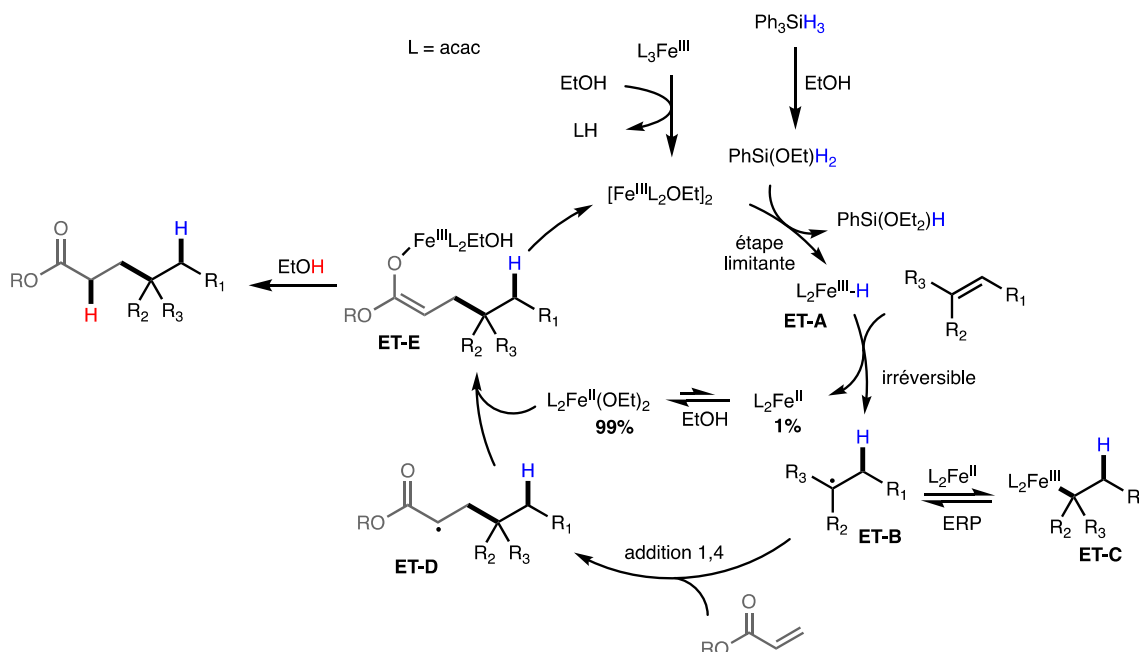


Schéma 142: Mécanisme révisé du transfert d'hydrogène catalysé au Fer

Finalement, dans son étude initiale le groupe de Baran avait proposé l'implication de l'oxygène moléculaire dans le mécanisme de la transformation. Ceci reposait sur l'observation (et l'isolation) d'un complexe de fer(II) généré au cours de la réaction. Les auteurs ont alors stipulé que ce fer(II) était oxydé en Fe(III) par O₂ permettant ainsi de former le complexe dimérique [Fe^{III}L₂OEt]₂ catalytiquement actif.

De nombreuses études de méthodologie, y compris la nôtre, ont noté par la suite une influence significative de la présence d'O₂ sur le rendement des réactions en préférant des conditions anaérobiques. L'implication de l'oxygène n'a pas été évaluée lors de l'étude DFT de Poli et il est donc difficile de se prononcer sur son rôle. Il semblerait qu'il aide à régénérer plus efficacement le fer(III) catalytiquement actif mais peut également conduire à la formation de sous-produits (hydratation, oxydation du radical ...).

2 Activation de C-glycosylidènes disubstitués

2.1 Substrat modèle et optimisation de la réaction

Comme nous l'avons vu au cours du premier chapitre, les *bis-C-glycosides* représentent une classe très intéressante de glycomimétiques de par leur analogie structurale avec certains produits naturels ainsi qu'en tant que principes actifs dans le traitement de plusieurs maladies. Afin d'établir une nouvelle voie d'accès à ces composés, nous avons décidé de développer une méthodologie basée sur une approche radicalaire permettant un bon contrôle stéréochimique. En effet, comme décrit au cours du chapitre 1 également, les radicaux *pseudo* anomériques en série *D-glucose*, *D-galactose* ou encore *D-mannose*, démontrent souvent une sélectivité α marquée, en raison de leur préférence stéréoélectronique pour la position *pseudo* axiale.⁶⁶

De plus, de très faibles changements énergétiques dans la conformation des radicaux glycopyranosyles ont été prédits lors du remplacement de l'atome d'hydrogène anomérique par un substituant méthyle, laissant supposer une stéréosélectivité d'addition des radicaux *pseudo* anomériques tertiaires similaire à celle observée pour les secondaires.¹⁹⁶

Notre stratégie pour la génération de radicaux *pseudo* anomériques tertiaires repose sur la combinaison, d'une part du transfert d'atome d'hydrogène intermoléculaire sur des doubles liaisons C-C développé par Baran *et coll.*,¹⁷⁷ et d'autre part sur l'utilisation d'*exo-glycals* comme substrats oléfiniques (Schéma 143).

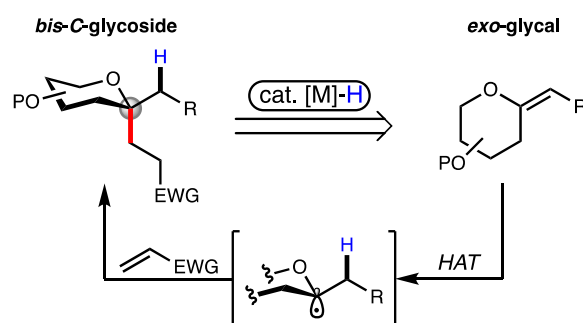


Schéma 143 : Stratégie générale de formation de bis-C-glycosides à partir d'exo-glycals initiée par MHAT

Nous avons alors commencé cette étude en préparant un substrat modèle, choisi à la fois pour son accessibilité et pour la stabilité offerte par les groupement protecteurs benzyloxy. Le composé *exo*-méthylène **1a**, dérivé du *D-glucose* a donc été préparé par une réaction de Julia-

¹⁹⁶ Rychnovsky, S. D.; Powers, J. P.; Lepage, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8375.

Kocienski comme décrit par le groupe de Gueyrard (Schéma 144).¹⁴⁵ Pour cela, le partenaire d'oléfination **b1** a été synthétisé par oxydation du 2-(méthylthio)benzothiazole en présence de molybdate d'ammonium et de peroxyde d'hydrogène (30% aq.) dans l'éthanol avec un très bon rendement à une échelle multigramme. En parallèle, la lactone **b2** a été préparée par oxydation du 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose dans les conditions d'Albright-Goldman avec un rendement quantitatif après une nuit de réaction. Finalement, le produit d'oléfination **1a** a été obtenu en ajoutant du LiHMDS à un mélange de la lactone et de la sulfone à -78 °C. Le produit d'addition de la sulfone sur la lactone a ensuite été traité au DBU pour induire le réarrangement de Smiles et fournir le produit final.

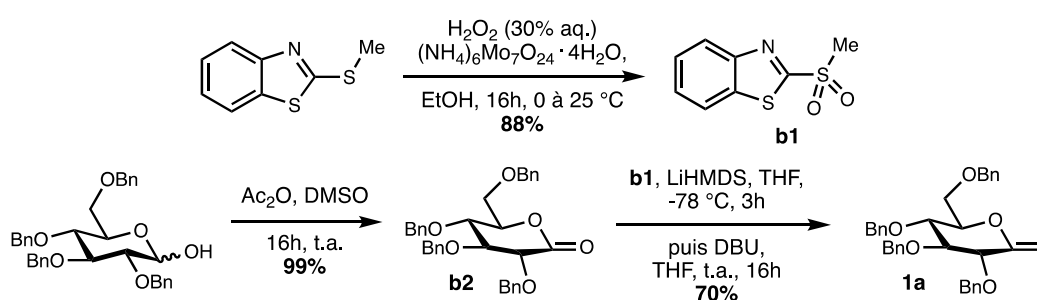


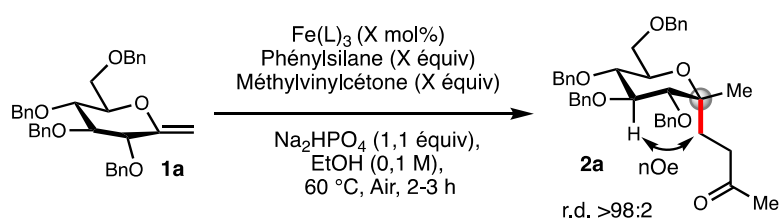
Schéma 144: Synthèse du substrat modèle **1a** par oléfaction du Julia-Kocienski

Avec ce composé en main, nous avons abordé les premiers essais de catalyse pour fournir un *bis-C*-glycoside (Tableau 1). Le composé **1a** a dans un premier temps été mis en réaction en présence de 30 mol% de Fe(dibm)₃, 12 équivalents de méthylvinylcétone, 12 équivalents de phénylsilane (ajouté à la pompe à seringue) et d'hydrogénophosphate de sodium dans l'éthanol à 60 °C (entrée 1).¹⁷⁴

Le composé d'addition **2a** a alors été obtenu avec un faible rendement de 23% mais avec une diastéréosélectivité totale pour l'addition axiale comme attendu pour les radicaux *pseudo* anomériques en série pyranoside.⁶⁶ La configuration de ce nouveau centre stéréogène a été déterminée par des expériences de RMN nOeSY. Un couplage spatial entre l'hydrogène en position C-3 du sucre et les hydrogènes du méthylène de l'accepteur en α du centre quaternaire a permis de déterminer sans ambiguïté la configuration du centre *pseudo* anomérique. En plus du produit **2a**, le produit d'hydrogénation formelle de **1a** a été observé. La formation de ce sous-produit a été attribuée à la dismutation du radical *pseudo* anomérique plutôt qu'à une réduction par HAT depuis le silane, désavantagée sur la base d'effets polaires.¹⁹⁷

¹⁹⁷ Roberts, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25.

Tableau 1: Première série d'optimisation pour la formation de **2a**



Entrée	Catalyseur (mol%)	PhSiH ₃ (équiv)	MKV (équiv)	%
1 ^a	Fe(dibm) ₃ (30)	12	12	23
2	Fe(dibm) ₃ (10)	4	8	27
3	Fe(dibm) ₃ (10)	4	4	61
4	Fe(dibm) ₃ (5)	4	4	46
5	Fe(acac)₃ (10)	4	4	62

Echelle : 0,1 mmol **1a**. ^a addition lente de PhSiH₃ sur 2h.

Pour minimiser la formation de ce produit indésirable nous avons décidé d'évaluer des conditions réactionnelles plus proches des procédures standards des méthodologies de MHAT. Pour cela, la quantité de silane a été diminuée à 4 équivalents ainsi que les quantités de catalyseur et d'accepteur respectivement à 10 mol% et 8 équivalents (entrée 2) sans amélioration du rendement. En revanche, la diminution à 4 équivalents d'accepteur a permis d'améliorer considérablement le rendement (entrée 3). La diminution de la quantité de catalyseur a été délétère en termes de rendement (entrées 4). Finalement, le remplacement du Fe(dibm)₃ par le Fe(acac)₃ n'a pas eu d'influence sur le rendement de la réaction (entrée 5). Cependant, le prix moins élevé de ce dernier nous a conduit à le sélectionner pour la suite de l'étude.¹⁹⁸

A partir de ce point, la modification de plusieurs paramètres comme la charge catalytique ou la quantité de silane n'a pas induit d'amélioration (entrées 2 et 3) (Tableau 2). Nous avons ensuite observé un effet de dilution très important menant à une augmentation du rendement à 75% lorsque la réaction a été conduite à 0.03M (entrées 4, 5 et 6). Cet effet de dilution est assez rare dans le domaine des réactions initiées par MHAT. Il a par exemple été observé par l'équipe de Li au cours de la synthèse de la daphnézomine A où le rendement optimal a été obtenu à 0.001M, permettant dans leur cas de diminuer la réduction du substrat par dismutation (cf. Schéma 134, page 123).

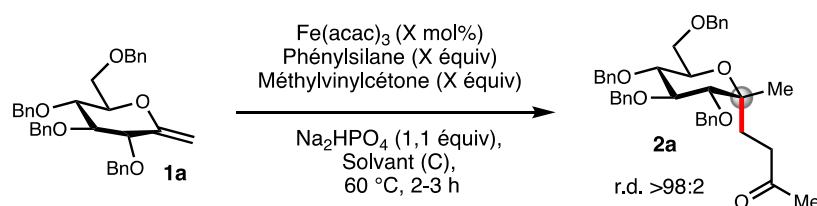
Une amélioration supplémentaire a été observée lorsque la réaction a été conduite sous atmosphère d'argon (entrée 7). L'omission du tampon Na₂HPO₄ n'a eu que peu d'effet sur le

¹⁹⁸ Chez Sigma-Aldrich: ~0,80€/g pour Fe(acac)₃ contre ~300€/g pour Fe(dibm)₃

rendement et ce dernier été conservé pour prévenir la possible dégradation d'autres *exo*-glycols plus sensibles en milieu acide, plus tard dans l'étude (Entrée 8). La quantité d'accepteur a ensuite pu être réduite à 2 équivalents sans changement sur le rendement (entrée 9). La réaction a également pu être conduite à température ambiante pour fournir le produit **2a** sans diminution significative du rendement mais avec un temps de réaction légèrement plus long (~5h) (entrée 10).

Finally, the combination 1,2-dichloroethane (DCE) / PhSiH₃ n'a pas permis d'isoler le produit alors qu'une combinaison DCE / Ph(*i*-PrO)SiH₂ a permis d'obtenir le produit désiré mais avec un rendement de seulement 47%. Ceci est en accord avec le mécanisme décrit précédemment faisant intervenir l'éthanol dans la formation d'alcoxysilanes plus actifs que PhSiH₃, cependant la génération de l'alcoxysilane actif (PhSi(OEt)H₂) par emploi d'éthanol semble plus appropriée.

Tableau 2: Optimisation finale du couplage MHAT de l'*exo*-méthylène **1a**



Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant (C)	Silane (équiv)	MKV (équiv)	Atm	%
1	Fe(acac) ₃ (10)	EtOH (0,1 M)	4	4	Air	62
2	Fe(acac) ₃ (20)	EtOH (0,1 M)	4	4	Air	21
3	Fe(acac) ₃ (10)	EtOH (0,1 M)	2,5	4	Air	44
4	Fe(acac) ₃ (10)	EtOH (0,05 M)	4	4	Air	69
5	Fe(acac) ₃ (10)	EtOH (0,03M)	4	4	Air	75
6	Fe(acac) ₃ (10)	EtOH (0,02 M)	4	4	Air	70
7	Fe(acac) ₃ (10)	EtOH (0,03 M)	4	4	Ar	86
8 ^a	Fe(acac) ₃ (10)	EtOH (0,03 M)	4	4	Ar	82
9	Fe(acac)₃ (10)	EtOH (0,03 M)	4	2	Ar	85
10 ^b	Fe(acac) ₃ (10)	EtOH (0,03 M)	4	2	Ar	78
11	Fe(acac) ₃ (10)	DCE (0,03 M)	4	2	Ar	0
12 ^c	Fe(acac) ₃ (10)	DCE (0,03 M)	4	2	Ar	47

Echelle : 0,1 mmol **1a**. ^a sans Na₂HPO₄. ^b 25 °C. ^c Ph(*i*-PrO)SiH₂ (4 équiv).

2.2 Champ d'application de la réaction

Après avoir établi les conditions optimales pour la formation du composé **2a** (entrée 9), nous nous sommes intéressés au champ d'application en nous focalisant dans un premier temps sur la variation de l'accepteur puis dans un second temps de l'*exo*-glycol donneur.

2.2.1 Variation de l'accepteur

Le couplage du substrat **1a** a dans un premier temps été testé avec une série d'oléfines pauvres en électrons. Comparativement à la méthylvinylcétone déjà étudiée, les acrylates de méthyle et de benzyle ont permis de fournir respectivement les produits **2ab** et **2ac** avec des rendements similaires et une diastéréosélectivité toujours complète en faveur de l'addition axiale (Schéma 145). L'acrylonitrile s'est avéré être le meilleur accepteur en fournissant le produit **2ad** avec un excellent rendement de 92%. Finalement, l'emploi de l' α -méthyl- γ -butyrolactone a permis de fournir le produit **2ae** avec un rendement légèrement moins bon que dans le cas des autres accepteurs. De plus, une diastéréosélectivité totale pour l'addition axiale a également été observée en position *pseudo* anomérique mais pratiquement aucun contrôle n'a pu être observé sur le nouveau centre stéréogène créé sur l'accepteur.

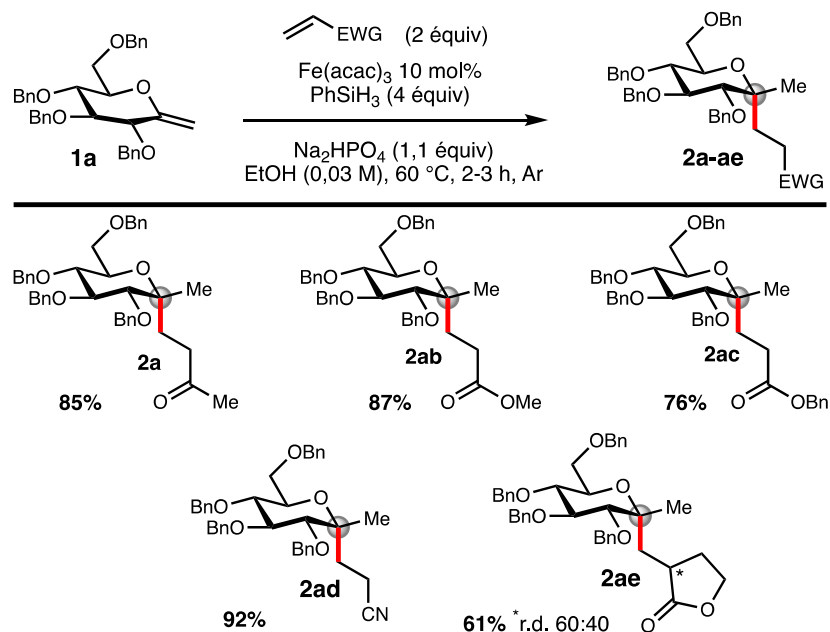


Schéma 145: Champ d'application d'accepteurs efficaces pour le couplage sur **1a**

En plus des 5 accepteurs ayant conduit à la formation de produits, 7 autres accepteurs ont été étudiés mais n'ont pas donné les résultats escomptés (Figure 23). Le diéthylvinylphosphonate n'a, à notre connaissance, jamais été utilisé en MHAT mais la possibilité d'accéder à des C-glycosylphosphonates comme précurseurs stables de nucléotides-

sucres, agents de glycosylation dans la biosynthèse de glycoconjugués,¹⁹⁹ nous a conduits à tester cet accepteur. Malheureusement, aucune conversion de **1a** vers **2af** n'a été observée au cours de ces essais.

La phénylvinylsulfone et le diéthylfumarate n'ont pas non plus conduit à la formation des produits **2ag** et **2ah** correspondants notamment dû à des cinétiques d'addition sur le radical *pseudo* anomérique plus lentes, laissant peut-être le temps à ces accepteurs de se décomposer dans les conditions employées. La cyclopenténone et la cyclohexénone n'ont pas conduit aux produits respectivement **2ai** et **2aj**, probablement pour des raisons stériques également. Dans ces exemples, une très faible conversion du substrat **1a** a été observée. Une première addition d'atome d'hydrogène sur l'*exo*-glycal a bien lieu en très faible quantité mais en l'absence de réaction entre le radical nucléophile très encombré et les différents accepteurs, la régénération du catalyseur n'a pas lieu conduisant à une très faible conversion.

En dernier lieu, nous avons tenté de former l'alcynylglycoside **2ak** par réaction avec le 1-bromo-2-phénylacétylène sur la base des travaux de Cui.¹⁸⁰ Là encore, aucune conversion du produit de départ n'a été observée, peut-être en raison de la taille trop importante du brome, bloquant l'approche du radical de la triple liaison.

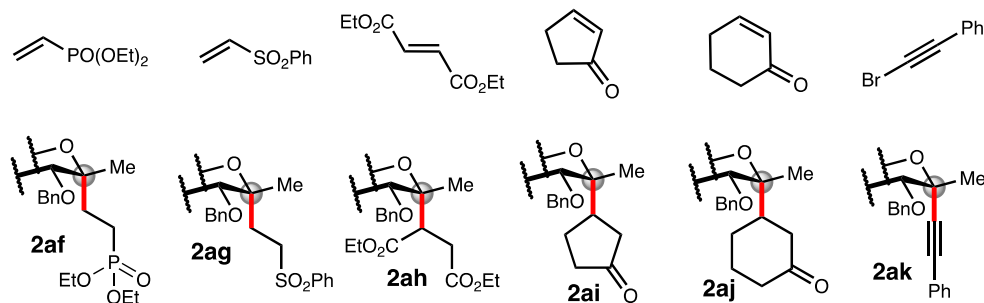


Figure 23: Accepteurs non efficaces pour le couplage sur l'*exo*-méthylène **1a** et produits escomptés non obtenus

Nous avons finalement voulu tester un dernier accepteur, l'adduit de Morita-Baylis-Hillman **b3** dans le but d'obtenir le produit d'hydroallylation **2al** (Schéma 146).¹⁸¹ En effet, après une première addition conjuguée du radical *pseudo* anomérique sur l'accepteur, suivie d'une réduction en énolate, le groupement acétate serait idéalement placé pour subir une réaction de β -élimination.

L'accepteur **b3** a donc d'abord été préparé par acétylation du 2-(hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle commercial puis mis en réaction avec **1a**. Contrairement aux expériences menées avec

¹⁹⁹ Gaurat, O.; Xie, J.; Valéry, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1187.

les accepteurs listés dans la figure 23, une conversion complète du substrat **1a** a été observée. Cependant, un mélange complexe de produits a été obtenu, au sein duquel il n'a pas été possible d'identifier clairement le produit **2al**.

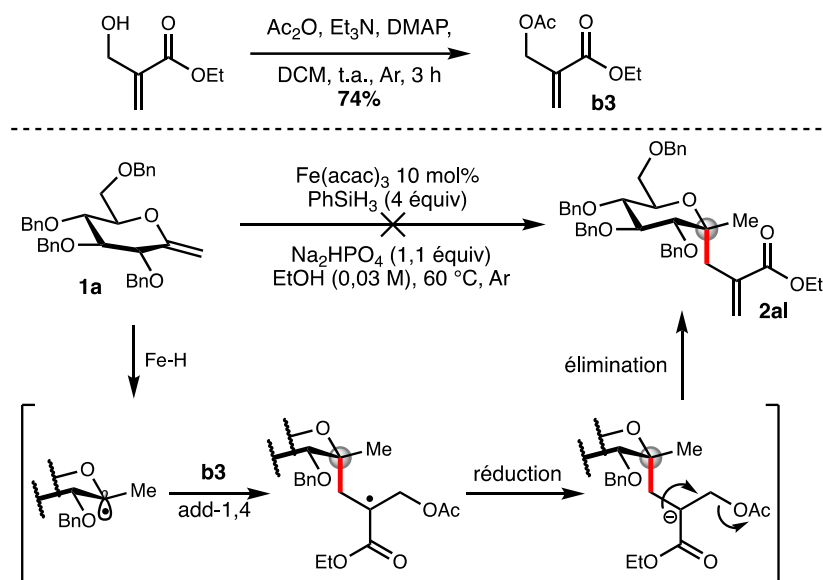


Schéma 146: Mécanisme de formation du produit **2al** et préparation de l'adduit de Baylis-Hillman **b3**

2.2.2 Variation du donneur

Après avoir évalué la transformation de l'*exo*-méthylène modèle **1a** en présence de différents accepteurs, nous avons voulu étudier la réactivité d'autres *exo*-glycols notamment en variant les groupements protecteurs et la taille du cycle ainsi que la configuration des différents centres sur ces derniers. Une série de substrats a alors été synthétisée puis leurs réactivités étudiées en présence de divers accepteurs en conditions de MHAT.

2.2.2.1 Synthèse d'*exo*-glycols

Pour évaluer la compatibilité des groupements protecteurs dans les conditions MHAT, les groupements benzyloxy ont dans un premier temps été remplacés par des groupements triéthylsilyle et acétate respectivement dans les composés **1b** et **1c**.

Pour ce faire, la D-*glucono*-lactone a été silylée en présence de TESCl et d'imidazole pour conduire à la lactone **b4** (Schéma 147). Une réaction de Julia-Kocienski modifiée a ensuite été effectuée pour fournir le premier substrat **1b** avec un rendement global de 57% sur 2 étapes. Cet intermédiaire nous a également permis d'obtenir le dérivé acétylé correspondant, étant

donné l'impossibilité d'effectuer l'oléfination de Julia-Kocienski en présence de groupements acétates. Pour cela, les groupements TES ont été retirés par des ions fluorures puis remplacés par des groupements acétates dans le même pot avec un rendement quasi quantitatif pour fournir le second substrat **1c**.

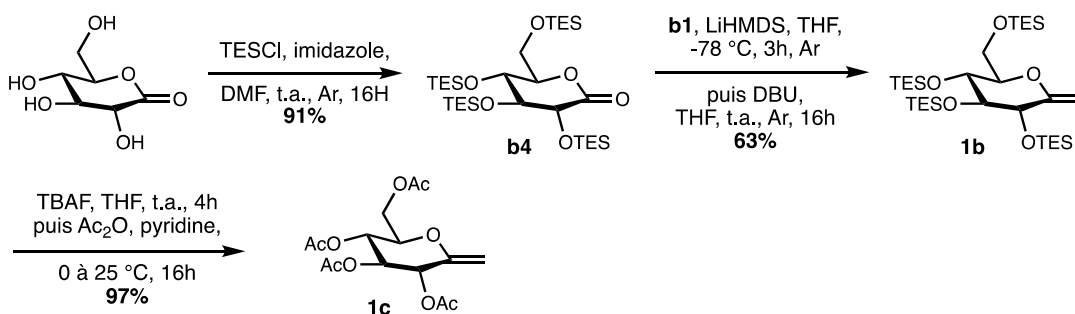


Schéma 147: Synthèse des substrats **1b** et **1c**

Nous avons ensuite voulu tester l'applicabilité du couplage radicalaire en série furanoside. Deux substrats ont dans un premier temps été synthétisés à partir de la lactone commune **b5** (Schéma 148). Celle-ci a été obtenue par lactonisation du L-thréonate de calcium en milieu acide dans l'acétonitrile. Le diol *trans* présent dans **b5** a ensuite été bis-silylé par traitement au TBSCl et imidazole dans le DMF pour fournir le composé **b6**. Enfin, cette lactone a été oléfinée dans les conditions de Gueyrard pour donner le substrat **1e** avec un très faible rendement de seulement 26% malgré la conversion complète du produit de départ. Ce faible rendement est expliqué par l'instabilité de **1e**, dont la dégradation complète a été observée après seulement une nuit à 4 °C.

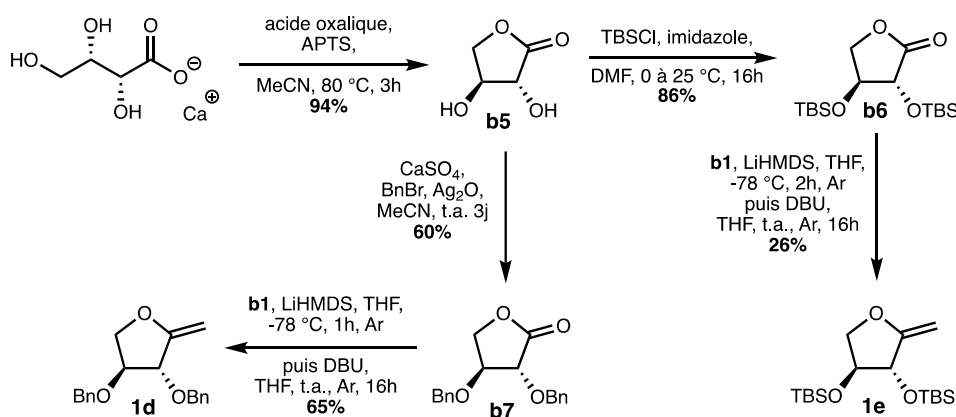


Schéma 148: Préparation des substrats **1d** et **1e**

En parallèle, la lactone **b5** a été benzylée en présence de bromure de benzyle et d'oxyde d'argent (I) (Schéma 148). Ce dernier a été préféré à l'emploi plus classique d'hydrure de sodium malgré le temps de réaction plus long pour éviter notamment les réactions de transestérification et de polymérisation anionique.²⁰⁰ La lactone benzylée **b7** ainsi obtenue a finalement été convertie en éther d'énol **1d** avec un bon rendement. Ce composé s'est également révélé être instable, mais moins que **1e** et a pu être conservé quelques semaines à 4 °C.

Un troisième substrat de type *exo*-méthylène en série furanoside a ensuite été préparé. Nous voulions pour ce substrat changer la stéréochimie 2,3-*trans* des deux fonctions oxygénées protégées dans les composés précédents. Pour cela, l'acide L-gluconique γ -lactone possédant la stéréochimie *cis* a été choisi. La synthèse du composé **1f** a donc débuté par la double formation d'acétonide en présence de diméthoxypropane et d'acétone catalysée par l'acide *p*-toluènesulfonique dans un mélange acétonitrile/DMF, pour conduire à la lactone **b8** (Schéma 149). Cette lactone a ensuite été convertie en l'*exo*-glycal **1f** avec un rendement similaire à celui en série *O*-benzyle, démontrant la tolérance des acétonides envers le protocole d'oléfination employé.

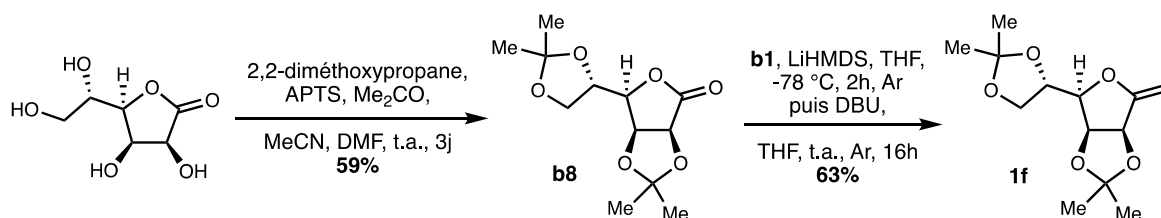


Schéma 149: Synthèse du substrat **1f**

Après avoir préparé plusieurs substrats en série furanoside avec différents groupements protecteurs, nous nous sommes intéressés à la préparation de substrats plus « complexes ». Dans un premier temps, nous avons souhaité examiner la réactivité d'un dérivé disaccharidique, doté d'une liaison C-O anomérique potentiellement labile en conditions de MHAT. Le substrat **1g** a donc été préparé à partir de *D*-maltose (Schéma 150). Une première étape d'acétylation des fonctions hydroxyles a été suivie d'une glycosylation par l'alcool allylique, promue par un acide de Lewis (BF₃.OEt₂) pour fournir le composé **b9** avec un très bon rendement sur deux étapes. Une stéréosélectivité totale en faveur de l'anomère β a également été obtenue. La constante de couplage de 7,9 Hz observée est en effet caractéristique d'un couplage *trans*

²⁰⁰ Wang, L.; Hashidoko, Y.; Hashimoto, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4464.

diaxial entre H-1 et H-2. Le choix du groupement allyloxy a été effectué de par la facilité d'introduction de ce dernier, et afin de permettre une déprotection orthogonale de cette fonction en position anomérique.

Les groupements acétates ont ensuite été retirés par transestérification en présence de méthanolate de sodium, puis l'heptol résultant a été benzylé avec un rendement global de 48%. Malgré l'ajout de 1,5 équivalent de bromure de benzyle par fonction hydroxyle, la réaction n'a pas été complète et de nombreux sous-produits ont été observés parmi lesquels des produits de benzylation partielle. Le groupement allyle a ensuite été retiré par traitement au chlorure de palladium dans le méthanol. Finalement la séquence déjà décrite d'oxydation/oléfination a été appliquée au composé **b11** pour fournir le substrat **1g**.

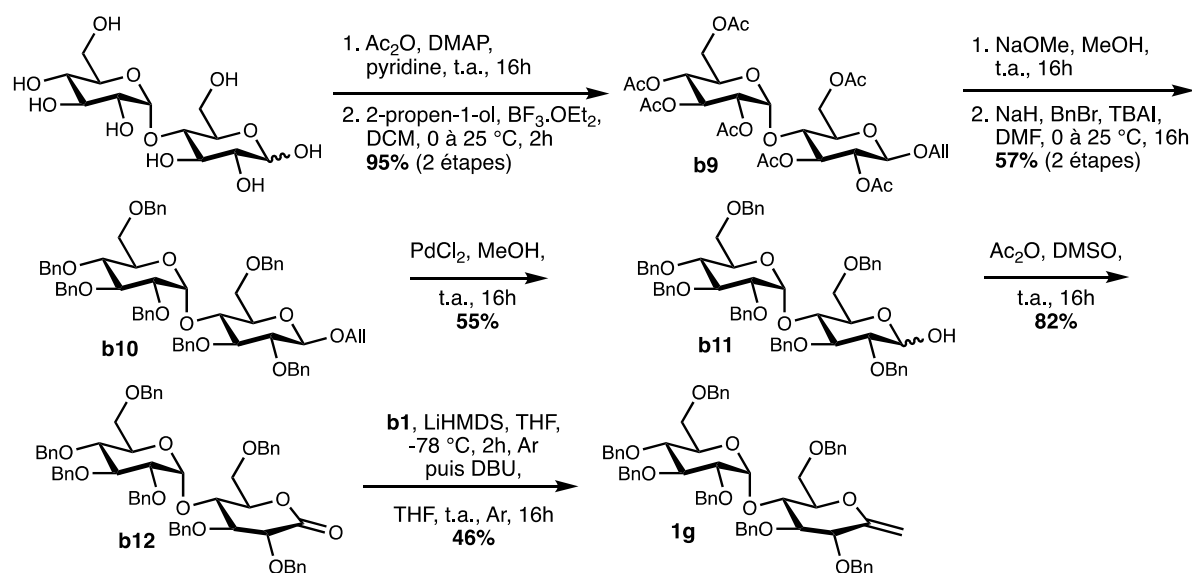


Schéma 150: Synthèse du substrat **1g** à partir du D-maltose

Un dernier substrat de type *exo*-méthylène a été préparé en installant cette fois-ci la double liaison C-C en position C-5, permettant de conserver de fait une fonction acétal en position anomérique pour réaliser par exemple des glycosylations. Plutôt que d'utiliser une réaction d'oléfination comme décrit précédemment pour ce nouveau substrat, nous avons opté pour une réaction d'élimination d'un iodure en position C-6.²⁰¹ Pour cela, la position C-6 primaire plus réactive de l' α -D-méthyl-glucopyranoside commercial a été sélectivement silylée (Schéma 151). Le triol **b13** a ensuite été benzylé pour fournir **b14** puis la position C-6 a été désilylée sélectivement par traitement au TBAF dans le THF, conduisant à l'alcool primaire

²⁰¹ Hedberg, C.; Estrup, M.; Eikeland, E. Z.; Jensen, H. H. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 2154.

b15. Le produit **b16** a ensuite été obtenu par iodation de la position C-6 de **b15** par le système PPh₃/I₂/imidazole suivi d'une élimination d'iodure.

Plusieurs conditions ont ensuite été testées pour optimiser l'élimination. Dans un premier temps, un traitement au DBU dans le toluène à reflux a permis de générer le produit désiré avec un modeste rendement de 47%. Une base plus forte et non nucléophile, NaH, a alors été testé mais une conversion inférieure à 50% de **b16** a été observée. Finalement, le meilleur résultat a été obtenu en utilisant du fluorure d'argent (I) dans la pyridine pour fournir le dernier substrat *exo*-méthylène **1h** avec un rendement de 67%. Il est à noter que ce produit est relativement instable et ne peut pas être conservé plus d'une semaine au congélateur sans observer une dégradation significative.

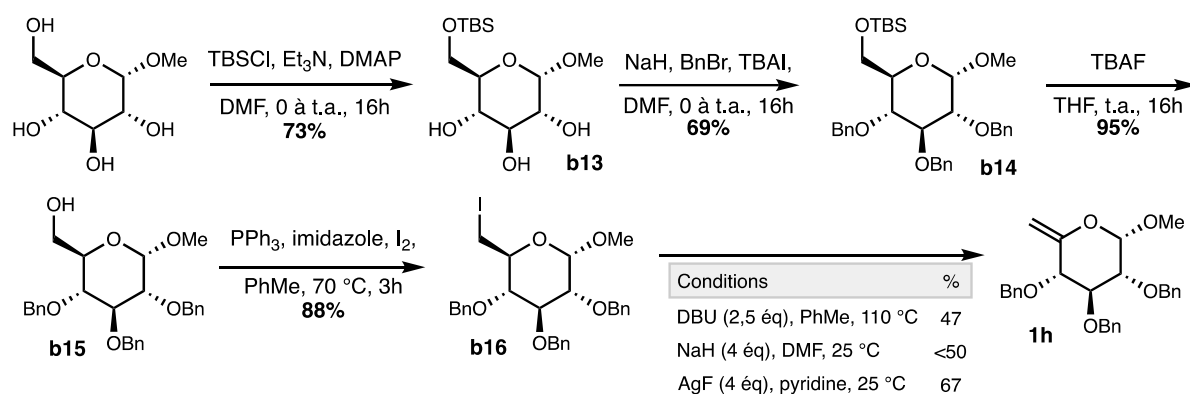


Schéma 151: Synthèse du composé **1h**

2.2.2.2 Champ d'application d'*exo*-glycols

Avec cette nouvelle série de substrats en main, nous avons étudié leur réactivité dans les conditions précédemment optimisées en employant le dérivé **1a**. L'acrylate de méthyle a été sélectionné comme accepteur dans un premier temps.

Les substrats **1b** et **1c** ont d'abord été engagés séparément (Schéma 152). Au bout de 3 heures de réaction, les deux substrats ont complètement été consommés au profit de la formation de nombreux sous-produits. Malheureusement, les efforts pour essayer de séparer ces sous-produits et d'attribuer leur structure ont été vains et les produits **2b** et **2c** espérés n'ont pas été observés.

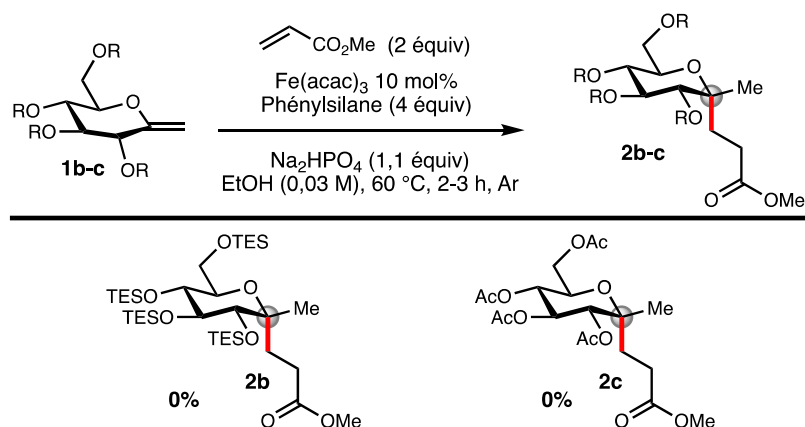


Schéma 152: Iers essais d'extension du champ d'application aux substrats **1b** et **1c**

Une explication potentielle à l'observation de nombreux sous-produits est la faible stabilité des groupements TES et Ac, notamment en présence d'éthanol à 60 °C et d'un acide de Lewis même faible. En plus d'une potentielle dégradation ionique par des espèces protiques, il est connu qu'en chimie des sucres, les radicaux *pseudo* anomériques peuvent conduire à des migrations 1,2 de groupements acétates.²⁰² Si l'addition de l'atome d'hydrogène sur l'*exo*-glycol a bien lieu, alors le transfert du groupement acétate en position C-2 vers la position anomérique est concevable (Schéma 153). Même si la réduction de ce nouveau radical alkyle en position C-2 en conditions MHAT n'est normalement pas favorisée, elle pourrait tout de même avoir lieu en l'absence de mécanismes compétitifs, ouvrant la voie à de nouvelles dégradations anioniques.

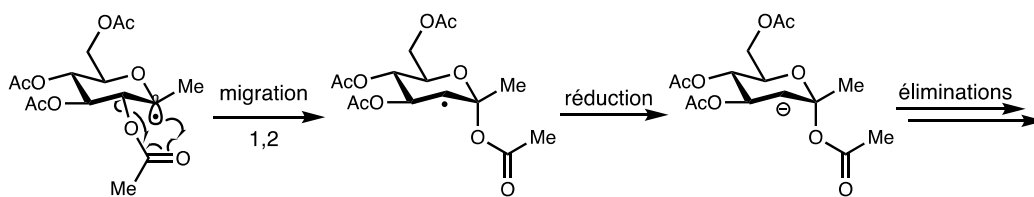


Schéma 153: Mécanisme possible de dégradation initiée par MHAT dans le cas du substrat acétylé **1c**

Après avoir étudié brièvement l'influence des groupements protecteurs, nous avons évalué l'effet de la taille de cycle. Les substrats **1d** et **1e** ont alors été mis en réaction, également en présence d'acrylate de méthyle. Cette fois, la conversion a été beaucoup plus « propre », fournissant les produits désirés avec de très bons rendements (Schéma 154). Comme déjà décrit dans le chapitre 1, en série furanoside l'effet anomérique radicalaire n'est pas aussi prononcé

²⁰² Korth, H. G.; Sustmann, R.; Groening, K. S.; Leisung, M.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4364.

qu'en série pyranoside (cf. Section 2.3, page 41). Par conséquent, la stéréosélectivité est induite par des contraintes stériques plus qu'électroniques. Les produits d'addition *anti*-1,2 ont été obtenus majoritairement avec de bons *ratios* (~4 :1) dans les deux cas, déterminés par mesure des intégrations relatives du spectre RMN ¹H du produit brut.

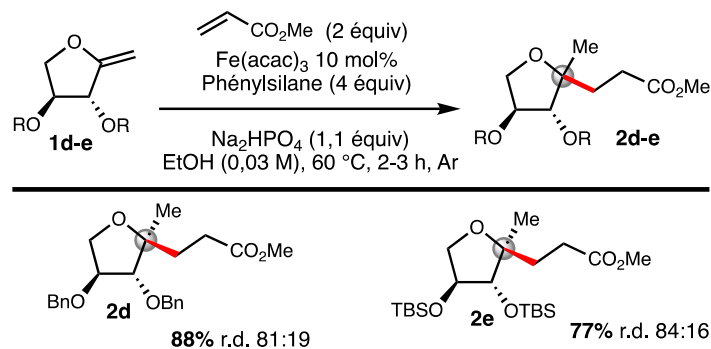


Schéma 154: Transformation des substrats **1d** et **1e** en bis-C-glycosides

Giese a montré que les réactions d'addition des radicaux présents dans les cycles à 5 membres démontrent majoritairement une sélectivité *anti*, du fait de l'absence de stabilisation quasi-anomérique dans ces systèmes. Cette sélectivité est déterminée par les substituants vicinaux encombrants - du fait de la quasi-planéité du cycle et du caractère sp³ du radical - et en raison de son interconversion conformationnelle rapide.²⁰³ L'addition *anti* est alors favorisée, malgré l'interaction déstabilisante entre le méthyle en position C-1 et le groupement alcoxy en position C-2 (Schéma 155). La stéréochimie des produits **2d** et **2e** a pu être déterminée par des expériences de RMN nOeSY. Un couplage spatial entre l'hydrogène en position C-2 du sucre et les hydrogènes du méthylène de la chaîne carbonée en α du centre quaternaire a été observé.

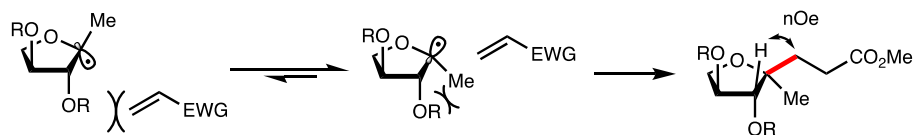


Schéma 155: Explication de la stéréosélectivité observée pour la formation des produits **2d** et **2e**

Finalement, le dernier substrat **1f** en série furanoside a également été mis en réaction avec de l'acrylate de méthyle dans les conditions optimisées pour fournir le produit **2f** avec un excellent rendement et une diastéréosélectivité totale (Schéma 156).

²⁰³ Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, 28, 969.

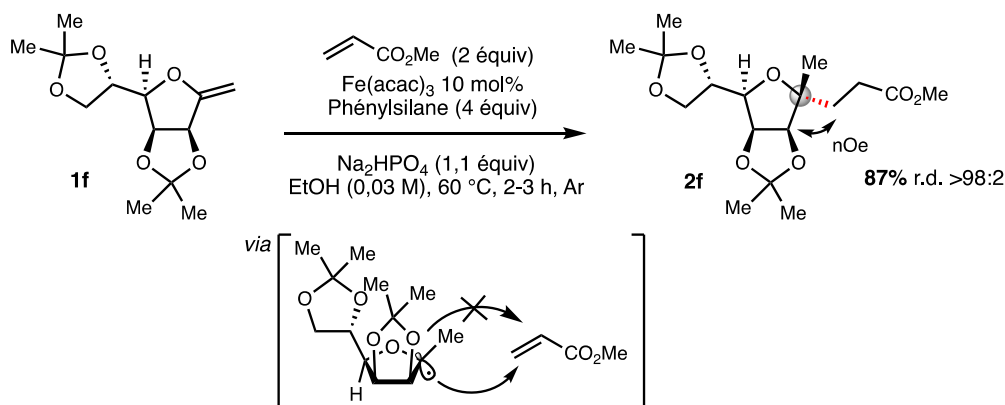


Schéma 156: Conversion du composé **1f** en **2f** via l'addition *trans*-1,2 du radical furanosyle

Dans le cas de ce système, tous les substituants sont positionnés du même côté du plan ce qui favorise le produit d'addition *anti*-1,2 via l'attaque sur la face la moins encombrée (face convexe), expliquant la stéréochimie observée. Là encore, un couplage spatial entre l'hydrogène en position C-2 et les hydrogènes du méthylène de la chaîne carbonée en α du centre quaternaire a permis d'identifier la configuration du centre formé sans ambiguïté.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la mise en œuvre de la réaction de couplage sur le dérivé disaccharidique **1g** dérivé du maltose. En présence d'acrylate de méthyle, l'adduit **2g** a été obtenu avec un bon rendement, sans modification des conditions déjà appliquées à plusieurs reprises (Schéma 157). La préférence pour une addition axiale du radical maltosyle a également été observé, conduisant à une totale sélectivité α . Le lien glycosidique présent ne semble pas avoir été affecté par les conditions réactionnelles, aucun produit d'éthanolysse n'ayant été observé.

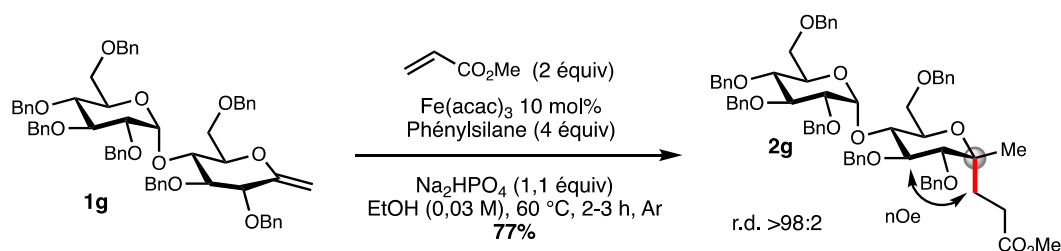


Schéma 157: Application du couplage initié par MHAT au composé **1g** en présence d'acrylate de méthyle

Finalement, le dernier substrat préparé dans cette série, le composé **1h**, a été mis en réaction en présence d'acrylonitrile (Schéma 158). Dans les conditions standard à 60 °C, seulement 29% de produit **2h** ont été obtenus et ce malgré la conversion complète de **1h**. De

plus, une diastéréosélectivité non totale (4 pour 1) a été observée pour la première fois en série pyranoside.²⁰⁴ Compte tenu de la faible stabilité du substrat, même au congélateur, nous nous sommes demandé si les conditions réactionnelles ne dégradait pas le substrat avant qu'il ne puisse être converti en **2h**. Nous avons alors conduit l'expérience à température ambiante et avons noté une amélioration du rendement à 71% sans observer d'influence de la température sur la diastéréosélectivité.

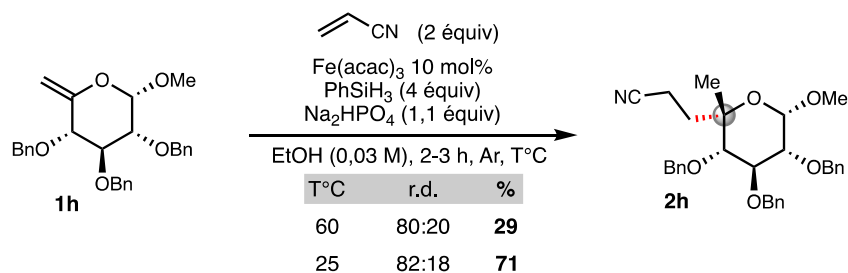


Schéma 158: Synthèse du bis-C-glycoside **2h**

La présence du substituant méthoxy anomérique est présumée induire la formation d'un intermédiaire de conformation chaise 4C_1 plutôt qu'une de type bateau $B_{2,5}$ comme postulé pour les radicaux pyranosyles en série D-*glucose*. Dans cet intermédiaire, le radical adoptera alors une orientation axiale plutôt qu'équatoriale dans le but de maximiser la stabilisation anomérique de ce dernier, conduisant au produit majoritaire (Schéma 159). En revanche, le méthyle en position C-5 d'orientation équatoriale induit une interaction gauche déstabilisante avec le groupement benzyle en C-4, permettant la formation du composé minoritaire.

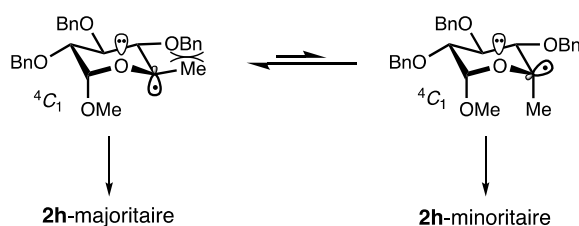


Schéma 159: Équilibre menant au produit **2h-majoritaire**

²⁰⁴ Sous la forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères, le *ratio* a été déterminé par mesure des intégrations relatives sur le brut RMN

2.2.3 Application à la synthèse de *bis-C*-disaccharides

En parallèle de la synthèse des substrats décrite précédemment et des différents tests catalytiques effectués, nous nous sommes intéressés à la synthèse de *bis-C*-disaccharides. Au cours de notre étude, Usui et Hirai ont décrit la synthèse de *C*-disaccharides (1,6) *via* la formation de radicaux *pseudo* anomériques et leurs addition sur l'oléfine terminale installée sur un sucre.²⁰⁵ Leur stratégie repose sur l'utilisation de la chimie des xanthates pour générer un radical anomérique (Schéma 160).²⁰⁶ L'initiation de cette réaction en chaîne commence par la formation de radicaux alkyles *via* thermolyse du peroxyde de lauroyle. Le groupement xanthate est alors transféré du sucre vers le radical alkyle, générant le radical *pseudo* anomérique qui peut s'additionner sur l'oléfine acceptrice **A**. Le piégeage du xanthate par le radical résultant rend cette addition irréversible et permet la propagation de la chaîne en régénérant R•. Les auteurs ont alors ainsi pu obtenir le produit de *C*-glycosylation avec un rendement de seulement 37% mais une bonne stéréosélectivité α .

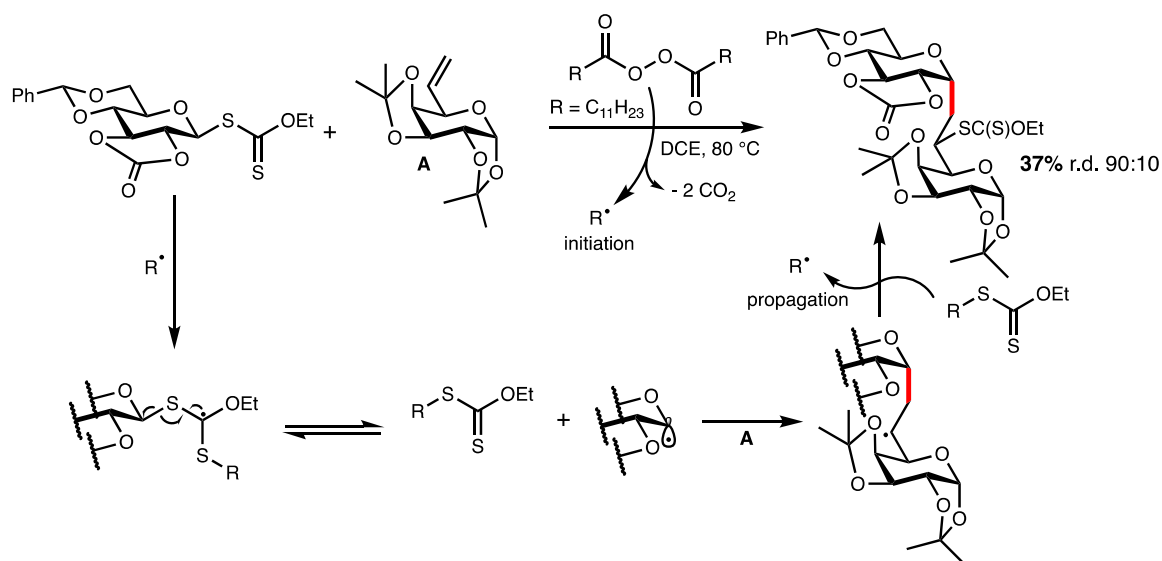


Schéma 160: Synthèse de *C*-disaccharide par Hirai et coll.

Inspirés par cette étude, il nous a fallu dans un premier temps mettre au point la synthèse d'un accepteur adapté au couplage par MHAT. En effet, l'accepteur vinylique décrit par Hirai *et coll.* est logiquement prompt à subir une addition directe d'atome d'hydrogène, et l'absence

²⁰⁵ Kiya, N.; Hidaka, Y.; Usui, K.; Hirai, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1588.

²⁰⁶ Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 672.

de polarisation (par un groupement électroattracteur) limite forcément sa réactivité vis-à-vis d'un radical *pseudo* anomérique, nucléophile par essence.

L'énone **b19** a donc été synthétisée pour pallier à ce problème (Schéma 161). Pour commencer, l'alcool **b15**, déjà utilisé dans la synthèse du substrat **1h** (cf. Schéma 151, page 141), a été oxydé en acide carboxylique par traitement au (diacétoxy)iodosobenzène en présence d'une quantité catalytique de TEMPO dans un mélange DCM/H₂O pour fournir **b17** avec un rendement modeste. Ensuite l'amide de Weinreb **b18** a été obtenu par la formation du chlorure d'acyle correspondant suivie par un traitement à la *N,O*-diméthylhydroxylamine.

Compte tenu de l'instabilité surprenante de cet intermédiaire à l'hydrolyse, le composé **b18** a été purifié par chromatographie sur colonne d'alumine basique, sans lavage aqueux intermédiaire. Finalement, l'addition d'un léger excès de bromure de vinylmagnésium sur l'amide de Weinreb a fourni l'énone **b19** avec un très bon rendement.

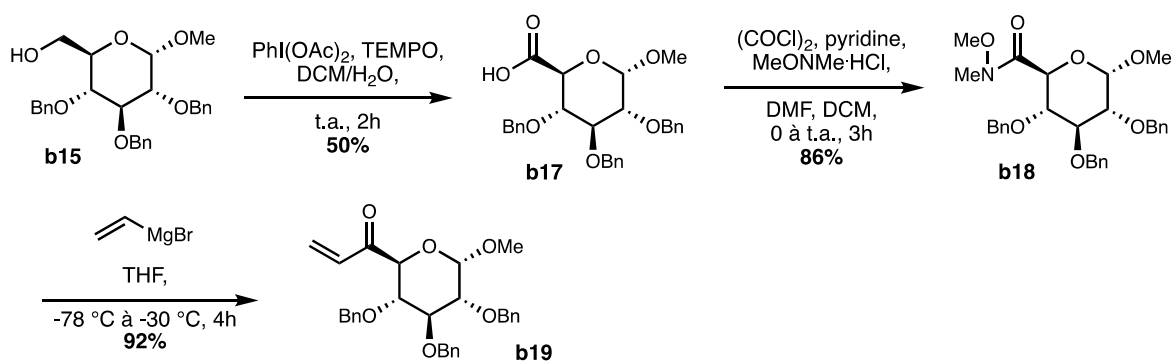


Schéma 161: Synthèse de l'accepteur **b19**

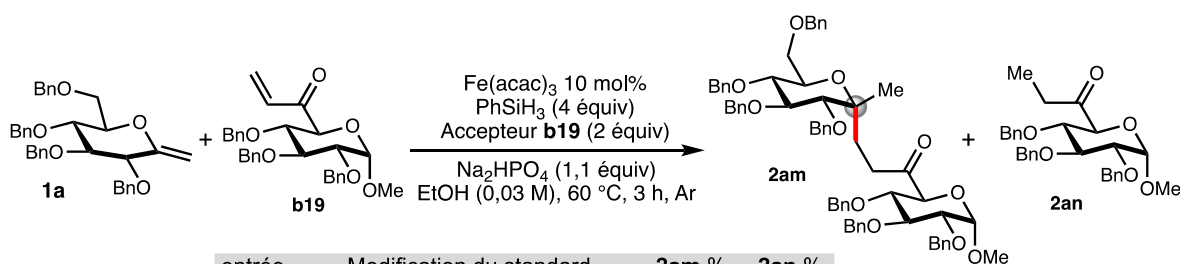
Ce nouvel accepteur a ensuite été engagé dans une tentative de couplage avec le substrat modèle **1a** dans les conditions optimales dans un premier temps (Tableau 3). Le produit désiré **2am** a ainsi été obtenu avec un rendement correct de 53%, comparable aux rendements de l'étude de Hirai (entrée 1). De plus, une quantité non négligeable d'accepteur réduit **2an** a également été isolée. Bien qu'inattendue avec un système catalytique au fer, cette réduction a des précédents dans la littérature du MHAT. Magnus *et coll.* ont en effet décrit la réduction d'énone cyclique ou linéaire en présence de Mn(dpm)₃ et de phénylsilane dans l'*i*-propanol.²⁰⁷ Plutôt qu'un mécanisme de HAT, les auteurs ont avancé l'hypothèse d'une addition 1,4

²⁰⁷ Magnus, P.; Payne, A. H.; Waring, M. J.; Scott, D. A.; Lynch, V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 42, 4127.

anionique d'un hydrure de manganèse pour former un énolate de manganèse, suivie d'une protonation de cet énolate pour régénérer le catalyseur.

Compte tenu de la difficulté d'obtention de l'accepteur **b19**, nous avons ensuite voulu étudier la possibilité d'en réduire la quantité de 2 à 1 équivalent. Avec 1 équivalent d'accepteur introduit dès le début de la réaction, seulement 33% du produit désiré ont été obtenus avec la formation, cette fois majoritaire, d'accepteur réduit (entrée 2). L'ajout successif de 0,5 équivalent d'accepteur au cours de la réaction a permis d'obtenir un rendement similaire à celui obtenu avec 2 équivalents (entrée 3). Finalement, nous avons étudié l'addition lente d'une solution de l'accepteur **b19** à la pompe à seringue durant 3 heures mais seulement 10% du produit **2am** a pu être isolé, suggérant le besoin d'une concentration suffisamment élevée d'accepteur pour permettre un couplage efficace.

Tableau 3: Couplage de **1a** avec l'accepteur **b19**



entrée	Modification du standard	2am %	2an %
1	aucune	53	35
2	1 équiv b19	33	45
3	0.5 + 0.5 équiv b19^a	49	43
4	1 équiv b19 add. pompe seringue	10	17

^aSeconde portion de **b19** ajoutée après 1,5h

2.2.4 Application à la synthèse de C-glycosyl-aminoacides

Au cours de cette étude, et guidés par la volonté d'appliquer cette nouvelle méthodologie à la synthèse de glycomimétiques d'intérêt, nous avons examiné la possibilité de synthétiser directement des C-glycosyl-aminoacides *via* un couplage initié par MHAT. Ces composés ont été étudiés depuis longtemps pour leurs propriétés biologiques intéressantes et notamment leurs activités antivirales et antibactériennes.²⁰⁸

D'un point de vue synthétique, plusieurs études ont décrit la préparation de ces composés *via* la formation de radicaux. C'est le cas de la récente étude de Wang et Mariano utilisant la lumière visible pour induire une décarboxylation radicalaire.²⁰⁹ Un transfert monoélectronique depuis l'état excité de l'ester de Hantzsch (HE) vers l'ester « redox-actif »²¹⁰ de *N*-hydroxytétrachlorophthalimide dérivé d'acide glucuronique, a induit une décarboxylation radicalaire (Schéma 162). Le radical ainsi généré est ensuite piégé par une imine pour fournir le produit avec une diastéréosélectivité axiale totale au niveau du carbone *pseudo* anomérique, mais un diastéréocontrôle faible (*ratio* ~ 3 :2) pour le second centre chiral généré dans la réaction.

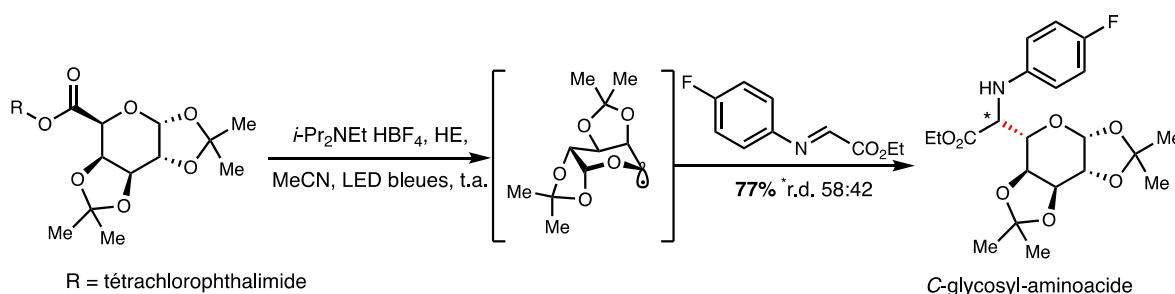


Schéma 162 : Synthèse d'un glyco-aminoacide par décarboxylation radicalaire et addition du radical sur une imine

Gagné et ses collaborateurs ont, quant à eux, décrit une synthèse indirecte de C-glycosyl-aminoacides à partir de l'acétobromo- α -D-glucose, également initiée par la lumière visible (Schéma 163).²¹¹ En présence d'un photosensibilisateur à base de ruthénium et d'acroléine, le produit de C-glycosylation radicalaire a été obtenu avec un excellent

²⁰⁸ Romo, A. J.; Shiraishi, T.; Ikeuchi, H.; Lin, G.-M.; Geng, Y.; Lee, Y.-U.; Liem, P. H.; Ma, T.; Ogasawara, Y.; Shin-ya, K.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T.; Liu, H.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14152.

²⁰⁹ Ji, P.; Zhang, Y.; Wei, Y.; Huang, H.; Hu, W.; Mariano, P. A.; Wang, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3086.

²¹⁰ Murarka, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735.

²¹¹ Andrews, S. R.; Becker, J. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4140.

diastérocontrôle mais avec un rendement de seulement 40% à une échelle multigramme. Trois étapes supplémentaires ont alors été nécessaires pour construire le motif aminoacide de façon stéréocontrôlée.

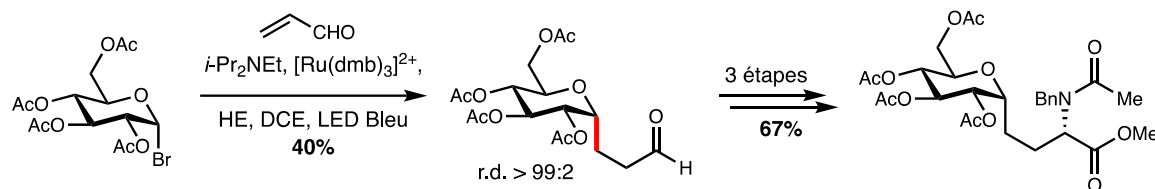


Schéma 163 : Synthèse séquentielle d'un gluco-amino acide via addition radicalaire sur l'acroléine

Récemment, le groupe de Fu a décrit la synthèse d'acides aminés non naturels par MHAT à partir d'oléfines simples et d'un accepteur de type 2-phthaloyl acrylamide **b20** comportant un auxiliaire chiral dérivé de la D-*t*-leucine.²¹² L'alcène donneur est utilisé en large excès (5 équivalents) pour conduire au produit de couplage avec un bon stéréocontrôle (Schéma 164). La méthodologie a cependant été principalement appliquée à des donneurs peu variés (alcènes aliphatiques commerciaux).

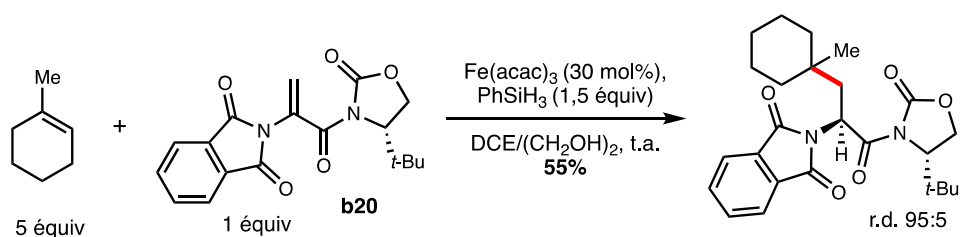


Schéma 164 : Synthèse d'un acide aminé non naturel via MHAT par Fu et coll.

Inspirés par ces travaux, nous avons alors étudié une première réaction modèle visant à la synthèse d'un C-glycosyl-aminoacide à partir de nos *exo*-glycals et de l'accepteur **b20**. Nous avons alors commencé cette étude par la synthèse de ce dernier (Schéma 165). Dans un premier temps, le fragment **b21** a été préparé par condensation entre l'anhydride phtalique et la sérine dans le toluène à reflux en présence de triéthylamine pour fournir, après élimination d'eau, le produit **b21**. En parallèle, l'oxazolidinone **b23** a été préparée par une première étape de réduction de la L-*t*-leucine en présence de NaBH₄ et de diiode pour fournir l'amino alcool **b22**. NaBH₄ dans le THF n'est normalement pas assez réactif pour réduire un acide carboxylique en alcool, I₂ est alors supposé initier la formation de RCO₂BH₂, un intermédiaire plus facilement

²¹² Zhang, H.; Li, H.; Yang, H.; Fu, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3362.

réduit par l'excès de NaBH_4 .²¹³ Une seconde étape pour former l'hétérocycle en présence de triphosgène et de triéthylamine a permis de conduire à l'auxiliaire chiral **b23** avec un bon rendement sur 2 étapes.

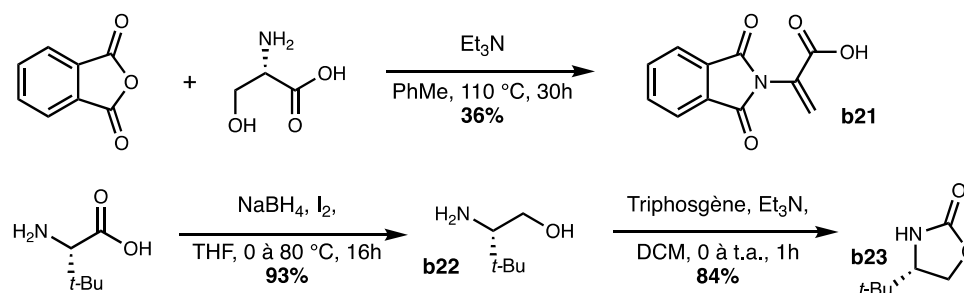


Schéma 165: Synthèse des fragments **b21** et **b23**

Finalement, le fragment **b21** a été mis en réaction dans le chlorure de thionyle à reflux pour générer le chlorure d'acyle correspondant (Schéma 166). Cet intermédiaire a ensuite été mis en réaction avec le composé **b23**, de la triéthylamine et une quantité catalytique de DMAP dans le dichlorométhane pour fournir l'accepteur **b20** avec un faible rendement.



Schéma 166 : Couplage des fragments **b21** et **b23** pour fournir l'accepteur **b20**

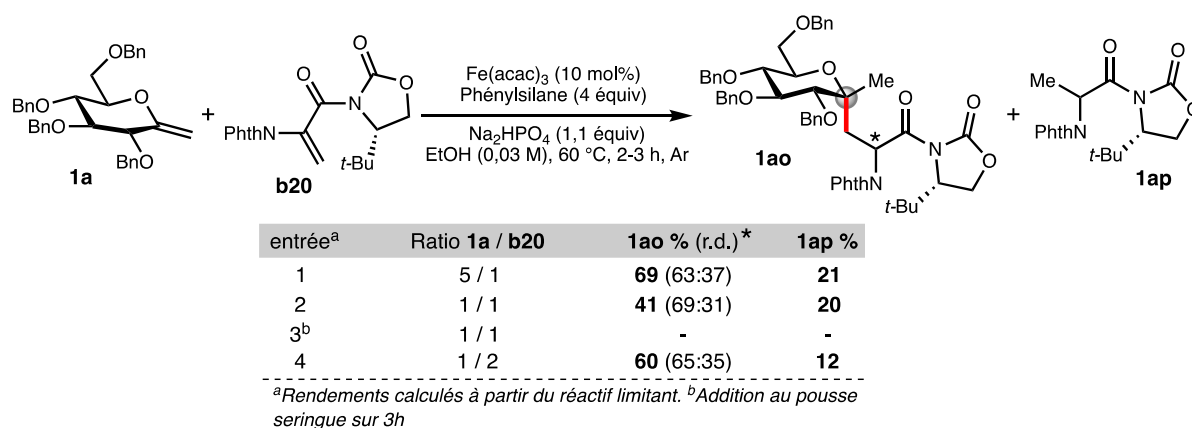
Le composé **b20** a ensuite été engagé en catalyse avec le substrat modèle **1a** (Tableau 4). Dans les conditions de Fu, avec un large excès d'alcène donneur, le produit désiré **1ao** a été obtenu avec un rendement (calculé à partir de **b20**) prometteur de 69% (entrée 1). Ce dernier a cependant été isolé sous la forme d'un mélange 1 pour 2 de diastéréoisomères (au niveau du centre asymétrique de l'acide aminé protégé). La configuration absolue du centre α -aminé du diastéréoisomère majoritaire n'a pas encore pu être attribuée. Il est en effet difficile de prédire, à partir d'un modèle moléculaire, la face de réduction privilégiée de l'énolate intermédiaire, ainsi que de déterminer si l'induction chiral est dictée par l'auxiliaire ou les centres asymétriques du sucre lui-même. De plus, comme pour la formation du disaccharide décrit au cours de la section précédente, une quantité significative d'accepteur a été réduite en **1ap**. Cet

²¹³ Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964.

aspect n'est pas discuté dans l'étude de Fu, et explique probablement l'emploi de l'alcène donneur en excès dans ce protocole.²¹²

Quelques expériences supplémentaires ont été conduites dans le but de réduire le *ratio* donneur/accepteur d'une part et la formation d'accepteur réduit d'autre part. En utilisant un *ratio* 1 pour 1 de donneur et d'accepteur, une quantité plus faible du produit désiré **1ao** a été isolé, sans toutefois observer la diminution du rendement en accepteur réduit **1ap** (entrée 2). Nous avons alors appliqué un protocole d'addition lente de l'accepteur au pousse seringue sur 3 heures mais comme pour le disaccharide précédent, seulement des traces de produits ont été observées (entrée 3). Finalement, avec 2 équivalents d'accepteur dans le milieu réactionnel, un rendement satisfaisant du produit de couplage a été isolé avec une légère diminution de la formation de l'accepteur réduit (entrée 4).

Tableau 4: Optimisation de la synthèse du glyco-aminoacide **1ao**



Ces tests catalytiques nous ont permis de réévaluer le *ratio* donneur/accepteur par rapport à l'étude originale de Fu. Cependant, l'isolation du produit de couplage **1ao** sous la forme d'un mélange 1 pour 2 de diastéréoisomères nous a conduit à évaluer l'influence de l'auxiliaire chiral présent sur l'accepteur sur la diastéréosélectivité du couplage. En particulier, nous avons voulu savoir dans un premier temps si un effet « mismatch » était à l'origine du faible stéréocontrôle observé.

Pour cela, un nouvel accepteur a été préparé sans auxiliaire chiral, en alkylant l'acide **b21** par le bromure de benzyle en milieu basique pour fournir le composé **b24** (Schéma 167).

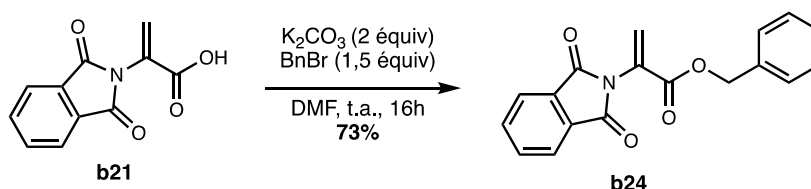


Schéma 167: Préparation de l'accepteur **b24** sans auxiliaire chiral

Ce nouvel accepteur a ensuite été engagé dans les conditions de l'entrée 4 du tableau 3 pour fournir le produit de couplage **1aq** avec un bien meilleur rendement de 82% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (3:1) (Schéma 168). Ceci signifie que la chiralité propre du motif sucre contrôle en partie la diastéréosélectivité de la réduction de l'énolate formé après addition. Par ailleurs, le produit **1ar**, issu de la réduction de l'accepteur, a été isolé à hauteur de 57% (rendement calculé par rapport aux 2 équivalents engagés en réaction).

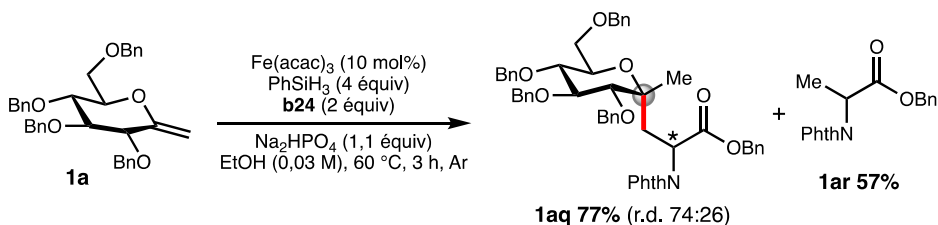


Schéma 168 : Premier test catalytique de conversion du substrat **1a** par couplage avec l'accepteur **b24**

Par manque de temps, cette étude exploratoire sur la formation de *C*-glycosyl-aminoacides initiée par MHAT n'a pas encore été finalisée. Des travaux sont en cours au laboratoire pour évaluer plusieurs paramètres comme l'influence sur la diastéréosélectivité du groupement protecteur en position C-2 de l'*exo*-glycal ou encore d'autres auxiliaires chiraux.

3 Activation de C-glycosylidènes trisubstitués

3.1 Synthèse d'un substrat modèle et nouvelle optimisation de la réaction

L'étude décrite au cours de la section précédente nous a permis d'accéder pour la première fois à des *bis*-C-glycosides à partir d'*exo*-glycals disubstitués *via* MHAT. Cette nouvelle méthode, bien qu'efficace sur plusieurs aspects, limité la substitution anomérique additionnelle à un groupement méthyle. Dans l'optique d'obtenir de nouveaux *bis*-C-glycosides originaux, notamment par la mise en place de deux motifs aglycones distincts, nous avons souhaité étendre cette transformation à des *exo*-glycals trisubstitués.

Un nouveau substrat modèle a alors été préparé, toujours *via* une réaction d'oléfination de Julia-Kocienski. Dans un premier temps, la sulfone **b26**, partenaire de couplage de la réaction d'oléfination, a été préparée en deux étapes (Schéma 169). Une première alkylation du 2-mercaptobenzothiazole par le bromohexane, en présence de triéthylamine dans le DMF a fourni le sulfide **b25** quantitativement. Ce dernier a alors été oxydé par action du *m*-CPBA (2,5 équivalents) pour obtenir la sulfone **b26**. Finalement, la sulfone a été engagée dans l'oléfination de la lactone **b2** en présence de LiHMDS dans les conditions classiques de Gueyrard pour fournir l'*exo*-glycal trisubstitué **1i** sous la forme d'un mélange 1 pour 1 d'isomères (*E*) et (*Z*).

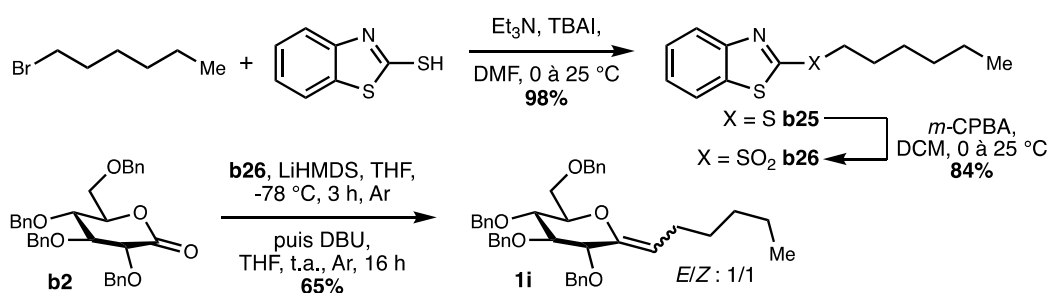
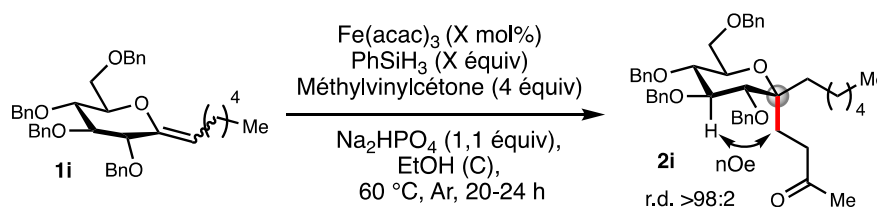


Schéma 169 : Synthèse du substrat trisubstitué **1i**

Les deux isomères ont alors été partiellement séparés dans le but d'étudier leurs réactivités indépendamment l'un de l'autre dans les conditions de MHAT (Tableau 5). Les composés (*E*)-**1i** et (*Z*)-**1i** ont ainsi été mis en réaction séparément dans les conditions réactionnelles développées précédemment pour le composé **1a** disubstitué (entrée 1). Après 6 heures de réaction, n'observant plus d'évolution, les réactions ont été arrêtées et traitées. Le

produit **2i** a alors été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère (produit d'addition axiale) avec un faible rendement de 31% à partir de (*E*)-**1i** et 32% à partir de (*Z*)-**1i**. Dans les deux réactions, près de 65% de substrat **1i** a été récupéré, suggérant une stabilité supérieure de ces radicaux *pseudo* anomériques encombrés vis-à-vis de réactions parasites telles que la dismutation. La faible conversion de **1i** dans ces conditions réactionnelles est en accord avec les observations de Norton, et plus tard de Shenvi, sur l'influence de la substitution des oléfines sur leurs réactivités vis-à-vis de l'addition de l'atome d'hydrogène (cf. Figure 15, page 109). En effet, la gêne stérique supplémentaire imposée par la chaîne alkyle dans **1i**, diminue significativement la cinétique d'addition de l'atome d'hydrogène sur l'oléfine, expliquant la faible conversion observée.

Tableau 5 : Optimisation de la formation du composé **2i**



Entrée	Catalyseur (mol%)	PhSiH ₃ (équiv)	EtOH (C)	%
1	Fe(acac) ₃ (10)	4	0,03 M	31
2	Fe(acac) ₃ (10)	2+2 ^a	0,1 M	39
3	Fe(acac) ₃ (30)	2+2 ^a	0,1 M	44
4	Fe(acac) ₃ (50)	2+2 ^a	0,1 M	54
5	Fe(acac) ₃ (100)	2+2 ^a	0,1 M	43
6	Fe(acac) ₃ (50)	3+3 ^a	0,1 M	46
7	Fe(acac) ₃ (50)	3+3+3 ^b	0,1 M	53
8	Fe(acac)₃ (50)	4+4^a	0,1 M	67

Echelle : 0,1 mmol **1i**. ^a 2^{ème} ajout de PhSiH₃ après 16h. ^b Ajout après 4h et 20h

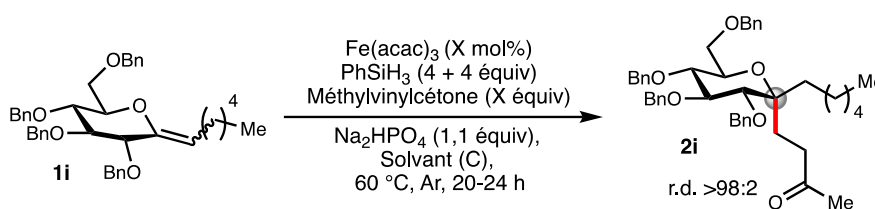
Une nouvelle optimisation de cette réaction a alors été initiée et compte tenu de la réactivité similaires des 2 isomères, un mélange de (*E*)-**1i** et de (*Z*)-**1i** a été utilisé. En premier lieu, le temps de réaction a été rallongé à 20 heures. En considérant la dégradation progressive du PhSiH₃ par éthanolyse,¹⁷⁴ une procédure impliquant son ajout séquentiel a été développée (entrée 2). Après une nuit de réaction initiée par 2 équivalents de PhSiH₃, 2 équivalents supplémentaires ont été ajoutés et la réaction a été poursuivie durant 4 heures. Ceci a permis d'augmenter légèrement le rendement de la réaction mais toujours avec une conversion partielle de **1i**.

La quantité de catalyseur a alors été évaluée (entrées 3, 4 et 5). Nous avons en effet supposé qu'une plus grande quantité de Fe(acac)₃ dans le milieu réactionnel permettrait de

générer l'hydrure de fer(III) plus rapidement et/ou en plus grandes concentration, améliorant ainsi la cinétique de la réaction. Le meilleur résultat a été obtenu avec 50 mol% de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ mais là encore sans conversion complète de **1i**. Nous avons finalement examiné l'impact de la stœchiométrie en silane. Une double addition de 3 équivalents de PhSiH_3 n'a pas permis d'augmenter le rendement (entrée 6), tout comme une triple addition de 3 équivalents (entrée 7). En revanche, l'ajout successif de 4 équivalents de PhSiH_3 nous a permis de fournir le composé **2i** avec un bon rendement de 67% et surtout, pour la première fois, avec une conversion complète de **1i** (entrée 8).

Ce résultat encourageant nous a conduit à examiner à nouveau certains paramètres réactionnels tout en conservant l'ajout successif de 4 équivalents de silane (Tableau 6). La quantité de catalyseur ainsi que la concentration ont ainsi été réévaluées (entrées 2, 3 et 4) pour obtenir le meilleur rendement en utilisant 1 équivalent de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ à 0.05 molaire dans l'éthanol (entrée 3). Comme pour l'*exo*-glycol disubstitué **1a**, la concentration de la réaction a joué ici un rôle important. Nous avons ensuite varié la quantité d'accepteur en la diminuant à 2 équivalents (entrée 5). Contrairement au modèle précédent **1a**, pour lequel cette diminution n'avait eu que très peu d'influence sur le rendement, la formation du composé **2i** en a ici été beaucoup plus impactée. Les conditions réactionnelles plus dures nécessaires pour convertir **1i** ont en effet probablement favorisé la formation d'accepteur réduit, expliquant le besoin d'un large excès de ce dernier pour obtenir un bon rendement du produit désiré. Cette réduction compétitive n'est jamais discutée dans la littérature, peut-être en raison de la volatilité des produits correspondants. Finalement, deux systèmes de solvants ont été testés. Dans un premier temps, du 1,2-dichloroéthane a été ajouté à l'éthanol, dans un mélange 1 pour 1 mais aucune conversion de **1i** n'a été observée (entrée 6). Enfin le 1,2-dichloroéthane a été utilisé seul, en présence de $\text{PhSi}(i\text{-PrO})_2\text{H}$ en lieu et place de PhSiH_3 mais comme pour le substrat **1a**, un plus faible rendement a été obtenu (entrée 7).

Tableau 6 : Suite et fin de l'optimisation de la formation de **2i**



Entrée	Catalyseur (mol%)	MVK	Solvant (C)	%
1	Fe(acac) ₃ (50)	4	EtOH (0,1 M)	67
2	Fe(acac) ₃ (100)	4	EtOH (0,1 M)	47
3	Fe(acac)₃ (100)	4	EtOH (0,05 M)	75
4	Fe(acac) ₃ (100)	4	EtOH (0,03 M)	54
5	Fe(acac) ₃ (100)	2	EtOH (0,05 M)	57
6	Fe(acac) ₃ (100)	4	EtOH/DCE (0,05 M)	0
7	Fe(acac) ₃ (100)	4	DCE (0,05 M) ^a	29

Echelle : 0,1 mmol **1i**. ^a PhSi(Oi-Pr)₂H au lieu de PhSiH₃

3.2 Synthèses de nouveaux substrats *exo*-glycals

Avec ces nouvelles conditions en mains permettant une conversion efficace d'un *exo*-glycal trisubstitué en *bis*-C-glycoside, nous avons étudié le champ d'application de cette transformation avec de nouveaux substrats. Nous avons pour cela préparé une série d'*exo*-glycals trisubstitués possédant une fonction hydroxyle liée à l'alcène. L'objectif était en effet de pouvoir déprotéger orthogonalement cette fonction *a posteriori*, sur le produit *bis*-C-glycoside résultant, dans le but d'introduire facilement un motif aglycone.

La lactone **b2** a donc été convertie dans les conditions décrites par Xie en présence de l'ylure stabilisé **114** pour conduire au composé **b27** avec un bon rendement et un stéréocontrôle (*Z*) total (Schéma 170).¹⁴¹ L'ester présent dans **b27** a ensuite été réduit par traitement au DIBAL-H dans le dichlorométhane pour conduire à l'alcool allylique **b28**. A ce stade, ce dernier a été protégé par un groupement TBS, orthogonal aux groupements benzyloxy. Un premier traitement de **b28** par le TBSCl et de l'imidazole dans le DMF n'a fourni que 26% de produit **1j**. De plus, 66% de substrat ont été récupérés après purification. Par conséquent, un agent silylant plus réactif a été choisi pour induire une conversion complète de **b24**. En traitant donc l'alcool allylique avec du TBSOTf et de la lutidine dans le dichlorométhane, **1j** a été obtenu avec 87% de rendement sur une échelle de 2-3 grammes.

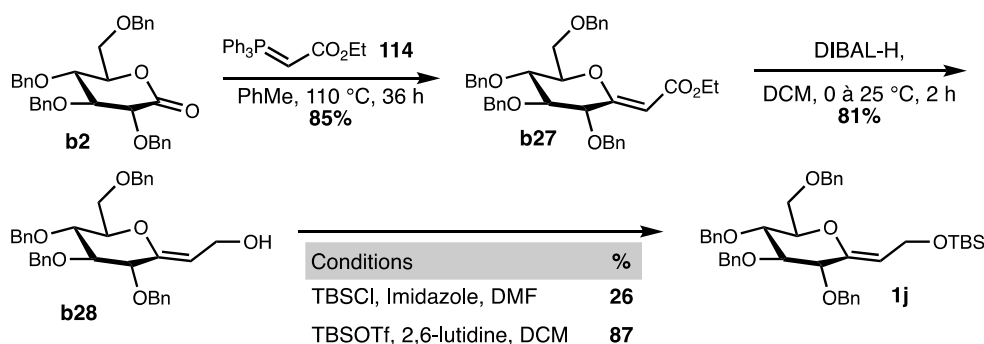


Schéma 170 : Synthèse du substrat trisubstitué **1j** en série *D-glucose*

Cette stratégie en 3 étapes (oléfination, réduction, protection) a ensuite été appliquée à d'autres lactones pour obtenir une série de substrats possédant un motif alcool allylique protégé. Dans un premier temps, une lactone en série *D-galactose* a été préparée et soumise à cette séquence réactionnelle (Schéma 171). La lactone **b29** a donc été obtenue quantitativement par une oxydation d'Albright-Goldman du 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-*D*-galactopyranose commercial. L'oléfination de cette lactone dans les conditions de Xie a ensuite conduit à l'*exo*-glycal **b30** avec la même efficacité qu'en série *D-glucose*. La réduction de l'ester de **b30** par le DIBAL-H suivie de la protection de l'alcool allylique **b31** dans les mêmes conditions que précédemment ont permis de fournir le substrat **1k** avec un bon rendement global.

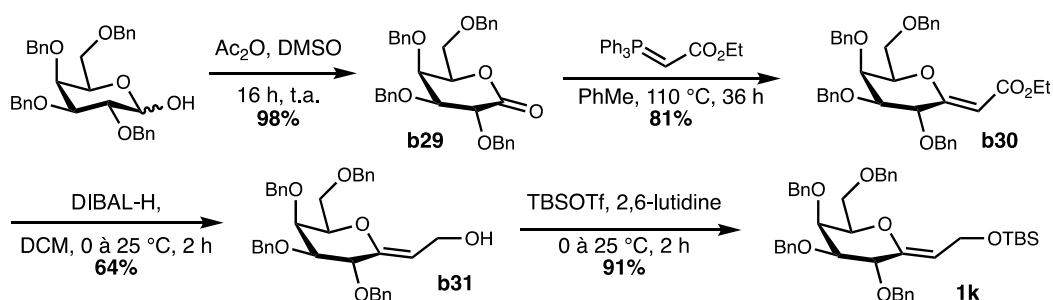


Schéma 171 : Synthèse du substrat **1k** en série *D-galactose*

Après l'obtention avec succès des composés **1j** et **1k**, en série *D-glucose* et *D-galactose* respectivement, nous avons orienté notre attention vers la série *D-mannose* pour préparer le substrat **1l** correspondant. L'hémiacétal **b33** n'étant pas commercial, contrairement aux deux synthèses précédentes, ce dernier a été préparé à partir du *D-mannose* (Schéma 172). Une première étape de protection de la position anomérique, en présence d'une résine acide dans le méthanol, suivie de la benzylation des fonctions hydroxyles restantes ont permis de générer l'acétal **b32** sous la forme d'un mélange 4,7 pour 1 de diastéréoisomères en faveur de

l'anomère α . L'acétal méthylique a ensuite été hydrolysé par un traitement acide aqueux à 100 °C pour former l'hémiacétal **b33** avec un rendement moyen. Finalement, ce dernier a été oxydé en lactone **b34** dans les conditions d'Albright-Goldman.

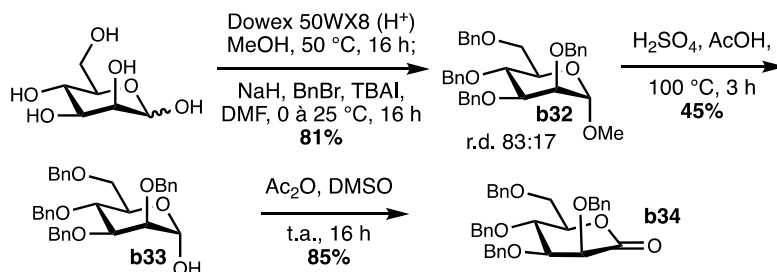


Schéma 172 : Synthèse de la lactone **b34** en série D-mannose

Comme détaillé au début de ce chapitre, l'oléfination directe de la lactone **b34** par réaction de Wittig est connue pour être difficile. Conscients de ce problème, nous avons choisi la méthode développée par Lin reposant sur une séquence d'addition nucléophile / élimination.¹⁴⁴ Pour ce faire, l'énolate de lithium dérivé de l'acétate d'éthyle a été additionné stéréosélectivement sur la lactone **b34** pour conduire au composé **b35** (Schéma 173). Ce dernier a ensuite été traité par de l'anhydride trifluoroacétique et de la pyridine pour initier l'élimination du trifluoroacétate résultant en position anomérique et fournir régiosélectivement l'*exo*-glycal **b36**.

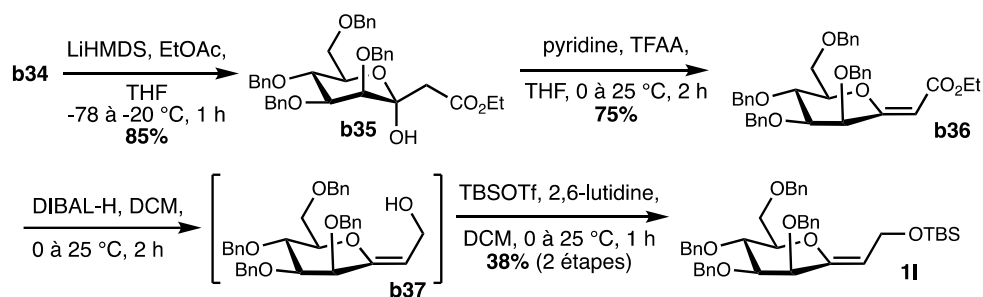


Schéma 173 : Synthèse de l'*exo*-glycal **II** via une séquence d'addition/élimination

A ce stade, les essais préliminaires de réduction de l'ester nous ont appris que l'alcool allylique **b37** n'était pas assez stable pour être isolé par colonne chromatographique sur gel de silice. Par conséquent, après réduction au DIBAL-H, le brut réactionnel a rapidement été traité par le TBSOTf et de la lutidine pour fournir le produit final **II**, stable, avec cependant un faible rendement sur deux étapes de 38%.

Pour finir, un dernier substrat en série pyranoside a été préparé. La lactone **b8**, déjà utilisée lors de l'étude dédiée aux *exo*-glycals disubstitués, a été engagée dans les conditions de Chapleur *et coll.*¹⁴⁰ pour fournir l'ester insaturé **b38** sous la forme d'un mélange 1,2 pour 1 d'isomères (*E*)/(*Z*) (Schéma 174). Les deux isomères ont pu être facilement séparés et seul le composé (*E*)-**b38** a été engagé dans l'étape de réduction suivante. L'alcool allylique **b39** n'a cependant pas été observé après un traitement de l'ester **b38** avec un large excès de DIBAL-H. A la place, le produit **b42**, résultant de l'ouverture du cycle et de la réduction de l'ester a été obtenu. Ce produit a déjà été observé par Chapleur *et coll.* après la réduction au DIBAL-H du dérivé ester méthylique de **b38**.²¹⁴ Les auteurs ont alors expliqué sa formation par une première étape d'addition-1,4 de l'hydrure sur l'accepteur de Michael. L'énolate **b40** ainsi formé a pu alors conduire à l'ouverture du cycle furanose pour former l'intermédiaire **b41**. L'excès de DIBAL-H a finalement réduit l'ester dans ce dernier, générant le diol **b42** avec un rendement global d'environ 50%.

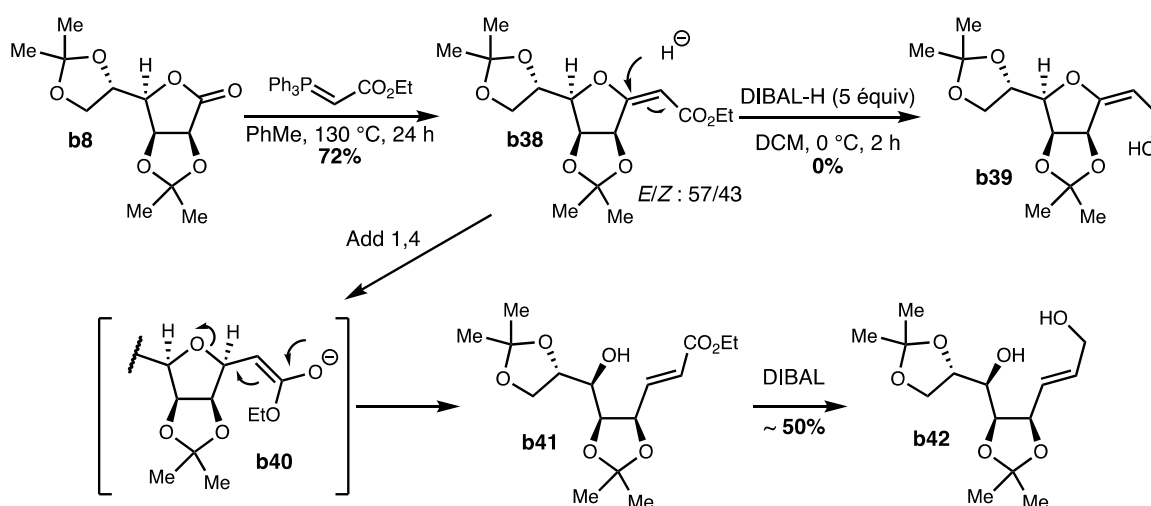


Schéma 174 : Synthèse de l'*exo*-glycal **b38** et mécanisme de la formation du produit d'ouverture de cycle **b42**

Pour éviter cette réaction parasite d'ouverture du cycle, nous avons reconduit la réduction de l'ester **b38** sur l'isomère (*Z*) cette fois, mais en utilisant moins de DIBAL-H et à une température plus basse (0 °C) (Schéma 175). De plus, l'alcool allylique intermédiaire n'a pas été isolé dans le but d'optimiser le rendement global. Ainsi, le dernier substrat (*Z*)-**1m** a été obtenu avec un rendement de 52%.

²¹⁴ Thien, H.-T. T.; Novoa, A.; Pelligrini-Moise, N.; Chrétien, F.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6939.

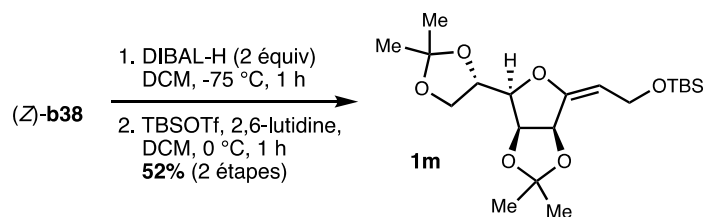


Schéma 175 : Synthèse de l'*exo*-glycal **1m** à partir de l'ester insaturé **(Z)-b38**

3.3 Champ d'application de la réaction

Les substrats **1j**, **1k**, **1l** et **1m** ont ensuite été mis en réaction dans les conditions de MHAT optimisées pour les *exo*-glycals trisubstitués. Le composé **1j** a ainsi été couplé à 3 accepteurs différents. Dans un premier temps, la méthylvinylcétone a été introduite en position α avec un stéréocontrôle total, comme attendu pour les radicaux *pseudo* anomériques en série pyranoside, pour former le produit **2ja** (Schéma 176). Ensuite un nouvel accepteur, le *N,N*-diméthylacrylamide a permis de générer le *bis*-*C*-glycoside **2jb** avec un rendement moyen de 54%, mais encore une excellente diastéréosélectivité. Finalement, le composé **2jc** a été formé en présence d'acrylonitrile avec un bien meilleur rendement de 74%. De plus, cette transformation a été réalisée à l'échelle de la millimole, sans érosion de l'efficacité et de la diastéréosélectivité.

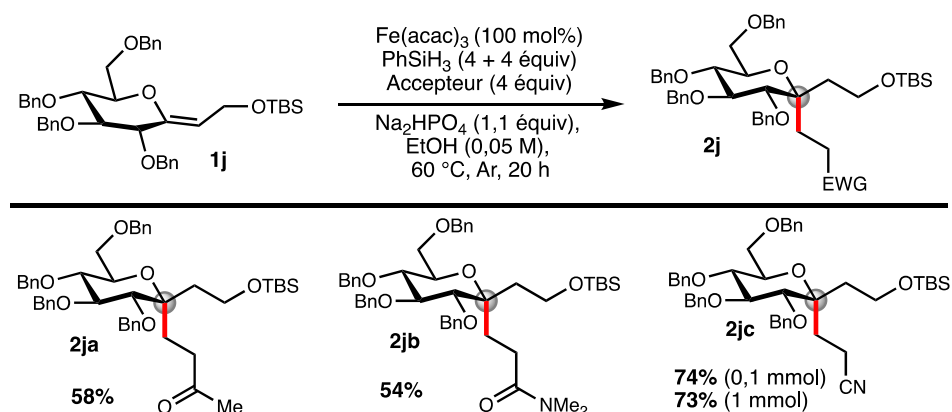


Schéma 176 : Champ d'application de la transformation du substrat **1j** en *bis*-*C*-glycosides correspondant

Les deux derniers substrats en série furanoside ont enfin été engagé en catalyse, toujours dans les mêmes conditions, en présence d'acrylonitrile pour fournir les produits **2k** et **2l** correspondants avec des rendements très similaires et une sélectivité α totale (Schéma 177).

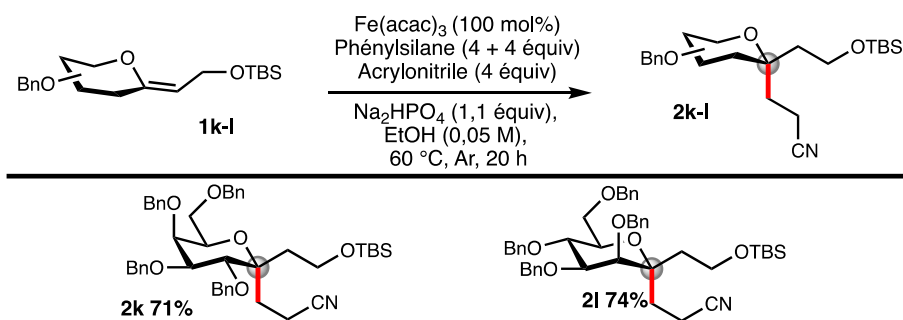


Schéma 177 : Couplage des substrats **1k** et **1l** avec de l'acrylonitrile

Pour finir, le substrat **1m** a été traité en conditions de MHAT, en présence d'acrylonitrile également, dans le but de former le produit **2m** via l'addition de l'accepteur sur la face convexe du système, comme dans le cas du substrat disubstitué **1f** (Schéma 178).

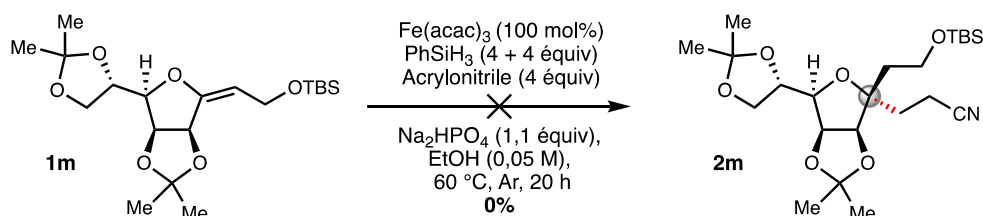


Schéma 178 : Tentative de formation du bis-C-glycoside **2m** à partir du précurseur **1m**

Malheureusement, le produit désiré n'a pas pu être isolé. A la place, un mélange très complexe de sous-produits a été observé, et les efforts pour tenter d'en attribuer les structures n'ont pas donné de résultats concluants.

4 Conclusions et perspectives

Les résultats exposés au cours de ce chapitre ont démontré la capacité du Fe(acac)_3 combiné au phénylsilane à initier la conversion d'une variété d'*exo*-glycals di- ou trisubstitués en *bis*-C-glycosides, *via* la génération de radicaux *pseudo* anomériques tertiaires.

Une série de substrats *exo*-glycals a, dans un premier temps, été préparée *via* différentes approches : l'oléfination directe de fonctions carbonylées par des réactions de Julia-Kocienski ou de Wittig et d'addition/déshydratation régiosélective de groupements partants.

Nous avons ensuite observé une très nette différence de réactivité entre les *exo*-glycals disubstitués et trisubstitués. Cette tendance peut être rationalisée en considérant des contraintes

stériques importantes, induite par la chaîne alkyle en place sur les oléfines trisubstituées, empêchant ainsi l'addition de l'atome d'hydrogène sur la double liaison. Pour pallier à ce problème, une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée. Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque la charge catalytique et la quantité de phénylsilane ont été respectivement augmentées à 100 mol% et 2 x 4 équivalents. De plus, pour les substrats di- comme trisubstitués, un effet de concentration important a également été observé.

Les deux séries de conditions ont ensuite été appliquées à un panel de substrats, en variant plusieurs paramètres clés comme la nature des groupements protecteurs ou encore la taille de cycle. Dans la plupart des cas la diastéréosélectivité de ces transformations a été totale en faveur du produit α . Dans quelques cas plus rares, notamment en série pyranoside (absence de stabilisation anomérique) ou lorsque l'*exo*-glycal est en position C-5, un mélange de diastéréoisomères a été obtenu mais avec un bon *ratio* diastéréoisomérique (~ 4 pour 1).

Cette méthodologie a également été appliquée à la formation de glycomimétiques d'intérêts comme des *bis*-C-disaccharides ou des C-glycosyl-aminoacides. Dans les deux cas, bien que les rendements aient été bons, des limitations ont été observées, notamment liés à la réduction, plus ou moins importante, de l'accepteur.

Le succès de cette première approche intermoléculaire de fonctionnalisation d'*exo*-glycals nous a conduit à imaginer une variante intramoléculaire permettant d'accéder à des glycomimétiques bicycliques, *via* des processus de cyclisation radicalaire.

Les résultats de ces études sont présentés dans le chapitre suivant.

5 Partie expérimentale

5.1 General Information (for all experimental parts)

Tetrahydrofuran (THF) was distilled over Na/benzophenone under Ar. Dichloromethane (DCM) was distilled over CaH₂ under Ar. Methyl vinyl ketone was dried with K₂CO₃ and fractionally distilled under Ar. Methyl acrylate was washed with aqueous NaOH then distilled under Ar. Acrylonitrile was dried with molecular sieves then fractionally distilled under Ar. Pyridine and triethylamine (Et₃N) were distilled over KOH under Ar. Anhydrous, reagent grade dimethylformamide (DMF) was used as received. Fe(acac)₃ was purchased from E. Merck (97% purity) and used as received. All other commercial reagents were used as received. Reactions were performed using standard glassware or vials under Ar unless otherwise specified.

Flash chromatographies were performed on silica gel 60 (230-400 mesh, 40-63 μm) purchased from E. Merck or using an automatic flash chromatography device. Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets coated with silica gel 60 F₂₅₄ purchased from E. Merck. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum One spectrophotometer, and wavelengths are quoted in wave numbers (cm⁻¹).

Optical rotations were measured at 589 nm (sodium lamp) and 20 °C on Anton Paar MCP 200 polarimeter with a path length of 1 dm. The concentration (c) is indicated in gram per deciliter.

NMR spectra were recorded on 400 MHz and 500 MHz spectrometers. ¹H and ¹³C chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to the solvent signals: CDCl₃ (residual CHCl₃), δ H = 7.26 ppm, δ C = 77.16 ppm (residual CHCl₃).

Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet; b = broad), integration and coupling constants (*J*/Hz). Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments.

¹H and ¹³C signals were assigned by 2D experiments (COSY, HSQC, HMBC and NOESY). High resolution mass spectra (HRMS) data were recorded on a microTOF spectrometer equipped with orthogonal electrospray interface (ESI).

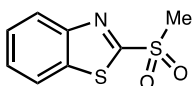
Reported compounds have only been characterized by NMR analysis and references are given for further characterization. New substrates and products have mostly been fully characterized with the exception of some instable compounds or compounds obtained in small quantities during preliminary studies.

5.2 Substrate preparation

General procedure A for the Julia-Kocienski olefination:

To a solution of lactone (1 equiv) and sulfone (1.2 equiv) dissolved in dry THF (0.2M) under Ar and cooled at -78 °C, was added dropwise over 10 min a solution of LiHMDS (1.0 M in THF, 2.4 equiv). The mixture was stirred at -78 °C until full conversion of the lactone (typically within 2 or 3 hours) and quenched by addition of AcOH (3 equiv). Water was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The dark brown oil obtained was then dissolved in dry THF (0.05M) under Ar and DBU (2 equiv) was added slowly at room temperature. The mixture turned immediately to an orange solution and was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica with an appropriate solvent system to give the product the product.

2-(Methylsulfonyl)benzo[d]thiazole (b1)²¹⁵

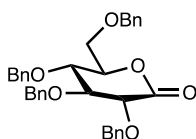


To a stirred solution of 2-(methylthio)benzothiazole (2.0 g, 11 mmol, 1 equiv) in ethanol (50 mL) under Ar, was added at 0 °C a solution of ammonium molybdate tetrahydrate (0.7 g, 0.55 mmol, 0.05 equiv) in aqueous H₂O₂ (30%, 8.85 mL, 8 equiv). The reaction was stirred overnight at room temperature. After completion, the mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with DCM (3 x 35 mL). The combined organic layers were washed with a 10% aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 x 35 mL), water (2 x 25 mL) and finally with brine (25 mL). After drying over Na₂SO₄ and evaporation the residue was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 80/20) yielding the product (2.06 g, 9.7 mmol, 88%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (dt, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.95 (ddd, *J* = 8.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (ddd, *J* = 8.2, 8.1, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (ddd, *J* = 7.2, 7.1, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.37 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (C_{qAr}), 152.3 (C_{qAr}), 136.5 (C_{qAr}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 42.4 (CH₃).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-gluconolactone (b2)²¹⁶



²¹⁵ Pospisil, J.; Sato, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2269.

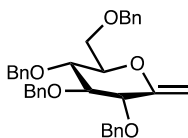
²¹⁶ Wang, J.; Zhao, Y.; Zhao, W.; Wang, P.; Li, J. *Carbohydr. Chem.* **2016**, *35*, 445.

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (2.0 g, 3.7 mmol, 1 equiv) dissolved in DMSO (10 mL) under Ar, was added Ac₂O (5 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 16 hours. The reaction was then quenched with water (3 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were then washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried with Na₂SO₄ and filtered. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielding the product (1.97 g, 3.66 mmol, 99%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.26 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.22 – 7.15 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.01 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.73 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.47 (ddd, *J* = 8.4, 3.4, 2.3 Hz, 1H, H-5), 4.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-2), 3.97 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H, H-4), 3.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-3), 3.74 (dd, *J* = 11.0, 2.4 Hz, 1H, H-6a), 3.69 (dd, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H, H-6b).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (C-1), 137.7 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.6 (C_{qAr}), 137.1 (C_{qAr}), 128.6 – 128.0 (CH_{Ar}), 81.1 (C-3), 78.3 (C-5), 77.5 (C-4), 76.2 (C-2), 74.1 (OCH₂Ph), 73.9 (OCH₂Ph), 73.9 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 68.4 (C-6).

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-1-deoxy-1-methylidene-D-glucopyranose (**1a**)¹⁴⁴

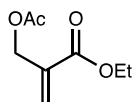


Following General Procedure A, a solution of substrate **b2** (1 g, 1.9 mmol, 1 equiv), **b1** (480 mg, 2.25 mmol, 1.2 equiv) and LiHMDS (1.0 M in THF, 4.46 mL, 4.46 mmol, 2.4 equiv) in THF (8 mL) was stirred at -78 °C for 3 hours and quenched with AcOH (0.32 mL, 5.55 mmol, 3 equiv). Then a solution of the above crude and DBU (0.55 mL, 3.7 mmol, 2 equiv) in THF (35 mL) was stirred overnight. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 80/20) then recrystallized from pentane yielding the product (697 mg, 1.3 mmol, 70%) as white needles.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.21 – 7.13 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.83 – 4.77 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph, C=CH_aH_b), 4.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.70 – 4.62 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph, C=CH_aH_b), 4.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.99 (dt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H-2), 3.86 – 3.73 (overlapped m, 4H, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 3.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-3).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C-1), 138.5 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.1 (2 CH_{Ar}), 128.0 (4 CH_{Ar}), 128.0 (2 CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 94.9 (C=CH₂), 84.9 (C-2), 79.1 (C-3), 78.7 (C-5), 77.6 (C-4), 74.6 (OCH₂Ph), 74.6 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 72.9 (OCH₂Ph), 68.9 (C-6).

*Ethyl 2-(acetoxymethyl)acrylate (b3)*²¹⁷

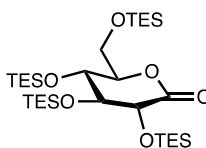


To a solution of ethyl 2-(hydromethyl)acrylate (498 mg, 3.83 mmol, 1 equiv) in DCM (25 mL) under Ar, were added Ac₂O (0.54 mL, 5.75 mmol, 1.5 equiv) then DMAP (46 mg, 0.38 mmol, 0.1 equiv) at room temperature. The mixture was then cooled at 0 °C and triethylamine (1.6 mL, 11.5 mmol, 3 equiv) was added in one portion. The mixture was stirred 3 hours at room temperature and quenched by addition of 1M HCl (5 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5) to yield the product (486 mg, 2.83 mmol, 74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.34 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H, C=CHaHb), 5.82 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, C=CHaHb), 4.79 (dd, *J* = 1.5, 1.0 Hz, 2H, CH₂OAc), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.09 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C(O)CH₃), 165.1 (C(O)OEt), 135.6 (C=CH₂), 127.1 (C=CH₂), 62.5 (CH₂OAc), 60.9 (OCH₂CH₃), 20.8 (OC(O)CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃).

*2,3,4,6-tetra-O-(triethylsilyl)-D-gluconolactone (b4)*¹⁴⁷



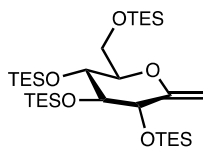
To a solution of D-gluconolactone (300 mg, 1.68 mmol, 1 equiv) in DMF (10 mL) were added, at room temperature, imidazole (917 mg, 13.47 mmol, 8 equiv) and chlorotriethylsilane (1.22 g, 8.10 mmol, 4.8 equiv) and the mixture was stirred overnight. Water (20 mL) was then added, and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (5 x 30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 97/3) to yield the product (970 mg, 1.53 mmol, 91%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (ddd, *J* = 7.7, 4.2, 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.12 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H, H-4), 3.99 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 1.0 Hz, 1H, H-2), 3.93 – 3.85 (overlapped m, 2H, H-3, H-6a), 3.80 (dd, *J* = 11.8, 4.2 Hz, 1H, H-6b), 0.98 – 0.93 (overlapped m, 36H, SiCH₂CH₃), 0.74 – 0.55 (overlapped m, 24H, SiCH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C-1), 81.4 (C-3), 77.2 (C-5), 73.7 (C-4), 71.1 (C-2), 61.8 (C-6), 6.8 (SiCH₂CH₃), 6.7 (SiCH₂CH₃), 3.7 (SiCH₂CH₃), 6.6 (SiCH₂CH₃), 5.0 (2 x SiCH₂CH₃), 4.6 (SiCH₂CH₃), 4.5 (SiCH₂CH₃).

²¹⁷ Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Bland-Berry, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7911.

2,3,4,6-Tetra-O-(triethylsilyl)-1-deoxy-1-methylidene-D-glucopyranose (**1b**)²¹⁸

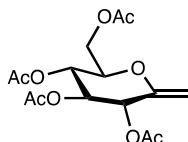


Following General Procedure A, a solution of substrate **b4** (760 mg, 1.19 mmol, 1 equiv), **b1** (305 mg, 1.43 mmol, 1.2 equiv) and LiHMDS (1.0 M in THF, 2.87 mL, 2.87 mmol, 2.4 equiv) in THF (4 mL) was stirred at -78 °C for 3 hours and quenched with AcOH (0.20 mL, 3.58 mmol, 3 equiv). Then a solution of the above crude and DBU (0.36 mL, 2.39 mmol, 2 equiv) in THF (10 mL) was stirred overnight. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 99/1) then recrystallized from pentane yielding the product (480 mg, 0.76 mmol, 63%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (s, 1H, C=CHaHb), 4.11 (ddd, *J* = 9.2, 5.0, 2.1 Hz, 1H, H-5), 4.02 (s, 1H, CHaHb), 3.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-2), 3.85 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H, H-6a), 3.75 – 3.70 (overlapped m, 2H, H-4, H-6b), 3.68 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H, H-3), 0.98 – 0.93 (overlapped m, 36H, SiCH₂CH₃), 0.73 – 0.54 (overlapped m, 24H, SiCH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (C-1), 128.5 (C=CH₂), 80.0 (C-3), 77.4 (C-5), 71.3 (C-4), 71.2 (C-2), 62.3 (C-6), 7.1 (SiCH₂CH₃), 7.0 (SiCH₂CH₃), 6.9 (SiCH₂CH₃), 6.9 (SiCH₂CH₃), 5.6 (SiCH₂CH₃), 5.3 (SiCH₂CH₃), 5.0 (SiCH₂CH₃), 4.6 (SiCH₂CH₃).

2,3,4,6-Tetra-O-(acetyl)-1-deoxy-1-methylidene-D-glucopyranose (**1c**)²¹⁸



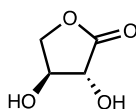
Compound **1b** (307 mg, 0.49 mmol, 1 equiv) was solubilized in a 1M solution of TBAF (1.0 M in THF, 2.92 mL, 2.92 mmol, 6 equiv) under Ar and the reaction was stirred for 4 hours at room temperature. The mixture was then cooled down to 0 °C, then pyridine (4.0 mL) with Ac₂O (2.0 mL) were added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The volatiles were then removed by evaporation and the crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 95/5) yielding the product (163 mg, 0.47 mmol, 97%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.46 (dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.21 (dd, *J* = 9.9, 8.6 Hz, 1H, H-4), 5.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3), 4.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, C=CHaHb), 4.55 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, C=CHaHb), 4.28 (dd, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 1H, H-6a), 4.20 (dd, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 1H, H-6b), 3.83 (ddd, *J* = 9.9, 4.4, 2.3 Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (C(O)CH₃), 170.2 (C(O)CH₃), 169.5 (C(O)CH₃), 169.3 (C(O)CH₃), 153.2 (C-1), 96.7 (C=CH₂), 76.4 (C-2), 73.4 (C-3), 69.2 (C-4), 68.2 (C-5), 61.9 (C-6), 20.9 (C(O)CH₃), 20.9 (C(O)CH₃), 20.8 (C(O)CH₃), 20.7 (C(O)CH₃).

²¹⁸ Goyard, D.; Telligmann, S. M.; Goux-Henry, C.; Boysen, M. M. K.; Framery, E.; Gueyrard, D.; Vidal, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 374.

L-Threonolactone (**b5**)²¹⁹

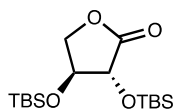


To a solution of calcium *L*-threonate (5 g, 16.11 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (25 mL) were added oxalic acid (0.81 mL, 17.10 mmol, 1.06 equiv) and PTSA (50 mg, 0.26 mmol, 0.02 equiv). The mixture was then stirred at 80 °C for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature and filtered. The filter was washed with MeCN (50 mL) and the combined filtrate were evaporated. The resulting yellow oil was then dissolved in EtOAc (15 mL), the resulting white precipitate was recovered by filtration to yield the product (3.6 g, 30.52 mmol, 94%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 4.41 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H, H-4a), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3), 4.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H; H-2), 3.94 (dd, *J* = 8.9, 7.3 Hz, 1H, H-4b).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 176.0 (C-1), 73.4 (C-3), 72.7 (C-2), 69.7 (C-4).

2,3-Di-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-threono-1,4-lactone (**b6**)²²⁰



Imidazole (3.51 g, 51 mmol, 6 equiv) was added to a cooled (0 °C) solution of **b5** (1.0 g, 8.5 mmol, 1 equiv) in DMF (40 mL) under Ar. Then TBSCl (4.67 g, 30.3 mmol, 3.6 equiv) was added portion wise. The mixture was stirred at room temperature overnight and quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (50 mL). The mixture was then extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 50 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) to yield the product (2.54 g, 7.33 mmol, 86%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.37 – 4.31 (m, 2H, H-4), 4.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-2), 3.93 – 3.86 (m, 1H, H-3), 0.93 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.19 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

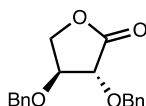
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (C-1), 75.2 (C-3), 74.6 (C-2), 70.2 (C-6), 25.8 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.4 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -4.5 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -4.6 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -4.9 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

2,3-Di-*O*-(*benzyl*)-*L*-threono-1,4-lactone (**b7**)²²¹

²¹⁹ Wei, C. C.; De Bernardo, S.; Teng, J. P.; Borgese, J.; Weigle, M. J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 3462.

²²⁰ Zeng, J.; Zhang, Q.; Zhang, H.-K.; Chen, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 20298.

²²¹ Pabba, J.; Rempel, B. P.; Withers, S.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 635.

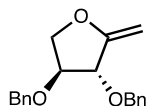


To a solution of **b5** (1 g, 8.47 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (50 mL) under Ar were added CaSO₄ (5.76 g, 42.3 mmol, 5 equiv) and BnBr (5.06 mL, 42.3 mmol, 5 equiv). The mixture was stirred for 5 minutes then the flask was covered with an aluminum foil and Ag₂O (3.92 g, 16.9 mmol, 2 equiv) was added portion wise over 5 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction was then filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (30 mL) and washed with water (2 x 20 mL) and a 10% solution of NaHCO₃ (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielding the product (1.51 g, 5.08 mmol, 60%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 6.95 (overlapped m, 10H, H_{Ar}), 5.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.40 (dd, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1H, H-4a), 4.36 – 4.27 (m, 1H, H-2), 4.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-3), 4.07 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H, H-4b).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C-1), 137.0 (C_{qAr}), 136.8 (C_{qAr}), 128.7 – 128.0 (CH_{Ar}), 78.5 (C-3), 77.5 (C-2), 72.6 (OCH₂Ph), 72.4 (OCH₂Ph), 69.2 (C-4).

(3*R*,4*S*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-methylenetetrahydrofuran (**1d**)



Following General Procedure A, a solution of substrate **b7** (500 mg, 1.68 mmol, 1 equiv), **b1** (428 mg, 2.01 mmol, 1.2 equiv) and LiHMDS (1.0 M in THF, 4.02 mL, 4.02 mmol, 2.4 equiv) in THF (7 mL) was stirred at -78 °C for 3 hours and quenched with AcOH (0.29 mL, 5.03 mmol, 3 equiv). Then a solution of the above crude and DBU (0.5 mL, 3.35 mmol, 2 equiv) in THF (15 mL) was stirred overnight. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/05 to 90/10) yielding the product (321 mg, 1.08 mmol, 65 %) as a colorless oil.

TLC: R_f: 0.47 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.27 (overlapped m, 10H), 4.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H, C=CH_aH_b), 4.56 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.30 (m, 1H, H-4a), 4.28 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-3), 4.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C=CH_aH_b), 4.17 (dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz, 1H, H-4b), 4.10 (dt, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H, H-2).

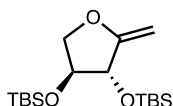
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (C-1), 137.8 (C_{qAr}), 137.6 (C_{qAr}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (2 CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (2 CH_{Ar}), 86.4 (C=CH₂), 81.1 (C-2), 80.3 (C-3), 73.5 (C-4), 71.5 (OCH₂Ph), 70.3 (OCH₂Ph).

HRMS (*m/z*): calcd for C₁₉H₂₀KO₃ [M+K]⁺: 335.1044, found: 335.1042

Opt. Rot. [α]_D: +1.5 (c = 1.1, CHCl₃).

IR (film) ν : 3063, 3031, 2926, 2887, 1674, 1496, 1454, 1398, 1223, 1113, 1072, 1027, 820, 737, 697 cm⁻¹.

(3*R*,4*S*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylenetetrahydrofuran (1e)



Following General Procedure A, a solution of substrate **b6** (500 mg, 1.44 mmol, 1 equiv), **b1** (370 mg, 1.73 mmol, 1.2 equiv) and LiHMDS (1.0 M in THF, 3.46 mL, 3.46 mmol, 2.4 equiv) in THF (8 mL) was stirred at -78 °C for 3 hours and quenched with AcOH (0.25 mL, 4.33 mmol, 3 equiv). Then a solution of the above crude and DBU (0.43 mL, 2.89 mmol, 2 equiv) in THF (25 mL) was stirred overnight. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 99/01 to 98/02) yield the product (129 mg, 0.37 mmol, 26%) as a colorless oil.

TLC: R_f: 0.63 (Pentane/Et₂O: 97/03).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.35 (dd, *J* = 2.0, 1.2 Hz, 1H, C=CHaHb), 4.28 (dt, *J* = 3.9, 1.2 Hz, 1H, H-3), 4.21 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H, H-4a), 4.09 (q, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-2), 4.05 (dd, *J* = 1.9, 1.0 Hz, 1H, C=CHaHb), 3.84 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1H, H-4b), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

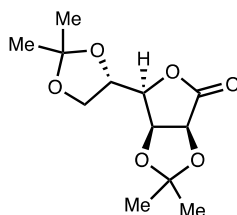
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (C=CH₂), 83.3 (C=CH₂), 77.5 (C-3), 76.7 (C-2), 74.4 (C-4), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.2 (Si(CH₃)₂), -4.3 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₁₇H₃₇O₃Si₂ [M+K]⁺: 345.2253, found: 345.2275.

Opt. Rot. [α]_D: +22.5 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν : 2954.6, 2930.3, 2887.2, 2858.5, 1680.7, 1472.7, 1463.6, 1253.8, 1121.5, 1097.1, 903.2, 835.9, 809.5, 776.3, 673.0 cm⁻¹.

2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidene-*D*-mannono-1,4-lactone (b8)²²²



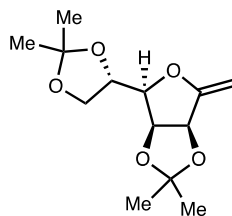
²²² Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Witty, D. R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 319.

To a solution of L-gulono-1,4-lactone (1 g, 5.61 mmol, 1 equiv) in MeCN (4 mL) and DMF (0.5 mL) were added acetone (6.6 mL), 2,2-dimethoxypropane (4.2 mL) and PTSA (54 mg, 0.28 mmol, 0.05 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 3 days then concentrated to afford a thick oil. Water (20 mL) was added producing a white solid. The mixture was stirred at room temperature for 20 minutes and cooled 1 hour at 0 °C. The solid was filtered off and washed with cold water to give the product (0.85 g, 3.3 mmol, 59%).

¹N NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-2), 4.74 (dd, *J* = 5.6, 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.51 – 4.38 (overlapped m, 2H, H-4, H-5), 4.22 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H, H-6a), 3.82 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H, H-6b), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (C-1), 114.9 (C(CH₃)₂), 110.6 (C(CH₃)₂), 81.0 (C-4), 78.2 (C-2), 75.9 (C-3), 75.4 (C-5), 65.3 (C-6), 26.9 (C(CH₃)₂), 26.8 (C(CH₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 25.3 (C(CH₃)₂).

2,5-Anhydro-1-deoxy-3,4:6,7-di-O-isopropylidene- α -D-manno-hept-1-enitol (1f)²²³



Following General Procedure A, a solution of substrate **b8** (400 mg, 1.55 mmol, 1 equiv), **b1** (396 mg, 1.86 mmol, 1.2 equiv) and LiHMDS (1.0 M in THF, 3.72 mL, 3.72 mmol, 2.4 equiv) in THF (6 mL) was stirred at -78 °C for 3 hours and quenched with AcOH (0.27 mL, 4.65 mmol, 3 equiv). Then a solution of the above crude and DBU (0.46 mL, 3.01 mmol, 2 equiv) in THF (15 mL) was stirred overnight. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielding the product (251 mg, 0.98 mmol, 63%) as a colorless oil.

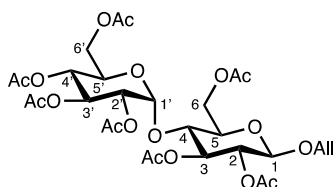
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.07 (dt, *J* = 6.1, 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.65 (dd, *J* = 6.1, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.61 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, C=CHaHb), 4.42 (dt, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H, H-5), 4.28 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H, C=CHaHb), 4.22 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H, H-6a), 4.07 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.73 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H, H-6b), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 161.0 (C-1), 113.7 (Cq), 110.0 (Cq), 87.0 (C=CH₂), 84.8 (C-2), 80.2 (C-3), 78.6 (C-4), 75.9 (C-5), 65.8 (C-6), 26.9 (C(CH₃)₂), 26.7 (C(CH₃)₂), 25.8 (C(CH₃)₂), 25.3 (C(CH₃)₂).

Allyl 2,3,6-Tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranoside (b9)²²⁴

²²³ Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1655.

²²⁴ Ye, H.; Xiao, C.; Zhou, Q.-Q.; Wang, P. G.; Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13325.

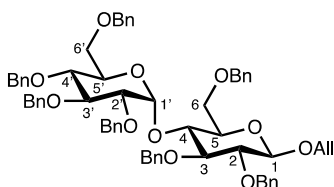


Maltose (968 mg, 2.69 mmol, 1 equiv) was dissolved in pyridine (3.5 mL) and Ac₂O (3.0 mL, 32.4 mmol, 12 equiv) was added dropwise followed by DMAP (66 mg, 0.54 mmol, 0.2 equiv). The solution was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (30 mL) and washed with 1 M HCl (10 mL) and a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude peracetylated maltose was dissolved in DCM (4 mL) and 2-propen-1-ol (0.55 mL, 8.0 mmol, 3 equiv) and BF₃OEt₂ (1 mL, 8.0 mmol, 3 equiv) were added to the solution at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature under Ar for 2 hours. The reaction was then diluted with DCM (20 mL) and successively washed with a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL), a 10% solution NaCl (10 mL) and water (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give the product (1.73 g, 2.55 mmol, 95%) as a white solid which was used without further purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.91 – 5.77 (m, 1H, CH=CH₂), 5.41 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-1'), 5.35 (dd, *J* = 10.5, 9.5 Hz, 1H, H-3'), 5.30 – 5.22 (overlapped m, 2H, H-3, CH=CH_aH_b), 5.20 (dq, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, CH=CH_aH_b), 5.05 (dd, *J* = 10.3, 9.5 Hz, 1H, H-5'), 4.86 (dd; *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H, H-2'), 4.85 – 4.81 (m, 1H, H-2), 4.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.48 (dd, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 1H, H-6a), 4.31 (ddt, *J* = 13.2, 5.0, 1.6 Hz, 1H, OCH_aH_bCH=CH₂), 4.25 (dd, *J* = 9.2, 3.5 Hz, 1H, H-6'a), 4.24 – 4.19 (m, 1H, H-6b), 4.09 (ddt, *J* = 13.1, 6.1, 1.4 Hz, 1H, OCH_aH_bCH=CH₂), 4.06 – 4.02 (m, 1H, H-6'b), 4.02 – 3.98 (m, 1H, H-4), 3.96 (ddd, *J* = 10.2, 4.0, 2.3 Hz, 1H, H-4'), 3.67 (ddd, *J* = 9.6, 4.4, 2.8 Hz, 1H, H-5), 2.14 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.10 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.04 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.02 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.00 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.00 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C(O)CH₃), 170.7 (C(O)CH₃), 170.6 (C(O)CH₃), 170.4 (C(O)CH₃), 170.1 (C(O)CH₃), 169.8 (C(O)CH₃), 169.6 (C(O)CH₃), 133.4 (CH=CH₂), 117.9 (CH=CH₂), 98.2 (C-1), 95.7 (C-1'), 75.6 (C-3), 72.9 (C-4), 72.5 (C-2'), 72.5 (C-4'), 72.3 (C-5), 70.2 (C-2), 70.1 (CH₂CH=CH₂), 69.6 (C-3'), 68.2 (C-5'), 63.0 (C-6), 61.7 (C-6'), 21.1 (C(O)CH₃), 21.0 (C(O)CH₃), 20.8 (C(O)CH₃), 20.8 (C(O)CH₃), 20.7 (C(O)CH₃), 20.7 (C(O)CH₃), 20.7 (C(O)CH₃).

Allyl **2,3,6-Tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranoside (b10)**²²⁴



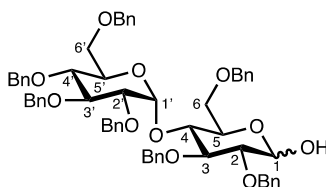
Compound **b9** (638 mg, 0.94 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeOH (10 mL) then NaOMe (35 mg, 0.65 mmol, 0.7 equiv) was added by portion over 5 minutes at room temperature and the mixture was stirred overnight. The mixture was filtered through a Dowex 50 WX8 H⁺ resin and evaporated. The resulting heptol was then dissolved in dry DMF under Ar and TBAI (77

mg, 0.21 mmol, 0.2 equiv) and NaH (441 mg, 11.0 mmol, 10.5 equiv) were added at 0 °C. The mixture was stirred for 30 minutes then BnBr (1.32 mL, 0.21 mmol, 10.5 equiv) was added slowly and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (20 mL) at 0 °C then extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 97/3 to 95/2) yielding the product (543 mg, 0.54 mmol, 57%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.09 (overlapped m, 35H, H_{Ar}), 5.99 (dddd, *J* = 17.2, 10.6, 6.0, 5.3 Hz, 1H, CH=CHaHb), 5.68 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1'), 5.36 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, CH=CHaHb), 5.23 (dq, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, CH=CHaHb), 4.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.83 – 4.74 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 – 4.54 (overlapped m, 5H, OCH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.44 (ddt, *J* = 12.8, 5.3, 1.4 Hz, 1H, OCHaHbCH=CH₂), 4.35 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.17 (ddt, *J* = 13.0, 6.1, 1.4 Hz, 1H, OCHaHbCH=CH₂), 4.07 (dd, *J* = 8.7, 8.5 Hz, 1H, H-4), 3.91 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3'), 3.85 – 3.72 (overlapped m, 4H, H-3, H-6, H-5'), 3.65 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4'), 3.61 – 3.53 (overlapped m, 3H, H-2, H-6', H-2'), 3.50 (dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, 1H, H-5), 3.46 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H, H-6'),

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ 138.9 (C_{qAr}), 138.8 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 134.2 (CH=CH₂), 128.4 – 126.8 (CH_{Ar}), 117.7 (CH=CH₂), 102.7 (C-1), 96.9 (C-1'), 84.9 (C-3), 82.4 (C-2'), 82.1 (C-3'), 79.5 (C-5), 77.9 (C-4'), 75.6 (OCH₂Ph), 75.1 (OCH₂Ph), 74.8 (OCH₂Ph), 74.7 (C-2), 74.0 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 72.9 (C-4), 71.2 (C-5'), 70.4 (CH₂CH=CH₂), 69.3 (C-6), 68.4 (C-6').

2,3,6-Tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose (b11)²²⁴

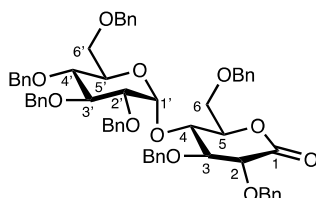


Compound **b10** (506 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) and PdCl₂ (133 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in dry MeOH (20 mL) and stirred vigorously overnight at room temperature. The reaction was then diluted with Et₂O, filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielding the product (267 mg, 0.28 mmol, 55%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 6.99 (overlapped m, 35H, H_{Ar}), 5.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-1'), 5.22 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-1), 5.02 – 4.73 (overlapped m, 6H, OCH₂Ph), 4.70 – 4.40 (overlapped m, 7H, OCH₂Ph), 4.30 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.12 (ddd, *J* = 9.2, 3.8, 2.1 Hz, 1H, H-5), 4.09 – 3.97 (overlapped m, 1H, H-4), 3.91 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3'), 3.85 – 3.77 (m, 2H, H-5', H-6a), 3.77 – 3.71 (m, 1H, H-3), 3.69 – 3.60 (overlapped m, 3H, H-2, H-6b, H-4'), 3.55 – 3.45 (overlapped m, 2H, H-6'a, H-2'), 3.41 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H, H-6'b), 3.04 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, OH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139.0 (C_{qAr}), 138.9 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 128.6 – 126.7 (CH_{Ar}), 97.1 (C-1'), 91.0 (C-1), 82.1 (C-3'), 81.4 (C-4'), 80.1 (C-2), 79.6 (C-2'), 77.8 (C-5'), 75.7 (OCH_2Ph), 75.1 (OCH_2Ph), 74.3 (OCH_2Ph), 73.6 (OCH_2Ph), 73.4 (OCH_2Ph), 73.4 (OCH_2Ph), 73.2 (OCH_2Ph), 73.0 (C-4), 71.2 (C-3), 70.1 (C-5), 69.2 (C-6), 68.3 (C-6').

2,3,6-Tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-D-glucopyrano-1,5-lactone (b12)



Compound **b11** (244 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) was dissolved in DMSO (2 mL) and cooled to 0 °C. Ac_2O (1 mL) was slowly added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Water (30 mL) was added, and the mixture was extracted with Et_2O (50 mL). The organic layer was then washed with water (5 x 50 mL) and brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/ EtOAc : 90/10 to 80/20) yielding the product (199.8 mg, 0.21 mmol, 82%) as a white solid.

Melting Point: 90-92 °C.

TLC: R_f : 0.32 (Cyclohexane/ EtOAc : 80/20).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.24 (overlapped m, 26H, H_{Ar}), 7.22 – 7.15 (overlapped m, 7H, H_{Ar}), 7.13 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.20 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1'), 4.92 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.86 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.80 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.70 (m, 1H, H-5), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.58 – 4.48 (overlapped m, 4H, OCH_2Ph), 4.48 – 4.40 (overlapped m, 3H, OCH_2Ph), 4.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.25 (dd, $J = 6.6, 5.5$ Hz, 1H, H-4), 4.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2), 3.99 (dd, $J = 6.7, 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.92 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-3'), 3.76 (dd, $J = 11.1, 3.2$ Hz, 1H, H-6a), 3.72 (m, 1H, H-5'), 3.68 (dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz, 1H, H-6b), 3.59 (dd, $J = 10.1, 8.9$ Hz, 1H, H-4'), 3.55 (m, 1H, H-6a'), 3.52 (dd, $J = 9.8, 3.7$ Hz, 1H, H-2'), 3.44 (dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz, 1H, H-6b').

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (CO), 138.7 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.1 (C_{qAr}), 128.5 – 127.4 (CH_{Ar}), 97.2 (C-1'), 81.9 (C-3'), 80.1 (C-3), 79.4 (C-2'), 78.8 (C-5), 77.7 (C-4'), 76.7 (C-2), 75.8 (OCH_2Ph), 75.2 (OCH_2Ph), 75.0 (C-4), 73.7 (OCH_2Ph), 73.7 (OCH_2Ph), 73.5 (OCH_2Ph), 73.3 (OCH_2Ph), 72.9 (OCH_2Ph), 71.4 (C-5'), 69.5 (C-6), 68.5 (C-6').

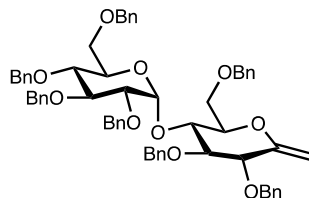
HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{62}\text{O}_{11}\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 993.4184, found: 993.4194.

Opt. Rot. $[\alpha]_{\text{D}}$: +55.5 ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film) ν : 3031, 2918, 2865, 1759, 1498, 1455, 1362, 1209, 1160, 1086, 1070, 1040, 1027,

735, 695 cm⁻¹.

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-(((2R,3R,4S,5R)-4,5-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-methylenetetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (1g)



Following General Procedure A, a solution of substrate **b12** (183 mg, 0.19 mmol, 1 equiv), **b1** (48 mg, 0.23 mmol, 1.2 equiv) and LiHMDS (1.0 M in THF, 0.45 mL, 0.45 mmol, 2.4 equiv) in THF (2 mL) was stirred at -78 °C for 3 hours and quenched with AcOH (0.03 mL, 0.57 mmol, 3 equiv). Then a solution of the above crude and DBU (0.06 mL, 0.38 mmol, 2 equiv) in THF (5 mL) was stirred overnight. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/05 to 90/10) yielding the product (83.4 mg, 0.09 mmol, 46%) as a colorless oil.

TLC: R_f: 0.55 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.20 (overlapped m, 33H, H_{Ar}), 7.18 – 7.13 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.44 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1'), 4.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.77 – 4.70 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph, C=CH_aH_b), 4.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 – 4.57 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.57 – 4.54 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.48 (d, 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.39 (s, 1H, C=CH_aH_b), 4.33 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.26 (ddd, *J* = 9.9, 3.8, 2.1 Hz, 1H, H-5), 4.18 (dd, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 1H, H-4), 3.99 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-2), 3.95 – 3.88 (overlapped m, 2H, H-3, H-3'), 3.84 (dd, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H, H-6a), 3.80 (dd, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 1H, H-6b), 3.79 – 3.75 (m, 1H, H-5'), 3.69 (dd, *J* = 10.1, 9.0 Hz, 1H, H-4'), 3.56 (dd, *J* = 4.1, 3.8 Hz, 1H, H-2'), 3.54 (dd, *J* = 5.6, 3.3 Hz, 1H, H-6a'), 3.40 (dd, *J* = 10.7, 1.8 Hz, 1H, H-6b').

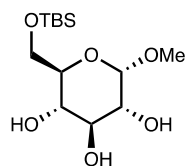
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.5 (C=CH₂), 138.9 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 128.5 – 127.3 (CH_{Ar}), 95.9 (C-1'), 94.1 (C=CH₂), 83.4 (C-3), 82.1 (C-3'), 79.7 (C-2'), 77.7 (C-4'), 77.5 (C-2), 75.9 (C-5), 75.7 (OCH₂Ph), 75.1 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.5 (C-4), 73.2 (OCH₂Ph), 72.1 (OCH₂Ph), 71.7 (C-5'), 71.0 (OCH₂Ph), 69.3 (C-6), 68.2 (C-6').

HRMS (*m/z*): calcd for C₆₂H₆₄O₁₀Na [M+Na]⁺: 991.4392, found: 991.4382.

Opt. Rot. [α]_D: +164.0 (*c* = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 3034, 2924, 2865, 1495, 1455, 1362, 1157, 1092, 1070, 1043, 1027, 735, cm⁻¹.

Methyl 6-O-(tert-butyldimethylsilyl)- α -D-glucopyranoside (b13)²²⁵

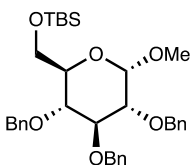


TBSCl (700 mg, 4.63 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of methyl α -D-glucopyranoside (600 mg, 3.09 mmol, 1 equiv), triethylamine (1.1 g, 10.8 mmol, 3.5 equiv) and DMAP (19 mg, 0.15 mmol, 0.05 equiv) in DMF (10 mL) at 0 °C. The reaction was warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture was poured into ice-water (10 mL) and extracted with DCM (20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NH₄Cl (10 mL) and water (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 20/80) yielding the product (698 mg, 2.26 mmol, 73%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1), 3.86 (dd, J = 10.8, 4.1 Hz, 1H, H-6a), 3.82 (dd, J = 10.9, 5.2 Hz, 1H, H-6b), 3.75 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H-4), 3.57 (dt, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H, H-5), 3.50 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H, H-2), 3.44 (dd, J = 9.7, 8.9 Hz, 1H, H-3), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 99.4 (C-1), 77.4 (C-3), 72.1 (C-5), 71.7 (C-2), 71.2 (C-4), 63.9 (C-6), 55.2 (OCH₃), 26.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.5 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.2 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(tert-butyldimethylsilyl)- α -D-glucopyranoside (b14)²²⁵



To a solution of **b13** (500 mg, 1.62 mmol, 1 equiv) in DMF (5 mL) at 0 °C were added TBAI (60 mg, 0.16 mmol, 0.1 equiv) and NaH (239 mg, 6 mmol, 3.7 equiv). The mixture was stirred 30 minutes at 0 °C then BnBr (0.87 mL, 7.29 mmol, 4.5 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was then cooled to 0 °C and MeOH (1 mL) was added slowly. The reaction mixture was poured in water (50 mL) and extracted with Et₂O (5 x 40 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 20 mL), brine (2 x 20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) to yield the product (647 mg, 1.12 mmol, 69%).

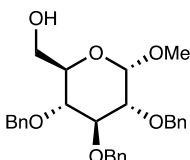
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 4.98 (d, J = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.89 (d, J = 10.9, 1H, OCH₂Ph), 4.83 (d, J = 10.8 Hz, OCH₂Ph), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.62 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-1), 4.00 (dd, J = 9.6, 8.9 Hz, 1H, H-3), 3.79 (d, J = 3.2 Hz, 2H, H-6), 3.63 (dt, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H, H-5), 3.57 – 3.49 (overlapped m, 2H, H-4, H-2), 3.37 (s, 3H,

²²⁵ Lee, J. C.; Francis, S.; Dutta, D.; Gupta, V.; Yang, Y.; Zhu, J.-Y.; Tash, J. S.; Schönbrunn, E.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3082.

OCH₃), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 128.6 – 127.8 (CH_{Ar}), 96.0 (C-1), 82.3 (C-3), 80.4 (C-2), 77.9 (C-4), 76.0 (OCH₂Ph), 75.1 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 71.6 (C-5), 62.4 (C-6), 55.0 (OCH₃), 26.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.4 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.2 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside (b15)²²⁵

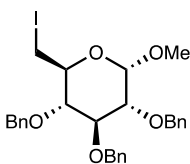


To a solution of **b14** (503 mg, 0.87 mmol, 1 equiv) in dry THF (8 mL) was added TBAF (1.0 M, 1.74 mL, 1.74 mmol, 2 equiv) and the reaction was stirred at room temperature overnight. The solvent was then removed by evaporation and the crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10) yielding the product (3.84 mg, 0.83 mmol, 95%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 5.00 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.01 (dd, *J* = 9.6, 8.9 Hz, 1H, H-4), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H, H-6a), 3.73 – 3.61 (overlapped m, 2H, H-5, H-6b), 3.55 – 3.49 (overlapped m, 2H, H-2, H-3), 3.37 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 128.6 – 127.8 (CH_{Ar}), 98.3 (C-1), 82.1 (C-4), 80.1 (C-2), 77.4 (C-3), 75.9 (OCH₂Ph), 75.2 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 70.8 (C-5), 62.0 (C-6), 56.3 (OCH₃).

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-deoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside (b16)²²⁵



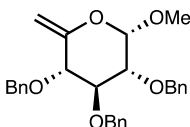
To a solution of **b15** (362 mg, 0.78 mmol, 1 equiv), PPh₃ (408 mg, 1.56 mmol, 2 equiv) and imidazole (265 mg, 3.9 mmol, 5 equiv) in toluene (5 mL) was added I₂ (395 mg, 1.56 mmol, 2 equiv). The solution was then stirred at 70 °C for 3 hours and cooled to room temperature. The toluene was decanted from the resulting solid which was then washed with EtOAc (30 mL). The combined organic layers were concentrated and purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc : 95/5) to give the product (395 mg, 0.69 mmol, 88%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.28 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 5.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.97 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.82 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H,

OCH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-1), 4.05 (dd, *J* = 9.7, 8.7 Hz, 1H, H-3), 3.57 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.52 – 3.45 (overlapped m, 2H, H-6a, H-5), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.34 – 3.28 (m, 1H, H-6b).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.6 – 127.8 (CH_{Ar}), 98.2 (C-1), 81.6 (C-3), 81.6 (C-4), 80.1 (C-2), 75.9 (OCH₂Ph), 75.4 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 69.4 (C-5), 55.5 (OCH₃), 7.7 (C-6).

Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl-5-methylene- α -D-xylopyranoside (1h)²²⁶

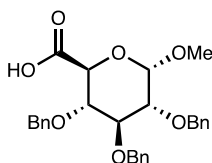


Compound **b16** (386 mg, 0.67 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry pyridine (4 mL) and transferred to a flask containing AgF (240 mg, 2.69 mmol, 4 equiv) under Ar. The reaction was stirred at 50 °C for 48 hours in the dark. The mixture was then concentrated under reduced pressure and subsequently purified by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10) yielding the product (200 mg, 0.45 mmol, 67%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.26 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 4.99 – 4.89 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.88 – 4.80 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph, C=CH_aH_b), 4.75 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H, C=CH_aH_b), 4.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-1), 4.02 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.95 (dt, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H, H-4), 3.65 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.46 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (C=CH₂), 138.4 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 128.5 – 127.9 (CH_{Ar}), 99.1 (C-1), 98.8 (C=CH₂), 81.3 (C-4), 79.6 (C-3), 79.3 (C-2), 73.9 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.1 (OCH₂Ph), 56.9 (OCH₃).

Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosiduronic acid (b17)²²⁷



To a stirred solution of **b15** (1.45 g, 3.12 mmol, 1 equiv) and TEMPO (100 mg, 0.62 mmol, 0.2 equiv) in a mixture of DCM (15 mL) and water (7.5 mL) was added PhI(OAc)₂ (2.51 g; 7.8 mmol, 2.5 equiv). The biphasic solution was vigorously stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of Na₂S₂O₃ (15 mL), then poured in brine (50 mL), and the mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (DCM/EtOAc: 100/0 to 40/60) to afford the product (740 mg, 1.55 mmol, 50%) as a pale-yellow oil.

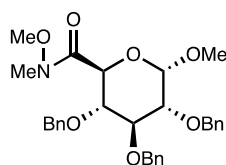
²²⁶ Hedberg, C.; Estrup, M.; Eikeland, E. Z.; Jensen, H. H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2154.

²²⁷ Kotammagiri, T. K.; Gonnade, R. G.; Bhattacharya, A. K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3564.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.15 (overlapped, 15H, H_{Ar}), 4.98 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.88 – 4.75 (overlapped m, 3H, H-1, OCH₂Ph), 4.69 – 4.57 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.23 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-5), 4.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.70 (dd, *J* = 10.1, 8.9 Hz, 1H, H-4), 3.57 (dd, *J* = 9.6, 3.5 Hz, 1H, H-2), 3.41 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (CO₂H), 138.4 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.6 (C_{qAr}), 128.5 – 127.6 (CH_{Ar}), 98.6 (C-1), 81.3 (C-5), 79.2 (C-3), 79.1 (C-4), 75.9 (OCH₂Ph), 75.4 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 69.4 (C-2), 55.8 (OCH₃).

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-*N*,6-dimethoxy-*N*-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-carboxamide (b18**)**



Compound **b17** (680 mg, 1.42 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry DCM (10 mL), cooled to 0 °C and stirred under Ar. Oxalyl chloride (134 μL, 1.56 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise, followed by DMF (1 drop) and pyridine (287 μL, 3.55 mmol, 2.5 equiv) and the yellowish mixture was stirred at 0 °C for 45 min. (MeO)NHMe·HCl (166 mg, 1.70 mmol, 1.2 equiv) was added solid, and the reaction was warmed to 25 °C and stirred for 90 min. Given the instability of the product towards water, the reaction mixture was directly concentrated *in vacuo* and loaded on a column of basic alumina (20 x 2.5 cm). Elution with EtOAc/Cyclohexane (20:80) yielded the product (640 mg, 1.23 mmol, 86%) as a viscous colorless oil turning solid upon drying.

Melting point: 94-96 °C.

TLC: *R_f* = 0.18 (basic Al₂O₃, Cyclohexane/EtOAc 20:80).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19–7.37 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 4.97 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, OCH₂Ph), 4.84 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, OCH₂Ph), 4.81 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, OCH₂Ph), 4.80 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, OCH₂Ph), 4.68 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-5), 4.65 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, OCH₂Ph), 4.60 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, OCH₂Ph), 4.59 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H-1), 4.03 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-3), 3.92 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-4), 3.66 (s, 3H, NOCH₃), 3.61 (dd, 1H, *J* = 9.4, 3.5 Hz, H-2), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (s, 3H, NCH₃).

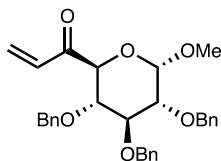
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.4 (C=O), 138.8 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.5 – 127.6 (CH_{Ar}), 99.2 (C-1), 81.7 (C-3), 79.6 (C-4), 79.4 (C-2), 75.8 (OCH₂Ph), 75.4 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 65.7 (C-5), 62.0 (NOCH₃), 55.7 (OCH₃), 32.4 (NCH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₀H₃₅NO₇Na [M+Na]⁺: 544.2305, found: 544.2288.

Opt. Rot. [α]_D: -13.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2936, 2875, 1667, 1452, 1353, 1157, 1086, 1070, 1043, 735, 695 cm⁻¹.

1-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)prop-2-en-1-one (b19)



Compound **b18** (300 mg, 0.58 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry THF under Ar. The solution was aged at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 min, then a commercial solution of vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.75 mL, 1.3 equiv) was carefully added over 5 min. The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h, then warmed to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 1 h. Aqueous 1N HCl (5 mL) was added dropwise at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ to quench the reaction, the solution was diluted with water (30 mL) and extracted with DCM (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford the pure product as a pale-yellow oil (258 mg, 0.526 mmol, 92%).

TLC: $R_f = 0.45$ (SiO_2 , Pentane/ Et_2O : 70/30)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18–7.40 (overlapped m, 15 H, H_{Ar}), 6.60 (dd, 1H, $J = 17.5$, 10.6 Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 6.40 (dd, 1H, $J = 17.5$, 1.3 Hz, $\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}}\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 5.82 (dd, 1H, $J = 10.6$, 1.3 Hz, $\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}}\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 4.99 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH_2Ph), 4.85 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH_2Ph), 4.82 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz, CH_2Ph), 4.77 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, CH_2Ph), 4.66 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz, CH_2Ph), 4.64 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-1), 4.56 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, CH_2Ph), 4.43 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-5), 4.06 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-3), 3.71 (dd, 1H, $J = 9.8$, 9.0 Hz, H-4), 3.57 (dd, 1H, $J = 9.7$, 3.5 Hz, H-2), 3.42 (s, 3H, OCH_3).

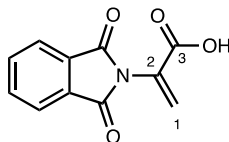
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 195.6 ($\text{C}=\text{O}$), 138.6 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 133.9 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 130.1 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 98.9 (C-1), 81.8 (C-3), 79.4 (C-4), 79.2 (C-2), 76.0 (OCH_2Ph), 75.1 (OCH_2Ph), 73.7 (OCH_2Ph), 72.3 (C-5), 55.9 (OCH_3).

HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 511.2091, found: 511.2061.

Opt. Rot. $[\alpha]_{\text{D}}$: +5.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film) ν : 2927, 2872, 1728, 1710, 1455, 1359, 1160, 1089, 1074, 1049, 1031, 735, cm^{-1} .

2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)acrylic acid (b21)²¹²



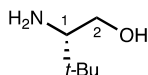
To a solution of D/L-serine (5g, 47.58 mmol, 1 equiv) and phthalic anhydride (7g, 47.58 mmol, 1 equiv) in dry toluene (250 mL) with a Dean-Stark apparatus was added Et_3N (0.66 mL, 4.76 mmol, 0.1 equiv) and the mixture was stirred at $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight. The solution was cooled down and the toluene was evaporated under reduced pressure. DCM (100 mL) was added followed by a 1.0M aqueous solution of HCL (50 mL). The mixture was extracted with DCM (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 50 mL), dried over

Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by recrystallisation from CHCl₃ to give the product (3.77 g, 17.36 mmol, 36%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (. dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.78 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.99 – 6.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-1a), 6.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-1b).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.0 (CON), 166.3 (C-3), 134.5 (C_{qAr}), 131.7 (C-2), 130.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 124.0 (C1)

(*S*)-2-amino-3,3-dimethylbutan-1-ol (b22)²²⁸

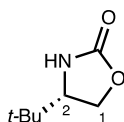


To a suspension of NaBH₄ (1.82 g, 48.02 mmol, 2.1 equiv) in dry THF (75 mL) was added L-*t*-leucine (3 g, 22.87 mmol, 1 equiv) at 0 °C. Iodine (5.80 g, 22.87 mmol, 1 equiv) was then added as a solution in THF (8 mL) over 10 min and the reaction was stirred at 66 °C overnight. The mixture was cooled to 0 °C and MeOH (240 mL) was added until the mixture became clear. The solvents were evaporated, and the crude was dissolved in 20% aqueous KOH solution and stirred at 50 °C for 4 hours. The aqueous layer was then extracted with DCM (4 x 70 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the product (2.4 g, 21.33 mmol, 93%) which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (dd, *J* = 10.2, 3.8 Hz, 1H, H-2a), 3.19 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-2b), 2.49 (dd, *J* = 10.1, 3.8 Hz, 1H, H-1), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 62.5 (C-1), 61.9 (C-2), 33.4 (C(CH₃)₃), 26.4 ((CH₃)₃).

(*S*)-4-(*tert*-butyl)oxazolidin-2-one (b23)²²⁸



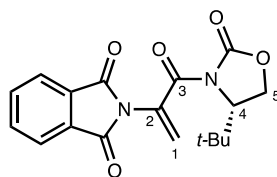
To a solution of **b22** (2 g, 17.06 mmol, 1 equiv) in DCM (60 mL) was added Et₃N (4.98 mL, 35.84 mmol, 2.1 equiv) dropwise. A DCM (10 mL) solution of triphosgene (1 mL, 5.97 mmol, 0.35 equiv) was then added to the reaction at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for an hour. A saturated solution of NH₄Cl (50 mL) was then added and the mixture was stirred for 20 minutes. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layers were then dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the product (2.06 g, 14.39 mmol, 84%) which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H, NH), 4.34 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-2), 4.16 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H, H-1a), 3.58 (ddd, *J* = 9.0, 5.8, 1.0 Hz, 1H, H-1b), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.9 (CO), 66.6 (C-1), 61.6 (C-2), 33.4 (C(CH₃)₃), 24.8 ((CH₃)₃).

²²⁸ Pezzetta, C.; Bonifazi, D.; Davidson, R. W. M.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8957.

(S)-2-(3-(4-(tert-butyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-oxoprop-1-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione (b20)²¹²

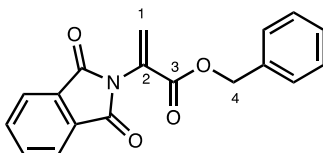


Compound **b21** (700 mg, 3.22 mmol, 2 equiv) was dissolved in SOCl₂ (17 mL) and stirred at 80 °C for 5 hours. The reaction was cooled to room temperature and the volatiles were evaporated. In parallel, **b23** (230 mg, 1.61 mmol, 1 equiv) was dissolved in DCM (20 mL) and Et₃N (0.34 mL, 2.42 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 0.1 equiv) were added successively at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 30 minutes then the acyl chloride was added at 0 °C as a solution in DCM (10 mL) and the reaction was stirred for another hour. The reaction was concentrated, and the crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 80/20 to 70/30) to give the product (200 mg, 0.58 mmol, 36%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.76 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1a), 5.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1b), 4.60 (dd, *J* = 7.8, 2.5 Hz, 1H, H-4), 4.35 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H-5a), 4.31 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H, H-5b), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (NC(O)), 164.9 (NC(O)O), 154.0 (C-3), 134.8 (C-2), 131.6 (C_{qAr}), 131.0 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 117.9 (C-1), 65.6 (C-1), 61.5 (C-4), 36.0 (C(CH₃)₃), 25.6 ((CH₃)₃).

benzyl 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acrylate (b24)



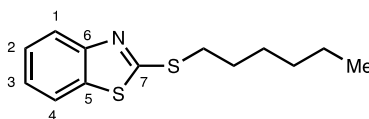
To a solution of **b21** (1 g, 4.60 mmol, 1 equiv) in DMF (15 mL) under Ar was added K₂CO₃ (1.27 g, 9.20 mmol, 2 equiv) followed by BnBr (0.83 mL, 6.90 mmol, 1.5 equiv) and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was then dissolved in Et₂O (75 mL) and washed with water (2 x 50 mL) and brine (50 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by recrystallization from EtOAc/hexane to give the product (1.04 g, 3.37 mmol, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.77 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.43 – 7.29 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 6.71 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-1a), 6.02 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-1b), 5.26 (s, 2H, H-4).

HRMS (*m/z*): calcd for C₁₈H₁₃NaNO₄ [M+Na]⁺: 330.0737, found: 330.0743.

IR (film) ν: 1714, 1638, 1398, 1368, 1290, 1204, 1136, 1112, 885, 714, 622, 527, 459 cm⁻¹.

2-(Hexylthio)benzothiazole (**b25**)²²⁹

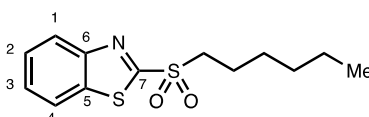


To a stirred solution of hexyl bromide (0.65 mL, 4.61 mmol, 1 equiv) in DMF (9 mL) were added successively Et₃N (0.96 mL, 6.91 mmol, 1.5 equiv), TBAI (340 mg, 0.92 mmol, 0.2 equiv) and 2-mercaptobenzothiazole (847 mg, 5.07 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. The mixture was allowed to reach room temperature and was stirred 3 hours. The mixture was then quenched by the addition of water (20 mL) and extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc: 95/5 to 90/10) to give the product (1.13 g, 4.49 mmol, 98%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (dt, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.74 (dt, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.28 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.82 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.48 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33 (dq, *J* = 7.2, 3.5 Hz, 4H, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.8 (C-7), 163.6 (-6), 135.4 (C-5), 126.2 (C-1), 124.3 (C-4), 121.7 (C-3), 121.1 (C-2), 33.8 (SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.5 (SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.4 (SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.7 (SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.7 (SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.2 (SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃).

2-(Hexylsulfonyl)benzo[d]thiazole (**b26**)



To a stirred solution of **b25** (1.15 g, 4.6 mmol, 1 equiv) in DCM (15 mL) was added *m*-CPBA (1.98 g, 11.5 mmol, 2.5 equiv) portion wise at 0 °C. The solution was stirred at room temperature for 3 hours. 25 mL of 10% aqueous Na₂SO₄ were added and the solution was stirred for 30 min at room temperature. The layers were separated, and the organic layer was washed with saturated NaHCO₃ (25 mL), brine (25 mL) then dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielding the product (1.30 g, 3.89 mmol, 84%) as a yellowish oil.

TLC: R_f: 0.42 (Pentane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (ddd, *J* = 7.9, 1.4, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.01 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.87 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H,

²²⁹ Ranjit, S.; Lee, R.; Heryadi, D.; Shen, C.; Wu, J.; Zhang, P.; Huang, K.-W.; Liu, X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8999.

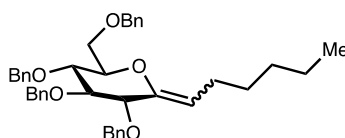
SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.43 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.27 (dq, *J* = 7.1, 3.6 Hz, 4H, SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.85 (t, *J* = SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (CqAr), 152.8 (CqAr), 136.9 (CqAr), 128.1 (CHAr), 127.8 (CHAr), 125.6 (CHAr), 122.5 (CHAr), 54.8 (SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.2 (SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.0 (SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.3 (SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.3 (SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0 (SO₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₁₃H₁₈NS₂O₂ [M+H]⁺: 284.0753, found: 284.0773.

IR (film) ν: 2927, 1473, 1329, 1313, 1144, 855, 760, 726, 628, 591, 554, 517 cm⁻¹.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-hexyldenetetrahydro-2*H*-pyran (1*i*)



Following General Procedure A, a solution of substrate **b2** (757 mg, 1.4 mmol, 1 equiv), **b22** (476 mg, 1.7 mmol, 1.2 equiv) and LiHMDS (1.0 M in THF, 3.4 mL, 3.4 mmol, 2.4 equiv) in THF (4 mL) was stirred at -78 °C for 3 hours and quenched with AcOH (0.24 mL, 4.2 mmol, 3 equiv). Then a solution of the above crude and DBU (0.41 mL, 2.8 mmol, 2 equiv) in THF (15 mL) was stirred overnight. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 95/05 to 90/10) yielding the product (552 mg, 0.91 mmol, 65%) as an approximately 1.3:1 mixture of (*E*) and (*Z*) isomers. The two isomers could be partially separated for further characterization.

Minor isomer:

TLC: R_f: 0.53 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.23 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.20 – 7.15 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.01 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, C=CHCH₂), 4.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.68 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.94 (dt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H-2), 3.81 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H, H-6_a), 3.79 – 3.73 (overlapped m, 2H, H-6_b, H-4), 3.69 (overlapped m, 2H, H-3, H-5), 2.22 (dq, *J* = 14.9, 7.2 Hz, 1H, C=CHCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 2.13 (dq, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 1H, C=CHCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.40 – 1.17 (overlapped m, 6H, C=CHCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C=CHCH_aH_b(CH₂)₃CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 148.0 (C-1), 138.6 (CqAr), 138.4 (2 CqAr), 138.2 (CqAr), 128.6 – 127.7 (CHAr), 111.1 (C=CH), 85.5 (C-3), 79.5 (C-2), 78.5 (C-5), 78.0 (C-4) 74.7 (OCH₂Ph), 74.6 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 72.7 (OCH₂Ph), 69.0 (C-6), 31.7 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.5 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 24.4

(C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.7 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.2
 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₀H₄₆NaO₅ [M+Na]⁺: 629.3237, found: 629.3230.

Opt. Rot. [α]_D: +134.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2952, 2924, 2853, 1673, 1495, 1452, 1362, 1092, 1070, 1027, 732, 695 cm⁻¹.

Major isomer:

TLC: Rf: 0.49 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 – 7.18 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.16 – 7.08 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, C=CH), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.43 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.34 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2), 4.21 (ddd, *J* = 10.2, 4.4, 2.3 Hz, 1H, H-5), 3.84 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H, H-6a), 3.66 – 3.58 (overlapped m, 2H, H-6b, H-4), 1.84 – 1.87 (overlapped m, 2H, C=CHCH₂(CH₂)₃CH₃), 1.25 – 1.12 (overlapped m, 6H, C=CHCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C=CHCH_aH_b(CH₂)₃CH₃).

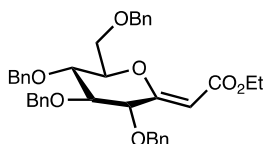
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 145.7 (C-1), 138.6 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.6 – 127.6 (CH_{Ar}), 111.8 (C=CH), 82.7 (C-3), 78.3 (C-4), 74.5 (C-5), 73.6 (OCH₂Ph), 73.1 (OCH₂Ph), 72.1 (C-2), 72.0 (OCH₂Ph), 69.8 (OCH₂Ph), 69.6 (C-6), 31.6 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 30.6 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.2 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.7 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.2 (C=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₀H₄₆NaO₅ [M+Na]⁺: 629.3237, found: 629.3233.

Opt. Rot. [α]_D: +24.5 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2952, 2918, 2852, 1452, 1129, 1089, 1070, 1024, 729, 698 cm⁻¹.

(*Z*)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-(2-ethoxy-2-oxoethylidene)-*D*-glucopyranose (b27**)¹⁴⁴**



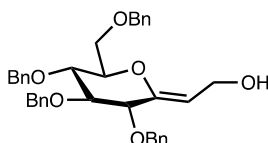
A solution of **b2** (3.4 g, 6.30 mmol, 1 equiv) and Ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (5.49 g, 15.77 mmol, 2.5 equiv) was stirred 24 hours in Toluene (10 mL) at 90 °C. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated. The crude was then purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 80/20) yielding the product (

3.25 g, 5.33 mmol, 85%) as a colorless syrup.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.24 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.21 – 7.25 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.21 (s, 1H, C=CH), 4.76 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.33 (ddd, *J* = 9.8, 3.7, 2.0 Hz, 1H, H-5), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.90 – 3.92 (m, 1H, H-6a), 3.90 – 3.85 (overlapped m, 3H, H-2, H-3, H-4), 3.85 – 3.82 (m, 1H, H-6b), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C(O)), 162.0 (C-1), 138.5 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.3 (C_{qAr}), 128.7 – 127.6 (CH_{Ar}), 100.1 (C=CH), 83.0 (C-3), 78.0 (C-2), 77.6 (C-5), 77.5 (C-4), 73.8 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 73.0 (OCH₂Ph), 71.6 (OCH₂Ph), 68.5 (C-6), 59.8 (OCH₂CH₃), 14.5 (OCH₂CH₃).

(*Z*)-2-((3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylidene)ethan-1-ol (b28**)**



DIBAL-H (20.0 mL, 1.0 M in hexanes, 20 mmol, 3.7 equiv) was added dropwise to a solution of **b27** (3.27 g, 5.37 mmol, 1 equiv) in dry DCM (20 mL) at -78 °C under argon. The reaction was stirred at -78 °C for 3 h. The mixture was then diluted with Et₂O (50 mL) and a saturated solution of sodium potassium tartrate (200 mL) was added. The biphasic system was stirred vigorously at room temperature for 6 hours. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 85/15) yielding the product (2.47 g, 4.40 mmol, 81%) as a colorless oil.

TLC: R_f: 0.29 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.26 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.23 – 7.15 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.27 (td, *J* = 6.5, 1.1 Hz, 1H, C=CHCH₂OH), 4.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.33 (dd, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H, C=CHCH_aH_bOH), 4.27 (dd, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 1H, C=CHCH_aH_bOH), 3.95 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.88 (ddd, *J* = 9.6, 4.0, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.82 – 3.77 (m, 1H, H-6a), 3.80 – 3.74 (overlapped m, 2H, H-3, H-4), 3.73 (dd, *J* = 10.7, 4.1 Hz, 1H, H-6b), 2.13 (bs, 1H, OH).

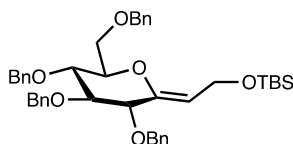
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.8 (C=CH), 138.2 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 128.6 – 127.9 (CH_{Ar}), 109.8 (C=CH), 84.7 (C-3), 78.7 (C-2), 77.9 (C-5), 77.5 (C-4), 74.4 (OCH₂Ph), 74.1 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 72.4 (OCH₂Ph), 68.8 (C-6), 57.1 (C=CHCH₂OH).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₆H₃₈NaO₆ [M+Na]⁺: 589.2560, found: 589.2553.

Opt. Rot. $[\alpha]_D$: +40.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film) ν : 3449, 2872, 1498, 1452, 1359, 1144, 1086, 1074, 1031, 732, 698 cm^{-1} .

Tert-butyl*dimethyl((Z)-2-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-ylidene)ethoxy)silane (1j)*



TBSOTf (1.46 mL, 6.4 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise to a solution of **b24** (2.4 g, 4.2 mmol, 1 equiv) and 2,6-lutidine (0.74 mL, 6.4 mmol, 1.5 equiv) in dry DCM (10 mL) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 3 hours then the reaction was quenched by an addition of saturated NaHCO_3 (20 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified by flash column chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc: 97/03 to 95/05) yielding the product (2.5 g, 3.70 mmol, 87%) as a colorless oil.

TLC: R_f : 0.48 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.27 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.21 – 7.14 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.19 (td, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4.85 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.80 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.72 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.66 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.56 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.55 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.44 (ddd, $J = 12.8, 6.9, 0.8$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{OTBS}$), 4.36 (ddd, $J = 12.8, 6.1, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{OTBS}$), 3.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2), 3.83 – 3.75 (overlapped m, 4H, H-4, H-5, H-6), 3.73 (dd, $J = 6.9, 3.7$ Hz, 1H, H-3), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.7 (C-1), 138.5 (C_{qAr}), 138.3 (2 C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 110.8 ($\text{C}=\text{CHCH}_2\text{OTBS}$), 84.9 (C-3), 78.9 (C-2), 78.2 (C-5), 77.7 (C-4), 74.5 (OCH_2Ph), 74.3 (OCH_2Ph), 73.6 (OCH_2Ph), 72.6 (OCH_2Ph), 68.9 (C-6), 57.5 ($\text{C}=\text{CHCH}_2\text{OTBS}$), 26.2 ($\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.9 ($\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

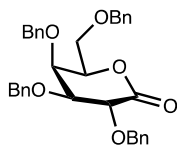
HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{NaSiO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 703.3425, found: 703.3442.

Opt. Rot. $[\alpha]_D$: +45.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film) ν : 2955, 2927, 2859, 1455, 1252, 1153, 1089, 1074, 1027, 837, 732, 775, 695 cm^{-1} .

2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galactonolactone (b29)²³⁰

²³⁰ Frédéric, C. J.-M.; Cornil, J.; Vandamme, M.; Dimutrescu, L.; Tikad, A.; Bobiette, R.; Vincent, S. P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6769.

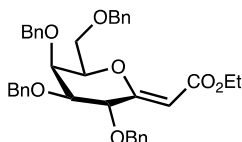


To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*D*-galactopyranose (540 mg, 1 mmol, 1 equiv) dissolved in DMSO (10 mL) under Ar, was added Ac₂O (5 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 16 hours. The reaction was then quenched with water (2 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were then washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried with Na₂SO₄ and filtered. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 85/15) yielding the product (530 mg, 0.98 mmol, 98%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.41 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 7.39 – 7.23 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 5.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.77 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.35 (ddd, *J* = 8.2, 5.5, 1.6 Hz, 1H, H-5), 4.18 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4), 3.90 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H, H-3), 3.73 (dd, *J* = 9.2, 8.1 Hz, 1H, H-6a), 3.68 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H, H-6b).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C-1), 137.9 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.5 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 80.3 (C-3), 77.4 (C-2, C-5), 75.4 (OCH₂Ph), 74.9 (OCH₂Ph), 73.8 (OCH₂Ph), 73.0 (OCH₂Ph), 72.7 (C-4), 67.6 (C-6).

***(Z)*-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-(2-ethoxy-2-oxoethylidene)-*D*-galactopyranose (b30)¹⁴⁴**



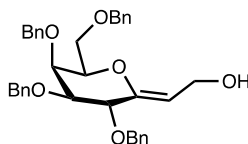
A solution of **b29** (505 mg, 0.94 mmol, 1 equiv) and Ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (816 mg, 2.34 mmol, 2.5 equiv) was stirred 36 hours in Toluene (50 mL) at 100 °C. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated. The crude was then purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 80/20) yielding the product (460 g, 0.76 mmol, 81%) as a colorless syrup.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.29 (overlapped m, 20H, H_{Ar}), 5.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, C=CH), 4.98 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.82 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.76 – 4.72 (m 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.49 – 4.43 (m, 1H, OCH₂Ph), 4.18 (dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz, 1H, H-4), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.04 (ddd, *J* = 7.5, 5.9, 1.5 Hz, 1H, H-5), 3.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-6a), 3.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6b), 3.77 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H, H-3), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (C(O)), 165.2 (C-1), 138.6 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 100.2 (C=CH), 81.9 (C-3), 78.7 (C-5), 76.6 (C-2),

74.8 (OCH₂Ph), 74.6 (OCH₂Ph), 73.8 (C-4), 73.7 (OCH₂Ph), 72.8 (OCH₂Ph), 68.1 (C-6), 58.9 (OCH₂CH₃), 14.5 (OCH₂CH₃).

(Z)-2-((3R,4S,5S,6R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-ylidene)ethan-1-ol (b31)



DIBAL-H (3.76 mL, 1.0M in hexanes, 3.76 mmol, 5 equiv) was added dropwise to a solution of **b30** (458 mg, 0.75 mmol, 1 equiv) in dry DCM (5 mL) at -78 °C under argon. The reaction was stirred at -78 °C for 3 hours. The mixture was then diluted with Et₂O (20 mL) and a saturated solution of sodium potassium tartrate (100 mL) was added. The biphasic system was stirred vigorously at room temperature for 1 hour. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 7/3) yielding the product (272 mg, 0.48 mmol, 64%) as a colorless oil.

TLC: R_f: 0.41 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.39 (overlapped m, 20H, H_{Ar}), 5.40 (td, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 1H, C=CH), 4.87 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.70 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.54 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.47 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.27 (overlapped m, 2H, H-2, CH_aH_bOH), 4.20 (dd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H, CH_aH_bOH), 4.08 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.97 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 2.6 Hz, 1H, H-5), 3.84 (dd, *J* = 10.1, 7.4 Hz, 1H, H-6_a), 3.73 (dd, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 1H, H-3), 3.60 (dd, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 1H, H-6_b), 2.31 (bs, 1H, OH).

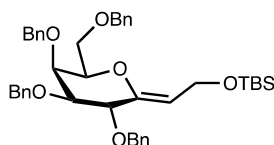
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.2 (C_q), 138.5 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 128.7 – 127.7 (CH_{Ar}), 111.8 (C=CH), 81.0 (C-3), 78.3 (C-5), 76.7 (C-2), 74.3 (C-4), 74.0 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.2 (OCH₂Ph), 73.2 (OCH₂Ph), 68.8 (C-6), 57.3 (CH₂OH).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₆H₃₈NaO₆ [M+Na]⁺: 589.2575, found: 589.2575.

Opt. Rot. [α]_D: +35.5 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 3434, 3028, 2918, 2872, 1682, 1498, 1455, 1353, 1279, 1209, 1098, 1067, 1024, 994, 735, 989, 612 cm⁻¹.

Tert-butyltrimethyl((Z)-2-((3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-ylidene)ethoxy)silane (1k)



TBSOTf (0.13 mL, 0.58 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise to a solution of **b27** (218.5 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) and 2,6-lutidine (0.067 mL, 0.58 mmol, 1 equiv) in dry DCM (1 mL) at 0 °C under Ar. The solution was stirred at 0 °C for 2 hours, then the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO₃. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/05) yielding the product (238 mg, 0.35 mmol, 91%) as a colorless oil.

TLC: R_f: 0.54 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.26 (overlapped m, 20H, H_{Ar}), 5.29 (ddd, *J* = 7.2, 5.9, 1.5 Hz, 1H, C=CH), 4.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.75 (dd, *J* = 11.7, 9.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.70 (dd, *J* = 11.7, 6.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.45 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.39 (ddd, *J* = 12.9, 6.8, 1.2 Hz, 1H, CH_aH_bOTBS), 4.30 (m, 1H, CH_aH_bOTBS), 4.28 (m, 1H, H-2), 4.06 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-4), 3.85 (td, *J* = 6.1, 2.2 Hz, 1H, H-5), 3.72 (dd, *J* = 9.8, 6.3 Hz, 1H, H-6_a), 3.68 (m, 1H, H-3), 3.65 (m, 1H, H-6_b), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

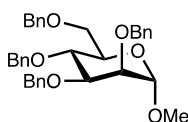
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149.2 (C-1), 138.6 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 128.5 – 127.6 (CH_{Ar}), 112.1 (C=CH), 81.7 (C-3), 78.2 (C-5), 76.8 (C-2), 74.5 (C-4), 74.2 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 73.1 (OCH₂Ph), 68.8 (C-6), 57.7 (CH₂OTBS), 26.2 (Si-C(CH₃)₃), 18.5 (Si-C(CH₃)₃), -4.9 (Si-(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₂H₅₂NaSiO₆ [M+Na]⁺: 703.3425, found: 703.3440.

Opt. Rot. [α]_D: +32.5 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 3065, 3028, 2955, 2927, 2856, 1682, 1495, 1452, 1360, 1252, 1101, 1058, 1027, 834, 778, 738, 695 cm⁻¹.

Methyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranoside (b32)²³¹



D-mannose (1.03 g, 5.70 mmol, 1 equiv) and Dowex 50WX8 (850 mg) were dissolved in dry MeOH and stirred slowly at 65 °C overnight. The mixture was allowed to cool to room temperature and the resin was filtered off. The filtrate was then evaporated. The crude mixture was then dissolved in dry DMF (15 mL) and TBAI (422 mg, 1.14 mmol, 0.2 equiv) was added. The mixture was cooled to 0 °C and NaH (1.37 g, 34.3 mmol, 6 equiv) was added portion wise over 10 min and the reaction was stirred 30 min at 0 °C. BnBr (4.1 mL, 34.3 mmol, 6 equiv)

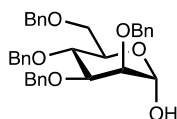
²³¹ Chang, C.-W.; Wu, C.-H.; Lin, M.-H.; Liao, P.-H.; Chang, C.-C.; Chuang, H.-H.; Lin, S.-C.; Lam, S.; Verma, V. P.; Hsu, C.-P.; Wang, C.-C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16775.

was finally added dropwise and the reaction was stirred 24 hours at room temperature. The mixture was then quenched by the addition of MeOH (5 mL) and diluted with water (40 mL). The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL), dried avec Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give the product (2.57 g, 4.62 mmol, 81%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.24 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.21, 7.15 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.75 – 4.73 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.62 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.99 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4), 3.90 (dd, *J* = 9.4, 3.1 Hz, 1H, H-3), 3.82 – 3.79 (overlapped m, 2H, H-5, H-6a), 3.78 – 3.72 (overlapped m, 2H, H-2, H-6b), 3.34 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 137.5 (C_{qAr}), 128.5 – 127.6 (CH_{Ar}), 99.1 (C-1), 80.4 (C-3), 75.2 (OCH₂Ph), 75.1 (C-4), 74.7 (C-5), 73.5 (OCH₂Ph), 72.7 (OCH₂Ph), 72.2 (OCH₂Ph), 71.8 (C-2), 69.5 (C-6), 54.9 (OCH₃).

2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranose (**b33**)²³¹

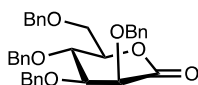


Compound **b32** (1.3 g, 2.35 mmol, 1 equiv) was dissolved in AcOH (21 mL) and H₂SO₄ (1.0 M, 2.73 mL, 2.73 mmol, 1.2 equiv) was added and the mixture was stirred at 100 °C for 3 hours. The reaction was diluted with water (20 mL) and extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 80/20) to give the product (569 mg, 1.05 mmol, 45%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.24 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.21 – 7.13 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-1), 4.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.79 – 4.68 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.63 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.60 – 4.44 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.05 (ddd, *J* = 9.8, 6.4, 2.2 Hz, 1H, H-5), 3.97 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.87 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4), 3.80 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H, H-2), 3.73 (dd, *J* = 10.4, 2.1 Hz, 1H, H-6a), 3.68 (dd, *J* = 10.4, 6.4, H-6b), 3.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.6, 127.7 (CH_{Ar}), 92.8 (C-1), 79.9 (C-3), 75.2 (C-4), 75.1 (OCH₂Ph), 75.0 (C-2), 73.4 (OCH₂Ph), 72.8 (OCH₂Ph), 72.3 (OCH₂Ph), 71.5 (C-5), 69.7 (C-6).

2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-mannonolactone (**b34**)¹⁴⁴



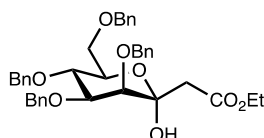
To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-mannopyranose (975 mg, 1.8 mmol, 1 equiv) dissolved in DMSO (6 mL) under Ar, was added Ac₂O (3 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 16 hours. The reaction was then quenched with water (2 mL) and the

resulting solution was extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic layers were then washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried with Na₂SO₄ and filtered. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) yielding the product (829 mg, 1.54 mmol, 85%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.28 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.17 – 7.04 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.08 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.85 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.57 – 4.52 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-1), 4.35 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.30 – 4.22 (overlapped m, 2H, H-4, H-5), 4.07 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 1H, H-2), 3.80 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H, H-3), 3.74 – 3.63 (overlapped m, 2H, H-6).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (C-1), 137.8 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 137.4 (C_{qAr}), 136.9 (C_{qAr}), 128.6 – 127.9 (CH_{Ar}), 78.7 (C-3), 76.8 (C-5), 76.2 (C-4), 75.6 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.1 (OCH₂Ph), 73.1 (OCH₂Ph), 72.0 (C-2), 69.3 (C-6).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-(ethoxycarbonyl)methyl-D-mannopyranose (b35)¹⁴⁴

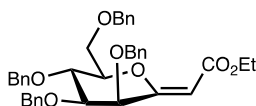


To a stirred solution of **b34** (752 mg, 1.4 mmol, 1 equiv) in dry THF (40 mL) at -78 °C under Ar was added a solution of EtOAc (0.82 mL, 8.39 mmol, 6 equiv) and LiHMDS (1.0 M, 12.6 mL, 12.6 mmol, 9 equiv). The reaction was warmed up to -20 °C and stirred for 1 hour. The mixture was then quenched by the addition of a saturated solution of NH₄Cl (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 85/15) to give the product (745 mg, 1.19, 85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.02 (overlapped m, 20H, H_{Ar}), 5.01 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.20 – 4.10 (overlapped m, OCH₂CH₃, H-3), 4.05 – 3.96 (overlapped m, H-4, H-5), 3.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H; H-2), 3.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-6a), 3.68 (dd, *J* = 11.3, 1.4 Hz, 1H, H-6b), 3.01 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CHaHbCO₂Et), 2.33 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CHaHbCO₂Et), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (CO), 138.8 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 128.5 – 127.5 (CH_{Ar}), 97.5 (C-1), 81.5 (C-3), 77.7 (C-2), 75.1 (OCH₂Ph), 75.1 (C-5), 74.6 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 73.2 (OCH₂Ph), 73.0 (C-4), 69.4 (C-6), 61.1 (OCH₂CH₃), 40.6 (CH₂CO₂Et), 14.2 (OCH₂CH₃).

(1(1')Z)-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-deoxy-1-(ethoxycarbonyl)methylidene-D-mannopyranose (b36)¹⁴⁴

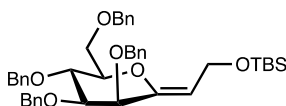


Compound **b35** (740 mg, 1.18 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry THF (10 mL) then pyridine (3.82 mL, 47.23 mmol, 40 equiv) and TFAA (1.64 mL, 11.81 mmol, 10 equiv) were added successively at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was then quenched by the addition of a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and extracted with EtOAc (100 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 85/15) to give the product (537 mg, 0.88 mmol, 75%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.25 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.21 – 7.13 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.29 (s, 1H, C=CH), 4.77 – 4.55 (overlapped m, 5H, (OCH₂Ph)), 4.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.46 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 4.17 – 4.09 (overlapped m, 2H, H-2, H-4), 3.99 (ddd, *J* = 8.0, 4.4, 3.4 Hz, 1H, H-5), 3.85 – 3.80 (overlapped m, 2H, H-6), 3.79 (dd, *J* = 5.9, 2.9 Hz, 1H, H-3), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (CO), 162.5 (C-1), 138.2 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.2 (C_{qAr}), 128.5 – 127.5 (CH_{Ar}), 99.7 (C=CH), 79.4 (C-3), 78.0 (C-5), 77.2 (C-2), 74.8 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 72.2 (C-4), 71.2 (OCH₂Ph), 69.1 (C-6), 59.4 (OCH₂CH₃), 14.3 (OCH₂CH₃).

Tert-butyldimethyl((Z)-2-((3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-ylidene)ethoxy)silane (11)



DIBAL-H (3.67 mL, 1.0 M in hexanes, 3.67 mmol, 5 equiv) was added dropwise to a solution of **b32** (447 mg, 0.73 mmol, 1 equiv) in dry DCM (4 mL) at -78 °C under argon. The reaction was stirred at -78 °C for 3 hours. The mixture was then diluted with Et₂O (20 mL) and a saturated solution of sodium potassium tartrate (100 mL) was added. The biphasic system was stirred vigorously at room temperature for 2 hours. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The free allylic alcohol intermediate turned out to be unstable to be further purified and characterized.

TBSOTf (0.11 mL, 0.5 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise to a solution of the crude allylic alcohol and 2,6-lutidine (0.058 mL, 0.5 mmol, 1.5 equiv) in dry DCM (2 mL) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 2 hours then the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO₃. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude was then purified by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/05) yielding the product (186 mg, 0.27 mmol, 38% over 2 steps) as a colorless oil.

TLC: R_f: 0.65 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.25 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.24 – 7.17 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.98 – 4.93 (overlapped m, 2H; OCH₂Ph, C=CHCH₂), 4.74 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 – 4.52 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.44 (dd, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H, C=CHCH_aH_bOTBS), 4.41 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.29 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H, C=CHCH_aH_bOTBS), 4.20 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-4), 3.99 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-2), 3.87 – 3.78 (m, 2H, H-6), 3.65 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H H-3), 3.59 (ddd, *J* = 9.6, 4.2, 2.6 Hz, 1H H-5), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, Si-(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si-(CH₃)₂).

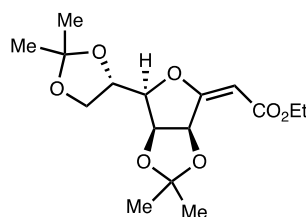
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147.6 (C-1), 138.6 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.5 – 127.6 (CH_{Ar}), 116.5 (C=CH), 81.8 (C-3), 80.2 (C-5), 75.3 (OCH₂Ph), 74.3 (C-4), 74.0 (C-2), 73.5 (OCH₂Ph), 71.5 (OCH₂Ph), 69.5 (C-6), 69.3 (OCH₂Ph), 57.5 (CH₂OTBS), 26.1 (Si-C(CH₃)₃), 18.5 (Si-C(CH₃)₃), -4.9 (Si-(CH₃)₂), -5.0 (Si-(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₂H₅₂NaSiO₆ [M+Na]⁺: 703.3425, found: 703.3402.

Opt. Rot. [α]_D: +66.5 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2927, 2856, 1455, 1359, 1255, 1089, 1024, 834, 775, 732, 698 cm⁻¹.

Ethyl *(E)*-2-((3*aS*,6*R*,6*aS*)-6-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyldihydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4(3*aH*)-ylidene)acetate (**b38**)¹⁴⁰



A solution of **b8** (832 mg, 3.22 mmol, 1 equiv) and Ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (2.15 g, 6.4 mmol, 2 equiv) was stirred 24 hours in Toluene (5 mL) at 130 °C. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated. The crude was then purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 85/15) yielding the product (732 mg, 2.33 mmol, 72%) as a colorless oil.

NMR characterization of (*E*)-**b38**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-2), 5.45 (s, 1H, C=CH), 4.74 (dt, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H, H-3), 4.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-5), 4.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6a), 4.18 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H, H-4), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6b), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.44 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

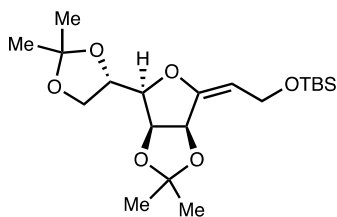
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (CO), 167.3 (C-1), 113.7 (C(CH₃)₂), 110.3 (C(CH₃)₂), 94.9 (C=CH), 85.2 (C-4), 79.8 (C-2), 77.5 (C-3), 75.5 (C-5), 65.8 (C-6), 59.8 (OCH₂CH₃), 26.7 (C(CH₃)₂), 28.4 (C(CH₃)₂), 25.5 (C(CH₃)₂), 25.2 (C(CH₃)₂), 14.2 (OCH₂CH₃).

NMR characterization of (*Z*)-**b38**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (dd, *J* = 5.8, 1.1 Hz, 1H, H-2), 5.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C=CH), 4.72 (dd, *J* = 5.8, 3.8 Hz, 1H, H-3), 4.48 (dt, *J* = 8.1, 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.43 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H, H-6a), 4.21 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H, H-4), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.77 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1H, H-6b), 1.43 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (CO), 165.8 (C-1), 114.7 (C(CH₃)₂), 110.5 (C(CH₃)₂), 92.4 (C=CH), 87.6 (C-4), 81.9 (C-2), 77.1 (C-3), 75.4 (C-5), 65.9 (C-6), 58.7 (OCH₂CH₃), 27.1 (C(CH₃)₂), 26.8 (C(CH₃)₂), 26.2 (C(CH₃)₂), 25.4 (C(CH₃)₂), 14.4 (OCH₂CH₃).

Tert-butyl((E)-2-((3*aS*,6*R*,6*aS*)-6-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyldihydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4(3*aH*)-ylidene)ethoxy)dimethylsilane (1*m*)



DIBAL-H (2.16 mL, 1.0 M in hexanes, 2.16 mmol, 2.4 equiv) was added dropwise to a solution of (*Z*)-**b34** (282 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) in dry DCM (3 mL) at -78 °C under argon. The reaction was stirred at -78 °C for 1.5 hours. The mixture was then diluted with DCM (20 mL) and a saturated solution of sodium potassium tartrate (100 mL) was added. The biphasic system was stirred vigorously at room temperature for 30 min. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 15 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated.

TBSOTf (0.31 mL, 1.35 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise to a solution of the crude allylic alcohol and 2,6-lutidine (0.16 mL, 1.35 mmol, 1.5 equiv) in dry DCM (5 mL) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 1 hours then the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO₃. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude was then purified by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/05) yielding the product (185 mg, 0.46 mmol, 52% over 2 steps) as a colorless oil.

TLC: R_f: 0.55 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (dd, *J* = 6.1, 0.9 Hz, 1H, H-2), 4.83 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 0.9 Hz, 1H, C=CH), 4.63 (dd, *J* = 6.1, 4.4 Hz, 1H, H-3), 4.47 (dd, *J* = 12.9, 8.1 Hz, 1H, CH*a*H*b*OTBS), 4.40 (dt, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 1H, H-5), 4.23 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1H, H-6a), 4.20 (ddd, *J* = 12.8, 5.2, 0.9 Hz, 1H, CH*a*H*b*OTBS), 4.02 (dd, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.75 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1H, H-6b), 1.46 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, Si-(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si-(CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.3 (C-1), 114.6 (C(CH₃)₂), 110.7 (C(CH₃)₂), 110.2 (C=CH), 87.4 (C-4), 81.2 (C-2), 77.2 (C-3), 75.2 (C-5), 65.9 (C-6), 56.8 (CH₂OTBS), 27.1 (C(CH₃)₂), 26.8 (C(CH₃)₂), 26.2 (C(CH₃)₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.4 (C(CH₃)₂), 18.5 (SiC(CH₃)₃), -4.8 (Si(CH₃)₂).

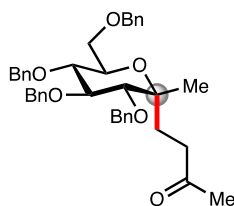
5.3 MHAT on disubstituted *exo*-glycols

General procedure 1

A vial was charged with a stir bar, substrate (1.0 equiv), Fe(acac)₃ (10 mol%) and Na₂HPO₄ (1.1 equiv). The reaction vessel was evacuated under vacuum and refilled with argon gas (three cycles). The flask was removed from the manifold and swiftly placed under positive pressure of argon. Degassed EtOH (0.03M) was then added *via* syringe. Finally, acceptor olefin (2.0 equiv) and phenylsilane (4.0 equiv) were added and the resulting mixture was heated to 60 °C with stirring until TLC analysis indicated the consumption of the starting material (typically within 2-3 hours).

The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with brine (5 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 15 ml), the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The reddish residue was then purified by flash column chromatography with an appropriate solvent system.

4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)butan-2-one (**2a**)



Following General Procedure 1, a solution of **1a** (54.8 mg, 102 μmol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (15.6 mg, 110 μmol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (3.6 mg, 10 μmol, 10 mol%), methyl vinyl ketone (17 μL, 204 μmol, 2.0 equiv) and phenylsilane (51 μL, 408 μmol, 4.0 equiv) in EtOH (3.3 mL, 0.03M) was heated to 60 °C with stirring for 3 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O: 90/10) furnished the product as a white solid (52.8 mg, 87 μmol, 85%).

Melting Point: 116-118 °C.

TLC *R*_f 0.54 (Pentane/Et₂O: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.23 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.17 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.93 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.86 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.54 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.91 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H, H-6a), 3.63 (dd, *J* = 10.6, 4.3 Hz, 1H, H-6b), 3.57 - 3.48 (overlapped m, 2H, H-5, H-4), 3.35 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 2.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH₂CH₂CO), 2.14 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 1.90 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.23 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (CO), 138.8, (C_{qAr}), 138.7, (C_{qAr}), 138.5, (C_{qAr}), 138.3, (C_{qAr}), 128.5 - 127.6 (CH_{Ar}), 86.7 (C-2), 84.0 (C-3), 79.3 (C-5), 75.9 (OCH₂Ph), 75.7

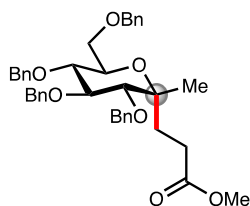
(OCH₂Ph), 75.1 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 72.5 (C-4), 69.7 (C-6), 36.5 (C-8), 30.2 (CH₃CO), 25.0 (CH₃), 23.3 (C-7).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₉H₄₄NaO₆ [M+Na]⁺: 631.3030, found: 631.3031.

Opt. Rot. [α]_D: +22.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2917, 2870, 1707, 1452, 1360, 1135, 1115, 1090, 1063, 1050, 1027, 756, 737, 695, 643, 491 cm⁻¹.

Methyl 3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (**2ab**)



Following General Procedure 1, a solution of **1a** (50.3 mg, 94 μmol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (14.6 mg, 103 μmol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (3.3 mg, 9.4 μmol, 10 mol%), methyl acrylate (17 μL, 190 μmol, 2.0 equiv) and phenylsilane (47 μL, 370 μmol, 4.0 equiv) in EtOH (3.0 mL, 0.031M) was heated to 60 °C with stirring for 3 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc: 90/10) furnished the product as a white solid (51.1 mg, 82 μmol, 87%).

Melting Point: 89-91 °C.

TLC *R*_f 0.24 (Pentane/Et₂O: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.23 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.17 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.93 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 3.91 (dd, *J* = 9.6, 8.4 Hz, 1H, H-3), 3.70 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H, H-6_a), 3.68 (m, 1H, H-6_b), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (m, 1H, H-4), 3.57 (ddd, *J* = 10.1, 3.9, 2.2, 1H, H-5), 3.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 2.39 (t, 8.4 Hz, 2H, CH₂CH₂C=O), 2.21 (dt, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂C=O), 1.99 (m, 1H, CH_aH_bCH₂C=O), 1.26 (s, 3H, CH₃).

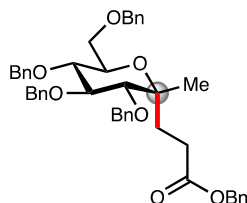
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (CO), 138.7, (C_{qAr}), 138.6, (C_{qAr}), 138.4, (C_{qAr}), 138.3, (C_{qAr}), 128.5 - 127.7 (CH_{Ar}), 86.6 (C-2), 84.0 (C-3), 79.2 (C-4), 76.8 (Cq), 75.9 (OCH₂Ar), 75.7 (OCH₂Ar), 75.1 (OCH₂Ar), 73.5 (OCH₂Ar), 72.5 (C-5), 69.4 (C-6), 51.8 (OCH₃), 27.4 (CH₂CO), 25.0 (CH₂CH₂CO), 24.8 (CH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₉H₄₄NaO₇ [M+Na]⁺: 647.2979, found: 647.2974.

Opt. Rot. [α]_D: +25.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν : 3028, 2948, 2915, 2865, 1734, 1452, 1206, 1153, 1089, 1064, 1027, 732, 698 cm^{-1} .

Benzyl *3-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (2ac)*



Following General Procedure 1, a solution of **1a** (47.6 mg, 89 μmol , 1 equiv), Na_2HPO_4 (13.8 mg, 98 μmol , 1.1 equiv), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (3.1 mg, 8.9 μmol , 10 mol%), benzyl acrylate (27 μL , 180 μmol , 2.0 equiv) and phenylsilane (44 μL , 350 μmol , 4.0 equiv) in EtOH (2.9 mL, 0.031M) was heated to 60 $^\circ\text{C}$ with stirring for 3 hours. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc: 95/05) furnished the product as a white solid (47 mg, 67 μmol , 76%).

Melting Point: 67-69 $^\circ\text{C}$.

TLC R_f 0.44 (Pentane/Et₂O: 90/10).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.26 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.22 – 7.15 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.15 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 5.11 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.94 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.91 – 4.88 (overlapped m, 2H, OCH_2Ph), 4.85 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.69 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.56 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.54 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.92 (dd, $J = 9.6, 8.5$ Hz, 1H, H-3), 3.72 – 3.65 (m, 2H, H-6), 3.65 – 3.59 (m, 1H, H-4), 3.58 (ddd, $J = 9.9, 3.8, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 2.45 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.24 (dt, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.03 (dt, $J = 14.9, 8.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1.26 (s, 3H, CH_3).

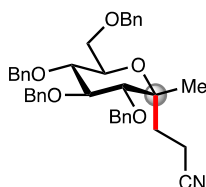
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (CO), 138.7 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 136.1 (C_{qAr}), 128.7 – 127.6 (CH_{Ar}), 86.6 (C-2), 84.0 (C-3), 79.2 (C-4), 76.8 (Cq), 75.9 (OCH_2Ph), 75.7 (OCH_2Ph), 75.1 (OCH_2Ph), 73.5 (OCH_2Ph), 72.4 (C-5), 69.4 (C-6), 66.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 27.5 (CH_2CO), 24.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 24.8 (CH_3).

HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{NaO}_7$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 723.3292, found: 723.3266.

Opt. Rot. $[\alpha]_{\text{D}}$: +20.5 ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film) ν : 3028, 2921, 2872, 1731, 1495, 1452, 1362, 1157, 1092, 1070, 1031, 735, cm^{-1} .

3-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanenitrile (2ad)



Following General Procedure 1, a solution of **1a** (52.3 mg, 97 μmol , 1 equiv), Na_2HPO_4 (15.2 mg, 107 μmol , 1.1 equiv), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (3.4 mg, 10 μmol , 10 mol%), acrylonitrile (13 μL , 190 μmol , 2.0 equiv) and phenylsilane (48 μL , 390 μmol , 4.0 equiv) in EtOH (3.4 mL), was heated to 60 $^\circ\text{C}$ with stirring for 3 hours. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc: 90/10) furnished the product as white solid (53 mg, 90 μmol , 92%).

Melting Point: 96-98 $^\circ\text{C}$.

TLC Rf 0.54 (Pentane/EtOAc: 80/20).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.27 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.22 – 7.09 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.93 – 4.84 (overlapped m, 2H, OCH_2Ph), 4.83 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.61 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.58 – 4.49 (overlapped m, 2H, OCH_2Ph), 3.81 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (dd, $J = 10.7, 2.0$ Hz, 1H, H-6a), 3.64 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H, H-6b), 3.57 (dd, $J = 10.1, 8.9$ Hz, 1H, H-4), 3.48 (ddd, $J = 10.0, 4.7, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 3.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 2.37 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2.21 (dt, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CN}$), 2.05 (ddd, $J = 14.8, 9.3, 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CN}$), 1.25 (s, 3H, CH_3).

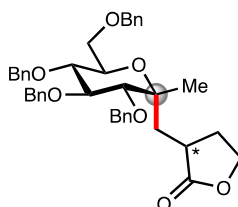
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.5 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 120.2 (CN), 86.0 (C-2), 83.9 (C-3), 78.9 (C-4), 76.3 (C-1), 76.0 (OCH_2Ph), 75.7 (OCH_2Ph), 75.2 (OCH_2Ph), 73.6 (OCH_2Ph), 72.9 (C-5), 69.3 (C-6), 26.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 24.5 (CH_3), 10.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$).

HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 592.3057, found: 592.3041.

Opt. Rot. $[\alpha]_{\text{D}}$: +30.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film) ν : 3031, 2918, 2869, 1495, 1455, 1362, 1153, 1089, 1067, 1027, 735, 695 cm^{-1} .

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (2ae)



Following General Procedure 1, a solution of **1a** (49.2 mg, 92 μmol , 1 equiv), Na_2HPO_4 (14.3 mg, 101 μmol , 1.1 equiv), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (3.2 mg, 9 μmol , 10 mol%), α -methylene- γ -butyrolactone (16 μL , 180 μmol , 2.0 equiv) and phenylsilane (46 μL , 370 μmol , 4.0 equiv) in EtOH (3 mL),

was heated to 60 °C with stirring for 3 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc: 70/30) furnished the product as a colorless oil (35.4 mg, 56 μmol, 61%) as an approximately 1:1 mixture of diastereoisomers.

TLC *R_f* 0.17 (Pentane/Et₂O: 60/40).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.25 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.21 – 7.13 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.87 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.31 (td, *J* = 8.8, 1.3 Hz, 1H, CH₂CH(CO)CH₂CH_aH_bO), 4.04 (ddd, *J* = 9.8, 8.6, 5.9 Hz, 1H, CH₂CH(CO)CH₂CH_aH_bO), 3.95 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3), 3.77 (ddd, *J* = 10.1, 4.7, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.70 – 3.63 (m, 2H, H-6), 3.54 (dd, *J* = 9.5, 9.3 Hz, 1H, H-4), 3.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 2.73 – 2.61 (overlapped m, 2H, CH_aH_bCH(CO)CH₂CH₂O), 2.50 (dt, *J* = 13.4, 6.9 Hz, 1H, CH₂CH(CO)CH_aH_bCH₂O), 2.06 – 1.92 (m, 1H, CH₂CH(CO)CH_aH_bCH₂O), 1.67 (dd, *J* = 15.6, 9.6 Hz, 1H, CH_aH_bCH(CO)CH₂CH₂O), 1.25 (s, 3H, CH₃).

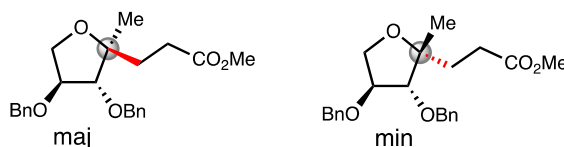
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 180.2 (CO), 138.7 (2 C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 128.5 – 127.6 (CH_{Ar}), 86.8 (C-2), 84.0 (C-3), 79.3 (C-4), 76.5 (Cq), 75.8 (OCH₂Ph), 75.8 (OCH₂Ph), 75.0 (OCH₂Ph), 73.3 (OCH₂Ph), 72.0 (C-5), 69.6 (C-6), 66.3 (CH₂CH(CO)CH₂CH₂O), 33.7 (CH₂CH(CO)CH₂CH₂O), 32.3 (CH₂CH(CO)CH₂CH₂O), 31.9 (CH₂CH(CO)CH₂CH₂O), 26.3 (CH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₀H₄₄NaO₇ [M+Na]⁺: 659.2979, found: 659.3003.

Opt. Rot. [α]_D: +14.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2921, 2865, 1765, 1495, 1452, 1369, 1157, 1086, 1070, 1027, 735, 698 cm⁻¹.

Methyl 3-((2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-bis(benzyloxy)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)propanoate (2*d* - maj)



Following General Procedure 1, a solution of substrate **1d** (60.0 mg, 200 μmol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (31.6 mg, 220 μmol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (7.1 mg, 20 μmol, 10 mol%), methyl acrylate (36 μL, 405 μmol, 2.0 equiv) and phenylsilane (0.10 mL, 810 μmol, 4.0 equiv) in EtOH (6.7 mL, 0.03M) was heated to 60 °C with stirring for 2 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc: 85/15 to 70/30) furnished the product as a colorless oil (68.6 mg, 180 μmol, 88%) as a 81:19 mixture of diastereoisomers.

TLC: *R_f*: 0.38 (Cyclohexane/ EtOAc: 80/20).

NMR characterization of 2*d* - maj:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45 – 7.27 (overlapped m, 10H, H_{Ar}), 4.63 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.14 (ddd, *J* = 6.1, 4.4, 3.3 Hz, 1H, H-3), 4.03 (dd, *J* = 9.9, 6.1 Hz, 1H, H-4a), 3.77 (dd, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H

H-2), 3.73 (dd, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H, H-4b), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.40 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 2.04 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.87 (ddd, $J = 14.0, 9.0, 7.1$ Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.20 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.3 (CO), 138.2 (Cq_{Ar}), 138.0 (Cq_{Ar}), 128.6 – 127.6 (CH_{Ar}), 88.2 (C-2), 84.3 (C-3), 83.0 (Cq), 72.3 (OCH₂Ph), 72.0 (OCH₂Ph), 69.0 (C-4), 51.7 (OCH₃), 34.2 (CH₂CH₂CO), 28.8 (CH₂CH₂CO), 19.4 (CH₃).

NMR characterization of 2e - min:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45 – 7.27 (overlapped, 10H, H_{Ar}), 4.64 – 4.47 (overlapped, 4H, OCH₂Ph), 4.16 – 4.13 (overlapped, 1H, H-3), 4.02 (dd, $J = 10.1, 5.9$ Hz, 1H, H-4a), 3.79 – 3.71 (overlapped, 2H, H-2, H-4b), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.46 – 2.33 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 2.09 – 2.02 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.90 – 1.82 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.28 (s, 3H, CH₃).

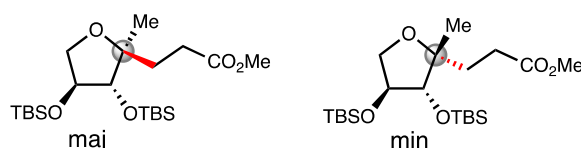
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.6 (CO), 138.1 (Cq_{Ar}), 138.0 (Cq_{Ar}), 128.6 – 127.6 (CH_{Ar}), 90.0 (C-2), 84.1 (C-3), 82.7 (C-1), 72.4 (OCH₂Ph), 72.0 (OCH₂Ph), 69.2 (C-4), 51.7 (OCH₃), 29.6 (CH₂CH₂CO), 29.0 (CH₂CH₂CO), 24.1 (CH₃).

HRMS (m/z): calcd for C₂₃H₂₈NaO₅ [M+Na]⁺: 407.1828, found: 407.1832.

Opt. Rot. [α]_D: -4.5 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν : 2924, 2869, 1734, 1452, 1200, 1098, 1052, 1027, 738, 695 cm⁻¹.

Methyl 3-((2S,3R,4S)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)propanoate (2e - maj)



Following General Procedure 1, a solution of substrate **1e** (69 mg, 200 μ mol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (31.2 mg, 220 μ mol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (7 mg, 20 μ mol, 10 mol%), methyl acrylate (36 μ L, 400 μ mol, 2.0 equiv) and phenylsilane (0.10 mL, 800 μ mol, 4.0 equiv) in EtOH (6.4 mL, 0.03M) was heated to 60 °C with stirring for 2 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc: 95/05) furnished the product as a colorless oil (66.4 mg, 150 μ mol, 77%) as a 84:16 mixture of diastereoisomers.

TLC: R_f: 0.43 (Pentane/ EtOAc: 90/10).

NMR characterization of 2e - maj:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.09 (ddd, $J = 5.4, 4.1, 3.1$ Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H, H-4a), 3.76 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-2), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 1H, H-4b), 2.41 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 2.07 (ddd, $J = 13.9, 10.1, 6.0$ Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.80 (ddd, $J = 13.9, 10.3, 6.0$ Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.09 (s, 3H, CH₃), 0.89

(s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.5 (CO), 83.8 (Cq), 83.7 (C-2), 79.9 (C-3), 71.6 (C-4), 51.7 (OCH₃), 33.8 (CH₂CH₂CO), 29.2 (CH₂CH₂CO), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 20.3 (CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), -4.2 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂).

NMR characterization of 2e - min:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.07 – 4.10 (m, 1H, H-3), 3.92 – 3.88 (m, 1H, H-4_a), 3.79 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-2), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (dd, *J* = 9.3, 4.3 Hz, 1H, H-4_b), 2.49 – 2.34 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 2.03 – 1.89 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.74 – 1.62 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 1.09 (s, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)).

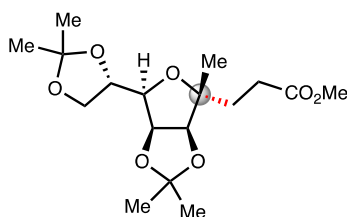
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.9 (CO), 85.6 (C-2), 83.0 (C-1), 79.6 (C-3), 71.6 (C-4), 51.6 (OCH₃), 30.7 (CH₂CH₂CO), 29.2 (CH₂CH₂CO), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 20.3 (CH₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.1 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₂₁H₄₅Si₂O₅ [M+H]⁺: 433.2800, found: 433.2809.

Opt. Rot. [α]_D: +12.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2955, 2930, 2856, 1741, 1473, 1464, 1255, 1095, 834, 775 cm⁻¹.

Methyl 3-((3*S*,4*R*,6*R*,6*S*)-6-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2,4-trimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)propanoate (2f)



Following General Procedure 1, a solution of substrate **1f** (60.0 mg, 230 μmol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (36.6 mg, 260 μmol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (8.3 mg, 23 μmol, 10 mol%), methyl acrylate (42 μL, 470 μmol, 2.0 equiv) and phenylsilane (0.12 mL, 940 μmol, 4.0 equiv) in EtOH (8.3 mL, 0.03M) was heated to 60 °C with stirring for 2 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc: 85/15 to 70/30) furnished the product as colorless oil (51.1 mg, 82 μmol, 87%).

TLC: R_f: 0.28 (Pentane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.33 – 4.27 (overlapped m, 2H, H-2, H-4), 4.18 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 1H, H-6a), 3.70 – 3.63 (overlapped m, 2H, H-6b, H-5), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.48 (ddd, *J* = 16.2, 10.0, 6.2 Hz, 1H, CH₂CH_aH_bCO),

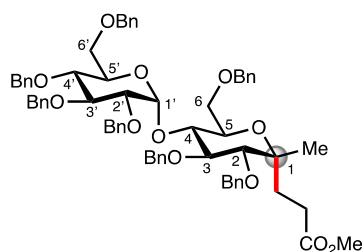
2.38 (ddd, $J = 16, 2, 10, 0, 5, 6$, 1H, CH₂CHaHbCO), 1.85 (ddd, $J = 14, 2, 10, 0, 6, 2$, 1H, CHaHbCH₂CO), 1.58 (ddd, $J = 14, 2, 10, 0, 5, 7$, 1H, CHaHbCH₂CO), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.42 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.28 – 1.27 (overlapped m, 6H, CH₃, C(CH₃)₂).
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.1 (CO), 112.6 (Cq), 109.6 (Cq), 86.1 (C-2), 83.9 (C-1), 81.8 (C-3), 80.9 (C-5), 76.3 (C-4), 66.2 (C-6), 51.8 (OCH₃), 30.6 (CH₂CH₂CO), 28.3 (CH₂CH₂CO), 26.9 (C(CH₃)₂), 26.1 (C(CH₃)₂), 25.4 (C(CH₃)₂), 24.9 (C(CH₃)₂), 19.0 (CH₃).

HRMS (m/z): calcd for C₁₇H₂₈KO₇ [M+K]⁺: 383.1466, found: 383.1467.

Opt. Rot. [α]_D: -22.0 ($c = 1.0$, CHCl₃).

IR (film) ν : 2987, 2937, 1737 (C=O), 1458, 1438, 1381, 1371.43, 1209, 1072, 850 cm⁻¹.

Methyl 3-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methyl-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (2g)



Following General Procedure 1, a solution of substrate **1g** (26.9 mg, 28 μ mol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (4.3 mg, 30 μ mol, phenylsilane (14 μ L, 110 μ mol, 4.0 equiv) in EtOH (1 mL, 0.03M) was heated to 60 °C with stirring for 2 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 90/10) furnished the product as a colorless oil (22.6 mg, 21 μ mol, 77%).

TLC: R_f: 0.22 (Pentane/ EtO₂: 70/30).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.19 (overlapped m, 25H, H_{Ar}), 7.18 – 7.08 (overlapped m, 10H, H_{Ar}), 5.66 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1'), 4.90 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.87 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.84 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.74 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 – 4.54 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.49 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.44 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.33 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.01 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-4), 3.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-3'), 3.78 (overlapped m, 2H, H-5', H-6a'), 3.69 – 3.66 (overlapped m, 4H, H-4', OCH₃), 3.67 – 3.61 (m, 1H, H-6b'), 3.60 (ddd, $J = 9.6, 4.2, 1.8$ Hz, 1H, H-5), 3.57 (dd, $J = 10.5, 2.9$ Hz, 1H, H-6a), 3.49 (dd, $J = 9.9, 3.7$ Hz, 1H, H-2'), 3.45 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1H, H-6b), 3.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 2.37 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH₂CH₂CO₂Me), 2.21 (dt, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CO₂Me), 2.09 – 1.88 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CO₂Me), 1.24 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (CO), 139.0 (Cq_{Ar}), 138.9 (Cq_{Ar}), 138.7 (Cq_{Ar}), 138.6 (Cq_{Ar}), 138.4 (Cq_{Ar}), 138.1 (Cq_{Ar}), 138.1 (Cq_{Ar}), 128.5 – 126.4 (CH_{Ar}), 97.4 (C-1'), 87.1 (C-2), 83.9 (C-3), 82.2 (C-3'), 79.5 (C-2'), 77.9 (C-4'), 76.5 (C-1), 76.0 (OCH₂Ph), 75.7 (OCH₂Ph), 75.1 (OCH₂Ph), 74.3 (OCH₂Ph), 74.0 (C-4), 73.7 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph),

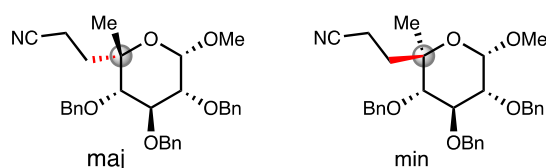
72.1 (C-5), 71.2 (C-5'), 69.8 (C-6'), 68.4 (C-6), 51.8 (OCH₃), 27.5 (CH₂CH₂CO₂Me), 25.0 (CH₂CH₂CO₂Me), 24.8 (CH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₆₆H₇₂NaO₁₂ [M+Na]⁺: 1079.4915, found: 1079.4895.

Opt. Rot. [α]_D: +29.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν : 2921, 2859, 1734, 1498, 1455, 1366, 1086, 1070, 1052, 738, 695 cm⁻¹.

3-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-methoxy-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanenitrile (2*h* - maj)



Following General Procedure 1, a solution of substrate **1h** (64.8 mg, 150 μ mol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (22.7 mg, 160 μ mol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (5.1 mg, 15 μ mol, 10 mol%), acrylonitrile (19 μ L, 290 μ mol, 2.0 equiv) and phenylsilane (72 μ L, 580 μ mol, 4.0 equiv) in EtOH (4.5 mL, 0.03M) was heated to 60 °C with stirring for 2 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 90/10) furnished the product as a colorless oil (53.7 mg, 107 μ mol, 71%) as a 82:18 mixture of diastereoisomers.

TLC R_f 0.12 (Pentane/Et₂O: 80/20).

NMR characterization of 2h - maj:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42 – 7.20 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 4.98 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.82 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-1), 3.99 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-3), 3.53 (dd, *J* = 9.8, 4.1 Hz, 1H, H-2), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4), 2.44 (m, 2H, CH₂CH₂CN), 2.32 (ddd, *J* = 14.6, 9.5, 5.3 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CN), 2.23 (ddd, *J* = 14.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CN), 1.16 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.6 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 128.7 – 127.8 (CH_{Ar}), 120.6 (CN), 100.8 (C-1), 86.2 (C-4), 80.5 (C-2), 78.4 (C-3), 76.3 (OCH₂Ph), 76.0 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 58.2 (OCH₃), 31.0 (CH₂CH₂CN), 25.3 (CH₃), 11.9 (CH₂CH₂CN).

NMR characterization of 2h - min:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 – 7.22 (overlapped, 15 H, H_{Ar}), 5.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.98 – 4.96 (m, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-1), 4.08 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 3.49 – 3.45 (m, 1H, H-2), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-4), 2.16 – 2.05 (m, 2H, CH₂CH₂CN), 1.87 – 1.78 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CN), 1.77 – 1.66 (m, 1H, CH_aH_bCH₂CN), 1.38 (s, 3H, CH₃).

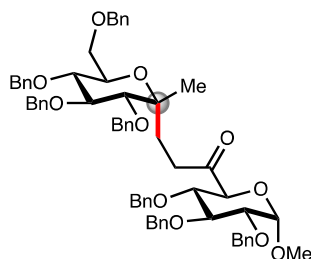
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.7 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 128.7 – 127.8 (overlapped CH_{Ar}), 120.2 (CN), 99.4 (C-1), 82.0 (C-4), 80.5 (C-2) 79.2 (C-3), 77.1 (C-5), 76.0 (OCH_2Ph), 75.5 (OCH_2Ph), 73.5 (OCH_2Ph), 56.2 (OCH_3), 36.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 20.9 (CH_3), 11.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$).

HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NKO}_5$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 540.2146, found: 540.2169.

Opt. Rot. $[\alpha]_{\text{D}}$: -14.5 ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film) ν : 2921, 2859, 1498, 1455, 1366, 1086, 1070, 1052, 738, 695 cm^{-1} .

3-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-((2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)propan-1-one (2an)



Following a modification of General Procedure 1, a solution of substrate **1a** (31.1 mg, 58 μmol , 1 equiv), Na_2HPO_4 (9.1 mg, 64 μmol , 1.1 equiv), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (2.1 mg, 6 μmol , 10 mol%), **b19** (14.1 mg, 29 μmol , 0.5 equiv) and phenylsilane (29 μL , 230 μmol , 2.0 equiv) in EtOH (1.9 mL, 0.03M) was heated at 60°C with stirring for 90 min. **b19** (14.1 mg, 29 μmol , 0.5 equiv) was added again and the reaction was stirred for further 90 min. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc: 85/15 to 70/30) furnished the product **2an** (29.3 mg, 29 μmol , 49%) as a colorless oil and **2an** (12.3 mg, 25 μmol , 43%) as a colorless oil.

TLC: R_f : 0.43 (Pentane/ Et_2O : 70/30).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.09 (overlapped m, 35H, H_{Ar}), 4.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.92 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.88 – 4.81 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.79 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.78 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.64 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.60 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-1), 4.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.52 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.44 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.11 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-5), 4.01 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.88 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-3'), 3.67 (dd, $J = 9.8, 9.0$ Hz, 1H, H-4), 3.61 – 3.52 (overlapped m, 3H, H-4', H-6'), 3.52 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H, H-2), 3.43 (ddd, $J = 10.0, 4.3, 2.1$ Hz, 1H, H-5'), 3.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-2'), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 2.62 (ddd, $J = 18.1, 10.6, 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.55 (ddd, $J = 18.3, 10.9, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.12 (ddd, $J = 15.1, 10.7, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CO}$), 1.90 (ddd, $J = 15.6, 10.8, 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CO}$), 1.18 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 206.5 (CO), 138.7 (2 C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128 – 127.6 (CH_{Ar}), 98.7 (C-1), 86.6 (C-2'), 84.0 (C-3'), 81.9 (C-3), 79.6 (C-2), 76.2 (C-4'), 78.6 (C-4), 76.8 (C-1'), 76.0 (OCH_2Ph), 75.9

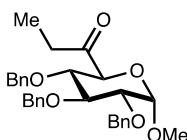
(OCH₂Ph), 75.7 (OCH₂Ph), 75.1 (OCH₂Ph), 75.0 (OCH₂Ph), 73.9 (C-5), 73.7 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 72.3 (C-5'), 69.5 (C-6'), 55.7 (OCH₃), 34.0 (CH₂CH₂CO), 24.9 (CH₃), 23.0 (CH₂CH₂CO).

HRMS (*m/z*): calcd for C₆₅H₇₀NaO₁₁ [M+Na]⁺: 1049.4810, found: 1049.4874.

Opt. Rot. [α]_D: +29.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2924, 2865, 1731, 1498, 1452, 1359, 1092, 1070, 1024, 735, 698 cm⁻¹.

1-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-one (2*an*)



TLC: R_f:0.58 (Pentane/Et₂O: 70/30).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38 – 7.27 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.23 – 7.19 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.98 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.79 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.57 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.15 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-5), 4.02 (dd, *J* = 9.6, 8.9, 1H, H-3), 3.65 (dd, *J* = 9.9, 8.9, 1H, H-4), 3.54 (dd, *J* = 9.6, 3.5 Hz, 1H, H-2), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 2.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, COCH₂CH₃), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, COCH₂CH₃).

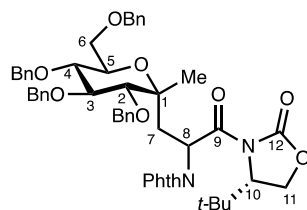
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 207.4 (CO), 138.7 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 128.7 – 127.8 (CH_{Ar}), 98.8 (C-1), 82.0 (C-3), 79.6 (C-2), 79.0 (C-4), 76.0 (OCH₂Ph), 75.2 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 55.8 (OCH₃), 34.7 (COCH₂CH₃), 7.4 (COCH₂CH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₀H₃₄NaO₆ [M+Na]⁺: 513.2247, found: 513.2235.

Opt. Rot. [α]_D: +66.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν: 2930, 1728, 1455, 1135, 1089, 1070, 1052, 1031, 738, 698 cm⁻¹.

C-glycosyl-aminoacide (1*ao*)



Following General Procedure 1, a solution of substrate **1a** (32 mg, 0.06 mmol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (9 mg, 0.065 mmol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (2 mg, 60 μmol, 10 mol%), **b20** (40 mg, 0.12 mmol, 2.0 equiv) and phenylsilane (0.03 mL, 0.24 mmol, 4.0 equiv) in EtOH (2 mL,

0.03M) was heated to 60 °C with stirring for 3 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc: 70/30 to 50/50) furnished the product **1ao** as a colorless oil (36 mg, 0.04 mmol, 60%) as a 65:35 mixture of diastereoisomeres and **1ap** (10 mg, 0.03 mmol, 21%)

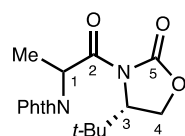
NMR for the major diastereoisomere:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.68 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.39 – 7.13 (overlapped m, 20H, H_{Ar}), 6.14 (dd, *J* = 9.9, 4.0 Hz, 1H, H-8), 4.86 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.74 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 – 4.52 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.49 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.45 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H, H-10), 4.33 – 4.22 (overlapped m, 2H, H-11), 3.96 (dt, *J* = 9.9, 2.3 Hz, 1H, H-5), 3.92 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 3.81 (dd, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 1H, H-6a), 3.72 (dd, *J* = 10.9, 1.9 Hz, 1H, H-6b), 3.71 – 3.62 (m, 1H, H-4), 3.34 – 3.21 (overlapped m, 2H, H-2, H-7a), 2.56 (dd, *J* = 14.8, 4.1 Hz, 1H, H-7b), 1.32 (s, 3H, Me), 0.94 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C-9), 168.2 (C(O)Phth), 153.9 (C-12), 138.9 (C_{qAr}), 138.8 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 134.0 (CH_{Ar}(Phth)), 132.2 (C_{qAr}(Phth)), 129.3 – 127.4 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}(Phth)), 86.5 (C-2), 83.2 (C-3), 79.0 (C-4), 77.4 (C-1), 75.8 (OCH₂Ph), 75.4 (OCH₂Ph), 74.9 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.0 (C-5), 69.2 (C-6), 65.9 (C-11), 61.6 (C-10), 51.1 (C-8), 35.8 (C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₅₃H₅₆NaN₂O₁₀ [M+Na]⁺: 903.3827, found: 903.3876.

2-(1-((*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)isoindoline-1,3-dione (1ap**)**

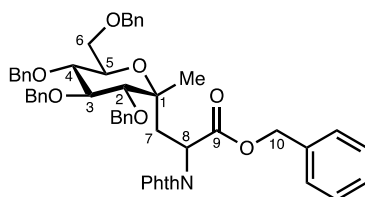


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.72 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-1), 4.47 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.32 – 4.29 (overlapped m, 2H, H-4), 2.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, Me), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C-2), 168.1 (C(O)Phth), 154.0 (C-5), 134.2 (CH_{Ar}), 132.0 (C_{qAr}), 123.5 (CH_{Ar}), 65.9 (C-4), 60.5 (C-3), 50.4 (C-1), 35.9 (C(CH₃)₃), 25.6 (C(CH₃)₃), 15.8 (Me).

ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ : 367.13

***C*-glycosyl-aminoacide (**1aq**)**



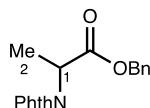
Following General Procedure 1, a solution of substrate **1a** (10 mg, 0.19 mmol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (29 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (7 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), **b24** (114 mg, 0.37 mmol, 2.0 equiv) and phenylsilane (0.09 mL, 0.75 mmol, 4.0 equiv) in EtOH (6 mL, 0.03M) was heated to 60 °C with stirring for 4 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 85/15) furnished the product **1aq** as a colorless oil (121 mg, 0.14 mmol, 77%) as a 74:26 mixture of diastereoisomeres and **1ar** (62 mg, 0.2 mmol, 57%).

NMR for the major diastereoisomere:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.80 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.46 – 7.19 (overlapped m, 20H H_{Ar}), 5.27 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H, H-7), 5.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-10a), 5.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-10b), 4.96 – 4.84 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.76 – 4.55 (overlapped m, 5H, OCH₂Ph), 3.95 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3), 3.91 (dt, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.76 – 3.66 (overlapped m, 3H, H-6, H-4), 3.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 3.06 (dd, *J* = 16.3, 2.2 Hz, 1H, H-7a), 2.82 (dd, *J* = 16.3, 8.8 Hz, 1H, H-7b), 1.22 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C(O)N), 167.6 (C-9), 138.6 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 135.4 (C_{qAr}), 134.2 (CH_{Ar}(Phth)), 132.0 (C_{qAr}(Phth)), 129.4 – 126.3 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}(Phth)), 86.7 (C-2), 83.9 (C-3), 78.9 (C-4), 76.6 (C-1), 75.6 (OCH₂Ph), 75.5 (OCH₂Ph), 74.9 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 72.6 (C-5), 69.1 (C-6), 67.8 (C-10), 47.4 (C-8), 29.3 (C-7), 25.3 (Me).

benzyl 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoate (1ar)²³²



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.73 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.39 – 7.28 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 5.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.17 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.03 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-1), 1.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-2).

²³² Shedage, D. M.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3675.

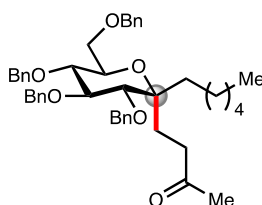
5.4 MHAT on trisubstituted *exo*-glycols

General procedure 2

A vial was charged with a stir bar, substrate (1.0 equiv), Fe(acac)₃ (100 mol%) and Na₂HPO₄ (1.1 equiv). The reaction vessel was evacuated under vacuum and refilled with argon gas (three cycles). The flask was removed from the manifold and swiftly placed under positive pressure of argon. Degassed EtOH (0.05 M) was then added *via* syringe. Finally, acceptor olefin (4.0 equiv) and phenylsilane (4.0 equiv) were added and the resulting mixture was heated to 60 °C for 16 hours (overnight). A second injection of phenylsilane (4.0 equiv) was then carried out and the mixture was stirred at 60 °C for another 8 hours.

The reaction mixture was then cooled to rt and diluted with brine (5 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 15 ml), the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The reddish residue was then purified by flash column chromatography with an appropriate solvent system.

4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hexyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)butan-2-one (2i)



Following General Procedure 2, a solution of substrate **1i** (44.3 mg, 73 μmol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (11.4 mg, 80 μmol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (25.8 mg, 73 μmol, 1 equiv), methyl vinyl ketone (24.0 μL, 292 μmol, 4.0 equiv) and phenylsilane (2 x 36.0 μL, 2 x 292 μmol, 2 x 4 equiv) in EtOH (1.5 mL, 0.05M) was heated to 60 °C with stirring for 24 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O: 80/20) furnished the product as an amorphous solid (37 mg, 55 μmol, 75%).

TLC: R_f: 0.25 (Pentane/Et₂O: 80/20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33 - 7.21 (overlapped m, 18H), 7.20 - 7.16 (overlapped m, 2H), 5.09 - 4.74 (overlapped m, 4H, OCH₂Ph), 4.69 - 4.43 (overlapped m, 4H, OCH₂Ph), 3.93 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3), 3.63 (d, *J* = 2.8, 2H, H-6), 3.56 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-2), 3.52 - 3.41 (overlapped m, 2H, H-4, H-5), 2.48 (m, 2H, CH_aH_bCH₂CO), 2.12 (ddd, *J* = 15.1, 10.3, 4.8 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CO), 2.06 (s, 3H, COCH₃), 1.89 (ddd, *J* = 15.1, 10.3, 6.3 Hz, 1H, C_qCH_aH_bCH₂CO), 1.57 - 1.36 (overlapped m, 3H, C_qCH₂CH_aCH_b(CH₂)₃CH₃), 1.31 - 1.07 (overlapped m, 7H, C_qCH₂CH_aCH_b(CH₂)₃CH₃), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

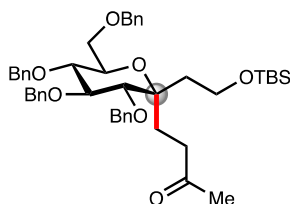
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 208.9 (CO), 138.8 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 128.5 - 127.5 (CH_{Ar}), 84.5 (C-3), 81.8 (C-2), 79.4 (C-5), 78.0 (C_q), 75.7 (OCH₂Ph), 75.2 (OCH₂Ph), 75.1 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 72.5 (C-4), 69.8 (C-6), 36.7 (CH₂CH₂CO), 36.0 (C-1CH₂), 32.0 (CH₂CH₃), 30.2 (COCH₃), 29.9 (CH₂), 23.8 (CH₂CH₂CO), 22.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃).

HRMS (m/z): calcd for $C_{44}H_{54}NaO_6$ $[M+Na]^+$: 701.3812, found: 701.3788.

Opt. Rot. $[\alpha]_D$: +16.0 ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

IR (film) ν : 2952, 2927, 2859, 1716, 1448, 1455, 1360, 1135, 1086, 1064, 1027, 734, 695 cm^{-1} .

4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)butan-2-one (2*ja*)



Following General Procedure 2, a solution of substrate **1j** (63.4 mg, 93 μ mol, 1 equiv), Na_2HPO_4 (14.5 mg, 102 μ mol, 1.1 equiv), $Fe(acac)_3$ (32.9 mg, 93 μ mol, 1 equiv), methyl vinyl ketone (30 μ L, 370 μ mol, 4.0 equiv) and phenylsilane (2 x 46 μ L, 2 x 370 μ mol, 2 x 4.0 equiv) in EtOH (1.9 mL, 0.05 M) was heated to 60 $^\circ C$ with stirring for 24 hours. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/ Et_2O : 90/10 to 80/20) furnished the product as a colorless oil (40.7 mg, 54 μ mol, 58%).

TLC: R_f : 0.10 (Pentane/ Et_2O : 80/20).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.26 (overlapped m, 20H, H_{Ar}), 4.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.87 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.83 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.82 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.58 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.57 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.93 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3), 3.87 – 3.78 (m, 1H, CH_aH_bOTBS), 3.77 (ddd, $J = 10.0, 8.0, 5.3$ Hz, 1H, CH_aH_bOTBS), 3.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 3.65 – 3.63 (m, 2H, H-6), 3.54 – 3.46 (overlapped m, 2H, H-4, H-5), 2.52 (m, 2H, CH_2CH_2COMe), 2.17 – 2.08 (m, 1H, $CH_aH_bCH_2COMe$), 2.08 (s, 3H, $COCH_3$), 2.03 – 1.94 (m, 1H, $CH_aH_bCH_2COMe$), 1.96 – 1.88 (m, 1H, $CH_aH_bCH_2OTBS$), 1.90 – 1.76 (m, 1H, $CH_aH_bCH_2OTBS$), 0.88 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.03 (s, 3H, $Si(CH_3)_3$), 0.02 (s, 3H, $Si(CH_3)_3$).

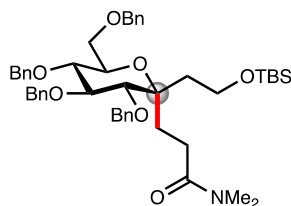
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 208.6 (CO), 138.8 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 128.4 – 127.2 (CH_{Ar}), 84.2 (C-3), 82.7 (C-2), 79.1 (C-5), 77.3 (C-1), 75.5 (OCH_2Ph), 75.3 (OCH_2Ph), 75.0 (OCH_2Ph), 73.4 (OCH_2Ph), 72.3 (C-4), 69.7 (C-6), 58.7 (CH_2CH_2OTBS), 38.5 (CH_2CH_2OTBS), 36.6 (CH_2CH_2COMe), 30.1 ($COCH_3$), 26.1 ($SiC(CH_3)_3$), 23.6 (CH_2CH_2COMe), 18.4 ($SiC(CH_3)_3$), -5.2 ($Si(CH_3)_2$).

HRMS (m/z): calcd for $C_{46}H_{61}SiO_6$ $[M+H]^+$: 753.4181, found: 753.4182.

Opt. Rot. $[\alpha]_D$: +15.0 ($c = 10.7$, $CHCl_3$).

IR (film) ν : 2958, 2927, 2856, 1719, 1452, 1390, 1362, 1258, 1206, 1150, 1086, 1027, 834, 778, 735, 695 cm^{-1} .

***N,N*-Dimethyl-3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanamide (**2jb**)**



Following General Procedure 2, a solution of substrate **1j** (50.5 mg, 74 μ mol, 1 equiv), Na_2HPO_4 (11.6 mg, 82 μ mol, 1.1 equiv), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (26.2 mg, 74 μ mol, 1 equiv), *N,N*-Dimethylacrylamide (31.0 μ L, 300 μ mol, 4.0 equiv) and phenylsilane (2 x 37 μ L, 2 x 300 μ mol, 2 x 4.0 equiv) in EtOH (1.5 mL, 0.05 M) was heated to 60 $^\circ\text{C}$ with stirring for 24 hours. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/ Et_2O : 80/20) furnished the product (31 mg, 40 μ mol, 54%).

TLC: R_f : 0.22 (Pentane/ Et_2O : 80/20).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36 – 7.23 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.20 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.82 (overlapped m, 3H, OCH_2Ph), 4.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.57 (overlapped m, 2H, OCH_2Ph), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.97 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 3.91 – 3.83 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{OTBS}$), 3.80 (dq, $J = 9.9, 5.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{OTBS}$), 3.71 – 3.64 (m, 2H, H-6), 3.66 – 3.59 (overlapped m, 2H, H-2, H-5), 3.47 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 2.91 (s, 3H, NCH_3), 2.87 (s, 3H, NCH_3), 2.49 – 2.31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me}_3)_2$), 2.24 – 2.14 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 2.05 (td, $J = 14.5, 12.4, 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 1.92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

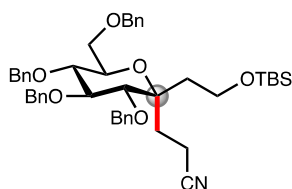
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.1 (CO), 139.0 (C_{qAr}), 138.9 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 128 – 127.2 (CH_{Ar}), 84.3 (C-3), 82.9 (C-2), 79.3 (C-4), 77.6 (C-1), 75.6 (OCH_2Ph), 75.3 (OCH_2Ph), 74.9 (OCH_2Ph), 73.5 (OCH_2Ph), 72.4 (C-5), 70.0 (C-6), 58.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 38.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 37.2 ($\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 35.6 ($\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 25.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 18.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{64}\text{SiNO}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 782.4446, found: 782.4484.

Opt. Rot. $[\alpha]_{\text{D}}$: +103.0 ($c = 0.83$, CHCl_3).

IR (film) δ : 2952, 2927, 2856, 1651, 1498, 1452, 1399, 1362, 1252, 1141, 1083, 1027, 831, 775, 729, 692 cm^{-1} .

3-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanenitrile (2jc)



Following General Procedure 2, a solution of substrate **1j** (53.3 mg, 78 μmol , 1 equiv), Na_2HPO_4 (12.2 mg, 86 μmol , 1.1 equiv), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (27.6 mg, 78 μmol , 1 equiv), acrylonitrile (28.0 μL , 310 μmol , 4.0 equiv) and phenylsilane (2 x 39.0 μL , 2 x 310 μmol , 2 x 4.0 equiv) in EtOH (1.6 mL, 0.05 M) was heated to 60 $^\circ\text{C}$ with stirring for 24 hours. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/ Et_2O : 85/15) furnished the product (42 mg, 58 μmol , 74%).

1 mmol Scale synthesis of 2jc:

A 50-mL round bottom flask was charged with a stirred bar, the substrate **1j** (682 mg, 1 mmol, 1 equiv), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (353 mg, 1 mmol, 1 equiv) and Na_2HPO_4 (156 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and sealed with a septum. The content was evacuated under vacuum and refilled slowly with argon gas (five times). The flask was removed from the manifold and swiftly placed under positive pressure of argon. Ethanol (20 mL, 0.05 M, degassed by bubbling argon through the solvent for 30 min while sonicating) was added *via* a syringe and the mixture was stirred at room temperature. Acrylonitrile (0.27 mL, 4 mmol, 4.0 equiv) was added followed by phenylsilane (0.5 mL, 4 mmol, 4.0 equiv) and the reaction was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ overnight. Phenylsilane (0.5 mL, 4 mmol, 4.0 equiv) was added again and the mixture was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for another 8 hours.

The reaction mixture was then cooled to rt and diluted with brine (20 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 50 ml), the combined organic layers were washed with brine (50 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The reddish residue was then purified by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/ Et_2O : 85/15) to furnish the product (539 mg, 0.73 mmol, 73%) as a colorless oil.

TLC: R_f : 0.22 (Pentane/ Et_2O : 80/20).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38 – 7.23 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.19 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.93 (d, J = 11.9 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.84 (d, J = 12.7 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.82 (d, J = 11.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.74 (d, J = 11.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.61 – 4.56 (overlapped m, 2H, OCH_2Ph), 4.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.84 (overlapped m, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OTBS}$, H-3), 3.78 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OTBS}$), 3.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-2), 3.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H-6_a), 3.64 (dd, J = 10.5, 3;3 Hz, 1H, H-6_b), 3.56 – 3.51 (overlapped m, 2H, H-4, H-5), 2.35 – 2.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2.19 (ddd, J = 15.6, 10.2, 5.7 Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CN}$), 2.12 (ddd, J = 15.1, 10.2, 6.6 Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CN}$), 1.89 (dt, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.81 (dt, J = 14.3, 5.8 Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{OTBS}$), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

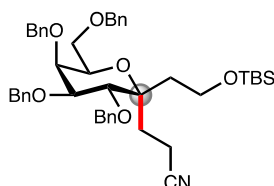
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.6 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.6 – 127.4 (CH_{Ar}), 120.3 (CN), 84.1 (C-3), 82.5 (C-2), 78.8 (C-4), 77.4 (C-1), 75.6 (OCH_2Ph), 75.5 (OCH_2Ph), 75.2 (OCH_2Ph), 73.5 (OCH_2Ph), 72.8 (C-5), 69.4 (C-6), 58.4 (CH_2OTBS), 38.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 26.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 26.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 10.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), -5.42 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₅H₅₇SiNaNO₆ [M+Na]⁺: 758.3847, found: 758.3796.

Opt. Rot. [α]_D: -1.0 (c = 0.83, CHCl₃).

IR (film) ν : 3028, 2952, 2927, 2859, 1455, 1359, 1255, 1135, 1086, 1027, 1000, 834, 778, 732, 695 cm⁻¹.

3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanenitrile (2*k*)



Following General Procedure 2, a solution of substrate **1i** (55.2 mg, 81 μ mol, 1 equiv), Na₂HPO₄ (12.6 mg, 89 μ mol, 1.1 equiv), Fe(acac)₃ (28.6 mg, 81 μ mol, 1 equiv), acrylonitrile (22.0 μ L, 320 μ mol, 4.0 equiv) and phenylsilane (2 x 40.0 μ L, 2 x 320 μ mol, 2 x 4.0 equiv) in EtOH (1.6 mL, 0.05 M) was heated to 60 °C with stirring for 24 hours. Purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O: 80/20) furnished product as a pale-yellow oil (42.3 mg, 57 μ mol, 71%).

TLC: R_f: 0.37 (Pentane/Et₂O: 70/30).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.44 – 7.17 (overlapped m, 18H), 4.98 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.96 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.08 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-2), 3.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-4), 3.87 – 3.76 (m, 2H, CH_aCH_bCH₂-OTBS), 3.73 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H, H-3), 3.57 (m, 1H, H-5), 3.54 (m, 2H, H-6), 2.42 (ddd, *J* = 16.9, 9.5, 7.2 Hz, 1H, CH₂CH_aCH_bCN), 2.35 (ddd, *J* = 16.9, 9.5, 6.6 Hz, 1H, CH₂CH_aCH_bCN), 2.10 (m, 2H, CH₂CH_aCH_bCN), 1.87 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H, CH_aCH_bCH₂-OTBS), 1.80 (dt, *J* = 14.0, 6.1 Hz, 1H, CH_aCH_bCH₂-OTBS), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

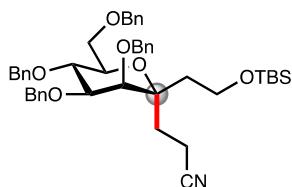
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 139.1 (C_{qAr}), 138.8 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.6 – 127.5 (CH_{Ar}), 120.6 (CN), 81.3 (C-3), 78.8 (C-2), 77.2 (C-1), 75.7 (OCH₂Ph), 74.5 (OCH₂Ph), 74.2 (C-4), 73.7 (OCH₂Ph), 72.3 (OCH₂Ph), 71.2 (C-5), 69.4 (C-6), 58.5 (CH_aCH_bCH₂-OTBS), 38.9 (CH₂CH₂-OTBS), 26.4 (CH₂CH_aCH_bCN), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 11.1 (CH₂CH₂CN), -5.2 (Si(CH₃)₂), -5.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₅H₅₇SiKNO₆ [M+K]⁺: 774.3587, found: 774.3622.

Opt. Rot. [α]_D: +28.5 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν : 2955, 2927, 2857, 1452, 1255, 1135, 1089, 1031, 837, 778, 735, 698 cm⁻¹.

3-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanenitrile (2*l*)



Following General Procedure 2, a solution of substrate **11** (58.4 mg, 86 μmol , 1 equiv), Na_2HPO_4 (13.4 mg, 94 μmol , 1.1 equiv), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (30.3 mg, 86 μmol , 1 equiv), acrylonitrile (23.0 μL , 340 μmol , 4.0 equiv) and phenylsilane (2 x 43.0 μL , 2 x 340 μmol , 2 x 4.0 equiv) in EtOH (1.7 mL, 0.05 M) was heated to 60 $^\circ\text{C}$ with stirring for 24 hours. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtO₂: 80/20) furnished the product as a colorless oil (47 mg, 64 μmol , 74%).

TLC R_f: 0.25 (Pentane/Et₂O: 70/30).

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.43 – 7.28 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.21 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 – 4.49 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 3.99 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H, H-3), 3.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H-4), 3.74 – 3.67 (m, 2H, H-6), 3.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-2), 3.58 (ddd, J = 9.4, 4.3, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.52 (m, 1H, CH₂CH_aH_bOTBS), 3.33 (ddd, 11.4, 8.6, 3.4 Hz, 1H, CH₂CH_aH_bOTBS), 2.49 – 2.36 (m, 2H, CH₂CH₂CN), 2.24 – 2.07 (overlapped m, 2H, CH_aH_bCH₂CN, CH_aH_bCH₂OTBS), 1.95 (ddd, J = 14.1, 9.7, 7.3 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CN), 1.65 (ddd, J = 14.8, 8.6, 4.0 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂OTBS), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.7 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 128.7 – 127.6 (CH_{Ar}), 120.1 (CN), 81.9 (C-3), 78.8 (C-1), 77.4 (C-2), 75.5 (OCH₂Ph), 75.3 (OCH₂Ph), 74.8 (C-4), 73.6 (OCH₂Ph), 73.6 (C-5), 73.2 (OCH₂Ph), 69.9 (C-6), 58.9 (CH₂CH₂OTBS), 35.2 (CH₂CH₂OTBS), 27.0 (CH₂CH₂CN), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 11.3 (CH₂CH₂CN), -5.4 (Si(CH₃)₂).

HRMS (m/z): calcd for C₄₅H₅₇SiNaNO₆ [M+Na]⁺: 758.3847, found: 758.3892.

Opt. Rot. [α]_D: +10.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν : 2958, 2927, 2859, 1452, 1255, 1089, 1031, 837, 735, 695 cm^{-1} .

Chapitre 3 : Cyclisations radicalaires initiées par transfert d'atome d'hydrogène

L'optimisation de l'isolement de la position C-2 en série D-*glucose* a été conjointement réalisée par Mylène Lang (Stage recherche 2nd année ChemBioTech), Ya-Woon Lum (Stage 3^{ème} année ECPM) et Robin Heinrich (Stage L3).

L'isolement de la position C-6 en série D-*glucose* a été réalisée par Norbert Reihanian au cours d'un stage de M1.

Les tentatives de préparation du substrats **3j** et **3k** ainsi que les premiers tests catalytiques avec ce dernier ont été réalisés par Mylène Lang au cours de ses travaux de 1^{ère} année de thèse.

1 Introduction

Au cours du chapitre précédent, nous avons montré qu'il est possible de générer des radicaux *pseudo* anomériques tertiaires à partir d'*exo*-glycals et de les piéger, de façon intermoléculaire, avec des oléfines pauvres en électrons. Nous nous sommes ensuite intéressés à la possibilité de développer une variante intramoléculaire de cette réaction en tirant notamment parti de la présence des fonctions hydroxyles du sucre. En effet, ces dernières peuvent servir de points d'ancrage pour installer un espaceur relié à un accepteur de radicaux. Ainsi, en fonction de la position du groupement hydroxyle choisie, la cyclisation résultante pourrait permettre d'accéder à des glycomimétiques bicycliques fusionnés, pontés et même spiraniques (Schéma 179).

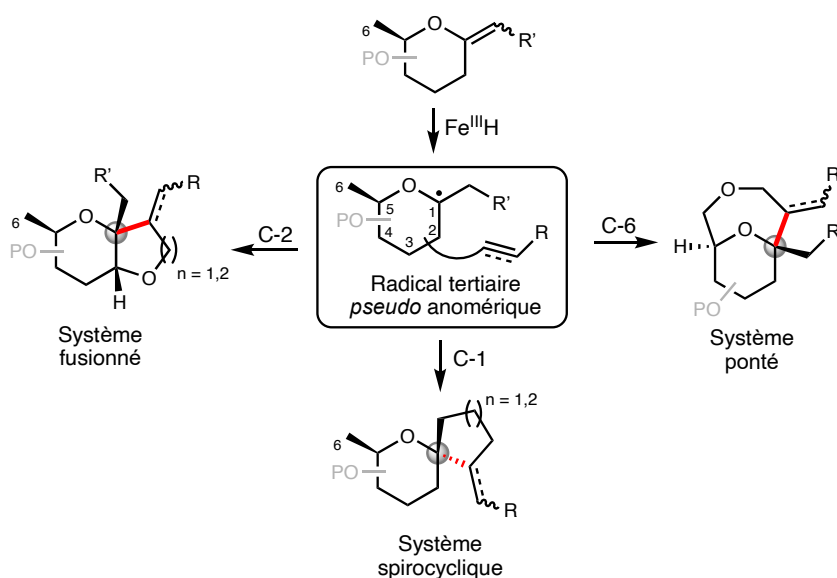


Schéma 179 : Construction de glycomimétiques bicycliques par cyclisation radicalaire à partir de radicaux *pseudo* anomériques en série D-hexopyranose

1.1 Les glycomimétiques bicycliques

Les systèmes bicycliques présentent un intérêt particulier en chimie médicinale. En effet l'introduction d'un second cycle induit une augmentation de la contrainte conformationnelle globale du système. Il en résulte alors une diminution du nombre de conformations possibles - dans le but de minimiser le coût entropique lié au passage d'une forme libre du ligand en

solution à une forme contrainte sur le récepteur - permettant ainsi d'améliorer l'affinité et/ou la sélectivité du candidat-médicament vis-à-vis du récepteur ciblé.²³³

Ce principe a été appliqué avec succès à plusieurs glycomimétiques.²³⁴ C'est le cas par exemple de la tofogliflozine.²³⁵ Cet antidiabétique est un analogue spirocyclique de la dapagliflozine (Figure 1), inhibiteur sélectif de la protéine de transport sodium-glucose SGLT2. A titre de comparaison, celui-ci a démontré une sélectivité environ 5 fois supérieure (pour l'inhibition de SGLT2 par rapport à SGLT1) à la dapagliflozine. Un analogue carboné de la tofogliflozine a également été préparé et étudié il y a quelques années mais n'a pas démontré d'activité ou d'affinité supérieure à cette dernière.²³⁶

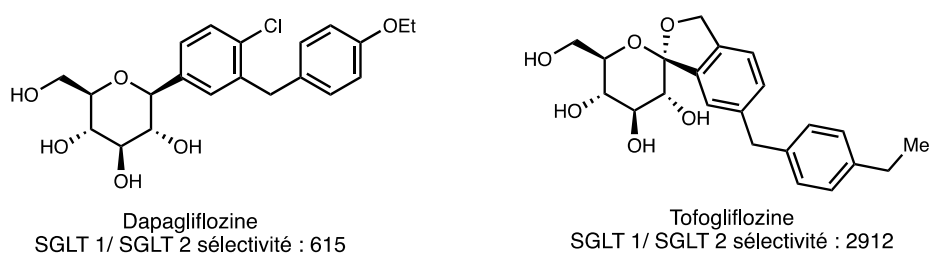


Figure 24 : Structures et sélectivités de la Dapagliflozine et de la Tofogliflozine

Certains *bis-C*-glycosides naturels disposent également de structures bicycliques contraintes. Quelques exemples de bicycles pontés, comme la nogalamycine (cf. Chapitre 1, page 64) ont été présentés précédemment, tout comme certains spirocycles tels que les cinatrine A et B (cf. Chapitre 1, page 82). Par ailleurs, plusieurs méthodologies générales ont été développées pour accéder à des *bis-C*-glycosides spirocycliques (insertion C-H de carbènes, recombinaison 1,4 de biradicaux ...). En revanche, il n'existe à notre connaissance pas de méthode générale permettant la construction directe de *bis-C*-glycosides fusionnés dans les différentes séries (*pseudo-gluco*, *-manno*, *-galacto*).

La suite de ce chapitre décrira donc les résultats que nous avons obtenus au cours de nos essais de cyclisations radicalaires. Un rappel sur les règles de Baldwin radicalaires, notamment concernant les cyclisations sur les alcynes, sera dans un premier temps effectué, suivi d'un rapide état de l'art des méthodes de cyclisation initiées par MHAT.

²³³ a) Pinheiro, P. M.; Rodrigues, D. A.; Couto Maia, R.; Thota, S.; Fraga, C. A. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2019**, *19*, 1702. b) Hiesinger, K.; Dar'in, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 150.

²³⁴ a) Awan, S. I.; Werz, D. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1846. b) Somsak, L. *Carbohydrate-spiro-heterocycles, Topics in Heterocyclic Chemistry 57*, Springer Nature Switzerland, **2019**.

²³⁵ Ohtake, Y.; Sato, T.; Kobayashi, T.; Nishimoto, M. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7828.

²³⁶ Lv, B.; Feng, Y.; Dong, J.; Xu, M.; Xu, B.; Zhang, W.; Sheng, Z.; Welihinda, A.; Seed, B.; Chen, Y. *ChemMedChem.* **2012**, *5*, 827.

1.2 Les règles de Baldwin

Les réactions de cyclisation, qu'elles soient ioniques ou radicalaires, ont été utilisées depuis longtemps comme étape clé dans la construction de systèmes mono- ou polycycliques.²³⁷ Dès le milieu des années 1970, Jack Baldwin fut le premier à établir une série de règles permettant de prédire l'issue de ces réactions ainsi qu'une nomenclature permettant de définir les types de cyclisation.²³⁸ Cette nomenclature repose sur 3 facteurs (Figure 25) : Le premier est un chiffre supérieur ou égal à 3 et définissant le nombre d'atomes compris dans le cycle formé. Le second facteur, *endo-* ou *exo-*, décrit la position relative de la liaison qui doit être rompue pour fournir le produit de cyclisation par rapport à ce dernier. Enfin le dernier facteur, -tet, -trig ou -dig, correspond à l'hybridation de l'élément au point de fermeture, avec -tet (tétraogonal) pour sp^3 , -trig (trigonal) pour sp^2 et -dig (digonal) pour sp .

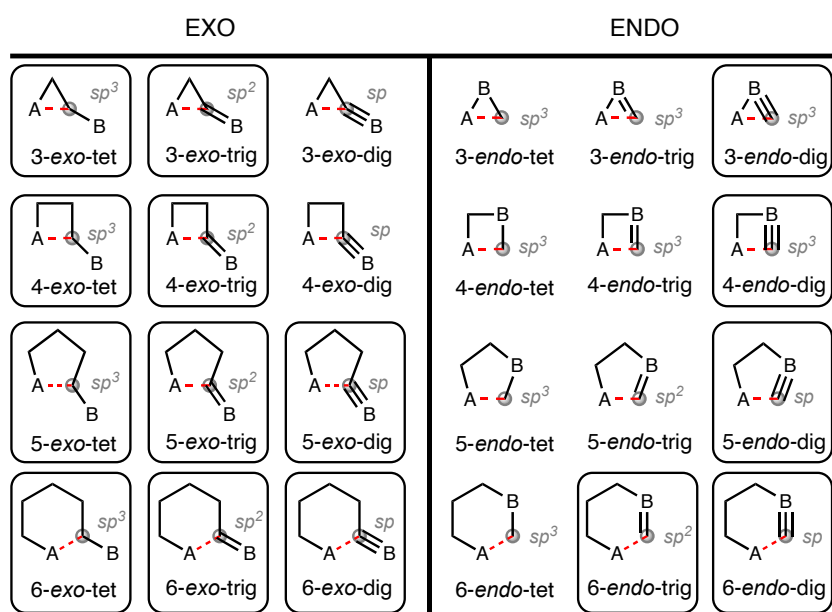


Figure 25 : Nomenclature définissant le type de cyclisation pour la formation de cycles de 3 à 6 membres. Les cyclisations favorables selon Baldwin sont encadrées

La figure 25 résume les modes de cyclisation décrits comme favorables par Baldwin (encadrés). On observe une préférence générale pour les produits de cyclisations *exo* lorsqu'un accepteur tétraogonal ou trigonal est considéré. En revanche, les modes de cyclisation *endo* apparaissent plus généralement favorables dans le cas de l'attaque d'un accepteur digonal, et

²³⁷ a) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513. b) Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *WIREs Comput Mol Sci.* **2016**, *6*, 487.

²³⁸ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

ce particulièrement dans les cas où des petits cycles sont formés. Pour Baldwin, l'explication de ces observations est liée à la nature des états de transition nécessaires pour que la nouvelle liaison se crée lors de la cyclisation. En effet, les cyclisations favorisées sont celles pour lesquelles la longueur et la nature de l'espaceur entre **A** et **B** permettent un recouvrement orbitalaire optimal au point de jonction (Schéma 180).

Dans le cas des cyclisations -tet : l'élément **A** doit arriver avec un angle proche de 180° au point de jonction pour respecter l'inversion de Walden inhérente aux procédés de type S_N2 (Schéma 180, a).

Pour les systèmes -trig : l'attaque doit se faire avec un angle idéalement proche de $\sim 109^\circ$ lié au modèle de Bürgi-Dunitz pour l'addition nucléophile sur des carbonyles (Schéma 180, b).²³⁹

Enfin, pour les systèmes digonaux, Baldwin a défini que l'angle d'attaque de l'accepteur devait être proche de 60° , soit un angle aigu (Schéma 180, c). Ce paramètre – empirique – a été déterminé par la préférence habituelle pour la formation de produits *endo* dans ces cas de figures. Par la suite, des études théoriques²⁴⁰ ainsi qu'expérimentales²⁴¹ ont permis de définir plus précisément l'angle d'attaque de nucléophiles sur des triples liaisons et ce dernier a été réévalué à $\sim 120^\circ$ (Schéma 180,d).

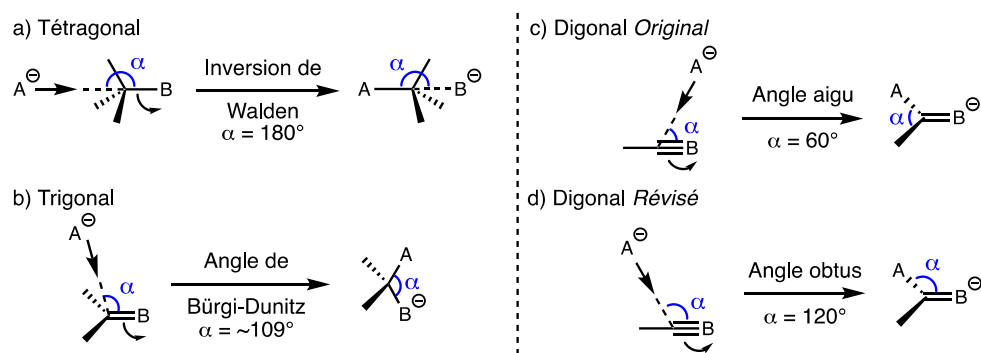


Schéma 180 : Angles d'attaque permettant le meilleur recouvrement orbitalaire lors des réactions de cyclisation

Les règles de Baldwin ont été initialement établies pour des réactions de cyclisation faisant intervenir des nucléophiles anioniques. Ce dernier a cependant notifié que ces règles pouvaient également s'appliquer à des transformations faisant intervenir des espèces radicalaires et ioniques.²³⁸

²³⁹ Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J.-M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563.

²⁴⁰ a) Strozier, R. W.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1340. b) Houk, K. N.; Strozier, R. W.; Rozeboom, M. D. Nakaze, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 323.

²⁴¹ Alabugin, I. V.; Gilmore, K.; Manoharan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608.

Ce n'est que quelques années plus tard que Beckwith a étendu plus spécifiquement ces règles aux processus radicalaires.¹⁷¹ Le principal point de divergence avec les règles de Baldwin concerne les cyclisations sur des alcynes. Les cyclisations *endo*-dig sont favorisées pour Baldwin alors que pour Beckwith, les cyclisations *exo*-dig sont préférées. Ceci est expliqué par le meilleur recouvrement orbitalaire lors des cyclisations *exo*-dig permettant de conduire aux produits cinétiques (*via* état de transition précoce) contrairement aux cyclisations *endo* conduisant aux produits thermodynamiques (*via* état de transition tardif).

Néanmoins, cette préférence stéréoelectronique pour les cyclisations *exo* peut être modulée par des facteurs cinétiques comme la polarisation du système π par des groupements électroattracteurs/électrodonneurs ou encore par des effets thermodynamiques (stabilisation de l'intermédiaire réactif formé) favorisant alors les produits *endo*.²³⁷

1.3 Cyclisations initiées par MHAT

Quelques exemples de cyclisations initiées par MHAT ont été présentés en début de chapitre 2. La plupart de ces réactions sont des cyclisations impliquant des oléfines électroappauvries comme accepteurs (esters ou cétones insaturé.e.s). Par conséquent, la terminaison de ces réactions fait intervenir un des mécanismes décrits en section 1.2.4.3 (cf. page 129) du chapitre 2, à savoir un transfert d'électron couplé au proton depuis un complexe Fe(II)-éthanol, ou la protonation d'un énolate de Fe(III) discret formé *via* transfert d'électron depuis une espèce de fer(II). Dans certains cas, impliquant d'autres motifs insaturés comme radicophiles (alcynes, nitriles, carbonyles ...), la nature du radical à réduire après la cyclisation est intrinsèquement différente (hybridation sp ou sp^2 , localisation sur un atome d'oxygène, azote...)²⁴² Ceci implique logiquement certaines divergences mécanistiques, nécessitant dans certains cas le développement de conditions alternatives pour clore le cycle catalytique.

Plusieurs groupes se sont intéressés à l'emploi d'accepteurs non oléfiniques afin d'obtenir des motifs diversement substitués. C'est le cas du groupe de Bradshaw qui a décrit une série d'articles de cyclisations radicalaires soit sur des cétones²⁴³ soit sur les imines parents²⁴⁴ permettant l'accès aux alcools tertiaires et hydrazines correspondantes. Dans une première étude qui visait à l'hydrogénation de plusieurs alcaloïdes, les auteurs ont observé que

²⁴² a) Wille, U. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813. b) Yin, W.; Wang, X. *New. J. Chem.* **2019**, *43*, 3254.

²⁴³ Saladrigas, M.; Bosch, C.; Saborit, G. V.; Bonhoch, J.; Bradshaw, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 182.

²⁴⁴ Saladrigas, M.; Loren, G.; Bonjoch, J.; Bradshaw, B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11699.

dans les conditions d'hydrogénation de Shenvi,¹⁶⁵ le radical intermédiaire pouvait s'additionner sur une cétone distale *via* une cyclisation réductrice formelle (Schéma 181). Après ré-optimisation des conditions réactionnelles, les auteurs ont montré que l'emploi de Fe(acac)₃ en quantité catalytique associé à un léger excès de phénylsilane dans l'éthanol permettait de fournir le produit de cyclisation 5-*exo*-trig avec un très bon rendement. D'un point de vue mécanistique, le radical alcoxy (très électrophile) généré à l'issue de la cyclisation est supposé réagir avec l'espèce de fer (II) formée en solution pour conduire irréversiblement à un alcoolate de fer(III), facilement protoné dans le milieu.

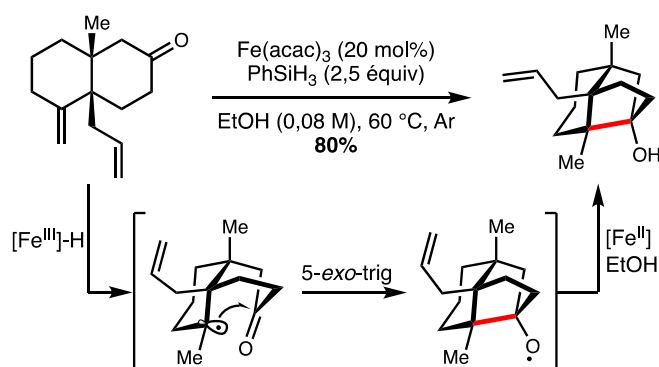


Schéma 181 : Cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig sur un carbonyle par Bradshaw et coll.

La même équipe a étendu ce protocole à des substrats dotés d'hydrazones protégées comme accepteurs de cyclisation (Schéma 182). D'autres groupements protecteurs de l'azote ont été examinés (*N*-Boc, *N*-Ph...), ces derniers se sont montrés compatibles avec le protocole mais ont fourni des rendements de cyclisation plus faibles. Dans des conditions très similaires à celles employées dans le cas des cétones, les hydrazines correspondantes ont été obtenues avec d'excellents rendements. Là encore, les auteurs ont proposé que le radical centré sur l'azote, très électrophile, est directement impliqué dans la régénération de l'espèce de fer(III).

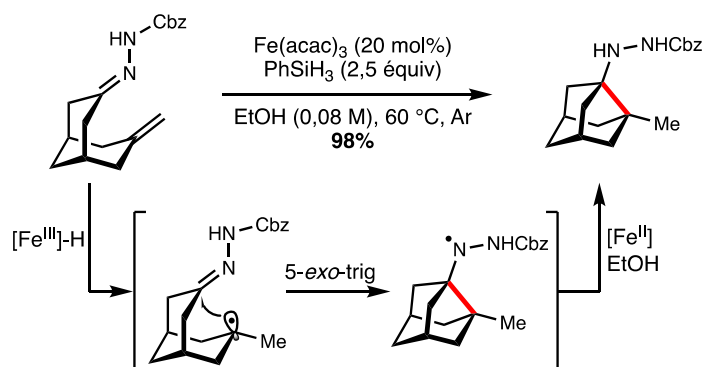


Schéma 182 : Cyclisation 5-*exo-trig* sur une hydrazone par Bradshaw et coll.

A la même époque, Turner et Murphy se sont intéressés à des cyclisations initiées par MHAT impliquant un alcène et un accepteur de type nitrile (Schéma 183).²⁴⁵ Contrairement aux études de Bradshaw, les auteurs ont ici supposé que le radical iminyle - généré après cyclisation 6-*exo-dig* - est difficilement réduit en anion par le fer(II) mais peut en revanche abstraire un hydrogène du phénylsilane pour former le produit final. Par conséquent, la régénération du fer(III) serait ici induite par un oxydant externe comme l'oxygène moléculaire. Les auteurs ont donc examiné les conditions réactionnelles en faisant notamment varier la quantité d'oxygène dans le milieu. Quand la réaction est effectuée à l'air libre, un très bon rendement de 94% est obtenu. En revanche lorsque la réaction est effectuée sous air mais dans un vial fermé, le rendement diminue à 71%, en lien avec une plus faible conversion. La quantité d'O₂ semble donc influencer la conversion de la réaction, suggérant partiellement son rôle d'oxydant terminal dans ce cas précis.

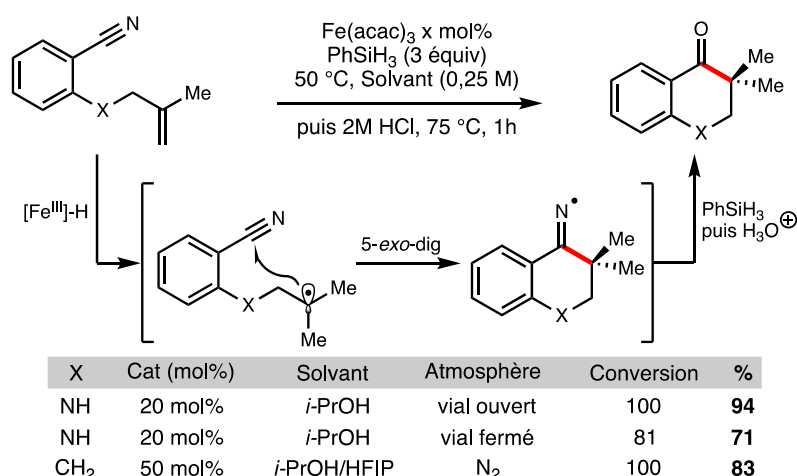


Schéma 183 : Cyclisation 6-*exo-dig* sur un nitrile initiée par MHAT par Murphy et coll.

²⁴⁵ Turner, O. J.; Murphy, J. A.; Hirst, D. J.; Talbot, E. P. A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18658.

De plus, les auteurs ont étudié l'influence de l'espaceur sur la cyclisation et ont observé des rendements comparativement plus faibles avec un espaceur tout carboné. Pour remédier à ce problème, la quantité de catalyseur a été augmentée à 50 mol% et surtout un mélange 1 pour 1 d'isopropanol et d'hexafluoroisopropanol a été utilisé, permettant de fournir le produit correspondant avec un bon rendement de 83%. Les auteurs ont supposé que la cinétique de cyclisation était plus importante en présence d'HFIP puisque ce dernier est connu pour être un bon acide de Lewis et de Brønsted.²⁴⁶ On observe que même sous azote la conversion du substrat est totale, laissant supposer un rôle supplémentaire de l'HFIP comme relais redox permettant la régénération du catalyseur sans intervention d'O₂. L'imine formée après cyclisation est dans tous les cas hydrolysée pour former la cétone correspondante.

Finalement, l'équipe de Xia a plus récemment décrit l'utilisation d'énynes 1,6 pour former des benzofuranes par MHAT (Schéma 184).²⁴⁷ Dans ces travaux, les auteurs proposent qu'à l'issue d'une première étape de cyclisation 5-*exo*-dig, le radical vinylique **I** réagit avec l'oxygène pour former l'intermédiaire **II**. Ce faisant, le fer(III) est régénéré par réduction du radical peroxy puis la protonation de l'intermédiaire **II** fournit l'hydroperoxyde vinylique **III**. Finalement, la fragmentation de ce dernier (facilitée par l'aromatisation du système) permet de fournir le produit final.

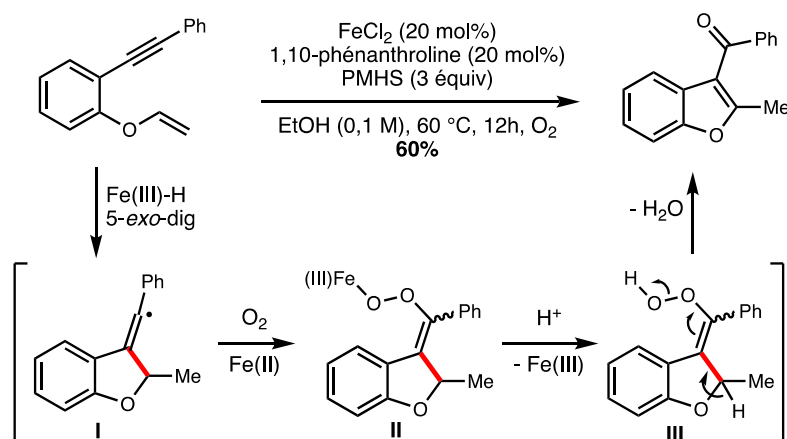


Schéma 184 : Cyclisation 5-*exo*-dig sur un alcène, impliquant le piégeage du radical vinylique par O₂

A noter que ce système catalytique emploie le FeCl₂ associé à la 1,10-phénanthroline (phen) comme ligand. Cette combinaison est connue pour former *in situ* un complexe de fer(II)

²⁴⁶ Pozhydaiev, V.; Power, M.; Gandon, V.; Moran, J.; Leboeuf, D. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 11548.

²⁴⁷ Xia, X.-F.; He, W.; Zhang, G.-W.; Wang, D. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 342.

[Fe(phen)Cl₂].²⁴⁸ Les auteurs ne précisent pas le rôle exact de ce complexe dans leur étude mais il est probable qu'il ait été choisi afin d'éviter la formation de sous-produits, comme l'hydratation directe de l'oléfine, déjà décrite en présence d'un complexe de Fe(III) et d'oxygène.²⁴⁹ L'hydrure de Fe(III) serait alors formé par une première étape d'oxydation du Fe(II) en Fe(III) par l'oxygène (hypothèse déjà formulée par Baran *et coll.* dans leur étude mécanistique de 2017)¹⁷⁷ permettant de former une quantité limitée d'espèce active dans le milieu. Le dioxygène jouerait alors un triple rôle : d'initiateur permettant la formation de l'hydrure de Fe(III) clé, et à la fois d'oxydant terminal et source de l'atome d'oxygène incorporé au produit final.

²⁴⁸ Qin, L.; Zhang, Z.; Zheng, Z.; Speldrich, M.; Kögerler, P.; Xue, W.; Wang, B.-Y.; Chen, X.-M.; Zheng, Y.-Z. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 1456.

²⁴⁹ a) Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 420. b) Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Seto, S.; Va, P.; Tam, A.; Kakei, H.; Rayl, T. J. Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4904.

2 Vers la synthèse de *bis-C-glycosides* spirocycliques

2.1 Contexte et objectifs

Au moment de commencer notre étude concernant les cyclisations radicalaires initiées par MHAT, il nous a fallu définir le type d'insaturation sur lesquelles ces cyclisations allaient être effectuées. Notre attention s'est rapidement tournée vers les alcynes et en particulier sur des dérivés substitués par un groupement silylé et ce pour plusieurs raisons :

- L'étude de Xia *et coll.*²⁴⁷ n'avait pas encore été publiée au début de notre recherche donc la nouveauté associée à cette transformation nous est apparue être intéressante.
- D'un point de vue synthétique, les alcynes silylés sont facilement accessibles et compatibles avec par exemple des bases fortes (comparativement aux acrylates), nécessaires à leur installation sur un sucre par oléfination de Julia ou alkylation d'une fonction hydroxyle.
- Les alcynes silylés peuvent également servir d'intermédiaire dans la préparation d'autres alcynes comme les alcynes vrais ou substitués par un groupement alkyle ou aryle (respectivement par alkylation ou couplage de Sonogashira).
- Finalement, dans le contexte spécifique de la synthèse de glycomimétiques spirocycliques, une étude en cours au laboratoire a montré que des spirocyclisations radicalaires initiées par catalyse photoredox impliquant des alcynes silylés étaient possibles, ce qui nous a encouragé à étudier une variante potentiellement complémentaire employant la catalyse de transfert d'hydrogène.

La première étude menée a donc été effectuée sur un *exo*-glycal trisubstitué possédant un alcyne silylé en position terminale (Schéma 185). La tendance des radicaux *pseudo* anomériques en série glycopyranoside à adopter une position *pseudo* axiale (vérifiée au cours du chapitre 2),⁶⁶ ainsi que la préférence supposée de la chaîne pour une orientation équatoriale, nous ont conduit à évaluer une réaction de spirocyclisation en premier. Un espaceur à 3 carbones entre la position *pseudo* anomérique et l'alcyne a alors été choisi en premier lieu afin de favoriser la cyclisation 5-*exo*-dig. Par conséquent, la sulfone **c5**, partenaire de couplage dans la réaction d'oléfination, a dans un premier temps été préparée à grande échelle pour servir d'intermédiaire commun dans la préparation de plusieurs substrats le cas échéant. Par ailleurs,

cette première approche n'implique pas de manipulation sélective de groupements protecteurs des fonctions hydroxyles, permettant sa mise en œuvre rapide *via* la modification de lactones.

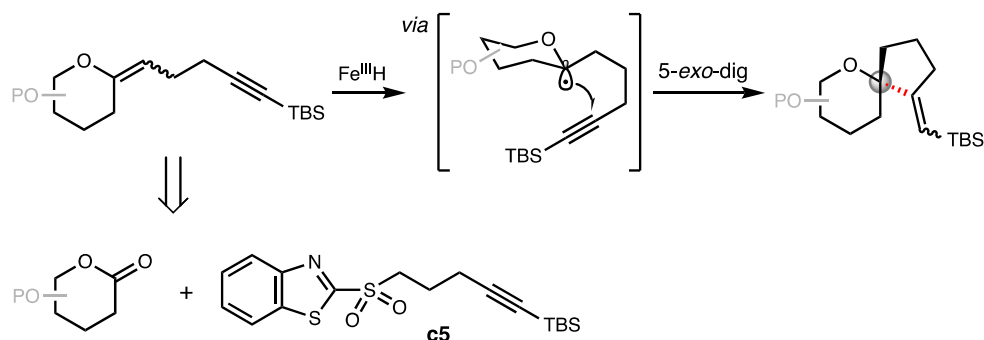


Schéma 185 : Rappel de la stratégie de spirocyclisation et analyse rétrosynthétique permettant l'accès aux substrats

2.2 Synthèse d'un substrat modèle

La synthèse de la sulfone **c5** a donc démarré par la protection de la fonction hydroxyle du 4-pentyn-1-ol en présence de dihydropyran et d'acide *p*-toluènesulfonique dans le dichlorométhane pour fournir l'éther de THP **c1** (Schéma 186). L'alcyne vrai a ensuite été déprotoné au *n*-BuLi et silylé en présence de TBSCl puis le groupement THP a été retiré par traitement acide dans le méthanol pour fournir l'alcool **c2**. Une première étape d'iodation de cet alcool suivie de l'alkylation du 2-mercaptobenzothiazole par l'iodure **c3** résultant a permis de fournir le sulfure **c4** avec un très bon rendement sur 2 étapes. Finalement, ce dernier a été oxydé en présence d'un excès de *m*-CPBA pour fournir la sulfone **c5**.

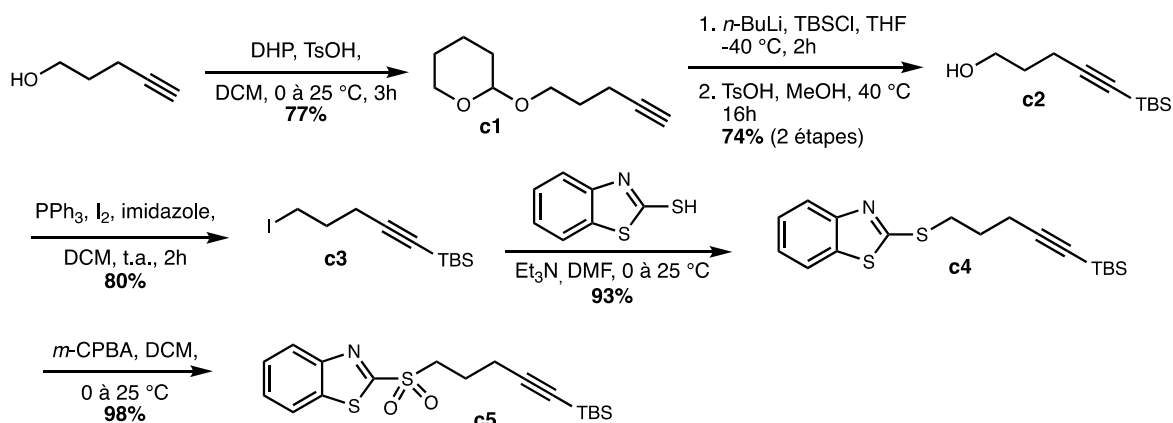


Schéma 186 : Synthèse de la sulfone **c5**, précurseur d'oléfination

La sulfone **c5** a ensuite été engagée dans l'oléfination de la lactone **b2** en série *D-glucose* dans les conditions de Gueyrard (Schéma 187).¹⁴⁵ Comme pour le composé **1i**, l'*exo*-glycal **3a** a été obtenu avec un rendement satisfaisant mais sous la forme d'un mélange 1 pour 1,4 d'isomères (*E*) et (*Z*).



Schéma 187 : Synthèse du précurseur de spirocyclisation **3a** en série *D-glucose*

Compte tenu de la réactivité similaire des deux isomères (*E*)-**1i** et (*Z*)-**1i** dans l'étude précédente (cf. Tableau 5, Chapitre 2, page 155), les composés (*E*)-**3a** et (*Z*)-**3a** n'ont été que partiellement séparés dans le but de faciliter leur caractérisation.

2.3 Recherche de conditions et expériences de deutération

Avec le composé **3a** en main, nous avons étudié sa réactivité dans différentes conditions de MHAT en commençant par les conditions standards développées lors de la première étude intermoléculaire impliquant des *exo*-glycals trisubstitués (Schéma 188). Ainsi, en présence d'un équivalent de Fe(acac)₃ et en procédant à un deuxième ajout de 4 équivalents de phénylsilane au cours de la réaction, le composé de spirocyclisation **4a** a été obtenu avec un bon rendement de 66%. Une analyse détaillée du spectre nOeSY (¹H-¹H) de ce dernier nous a permis de déterminer que la nouvelle liaison C-C créée est en position *pseudo* équatoriale, à l'inverse de ce que nous avons observé jusque-là en série *D-glucose* pour les couplages intermoléculaires.

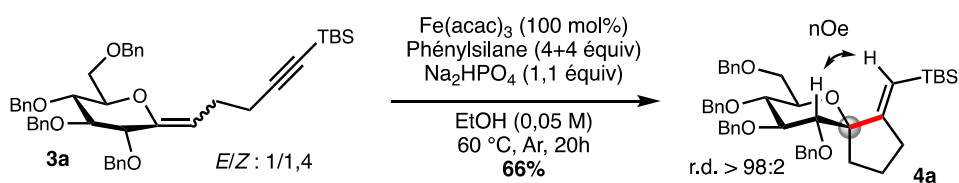


Schéma 188: Premier essai de spirocyclisation du composé **3a** dans les conditions de MHAT pour *exo*-glycals trisubstitués

Un modèle a alors été proposé pour expliquer ce résultat (Schéma 189). Comme nous l'avons vu précédemment, le radical *pseudo* anomérique généré par MHAT est énergétiquement plus stabilisé et plus nucléophile (effet anomérique radicalaire)⁶⁶ en position

pseudo axiale **I** qu'en position *pseudo* équatoriale **II**. Cependant, la gêne stérique entre les hydrogènes en position C-3 et C-5 de l'intermédiaire **I** et le groupement TBS de l'alcyne semble empêcher la cyclisation de se produire.

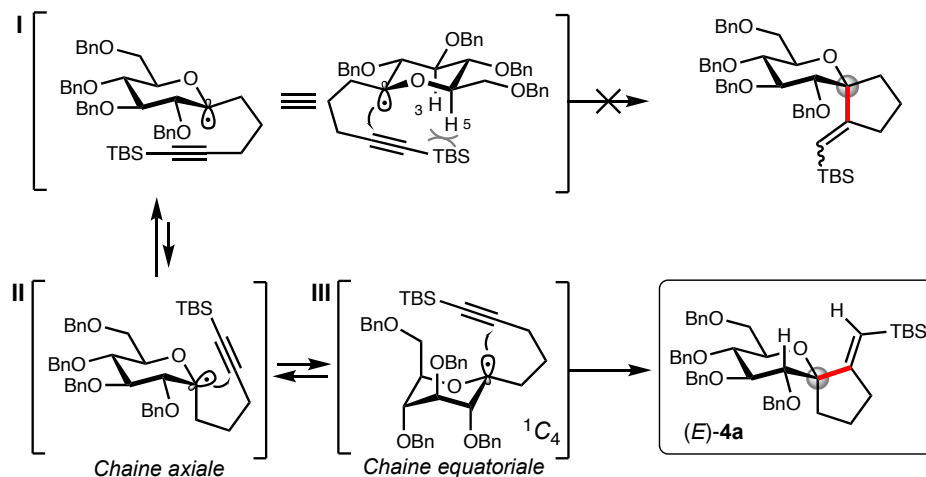


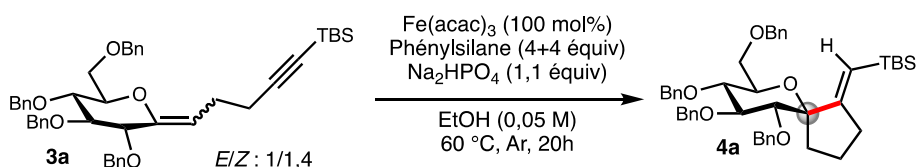
Schéma 189 : Modèles expliquant la diastéréosélectivité de la formation du vinylsilane spirocyclique **4a**

De plus, l'état de transition **II** semble défavorisé par la présence de la chaîne exocyclique en position *pseudo* axiale. Une interconversion de la chaise a alors pu se produire pour former l'intermédiaire **III** dans le but de placer la chaîne en position *pseudo* équatoriale plus stable. Cette interconversion a également permis au radical de retrouver une stabilisation quasi-anomérique par l'oxygène adjacent, en se plaçant en position axiale. La conformation ¹C₄ de l'intermédiaire **III** a été préférée à une conformation B_{2,5} normalement privilégiée pour les radicaux pyranosyles en série D-*glucose*,¹¹ qui placerait la chaîne en position *pseudo* axiale défavorisée. Seul l'isomère (*E*)-**4a** a été observé, la formation de l'autre isomère (*Z*) étant défavorisée par la gêne stérique entre le groupement TBS volumineux et l'hydrogène axial en position C-2 du sucre.

Ce résultat très encourageant nous a poussé à approfondir l'étude, notamment *via* la recherche de conditions catalytiques en fer. Un contrôle a donc été effectué dans les conditions classiques pour *exo*-glycols disubstitués avec 10 mol% de catalyseur (Tableau 7, entrée 2). Cependant, un faible rendement de 24% a été obtenu, notamment expliqué par la faible conversion du substrat **3a** (<30%). Nous avons en effet montré dans le chapitre 2 que les *exo*-glycols trisubstitués nécessitent l'emploi d'un équivalent de Fe(acac)₃ pour être convertis en *bis*-C-glycosides de façon efficace. Ce résultat avait été expliqué par la plus faible cinétique de l'addition de l'atome d'hydrogène sur les oléfines trisubstituées plus encombrées.

Dans le cas du composé **3a**, un autre facteur mécanistique est à prendre en considération pour expliquer cette faible conversion. Après cyclisation, le radical vinylique généré est un intermédiaire très haut en énergie dont la réduction procède généralement par abstraction d'hydrogène de façon intermoléculaire sur le solvant ou une source d'hydrogène externe, ou intramoléculaire sur une position distale de la molécule.^{242,250} Selon ces considérations, la réoxydation de l'espèce de Fe(II) générée par homolyse n'intervient pas spontanément, interrompant le cycle catalytique. Sur la base des travaux de Murphy,²⁴⁵ nous avons conduit une dernière expérience sous atmosphère d'oxygène, dans l'espoir de régénérer le Fe(III) *via* la réoxydation du Fe(II) théoriquement accumulé en solution. Cependant, un mélange complexe de produits a été obtenu, parmi lesquelles le composé **4a** n'a pas pu être identifié (entrée 3).

Tableau 7 : Recherche de conditions optimales pour la cyclisation du substrat **3a**



Entrée	Modification du standard	%
1	aucune	66
2	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ 10 mol%, 4 équiv PhSiH_3 , 0,03 M	24
3	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ 10 mol%, 4 équiv PhSiH_3 , 0,03 M, O_2	-

Echelle : 0,1 mmol **3a**

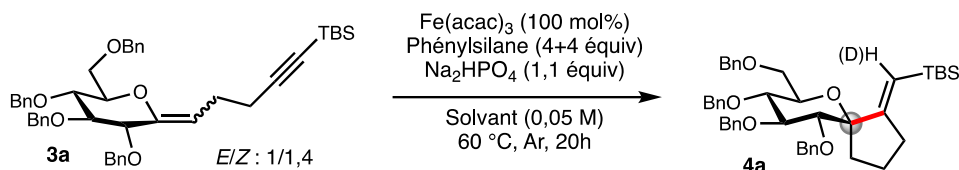
Pour en apprendre davantage sur le mécanisme de la réaction et notamment sa terminaison, nous avons conduit quelques expériences de deutération préliminaires dans le but de définir comment le radical vinylique formé à l'issue de la cyclisation était réduit. En effet, ces radicaux hauts en énergie sont connus pour abstraire un atome d'hydrogène – de façon intra- ou intermoléculaire - relativement rapidement avec des constantes de vitesse de l'ordre de $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.²⁵¹ Trois sources d'hydrogène sont ici envisageables pour cette terminaison : le solvant alcoolique – subissant une abstraction en position α de l'oxygène dans le cas de l'éthanol -, le phénylsilane ou l'un de ses produits d'éthanololyse partielle (PhSiH_3 , $\text{PhSi}(\text{OEt})\text{H}_2$, $\text{PhSi}(\text{OEt})_2\text{H}$) ou l'hydrure de fer ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{-H}$). Une première expérience a donc été menée en présence d'éthanol deutéré, cependant aucune incorporation de deutérium en position vinylique n'a été observée (Tableau 8, entrée 1).

²⁵⁰ Dénès, F.; Beaufils, F.; Renaud, P. *Synlett*, **2008**, 16, 2389.

²⁵¹ Gilbert, B. C.; McLay, N. R.; Parry, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **1987**, 329.

Dans le but de confirmer ce résultat, une seconde expérience a été menée en présence d'*isopropanol* deutéré. En effet, l'abstraction de l'hydrogène en α de l'oxygène sur ce dernier est connue pour être plus rapide que sur l'éthanol,²⁵² du fait notamment de sa plus faible valeur d'énergie de liaison (CH₃CH(OH)-H BDE = 94 kcal.mol⁻¹ ; (CH₃)₂C(OH)-H BDE = 90 kcal.mol⁻¹).²⁵³ Là encore, aucune incorporation de deutérium n'a été observée, indiquant que l'atome d'hydrogène transféré sur la position vinylique ne provient pas du solvant.

Tableau 8 : Contrôle en présence d'alcools deutérés lors de la cyclisation du composé **3a**



Entrée	Solvant	% 4a	D incorp.
1	EtOH-d ₆	45	0
2	<i>i</i> -PrOH-d ₈	15	0

Compte tenu de ces résultats, l'hypothèse d'une réduction du radical vinylique par le phénylsilane (ou l'un de ses produits d'éthanolysse partielle) semble donc être confortée. Les silanes sont généralement de mauvais réducteurs de radicaux Csp³,²⁵⁴ cependant, le radical vinylique est tellement réactif que la réduction exothermique intervient tout de même. L'énergie de la liaison Si-H du phénylsilane a en effet une valeur d'environ 88 kcal.mol⁻¹,²⁵⁵ pour environ 110 kcal.mol⁻¹ pour les liaisons Csp²-H.²⁵⁶ De plus, la concentration de Fe^{III}-H *in situ* est tellement faible par rapport au silane et/ou ses dérivés que son implication dans la réduction du radical vinylique semble peu probable.

2.4 Tentatives d'extension à d'autres séries de sucres

Le rendement de formation du composé **4a** à partir de l'*exo*-glycal **3a**, déjà satisfaisant, nous a poussé à étudier la réactivité d'autres substrats dans les mêmes conditions réactionnelles. Une série de substrats a alors été préparée à partir de différentes lactones par oléfination avec la sulfone **c5**, toujours dans les conditions de Gueyraud.¹⁴⁵

²⁵² Mezyk, S. P.; Bartels, D. M. *J. Phys. Chem. A*. **1997**, *101*, 1329.

²⁵³ Walsh, R.; Benson, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3480.

²⁵⁴ Chatgialiloglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188.

²⁵⁵ Wu, Y.-D.; Wong, C.-L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 821.

²⁵⁶ Blansky, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255.

La série *D-mannose* a dans un premier temps été étudiée. Plusieurs points nous ont mené à penser que dans le cas d'un dérivé *D-mannose*, la cyclisation procéderait avec une diastéréosélectivité à nouveau en faveur du produit axial. En effet, la conformation 4C_1 des états de transition associés à cette série est plus marquée qu'en série *D-glucose*, grâce à une meilleure stabilisation du radical *pseudo* anomérique (cf. Chapitre 2),¹¹ défavorisant ainsi la possible inversion de chaise observée lors de la cyclisation du composé **3a**. De plus, la présence du groupement *O*-benzyle axial en position C-2 d'un dérivé *D-mannose* est susceptible d'apporter une contrainte stérique potentielle, défavorisant la cyclisation par approche équatoriale.

Le composé **3b** a donc été préparé à partir de la lactone **b30** avec un rendement modéré. (Schéma 190). Là encore, un mélange 1:1 d'isomères (*E*) et (*Z*) a été obtenu et un des isomères a pu être partiellement séparé pour faciliter la caractérisation. Ce dernier a ensuite été engagé dans les conditions de MHAT typiques sans toutefois conduire au produit **4b** escompté malgré la conversion complète du substrat. Si l'hypothèse initiale de la préférence pour la chaise 4C_1 dans cette série est juste, alors comme en série *D-glucose*, la gêne stérique induite par les hydrogènes en position C-3 et C-5 est peut-être responsable du manque de réactivité observée.

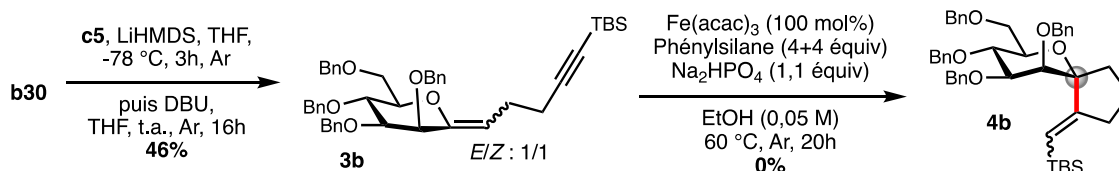


Schéma 190 : Synthèse du substrat **3b** en série *D-mannose* à partir de la lactone **b30** et test de cyclisation en condition MHAT

En parallèle, nous avons décidé d'étudier d'autres substrats en série furanose afin de vérifier si, à l'instar du couplage intermoléculaire, une sélectivité 1,2-*trans* était toujours opérative dans ce contexte. Dans ce but, la lactone **c6** a été préparée par oxydation du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-arabinofuranose (Schéma 191). Cette dernière a ensuite été couplée avec la sulfone **c5** pour fournir l'*exo*-glycal (*E*)-**3c** avec un très bon rendement et une diastéréosélectivité totale. Gueyrard *et coll.* avaient déjà observé qu'en série *D-arabinose* la sélectivité était bien supérieure à celle observée en série *D-glucose*.²⁵⁷ La conversion du composé **3c** en spiroglycoside **4c** a ensuite été tentée. Contrairement aux exemples précédents, au bout de 4 heures le substrat a été complètement consommé mais aucune trace du produit désiré **4c** n'a été

²⁵⁷ Bourdon, B.; Corbet, M.; Fontaine, P.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 747.

observée. Il a été cependant observé que le substrat **3c** pur subissait rapidement une décomposition spontanée, expliquant la formation d'une multitude de sous-produits.

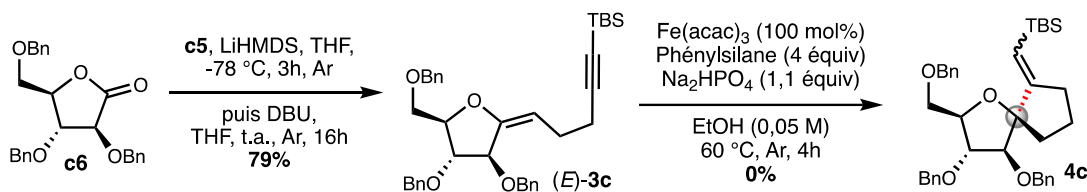


Schéma 191 : Préparation du substrat (*E*)-**3c** en série arabinofuranose et premier test de cyclisation

Finalement, un dernier substrat similaire au composé (*E*)-**3c**, dérivé du D-xylofuranose, a été préparé mais possédant cette fois la stéréochimie inverse en position C-2 dans le but d'étudier là aussi l'influence de cette position sur la cyclisation (Schéma 192). La lactone **c7** a pour cela été convertie en l'*exo*-glycal (*E*)-**3d** avec un contrôle total de la stéréochimie de la double liaison, comme noté dans le cas de (*E*)-**3c**. Après une nuit de réaction dans les conditions de cyclisation, le substrat a été complètement converti sans besoin d'un second ajout de 4 équivalents de silane. Cependant, l'instabilité du composé (*E*)-**3d**, bien que moins marquée que dans le cas du composé (*E*)-**3c**, ne nous a pas non plus permis d'identifier un produit de cyclisation parmi la multitude de produits formés.

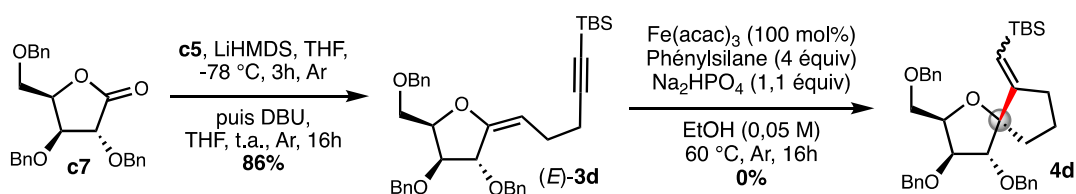


Schéma 192: Préparation du substrat (*E*)-**3d** par oléfination de Julia et test en condition de MHAT

A ce stade, le manque d'informations supplémentaires concernant l'influence des substituants sur la géométrie des sucres ne permet pas de conclure quant aux limites de cette approche. Un substrat en série D-galactose a été préparé mais son instabilité – surprenante au vu de la facilité de manipulation des autres pyranosides préparés ci-haut – trop élevée ne nous a pour l'instant pas permis d'étudier son comportement en conditions de MHAT.

3 Synthèse de glycomimétiques bicycliques pontés ou fusionnés

3.1 Synthèse de précurseurs de substrats modèles

Le premier succès de cyclisation « ene-yne » décrit dans la section précédente nous a rapidement encouragé à appliquer les mêmes conditions à une variété de substrats, possédant un accepteur sur différentes positions, que ce soit en C-2 pour former des composés fusionnés ou en C-6 pour former des composés pontés.

3.1.1 Isolement de la position C-2 en série D-glucose

Le premier substrat que nous avons développé a été celui fonctionnalisé en position C-2 d'un dérivé du D-glucose. Ainsi, la cyclisation envisagée dans ce cas pourrait donner accès au composé fusionné correspondant avec un contrôle *cis* total de la jonction de cycle (Schéma 193).¹⁷¹ Ce type de motif possédant un substituant méthyle quaternaire en jonction de cycle se retrouve également chez certains produits naturels comme la famille des tricycloalterfurènes²⁵⁸ ou plus généralement dans des éthers polycycliques d'origine marine.²⁵⁹

Dans le but de varier facilement la nature du substituant sur l'alcyne, nous avons décidé d'introduire le motif éther de propargyle à la fin de la synthèse. Un *exo*-glycal disubstitué a été choisi comme substrat modèle dans un premier temps dans le but de générer facilement le radical *pseudo* anomérique correspondant. Ainsi, l'alcool allylique **c13** nous est apparu comme un intermédiaire versatile dans cette synthèse.

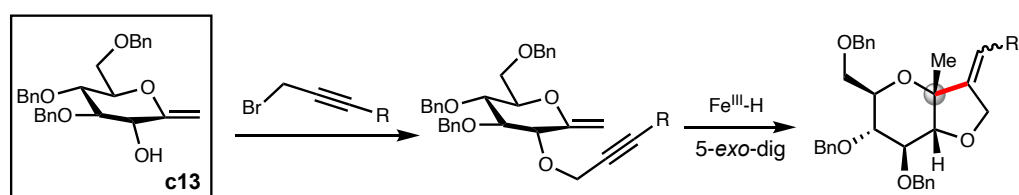


Schéma 193 : Stratégie générale de cyclisation en position C-2 en série D-glucose

3.1.1.1 Travaux précédents

²⁵⁸ Shi, Z.-Z.; Miao, F.-P.; Fang, S.-T.; Liu, X.-H.; Yin, X.-L.; Ji, N.-Y. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2524.

²⁵⁹ Nakata, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314.

L'intermédiaire **c13** est un composé déjà décrit dans la littérature. Il a été rapporté par Martin et Xie²⁶⁰ pour la première fois et quelques années plus tard par Sinaÿ et Vauzeilles²⁶¹ au cours de deux études impliquant des additions radicalaires. Les deux approches pour l'obtention de **c13** sont très différentes et ont chacune leurs avantages et inconvénients.

La première synthèse de Martin débute par l'addition stéréosélective du divinylzinc sur le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose pour fournir le composé **140** (Schéma 194). Ce dernier est ensuite traité par de l'acétate de mercure pour induire une cyclisation stéréosélective, durant laquelle l'intermédiaire organomercuriel volumineux se place exclusivement en position équatoriale. Une étape de démercuration à l'iode permet ensuite de former le composé **141**. Les auteurs ont pu alors déterminer la conformation de ce composé comme étant une chaise ¹C₄ permettant là aussi à l'iode volumineux de se placer en position équatoriale, rendant cette conformation plus stable. Finalement, un traitement basique de **141** permet de fournir le composé ciblé **c13** avec un bon rendement.

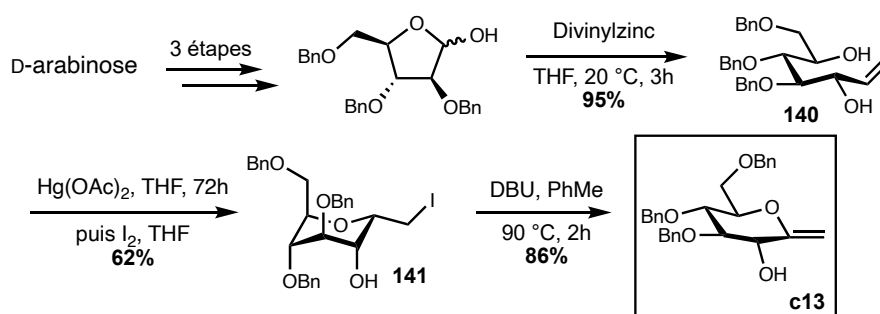


Schéma 194 : Synthèse de l'exo-glycal **c13** par Martin et coll.

Bien qu'efficace et courte, cette approche a l'inconvénient d'utiliser un dérivé de mercure, connu pour sa toxicité élevée même à faible dose,²⁶² dans l'étape clé de cyclisation.

La deuxième approche, développée par Sinaÿ repose elle sur une manipulation de groupements protecteurs pour isoler la position C-2 (Schéma 195). Ainsi, 5 étapes sont nécessaires pour obtenir l'orthoester **142**.²⁶³ Ce dernier est ensuite traité en milieu acide aqueux pour libérer la position anomérique puis cette dernière est oxydée pour former la lactone **143**.

²⁶⁰ Martin, O. R.; Xie, F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 141.

²⁶¹ Vauzeilles, B.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7269.

²⁶² Zahir, F.; Rizwi, S. J.; Haq, S. K.; Khan, R. H. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2005**, *20*, 351.

²⁶³ Namme, R.; Mitsugi, T.; Takahashi, H.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9183.

Une oléfination régiosélective par le réactif de Tebbe suivie d'une transestérification conduit à l'alcool allylique désiré **c13**.

Cette approche a l'avantage de ne pas utiliser de réactif toxique mais est plus longue et moins efficace que l'approche de Martin.

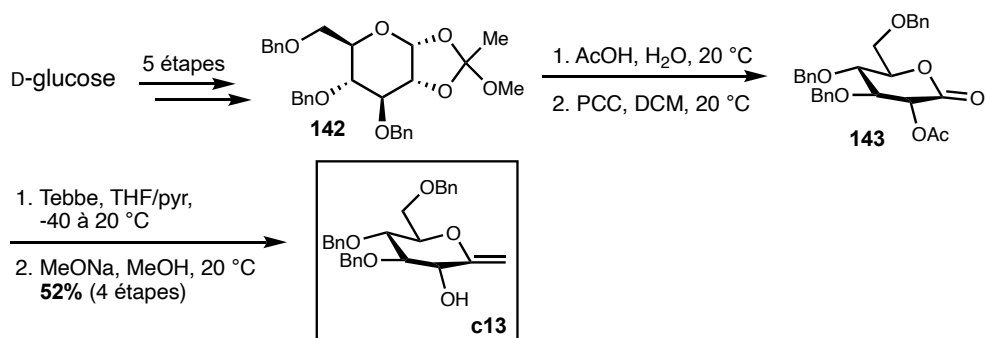


Schéma 195 : Synthèse de l'exo-glycal **c13** par Sinay et coll.

3.1.1.2 Optimisation d'une nouvelle approche

Sur la base de ces deux travaux, nous avons décidé de développer une nouvelle approche pour la synthèse de **c13** en réduisant le plus possible le nombre d'étapes et en évitant l'utilisation de réactifs toxiques.

Notre stratégie repose sur la formation du diol **c9** à partir du glycal **c8** soit par dihydroxylation soit par époxydation et ouverture de l'époxyde résultant par l'eau (Schéma 196). Dans un premier temps, le D-glucal a été perbenzylé pour fournir le précurseur d'oxydation **c8** avec un bon rendement. Ce dernier a ensuite été traité dans un premier temps par une quantité catalytique d'osmate de potassium en présence de NMO dans un mélange acétone/eau pour fournir le produit de dihydroxylation **c9** avec un excellent rendement.²⁶⁴

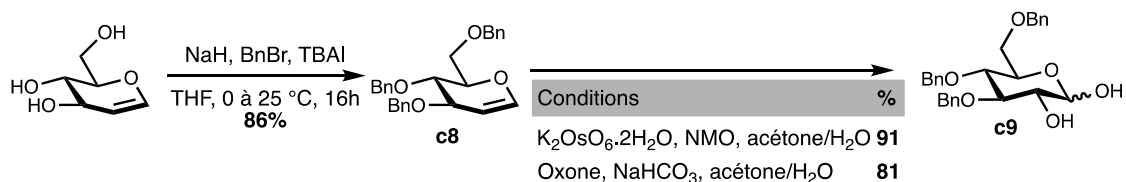


Schéma 196 : Synthèse du diol **c9** par dihydroxylation du glycal **c8**

²⁶⁴ Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Côté, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7215.

Malheureusement ce rendement s'est avéré être peu reproductible (de 0 à 91%). L'expérience a été reconduite à plusieurs reprises par la suite pour identifier le facteur à l'origine de ce manque de reproductibilité de ce système, mais hélas sans succès.

Le glucal **c8** a alors été mis en réaction en présence d'oxone également dans un mélange acétone/eau.²⁶⁵ Le diméthylidioxirane (DMDO) généré *in situ* a ainsi pu époxyder le glucal puis cet époxyde a été ouvert par l'eau pour fournir le composé **c9** avec un rendement inférieur à celui de la dihydroxylation susmentionnée, mais une parfaite reproductibilité.

Ces deux transformations ont permis de fournir le produit désiré **c9** avec une excellente stéréosélectivité. Les glycols étant connus pour être conformationnellement flexibles, il a été montré que l'équilibre pouvait tendre en faveur de la conformation 5H_4 dans certains cas (Schéma 197).²⁶⁶ Ainsi, la présence des deux groupements *pseudo* axiaux encombre fortement la face β de la demi-chaise 5H_4 par le peroxyde, favorisant l'approche de l'époxyde par la face α .

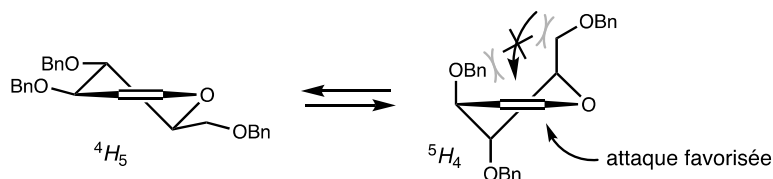


Schéma 197: Équilibre conformationnel des demi-chaises du D-glucal **c8**

Avec le diol **c9** en mains, la synthèse du précurseur **c13** a ensuite pu être complétée. Une oxydation sélective de la position anomérique de **c9** a été effectuée dans les conditions décrites par Hanessian (Schéma 198).²⁶⁷ En présence d'une quantité stœchiométrique de NIS et catalytique de TBAI, la lactone **c10** a été obtenue avec un bon rendement après 2 jours de réaction. La chimiosélectivité de la réaction est rationalisable en considérant la nucléophilie supérieure des lactols par rapport aux alcools. Dans le but de réaliser l'oléfination de Julia, l'hydroxyle en position C-2 de **c10** a été protégé par un groupement TES pour donner l'intermédiaire **c11**. L'oléfination dans les conditions de Gueyrard a permis de fournir l'*exo*-glycal **c12** avec un rendement similaire au cas de l'*exo*-glycal perbenzylé modèle. Finalement une déprotection de l'alcool en position C-2 au TBAF a fourni l'alcool allylique **c13** désiré.

²⁶⁵ a) Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661. b) Iserloh, U.; Dudkin, V.; Wang, Z.-G.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7027.

²⁶⁶ Roush, W. R.; Sebesta, D. P.; Bennet, C. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8825.

²⁶⁷ Hanessian, S.; Wong, D. H.-C.; Thérien, M. *Synthesis*, **1981**, 394.

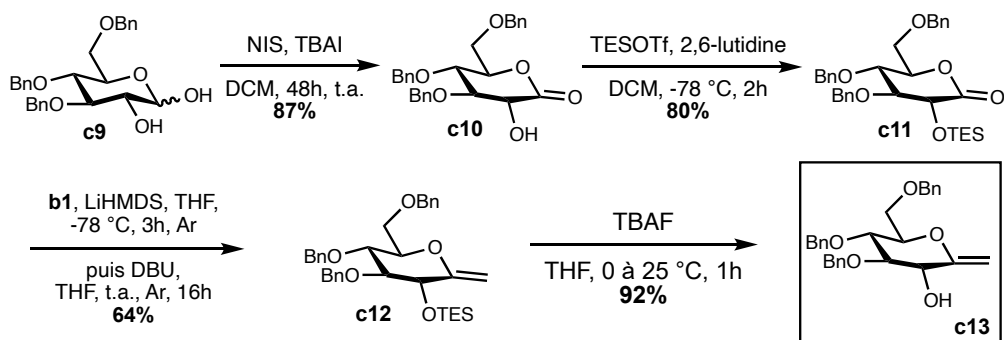


Schéma 198 : Première stratégie d'obtention de l'alcool allylique **c13** par oléfination de Julia

L'alcool **c13** a ainsi pu être obtenu en 6 étapes avec un rendement global de 28%. Bien que satisfaisante, cette nouvelle stratégie pâtit tout de même de la présence de deux étapes de protection/déprotection, rallongeant la procédure. Nous avons donc souhaité raccourcir la séquence en passant directement de l'hydroxylactone **c10** à l'*exo*-glycal **c13**. Pour cela, nous avons décidé de changer de méthode d'oléfination en utilisant le réactif de Petasis **c14**.²⁶⁸ Ce dernier est un précurseur stable (à l'air et même à l'eau) et non pyrophorique, au contraire du réactif de Tebbe, du carbène de Schrock. De plus, il est connu pour réagir efficacement avec les esters et les lactones pour former les éthers d'énol correspondants, ce qui est même possible en présence d'une fonction hydroxyle libre si le réactif est employé en excès.²⁶⁹ Le réactif de Petasis a donc été préparé à partir du dichlorotitanocène en présence de chlorure de méthylmagnésium avec un très bon rendement (Schéma 199).²⁷⁰

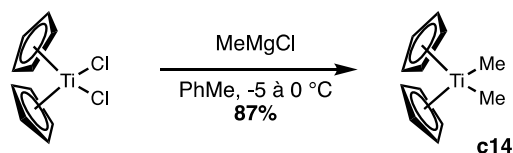


Schéma 199: Synthèse du réactif de Petasis **c14**

Avec le réactif **c14** en mains, nous avons conduit plusieurs essais d'oléfination de l'hydroxylactone **c10** (Schéma 200). Le composé **c13** a ainsi pu être obtenu avec des rendements variables de 50 à 71% en utilisant 4 équivalents de réactif de Petasis. Nous avons en effet observé sa relative instabilité en solution, notamment lors de l'étape de purification par

²⁶⁸ Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.

²⁶⁹ Dollinger, L. M.; Howell, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 977.

²⁷⁰ Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 19.

colonne chromatographique. En revanche, une fois séché et stocké au réfrigérateur, nous n'avons pas observé de dégradation significative sur une période de plusieurs semaines.

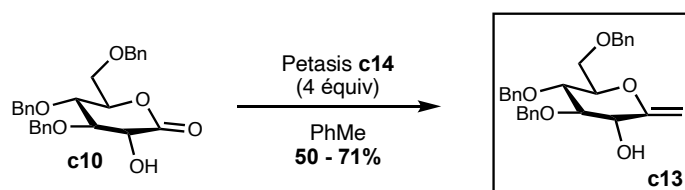


Schéma 200: Oléfination avec le réactif de Petasis de l'hydroxylactone **c10**

Cette nouvelle procédure nous a finalement permis de réduire de 2 étapes la synthèse de l'intermédiaire **c13**, passant à seulement 4 étapes pour un rendement global de 43%.

3.1.2 Isolement de la position C-2 en série D-mannose

Après avoir optimisé avec succès la synthèse du substrat **c13** en série D-*glucose*, nous avons voulu adapter cette approche à la synthèse d'un substrat similaire en série D-*mannose* dans le but d'étudier l'influence de la configuration en position C-2 sur la cyclisation. La tendance des cyclisations radicalaires 5-*exo* à fournir le produit *cis* suppose, en série D-*mannose*, l'implication d'un radical β conduisant à une attaque *pseudo* équatoriale (Schéma 201). Nous avons vu lors de la spirocyclisation du composé **3a** en série D-*glucose* que cette attaque est possible si l'attaque *pseudo* axiale - normalement favorisée sur le plan des effets stéréoelectroniques - est défavorisée en raison d'interactions stériques délétères (cf. page 233).

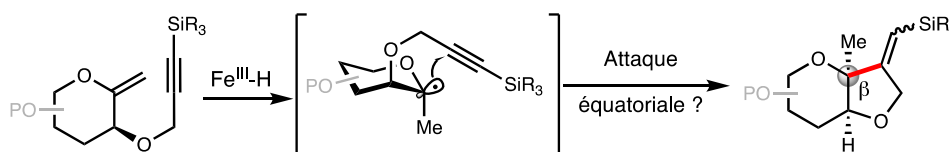


Schéma 201: Stratégie générale de cyclisation sur un éther de propargyle positionné sur C-2 en série D-mannose

Parmi d'autres options, la fonction hydroxyle en C-2 pourrait servir à installer un espaceur silylé temporaire, sur la base des travaux de Stork et coll.²⁷¹ et Beau et coll. (Schéma 202).²⁷² Cette stratégie pourrait alors permettre d'introduire différents motifs de façon

²⁷¹ Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054.

²⁷² Mazéas, D.; Skrydstrup, T.; Doumeix, O.; Beau, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 1383.

stéréocontrôlée en position β , après cyclisation et désilylation, en contraste avec la sélectivité α inhérente au couplage intermoléculaire. Pour mener à bien ces deux études, l'alcool allylique **c21**, analogue en série *D-mannose* du composé **c13**, nous est apparu être un intermédiaire de choix.

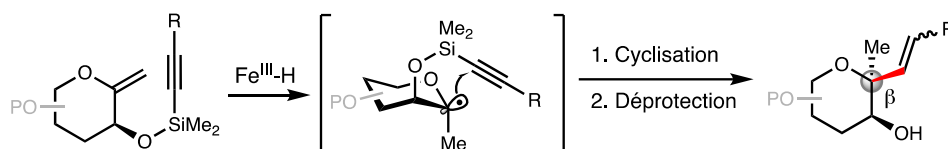


Schéma 202 : Stratégie pour l'obtention stéréocontrôlée de β -C-glycosides via une agrafe silylée en position C-2 en série *D-mannose*

Cependant, la stratégie mise en place pour obtenir le diol **c9** par époxydation du *D-glucal* **c8** ne peut pas être appliquée à l'obtention du diol **c19** analogue en série *D-mannose*, ceci en raison de la diastéréosélectivité inhérente de la transformation induite par le groupement benzyloxy en position C-3. Par conséquent, une approche plus classique vers le diol **c19** a été mise en œuvre *via* la formation d'un orthoester C-1,2.²⁷³

Cette synthèse a débuté par la peracétylation du *D-mannose* pour fournir quantitativement le pentaacétate **c15** (Schéma 203). Un traitement au bromure d'hydrogène dans l'acide acétique a ensuite généré le bromure anomérique correspondant qui a été converti en l'orthoester **c16** en présence de méthanol. Les groupements acétates en position C-3, C-4 et C-6 ont par la suite été retirés par transestérification par le méthanolate de sodium puis le triol intermédiaire a été benzylé pour fournir le composé **c17**. Ce dernier a été traité par l'acide acétique sans purification préalable pour fournir le *bis*-acétate **c18** avec un rendement de 57% sur 3 étapes depuis **c16**. Finalement, le diol **c19** a été obtenu par méthanolyse des groupements acétates avec un rendement excellent.

A ce stade, l'oxydation du diol **c19** en lactone **c20** a été étudiée dans les mêmes conditions qu'en série *D-glucose* (cf. Schéma 198, page 242).²⁶⁷ Nous avons alors observé une influence de l'échelle à laquelle les réactions ont été effectuées sur le rendement. Lors du test initial impliquant 0,1 mmol de **c19**, un rendement presque quantitatif a été obtenu mais lorsque l'échelle a été multipliée par 20, le rendement a diminué à 81% puis à 77% à 5 mmol (~2.4 g de **c19**).

²⁷³ a) Callam, C. S.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8961. b) Shaffer, K. J.; Taylor, C. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3959.

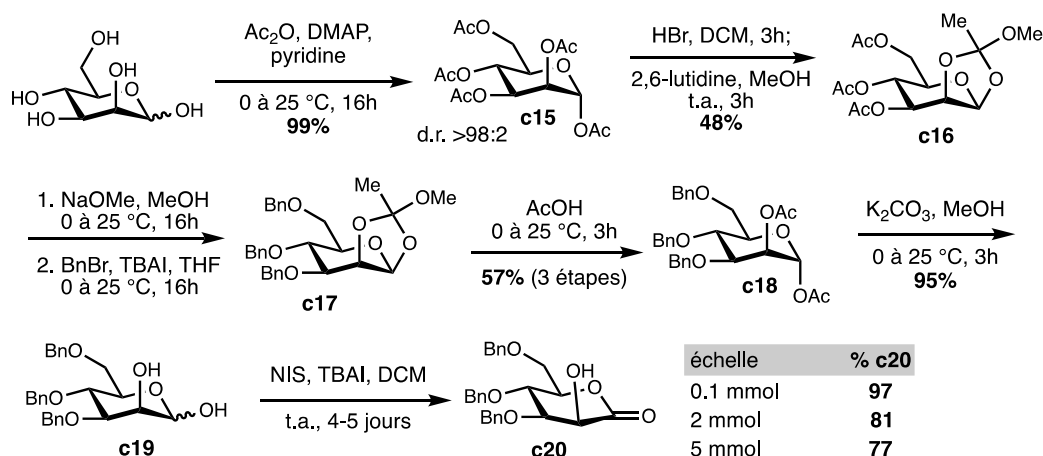


Schéma 203 : Synthèse de l'hydroxylactone **c20** à partir du D-mannose

Avec la lactone **c20** en mains, nous avons effectué plusieurs tentatives d'oléfination en présence du réactif de Petasis comme en série D-glucose (Schéma 204). Malheureusement, tous ces essais ont été infructueux et le produit désiré **c21** n'a pas pu être obtenu malgré la conversion complète de la lactone dans les conditions réactionnelles, conduisant à un mélange complexe de dérivés mannosidiques, non valorisables.

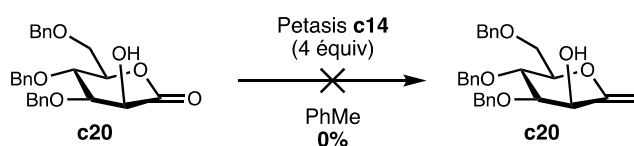


Schéma 204 : Tentative d'oléfination de la lactone **c20** par le réactif de Petasis

L'alternative alors envisagée a été de protéger la fonction hydroxyle en position C-2 dans le but d'éviter une possible dégradation induite par cette dernière. Pour cela, le composé **c20** a été mis en réaction en présence de TESOTf et de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane pour fournir l'éther silylé **c22** avec un rendement quantitatif (Schéma 205). Ce dernier a finalement été mis en réaction avec 2,5 équivalents de réactif de Petasis pour former l'exoglycal **c23** avec un faible rendement de 36% malgré la conversion complète du substrat. Une des hypothèses formulées alors pour expliquer ce faible rendement a été l'instabilité du composé. Nous avons en effet déjà observé une instabilité assez élevée pour le substrat **11** en série D-mannose lors de l'étude intermoléculaire précédente.

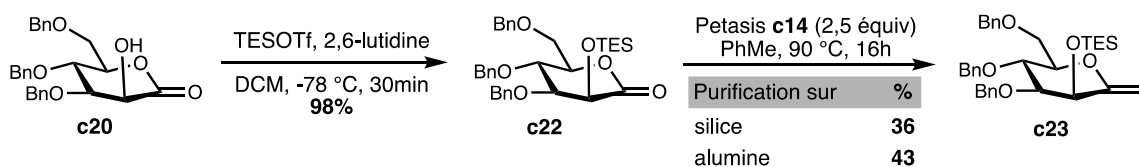


Schéma 205 : Synthèse de l'exo-glycal **c23** en série *D*-mannose à partir de l'hydroxylactone **c20**

Une première piste pour améliorer ce rendement a été d'effectuer la purification du composé **c23** sur alumine basique plutôt que sur silice. Cette dernière est en effet connue pour être légèrement acide et donc induire la dégradation de certains composés sensibles comme les éthers d'énol. Cependant, la purification sur alumine n'a pas permis d'améliorer significativement le rendement de cette étape.

Malheureusement, par manque de temps, la dernière étape de déprotection de la position C-2 pour obtenir l'alcool allylique **c21** n'a pas pu être effectuée. Ces travaux préliminaires ont tout de même permis de révéler les limites de cette stratégie de synthèse en série *D*-mannose, notamment en ce qui concerne l'étape d'oléfination. Cette étude fait actuellement l'objet de travaux supplémentaires au laboratoire par une nouvelle doctorante, Mylène Lang, dans le but d'apporter une preuve de concept à la synthèse de *bis*-*C*-glycosides β dirigée.

3.1.3 Isolement de la position C-6 en série *D*-glucose

Pour finir cette série de synthèse d'*exo*-glycals possédant une fonction hydroxyle libre, nous nous sommes à nouveau focalisés sur la série *D*-glucose en isolant cette fois la position C-6. Comme sur le modèle *D*-mannose précédent, l'installation d'un espaceur silylé en C-6 pourrait permettre de diriger la cyclisation en position β pour conduire à des produits de β -*C*-glycosylation en série *D*-glucose (Schéma 206).

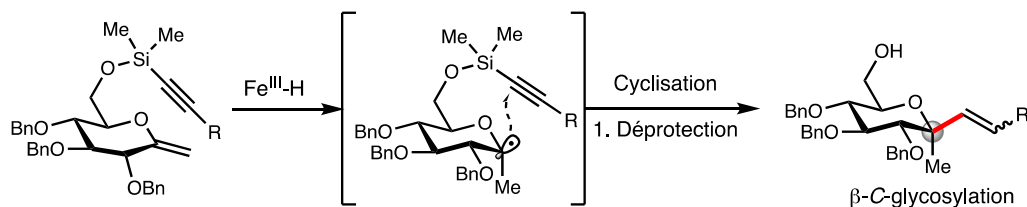


Schéma 206 : Synthèse de *bis*-*C*-glycosides β dirigée en série *D*-glucose ?

Cette approche semble à première vue moins triviale que les cyclisations à partir de la position C-2, notamment car elle implique la formation d'un cycle à 7 membres moins courant

que les cycles à 5 ou 6 membres. Il existe cependant un précédent très proche dans la littérature, décrit par Stork *et coll.* au début des années 1990.²⁷¹ Les auteurs ont en effet montré qu'à partir du phénylsélénium anomérique **144**, le radical β anomérique **145** pouvait être engagé dans une cyclisation *7-exo-dig* sur la triple liaison pour fournir un intermédiaire bicyclique ponté (Schéma 207, non illustré). Finalement, un traitement aux ions fluorures a permis de générer le β -C-glycoside **146** avec un rendement satisfaisant de 54%.

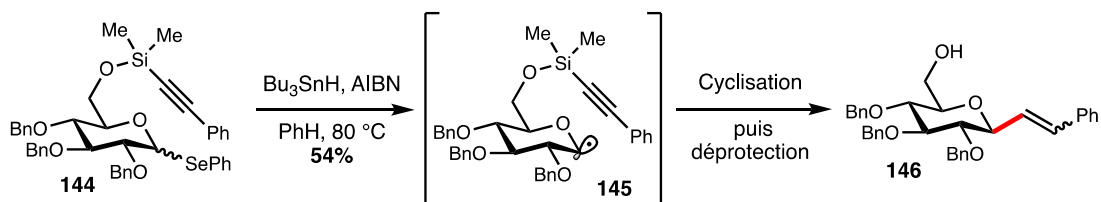


Schéma 207 : Synthèse du β -C-glycoside **146** par Stork *et coll.* via une stratégie d'agrafe silylée

Inspirés par ces travaux, nous avons voulu adapter cette méthodologie à un *exo*-glycal *via* une cyclisation initiée par MHAT. Pour cela, le composé **c28** a été préparé dans le but de pouvoir installer en fin de synthèse divers accepteurs en position C-6.

Plutôt que de protéger orthogonalement la position primaire plus réactive et de travailler sur les autres positions pour la déprotéger sélectivement en fin de synthèse, nous avons opté pour une stratégie permettant de libérer les position C-6 et C-1 simultanément. Pour cela, le composé **c24**, obtenu par benzylation de l' α -D-glucopyranoside de méthyle, a été mis en réaction en présence d'anhydride acétique, d'acide acétique et d'un large excès de $ZnCl_2$ (7,5 équivalents, Schéma 208). Cette procédure, décrite par Kong *et coll.*²⁷⁴ a permis de fournir sélectivement le *bis*-acétate **c25** avec un très bon rendement. La méthanolyse des groupements acétates a ensuite généré le diol **c26** avec une épimérisation partielle de la position anomérique. Cette dernière a ainsi pu être sélectivement oxydée en lactone **c27** avec cependant un faible rendement par rapport aux résultats décrits dans la littérature.²⁶³ Finalement, l'*exo*-glycal **c28** a pu être obtenu avec un bon rendement par le biais de l'oléfination de Petasis.²⁷⁵

²⁷⁴ Yang, G.; Ding, X.; Kong, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6725.

²⁷⁵ Li, X.; Ohtake, H.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Synlett.* **2001**, 12, 1885.

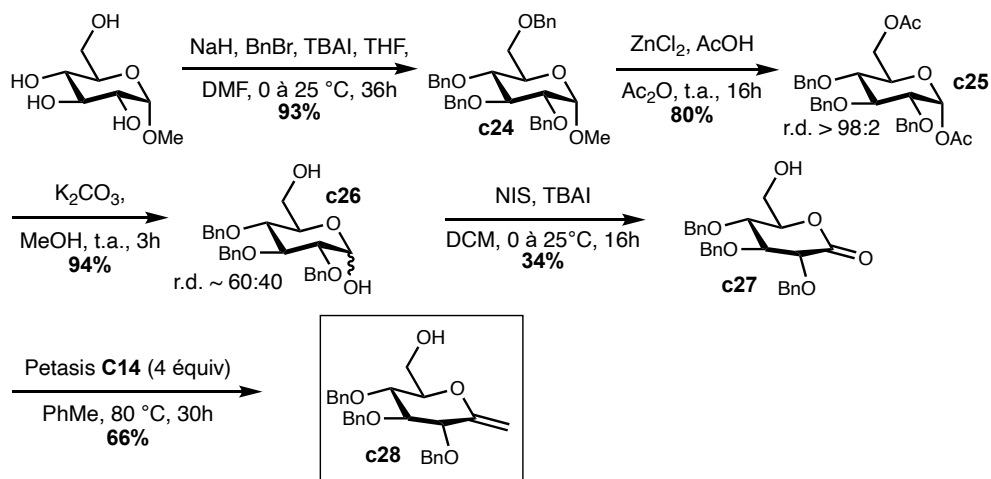


Schéma 208; Synthèse de l'exo-glycal **c28**

Ainsi le composé **c28** a pu être obtenu en 5 étapes avec un rendement global de 16% notamment dû au faible rendement de l'étape de l'oxydation sélective du lactol.

3.2 Résultats de cyclisation

Les composés **c13** et **c28** obtenus précédemment ont finalement pu être fonctionnalisés sur les positions C-2 et C-6 respectivement, fournissant les premiers substrats de cyclisation donnant potentiellement accès à des glycomimétiques bicycliques fusionnés ou pontés.

3.2.1 Cyclisation sur alcynes

Pour commencer cette étude, et sur le modèle du substrat de spirocyclisation **3a** doté d'un alcyne silylé, nous avons dans un premier temps tenté d'installer un alcyne en position C-2 de l'alcool **c13**. Pour cela, ce dernier a été mis en réaction en présence d'un léger excès de bromure de propargyle-TMS et de NaH pour fournir l'ényne **3e** (Schéma 209). Malgré une conversion complète du substrat, le composé **4a** n'a pas pu être isolé en raison de sa très faible stabilité. Nous avons en effet observé une dégradation complète du brut réactionnel après une nuit au réfrigérateur.

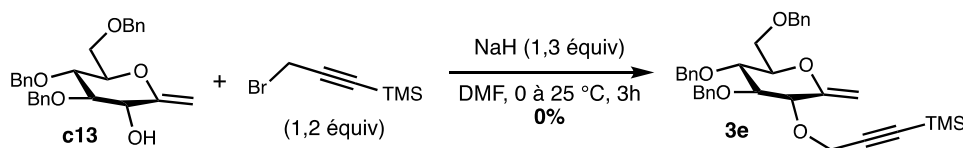


Schéma 209 : Échec de la préparation du substrat **3e** par propargylation de l'alcool allylique **c13**

Nous avons donc décidé de remplacer le groupement TMS par un groupement silylé plus stable, de type TBS. Pour cela, le bromure de propargyle-TBS **c31** non commercial a dû dans un premier temps être préparé. La fonction hydroxyle de l'alcool propargylique a ainsi été protégée pour fournir le composé **c29**, sur lequel le proton de l'alcyne a été substitué par un second groupement TBS (Schéma 210). L'intermédiaire *bis*-silylé a ensuite été traité en milieu acide dans le méthanol pour cliver sélectivement l'éther silylé et fournir l'alcool **c30**. Les tentatives préalables de silylation directe de l'alcyne de l'alcool propargylique n'ont permis de fournir le composé **c30** qu'avec de faibles rendements (~30%). Ce dernier a finalement été bromé dans les conditions d'Appel pour fournir le bromure de propargyle **c31**.²⁷⁶

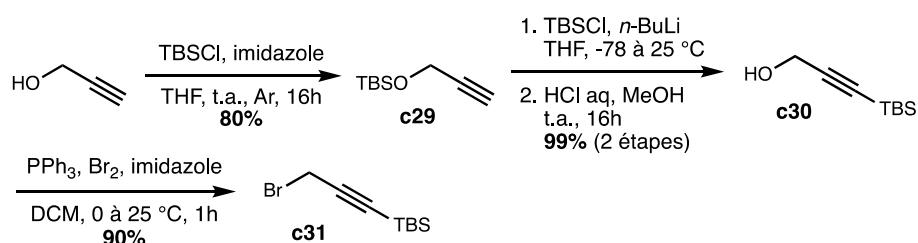


Schéma 210 : Préparation du bromure de propargyle **c31**

Le bromure **c31** a été engagé dans la propargylation de l'alcool allylique **c13** dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 211). Cette fois, le brut réactionnel a pu être purifié par colonne chromatographique avant dégradation mais un mélange inséparable d'au moins deux produits a été isolé. De plus, ce mélange a évolué vers la formation d'une multitude de sous-produits après un stockage prolongé au congélateur, nous empêchant donc d'étudier la réactivité du substrat **3f** en MHAT.

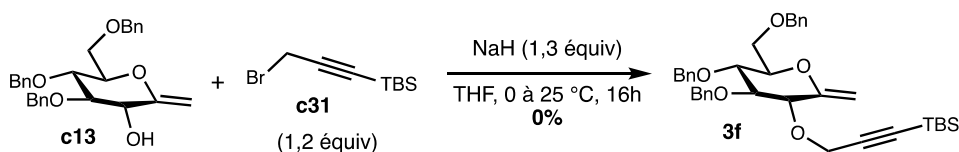


Schéma 211: Tentative infructueuse de préparation du substrat **3f** par propargylation de l'alcool allylique **c13**

Les tentatives infructueuses de ces deux premières approches nous ont finalement conduit à opter pour un groupement TIPS en lieu et place des -TMS et -TBS précédents.

²⁷⁶ Appel, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.

Là encore, le bromure de propargyle-TIPS **c33** non commercial a dû être préparé. Cette fois la synthèse a débuté par l'hydroxyméthylation du TIPS acétylène, préalablement déprotoné au *n*-BuLi puis additionné sur le *p*-formaldéhyde pour fournir l'alcool **c32** quantitativement (Schéma 212). Ce dernier a ensuite été converti en bromure **c33** par réaction d'Appel.

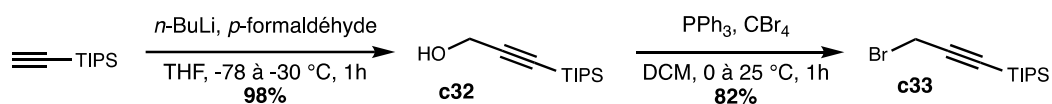


Schéma 212: Synthèse du bromure de propargyle-TIPS **c33**

Finalement, l'alkylation de l'alcool **c13** avec le bromure **c33** a permis de fournir le produit désiré **3g** stable mais avec un faible rendement de seulement 13% lorsque la réaction a été réalisée dans le THF (Schéma 213). En remplaçant le THF par le DMF, le rendement isolé de **3g** a été augmenté à 43%, parallèlement à l'isolement de 46% de produit **3h**, résultant du clivage *in situ* du groupement TIPS.

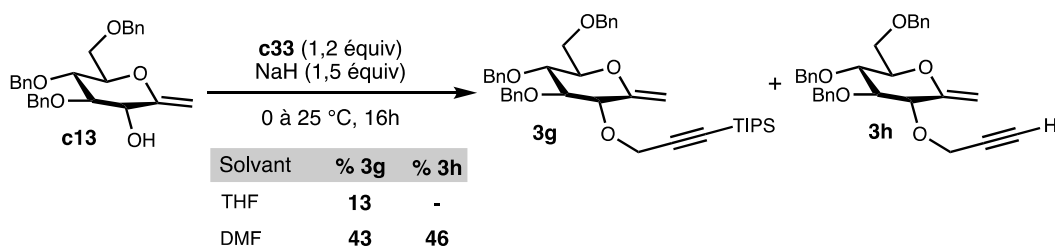


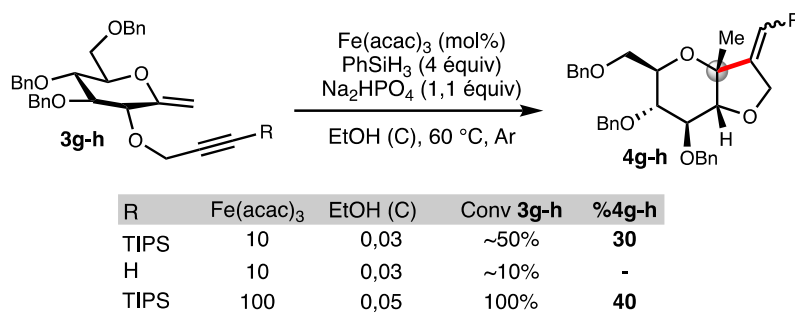
Schéma 213: Synthèse des énynes **3g** et **3h** par propargylation de l'alcool allylique **c13**

Ce résultat inattendu nous a mené à évaluer la réactivité du substrat **3h**, en plus du substrat **3g**, en conditions MHAT. Les deux composés ont donc dans un premier temps été traités dans les conditions optimisées pour les *exo*-glycols disubstitués dans le chapitre 2. Ainsi, avec 10 mol% de Fe(acac)₃, le substrat **3g** a été converti à hauteur de 50% pour former 30% de produit désiré **4g** (Tableau 9, entrée 1). Si l'hypothèse mécanisme énoncée plus tôt est correcte et sans réoxydant dans le milieu, avec 10 mol% nous n'aurions pas dû observer plus de 10% de conversion. La plus grande conversion observée ici est peut-être due aux traces d'oxygène encore présent dans le milieu. En effet, le milieu réactionnel est simplement dégazé par bullage au lieu d'un dégazage « freeze-pump-thaw » plus efficace.

Lorsqu'un dégazage plus poussé a été réalisé pour le composé **3h**, environ 10% du substrat a été converti avec 10 mol% de catalyseur, confirmant cette hypothèse (entrée 2). Cependant, aucunes traces du produit désiré n'ont été observées. Le produit **4h** (oléfine

disubstituée) généré après cyclisation est probablement réactif vis-à-vis de l'hydrure de fer clé et peut alors conduire à la formation de produits non désirés.

Tableau 9: Résultats de cyclisation des substrats **3g** et **3h** en MHAT



Finalement le composé **3g**, le seul à avoir donné un résultat concluant avec 10 mol% de catalyseur, a été mis en réaction en présence d'un équivalent de Fe(acac)₃. Cette fois une conversion complète du substrat a été observée pour fournir 40% de produit **4h** au bout de 6 heures de réaction, sans ajout supplémentaire de silane comme pour les *exo*-glycols trisubstitués (entrée 3).

Le composé **4h** a été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère. L'absence de corrélation nOeSY ¹H-¹H ne nous a pas permis pour l'instant de définir précisément la stéréochimie du nouveau centre stéréogène formé sur le produit mais sur la base des connaissances sur les cyclisations radicalaires, la jonction de cycle est très probablement *cis*.¹⁷¹ De plus, la stéréochimie de la double liaison est supposée être (*E*) pour des raisons stériques induites par le groupement TIPS très volumineux, sur la base de modèles moléculaires.

3.2.2 Tentative d'application à la synthèse de *C*-aryl glycosides

Il y a quelques années, le groupe de Shenvi a décrit une réaction d'hydroarylation intramoléculaire initiée par MHAT (Schéma 214).²⁷⁷ Cette transformation, basée sur un réarrangement radicalaire de Smiles-Truce,²⁷⁸ a permis aux auteurs de convertir des arylsulfonates d'isopulegol **147** en dérivés 8-arylmenthols **148** avec de bons rendements *via* une étape clé de cyclisation 6-*exo*-trig sur la position *ipso* du groupement aryle.

²⁷⁷ Crossley, S. W. M.; Martinez, R. M.; Guevara-Zuluaga, S.; Shenvi, R. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2620.

²⁷⁸ a) Snape, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2452. b) Chen, Z.-M.; Zhang, X.-M.; Tu, Y.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5220.

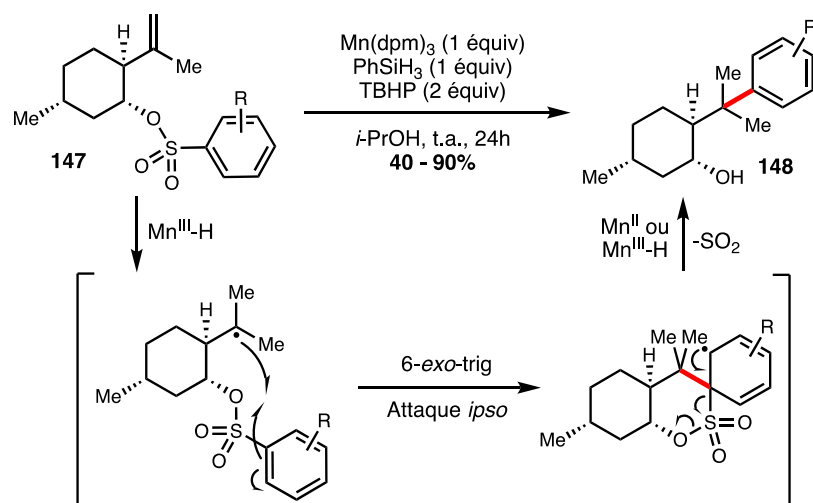


Schéma 214: Mécanisme de l'hydroarylation via réarrangement de Smiles-Truce par Shenvi et coll.

D'un point de vue expérimental, les auteurs ont observé qu'un équivalent de $\text{Mn}(\text{dpm})_3$ est nécessaire pour obtenir une conversion complète du substrat. L'hydroperoxyde de *t*-butyle présent en excès dans le milieu réactionnel permet d'accélérer la cinétique de la transformation en oxydant partiellement le $[\text{Mn}^{\text{II}}]$ en $[\text{Mn}^{\text{III}}]$, augmentant ainsi la concentration en $[\text{Mn}^{\text{III}}]\text{-H}$. De plus, l'utilisation de plus d'un équivalent de phénylsilane a conduit majoritairement à la formation du produit de réduction de la double liaison.

Ces travaux nous ont conduits à imaginer une approche similaire d'hydroarylation intramoléculaire dirigée, à partir de la fonction hydroxyle d'un *exo*-glycal, pour obtenir des *C*-aryl glycosides possédant un centre quaternaire *pseudo* anomérique (Schéma 215).

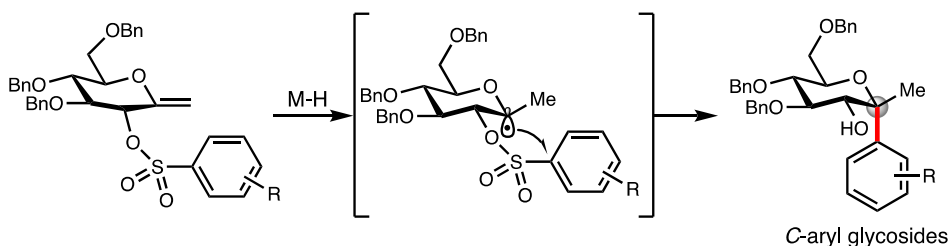


Schéma 215: Stratégie pour accéder à des *C*-aryl glycosides quaternaires par réarrangement de Smiles-Truce

En plus des propriétés biologiques intéressantes des *C*-aryl glycosides,²⁷⁹ les dérivés quaternaires en position *pseudo* anomérique représentent une famille de composés d'intérêt

²⁷⁹ Bililign, T.; Griffith, B. R.; Thorson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 742.

particulier du fait de leur analogie structurale avec certains produits naturels comme la nogalamycine et ses congénères (cf. Chapitre 1, page 64).

Pour mener à bien cette étude, le modèle **3i** possédant un groupement tosyloxy en position C-2 a été préparé. L'alcool **c13** a dans un premier temps été mis en réaction en présence de Et₃N, de TsCl et d'une quantité catalytique de DMAP dans le DCM, mais dans ces conditions une très faible conversion de **c13** a été observée (Schéma 216). Une alternative a été mise en place en déprotonant quantitativement l'alcool **c13** avant de le mettre en réaction avec TsCl. Ainsi, le produit **3i** souhaité a pu être isolé à hauteur de 67%.

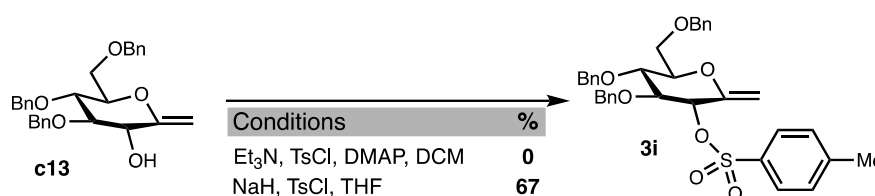


Schéma 216: Synthèse du substrat **3i** par tosylation de l'alcool allylique **c13**

Le substrat **3i** a ensuite été mis en réaction dans les conditions développées par Shenvi et son équipe (Schéma 217). Le C-aryl glycoside désiré n'a cependant pas été isolé ; à la place un mélange de 3 sous-produits a été observé. Le premier sous-produit **4ia** a été identifié comme étant un glycal-1,2 issu de l'élimination radicalaire de TolSO₃•. Les deux autres sous-produits, **4ib** et **4ic** sont supposés avoir été formés à partir de **4ia** soit par réduction pour fournir **4ib**,²⁸⁰ soit par hydratation de type Mukaiyama pour fournir **4ic**.

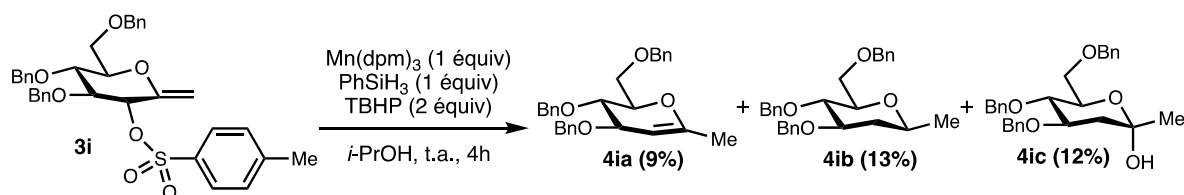


Schéma 217: Première tentative d'hydroarylation intramoléculaire sur le substrat **3i**

Dans leur étude de 2016,²⁷⁷ le groupe de Shenvi avait identifié certains complexes de fer²⁸¹ comme étant compétents dans cette réaction d'hydroarylation, avec cependant des

²⁸⁰ Les conditions réactionnelles de cette transformation sont similaires aux conditions d'hydrogénation également développées par Shenvi, voir : Iwasaki, K.; Wan, K. K.; Oppedisano, A.; Crossley, S. W. M.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1300.

²⁸¹ Fe(acac)₃, Fe(dibm)₃ ou encore Fe(dpm)₃ ont été évalués.

rendements légèrement plus faibles. Ainsi, nous avons voulu tester $\text{Fe}(\text{acac})_3$, en quantité stœchiométrique, dans l'espoir de favoriser la formation du produit de réarrangement souhaité (Schéma 218). Cependant, ce dernier n'a pas été observé non plus. Parmi les 3 sous-produits détectés précédemment, seul le produit **4ic** d'hydratation a été repéré en quantité très faible, et ce malgré la consommation complète du substrat **3i**. La quantité de matière restante n'a pas pu être identifiée.

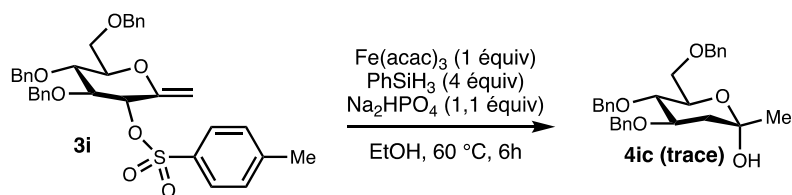


Schéma 218: Seconde tentative d'hydroarylation intramoléculaire initiée par $\text{Fe}(\text{acac})_3$

Les tentatives infructueuses d'obtention du produit d'hydroarylation intramoléculaire à partir de la position C-2, ainsi que les observations de formation de nombreux sous-produits, nous ont menés à abandonner cette approche.

3.2.3 Alternative à la synthèse de glyco-aminoacides

Au cours du chapitre 2, nous avons rapporté les premiers résultats visant à la préparation de glyco-aminoacides par MHAT à partir de nos *exo*-glycals et d'un accepteur de radicaux décrit par l'équipe de Fu (cf. page 150). Les produits de couplage désirés ont pu être obtenus avec des rendements satisfaisants mais des diastéréosélectivités variables allant de 53:47 à 80:20, que ce soit en utilisant un accepteur possédant un auxiliaire chiral ou non.

Dans le but d'améliorer la diastéréosélectivité de cette transformation, nous avons émis l'hypothèse qu'une approche intramoléculaire pourrait y parvenir en contrôlant l'étape clé de protonation générant le nouveau centre asymétrique (Schéma 219). En reliant l'accepteur à la position C-2 d'un dérivé de glucose par exemple, la cyclisation *6-endo* résultante pourrait permettre de former un intermédiaire bicyclique. Ce dernier pourrait ainsi subir une protonation sélective de l'énolate intermédiaire postulé *via* la face convexe, moins encombrée, pour fournir

le produit souhaité diastéréosélectivement.²⁸² Une hydrolyse de l'ester sur le produit final terminera alors la séquence fournissant un glyco-aminoacide.

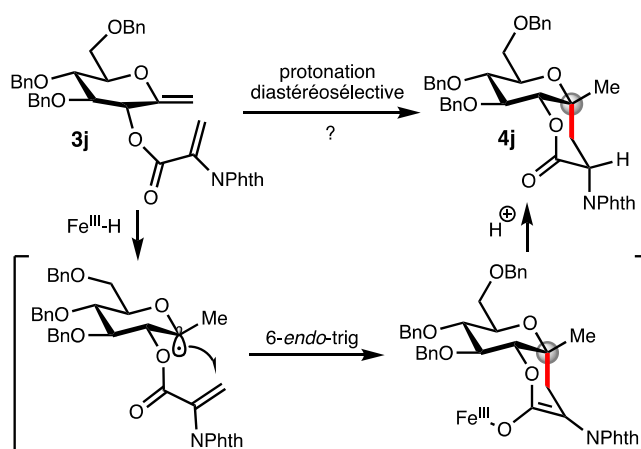


Schéma 219 : Stratégie de synthèse stéréosélective de glyco-aminoacide par cyclisation depuis la position C-2

Pour étudier cette hypothèse, nous avons entrepris des études visant à la synthèse du substrat **3j** par couplage entre l'alcool allylique **c13** et l'acide **b21** déjà préparé lors de l'étude intermoléculaire précédente. L'équipe de Langlois a décrit il y a quelques années un couplage similaire entre le composé **c13** et différents acides carboxyliques en utilisant un carbodiimide comme réactif de couplage.²⁸³ Dans ces conditions, le produit d'estérification **3j** n'a été obtenu qu'avec un très faible rendement (Tableau 10, entrée 1). Nous avons alors évalué d'autres conditions de couplage dans le but d'améliorer ce rendement.

Le chlorure d'acyle dérivé du composé **b21** a ainsi été préparé et mis en réaction avec l'alcoolate dérivé de **c13** (entrée 2). Dans ces conditions le composé **c13** n'a été que faiblement converti en de nombreux produits non identifiés. Nous avons ensuite changé les conditions de génération du chlorure d'acide et de couplage mais un rendement toujours assez faible du produit **3j** a été obtenu (entrée 3). Une étude de la littérature a révélé l'instabilité notoire de certains accepteurs de Michael en présence de pyridines nucléophiles comme la DMAP.²⁸⁴ Il est ainsi probable que dans le cas présent, le produit (comportant un motif d'éther allylique non usuel) puisse être formé, mais soit sujet à une décomposition rapide. De nombreuses expériences (non détaillées ici) ont alors été menées en variant les équivalents et ratio des différents réactifs, mais sans succès.

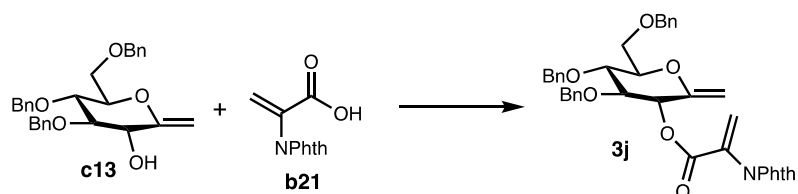
²⁸² Une réduction *via* PCET par un complexe Fe(II)-EtOH est également envisageable et conduirait à un contrôle stérique équivalent.

²⁸³ Dirat, O.; Vidal, T.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4801.

²⁸⁴ Baidya, M.; Mayr, H. *Chem. Commun.* **2008**, 1792.

Finalement, nous avons étudié la réactivité de l'anhydride dérivé du composé **b21** comme partenaire de couplage avec **c13** (Entrée 4). Plusieurs acides de Lewis ont été évalués ainsi que des bases fortes (NaH, NaHMDS) mais uniquement des traces de produit ont été observées.

Tableau 10: Tentatives de préparation du substrat **3j** par acylation de **c13** avec **b21**



Entrée	Conditions	% 3j
1	c13 , DIC, DMAP, DCM	7
2	b21 , (COCl) ₂ , DCM, DMF; c13 , NaHMDS, THF	-
3	b21 , SOCl ₂ ; c13 , Et ₃ N, DMAP, DCM	16
4	b21 , triphosgène, Et ₃ N; c13 , TMSOTf, DCM	-

Echelle : 0,1 mmol **c13**

Compte tenu de la difficulté d'accès au substrat **3j**, probablement relié à sa très faible stabilité, nous avons décidé de changer de stratégie en reliant l'accepteur **b21** à la position C-6 d'un dérivé de glucose au lieu de la position C-2. Nous avons en effet supposé que la présence de l'acétate allylique dans **3j** est largement responsable de son instabilité.

Pour cela, l'alcool **c28** préparé précédemment a été mis en réaction avec le chlorure d'acyle dérivé de l'acide **b21** en présence de Et₃N et d'une quantité catalytique de DMAP pour fournir le produit d'estérification **3k** avec un bon rendement (Schéma 220).

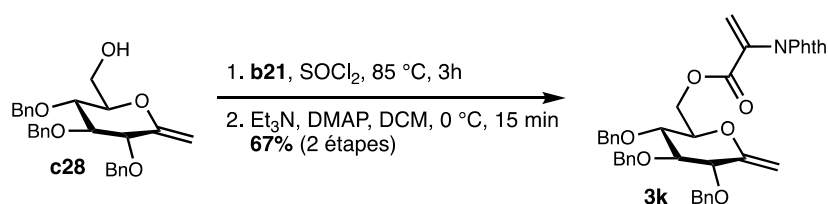


Schéma 220 : Synthèse du substrat **3k** par couplage entre l'alcool **c28** et l'acide **b21**

Le composé **3k** a ensuite été engagé en conditions de MHAT dans le but de fournir le produit de cyclisation 8-endo **4k** (Schéma 221). Bien que cinétiquement plus lentes que les cyclisations conduisant à de plus petits cycles, les cyclisations radicalaires 8-endo donnant accès à des lactones à 8 membres sont tout de même favorisées et ont largement été étudiées

par le passé.²⁸⁵ Par ailleurs, l'accepteur en question ici est très réactif en raison de la formation d'un radical captodatif stabilisé, après cyclisation.²⁸⁶

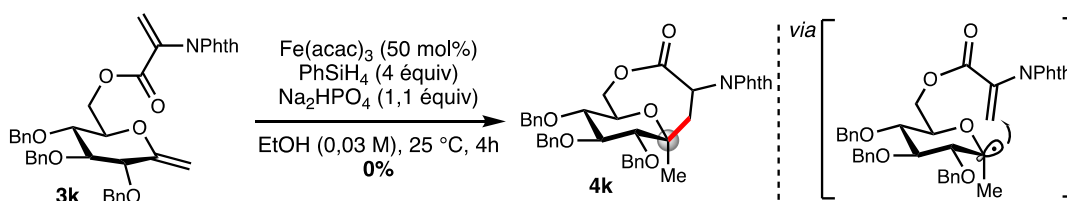


Schéma 221 : Essai de cyclisation du composé **3k** pour former la lactone **4k**

Par manque de temps, et en raison du peu de substrat disponible, l'expérience n'a été conduite qu'une seule fois dans des conditions non optimisées et n'a pas permis de fournir le produit désiré. En effet, le radical *pseudo* anomérique doit être en position β défavorisée pour fournir le produit de couplage équatorial **4k**, expliquant peut-être le manque de réactivité observé.

Pour remédier à ce problème potentiel, nous avons envisagé de remplacer les groupements protecteurs benzyles pour des groupements TIPS. Ce changement est en effet connu pour inverser la conformation de la chaise en plaçant les groupements OTIPS en position axiale dans le but de minimiser la gêne stérique, passant alors d'une chaise 4C_1 à une chaise 1C_4 en série D-glucose (Schéma 222).²⁸⁷ Ainsi, dans une chaise 1C_4 le radical *pseudo* anomérique adopterait plus facilement une conformation axiale menant au produit souhaité.

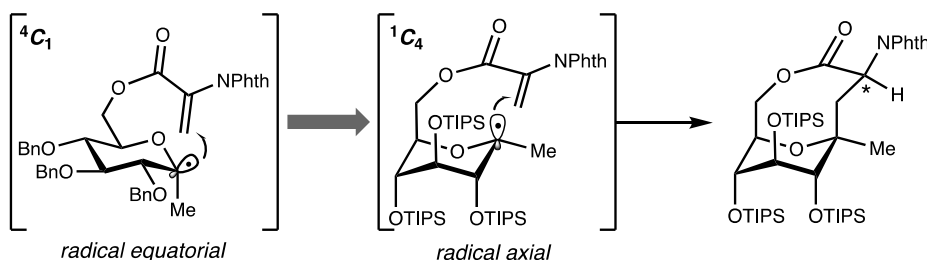


Schéma 222 : Inversion de la conformation de la chaise intermédiaire en changeant les groupements protecteurs

Ces travaux sont en cours d'évaluation au laboratoire.

²⁸⁵ a) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186. b) Lee, E.; Yoon, C. H.; Lee, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10981. c) Lee, E.; Yoon, C. H.; Lee, T. H.; Kim, S. Y.; Ha, T. J.; Sung, Y.-S.; Park, S.-H.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7469.

²⁸⁶ Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merenyi, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148.

²⁸⁷ a) Abe, H.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11870. b) Tamura, S.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1021.

4 Extensions de la réactivité des énynes en MHAT

Les résultats de cyclisations réductrices d'énynes-1,6 sur des sucres décrits au cours des sections 2 et 3 de ce chapitre sont prometteurs mais nécessitent un examen plus approfondi des conditions réactionnelles dans le but d'optimiser les rendements. Une influence significative du substituant de l'alcyne sur l'efficacité de ces transformations a déjà été remarquée. Par ailleurs, des effets de conformation délétères dans certaines séries de sucres rendent difficiles les prédictions concernant l'issue de ces cyclisations. Enfin, l'absence supposée de mécanisme de régénération du catalyseur M(III) ne permet pas pour l'instant de mener ces réactions en conditions catalytiques.

Ainsi, afin d'étudier plus facilement le processus global de cyclisations d'énynes, nous avons décidé d'étudier la chimie des énynes en MHAT sur des modèles dépourvus de la partie sucre. En effet, bien que les synthèses de nos *exo*-glycals possédant une fonction hydroxyle libre aient été optimisées, elles nécessitent toujours de nombreuses étapes et sont par conséquent un frein à une étude plus approfondie. De plus, les potentielles contraintes conformationnelles imposées par le sucre seront éliminées en travaillant sur des systèmes acycliques moins rigides.

4.1 Préparation d'une série de substrats énynes modèles

Afin de mimer au plus près les motifs de type (C-glycosylidène)-yne étudiés jusqu'ici, nous avons choisi d'incorporer des éthers d'énol en tant qu'alcènes « donneurs » en série acyclique (Schéma 223). Un espaceur oxygéné a également été sélectionné par analogie avec les sucres propargylés ayant servi de modèles. Ainsi, cette nouvelle série de substrats, sur le modèle du composé **5**, a facilement pu être préparée *via* l'alkylation de différents alcools propargyliques avec le composé **d2**.

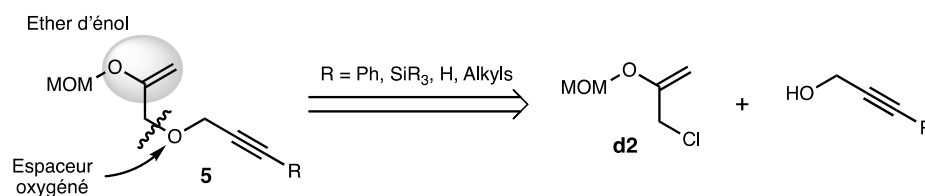


Schéma 223 : Structure générale de la nouvelle série de substrat énynes sans sucres

Initialement développé par le groupe d'Okahara comme équivalent protégé de la chloroacétone,²⁸⁸ le composé **d2** a pu être préparé en grande quantité sans étape de purification (Schéma 224). Une première étape d'acétalisation de la fonction hydroxyle a permis de fournir le composé **d1** quantitativement. Ce dernier a ensuite été traité par le *t*-butylate de potassium pour fournir le chlorure allylique **d2**.

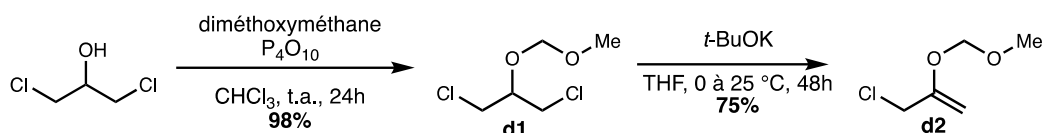


Schéma 224 : Synthèse du composé **d2** commun à la préparation de plusieurs substrats énynes

Le synthon **d2** a ensuite pu être étherifié pour conduire à plusieurs substrats énynes comme le composé **5a** possédant un groupement phényle sur l'alcyne, l'alcyne vrai **5b** et l'alcyne interne **5d** (Schéma 225). Le substrat **5c**, substitué par un groupement silylé, a été préparé en 2 étapes, ceci en raison d'une réaction parasite de désilylation observée lors de l'alkylation entre **d2** et l'alcool propargylique-TBS.

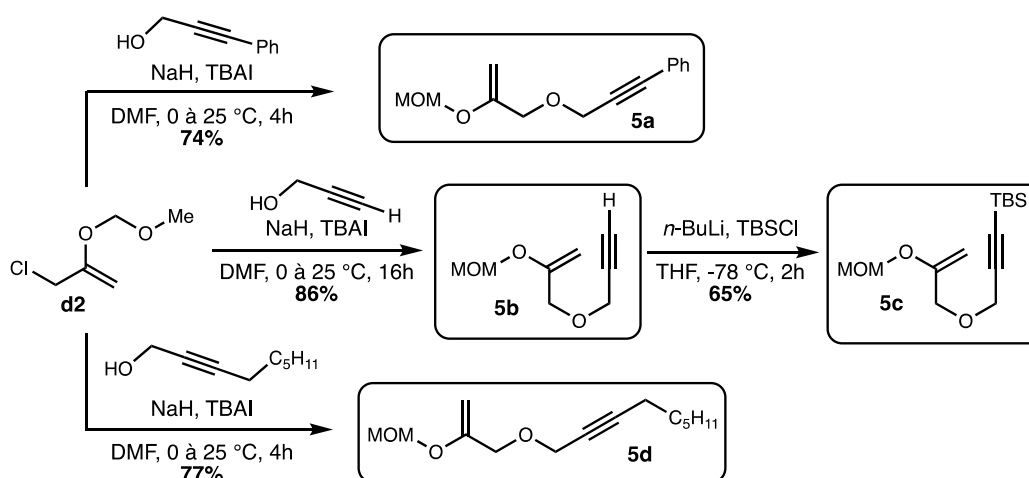


Schéma 225 : Synthèses des 4 nouveaux substrats énynes à partir du building block commun **d2**

4.1.1 Premiers résultats de cyclisation

Avec ces nouveaux substrats en main, nous avons étudié la réactivité des composés **5a**, **5b** et **5d** en présence d'un équivalent de Fe(acac)₃, dans l'espoir d'observer une conversion

²⁸⁸ Gu, X.-P.; Nishida, N.; Ikeda, I.; Okahara, M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3192.

significative des substrats. La réactivité particulière du composé silylé **5c** sera discutée au cours de la section suivante.

Dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessous, les 3 substrats ont été complètement convertis en seulement 2 ou 3 heures (Schéma 226). L'ényne aromatique **5a** a été cyclisée pour fournir le produit **6a** à hauteur de 66% sous la forme d'un mélange 1 pour 1 d'isomères (*E*) et (*Z*). La gêne stérique induite par les groupements méthyle et OMOM, pouvant potentiellement affecter l'approche d'une source d'atome d'hydrogène terminal, ne semble donc pas ici influencer sur la stéréochimie de l'alcène formé. Les composés **5b** et **5d** n'ont quant à eux pas donné de résultats probants lors de la cyclisation. On peut en effet imaginer que l'oléfine disubstituée **6b**, si elle est formée, est prompte à subir une seconde addition d'atome d'hydrogène conduisant à de possibles dégradations. Un mécanisme similaire est également envisageable pour le composé **6d** même s'il est intuitivement moins favorisé étant donné la nature trisubstituée de l'alcène.

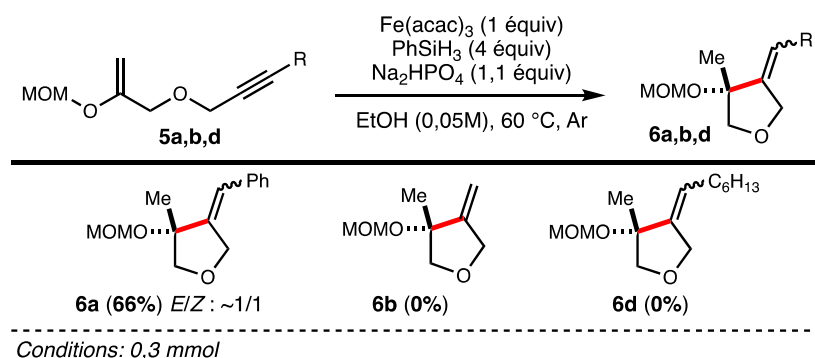


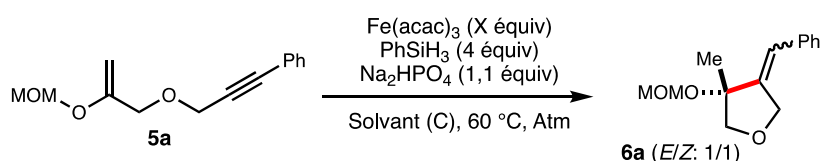
Schéma 226 : Premiers essais de cyclisation des substrats énynes linéaires **5a**, **5b** et **5d**.

Même si le rendement de formation du composé **6a** est déjà intéressant, 1 équivalent de Fe(acac)₃ est nécessaire pour obtenir une conversion complète du substrat. Dans le but de rendre la réaction catalytique en fer, nous avons conduit quelques expériences supplémentaires en variant certains paramètres.

Dans un premier temps, la réaction a été conduite avec 50 mol% de catalyseur (Tableau 11, Entrée 2). Comme escompté, le produit **6a** a été obtenu avec un faible rendement dû à la faible conversion de **5a** en l'absence de mécanisme de régénération du catalyseur. En revanche, en présence d'oxygène dans le milieu (réaction conduite sous air), une conversion complète du substrat a été observée (Entrée 3). Ceci est cohérent avec l'hypothèse initiale de réoxydation du

Fe(II) par l'oxygène moléculaire ou une espèce dérivée.²⁸⁹ Cependant, le faible rendement isolé nous a conduit à évaluer d'autres paramètres. L'augmentation de la concentration (0,25M) a permis d'observer une conversion complète de **5a** après seulement une heure, mais sans amélioration en termes de rendement (Entrée 4). Une amélioration sensible a été notée en changeant le solvant pour l'*i*-propanol, permettant de générer *in situ* le silane de Shenvi (Ph(*i*-PrO)SiH₂)¹⁹⁰ plus réactif en tant que précurseur de [Fe^{III}]-H (Entrée 5). En revanche, l'ajout de ce dernier dès le début de la réaction a conduit à une réaction beaucoup moins efficace (entrée 6). Finalement, nous avons tenté de réduire d'avantage la quantité de catalyseur à 20 mol% (Entrée 6). Cependant, nous n'avons pas observé de conversion complète du substrat démontrant les limites de l'oxygène à régénérer le catalyseur quantitativement.

Tableau 11 : Optimisation de la cyclisation de l'ényne **5a**



Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant (C)	Conversion	Atm	%
1	Fe(acac) ₃ (100)	EtOH (0,05 M)	100	Ar	66
2	Fe(acac) ₃ (50)	EtOH (0,05 M)	40	Ar	31
3	Fe(acac) ₃ (50)	EtOH (0,05 M)	100	Air	38
4	Fe(acac) ₃ (50)	EtOH (0,25 M)	100	Air	36
5	Fe(acac)₃ (50)	<i>i</i>-PrOH (0,25 M)	100	Air	73
6 ^a	Fe(acac) ₃ (50)	<i>i</i> -PrOH (0,25 M)	100	Air	33
7	Fe(acac) ₃ (20)	<i>i</i> -PrOH (0,25 M)	90	Air	55

Echelle : 0,3 mmol . ^aPh(*i*-PrO)SiH₂.

A l'heure actuelle, la quantité de catalyseur n'a pas pu être diminuée en dessous de 50 mol% sans impacter significativement la conversion et le rendement de la cyclisation. Des travaux supplémentaires sont en cours au laboratoire dans le but de rendre catalytique cette transformation, en étudiant notamment l'influence de certains additifs. En effet, une récente étude parue durant la rédaction de ce manuscrit nous a mené à imaginer une approche de catalyse par inversion de polarité, qui pourrait être pertinente dans notre contexte.²⁹⁰ Dans cette étude, visant à l'hydrogénation d'oléfines par Fe-HAT, les auteurs ont montré que l'ajout de thiophénol en quantité catalytique permettait de réduire le radical final, générant le radical benzène-thiyle PhS•. La réoxydation de Fe(II) présent par ce dernier permet alors de reformer

²⁸⁹ Dans l'hypothèse d'une réduction finale du radical vinylique par le silane, le radical silylé généré pourrait, en présence d'O₂, conduire à la formation *in situ* d'espèces silylperoxy - également susceptibles d'oxyder le fer(II).

²⁹⁰ Kattamuri, P. V.; West, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19316.

une espèce active de Fe(III), ainsi que l'anion benzénethiolate qui peut être protoné pour régénérer le co-catalyseur PhSH.

En appliquant ce concept à notre étude, l'additif ajouté au milieu réactionnel pourrait servir de relais entre la réduction du radical vinylique et l'oxydation monoélectronique du fer(II) (Figure 26). Pour un relais efficace, et éviter la réduction prématurée du radical initialement formé par MHAT, l'additif doit être choisi judicieusement. Par exemple, le thiophénol utilisé par West et son équipe est connu pour être un très bon donneur d'atome d'hydrogène avec une constante de vitesse de l'ordre de $10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.²⁹¹ La réduction de l'oléfine entrerait donc en compétition avec la cyclisation sur l'alcyne. Un autre additif doté d'une « aptitude donatoire d'hydrogène » plus modérée, également précurseur d'un (ré)oxydant potentiel pour le fer, pourrait jouer ce rôle. Comme premiers candidats, nous avons logiquement pensé à des phénols diversément substitués et dont les constantes de vitesse de réduction des radicaux carbonés ($\sim 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) sont proches de celles connus pour les cyclisation 5-*exo*-dig.

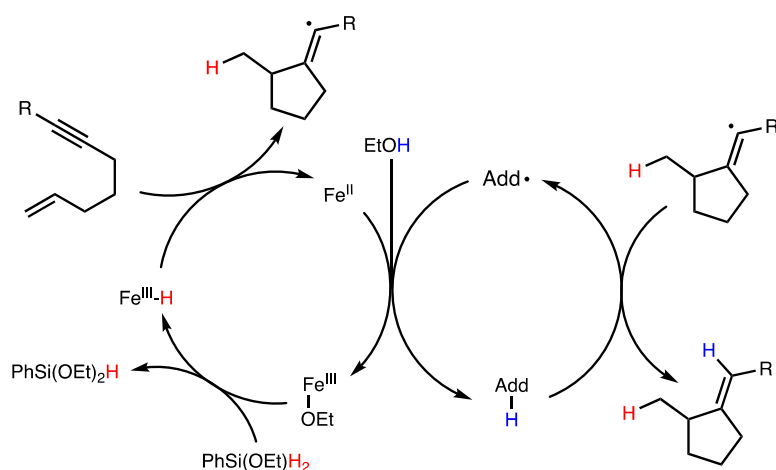


Figure 26 : Cycle catalytique avec additif imaginé pour la cyclisation d'énynes par MHAT

4.1.2 Découverte d'une réaction de dimérisation

En parallèle de ces travaux d'optimisation des conditions réactionnelles pour la cyclisation du composé **5a**, nous avons effectué quelques expériences de MHAT sur le composé **5c** possédant un substituant silylé sur l'alcyne. A notre grande surprise, le produit de monocyclisation **6c** n'a pas été obtenu et c'est le produit de dimérisation **6ca** qui a été isolé avec un très bon rendement sous la forme d'un mélange 1 pour 1 de diastéréoisomères (Schéma 227).

²⁹¹ Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587.

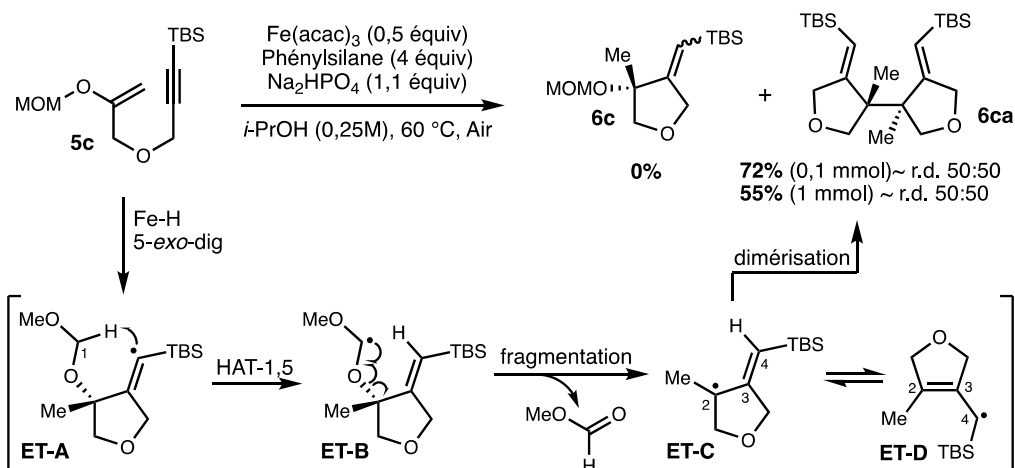


Schéma 227: Mécanisme de la formation d'un mélange 1/1 de diastéréoisomères **6ca** lors de la tentative de cyclisation du composé **5c**

Un mécanisme a alors été proposé pour expliquer la formation du composé **6ca**. Après génération du radical alkyle tertiaire par MHAT, une première étape de cyclisation 5-*exo*-dig a eu lieu, formant le radical vinylique **ET-A**. Ce dernier a ensuite pu abstraire l'hydrogène en position C-1 du groupement MOM *via* un transfert 1,5 conduisant à l'intermédiaire **ET-B**.²⁵⁰ Lors des réactions HAT-1,5, il est généralement admis que la disposition idéale des trois atomes impliqués dans l'état de transition est linéaire (angle de 180°). De légères variations de cet angle, comme c'est le cas dans le modèle moléculaire de **ET-A**, ont néanmoins démontré n'avoir que peu d'influence sur la barrière énergétique de ces transformations.²⁹² Les alcènes du produits **6ca** ont tous deux été identifiés comme étant de stéréochimie (*Z*), confirmant l'hypothèse d'une abstraction intramoléculaire dirigée. Le radical **ET-B** a ensuite fragmenté pour générer d'une part l'intermédiaire **ET-C**, un radical allylique stabilisé par délocalisation, et d'autre part du formiate de méthyle volatile rendant ce processus très favorable.²⁹³

Le radical persistant **ET-C** s'est ensuite accumulé dans le milieu avant de dimériser.²⁹⁴ En effet, la nature allylique de l'intermédiaire permet une délocalisation du radical entre les positions C-2 et C-4 augmentant sa durée de vie. De plus, la nature encombrée du groupement TBS protège ce dernier de certaines réactions d'auto-termination (comme la dismutation) permettant son accumulation. Ce dernier facteur est également à l'origine de la sélectivité de l'étape de dimérisation. En effet, seule la dimérisation en position C-2 a été observée, reflétant la gêne stérique imposée par le groupement silylé en α du radical dans l'intermédiaire **ET-D**.

²⁹² Dorigo, A. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2095.

²⁹³ Pour un exemple récent de fragmentation de radicaux en position acétalique, voir : Cheng, X.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1150.

²⁹⁴ Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13.

Le modèle ci-dessous tente d'apporter une explication à la formation du mélange quasi-équimolaire de diastéréoisomères **6ca1** et **6ca2** (mésos) observé (Schéma 228). Nous notons d'une part que lors de l'approche de deux intermédiaires **ET-C** l'un vers l'autre, les groupements TBS adoptent un positionnement éclipsé dans le but de minimiser la gêne stérique. D'autre part, la quasi-planéité du système ne semble pas différencier les face d'approche y/y et y/x , conduisant à la formation du mélange observé.

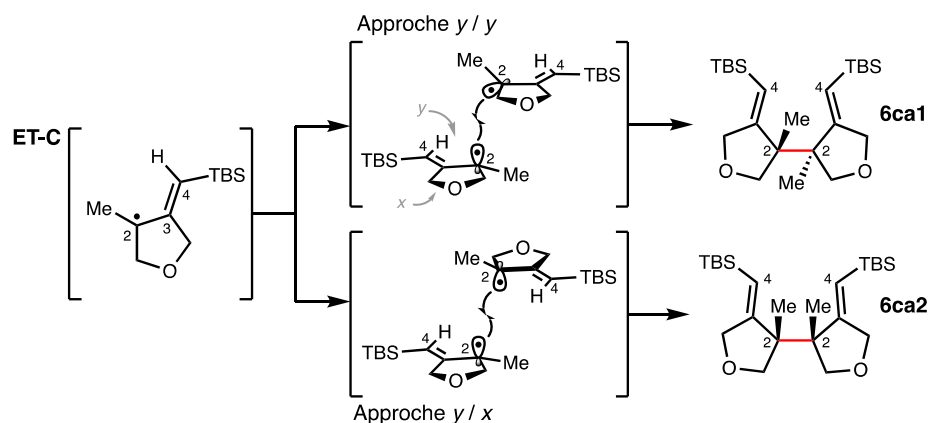


Schéma 228: Modèle pour expliquer la formation d'un mélange équimolaire de diastéréoisomères du composé **6ca**

La découverte de cette séquence abstraction/fragmentation/dimérisation avec le substrat silylé **5c** a été d'autant plus étonnante qu'aucune trace d'un tel processus n'a été observée lors de la cyclisation de l'ényne **5a** substituée par un groupement phényle (Figure 27).

Il est connu que les groupements phényles stabilisent significativement les radicaux adjacents, notamment par délocalisation.²³⁷ Le gain énergétique associé à cette stabilisation semble donc également impacter la réactivité de l'intermédiaire **ET-E** en diminuant l'énergie de la liaison C-H correspondante. Le caractère exothermique de l'étape de HAT étant alors moins prononcé, le transfert est moins susceptible de se produire.²⁹⁵

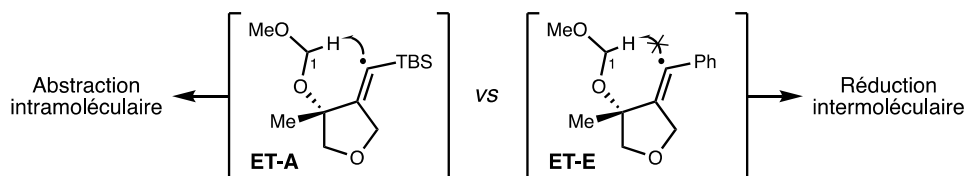


Figure 27 : Influence du substituant du radical vinylique sur l'étape d'abstraction

²⁹⁵ Feray, L.; Kuznetsov, N.; Renaud, P. Hydrogen Atom Abstraction. *In Radicals in Organic Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**, 246.

D'un autre côté, très peu d'études ont montré de façon claire l'existence d'effets stéréoélectroniques du silicium en α de radicaux permettant de favoriser cette abstraction.²⁹⁶ En revanche, il a déjà été rapporté que l'encombrement important d'un groupement silylé pouvait protéger un radical vinylique des processus de réduction intermoléculaire au profit d'une abstraction intramoléculaire.²⁹⁷

Le formiate de méthyle - éliminé lors de l'étape de fragmentation de l'intermédiaire **ET-B** - étant trop volatile pour être observé, nous avons décidé de préparer un substrat susceptible d'éliminer un fragment plus lourd, et donc observable, dans le but de confirmer le mécanisme proposé plus haut. Pour cela, nous avons décidé de remplacer le groupement MOM de l'éther d'énol par un groupement benzyle, générant ainsi du benzaldéhyde après fragmentation de l'intermédiaire postulé. Une nouvelle synthèse de substrat vers le composé **5e** a alors été entreprise (Schéma 229). Une première étape de benzylation du (*Z*)-2-buten-1,4-diol a permis de générer le composé **d3**. Ce dernier a ensuite subi une réaction de Lemieux-Johnson conduisant à un aldéhyde par coupure oxydante. Cet intermédiaire trop instable pour être isolé a rapidement été converti en l'aldéhyde insaturé **d4** en présence de *p*-formaldéhyde et de quantités catalytiques de pyrrolidine et d'acide *p*-anisique. Une réduction 1,2 au DIBAL-H de l'aldéhyde **d4** suivie de la propargylation de l'alcool **d5** ont permis d'achever la préparation du substrat **5e**.

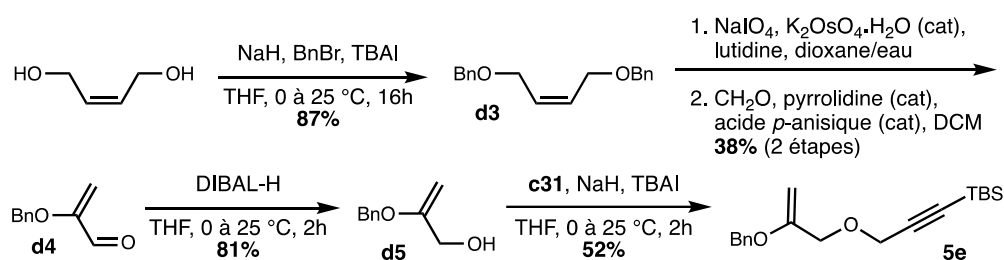


Schéma 229 : Préparation du substrat **5e** à partir du 2-buten-1,4-diol

Le substrat **5e** a ensuite été engagé en réaction dans les conditions optimisées précédemment pour fournir le composé **6ca** avec un bon rendement (Schéma 230). L'abstraction d'un hydrogène en position benzylique est un processus très favorable compte

²⁹⁶ a) Wilt, J. W.; Kolewe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2071. b) Manabe, T.; Yanagi, S.-I.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics*. **1998**, *17*, 2942. c) Zhang, S.; Zhang, X.-M.; Bordwell, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 602.

²⁹⁷ Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3085.

tenu de la faible énergie de la liaison C-H ($\sim 85 \text{ kcal.mol}^{-1}$),²⁹⁸ comparativement à celle d'une liaison C-H vinylique ($\sim 110 \text{ kcal.mol}^{-1}$).²⁵⁶ Comme escompté, du benzaldéhyde a été observé sur le spectre RMN du brut réactionnel supportant le mécanisme décrit précédemment et l'implication du radical vinylique dans l'étape d'abstraction intramoléculaire.²⁹⁹

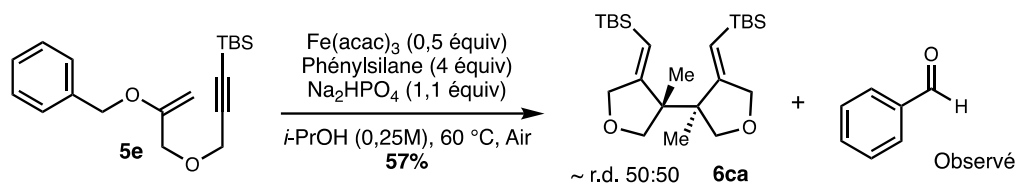


Schéma 230: Formation du composé **6ca** à partir du substrat **5e** par fragmentation radicalaire générant du benzaldéhyde

4.1.3 Du motif « ényne » à des systèmes énynes

Ces quelques résultats de dimérisation, ainsi que les résultats de mono-cyclisation sur des sucres décrits au cours des sections 2 et 3 de ce chapitre, nous ont appris que les éthers d'énol étaient susceptibles d'engendrer des radicaux suffisamment réactifs pour être engagés dans des réactions de cyclisation impliquant des alcynes possédant un substituant silylé. Toutefois, dans le but de développer une méthodologie générale de cyclisation radicalaire d'énynes, nous avons voulu étudier la réactivité d'oléfines non substituées par un hétéroatome.

Pour cela, un nouveau substrat ényne a été élaboré avec un motif isoprényle en guise d'oléfine. De plus, pour des raisons de volatilité, l'espaceur oxygéné utilisé jusque-là a été remplacé par un motif malonate. Ainsi la synthèse de ce nouveau substrat a débuté par la propargylation du malonate de diéthyle pour fournir le composé **d6** (Schéma 231). Ce dernier a ensuite été alkylé en présence de 3-chloro-2-méthylpropène pour fournir le substrat **5f**. Il est à noter que la température a dû être augmentée et le temps de réaction rallongé pour obtenir la conversion complète du composé **d6**.

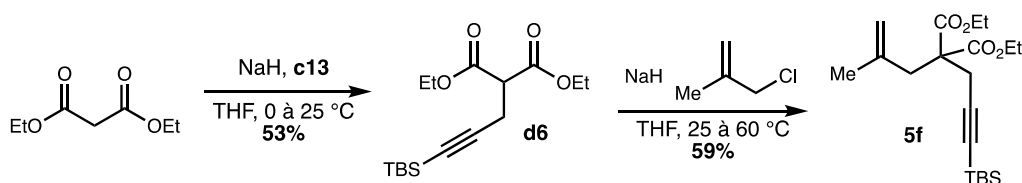


Schéma 231: Synthèse du substrat **5f** à partir du malonate de diéthyle

²⁹⁸ Przybylak, K. R.; Cronin, M. T. D. *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* **2010**, 955, 165.

²⁹⁹ Rochigneux, I.; Fontanel, M.-L.; Malanda, J.-C.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2017.

Le substrat **5f** a finalement été mis en réaction en présence de 50 mol% de Fe(acac)₃ sous air pour fournir le produit de mono-cyclisation **6f** avec un rendement moyen de 49% malgré la conversion complète du substrat (Schéma 232). Aucun sous-produit formé par abstraction intramoléculaire n'a été observé. En effet, l'abstraction 1,4 depuis le radical vinylique sur un des groupements méthyles adjacents est énergétiquement et géométriquement défavorisée.

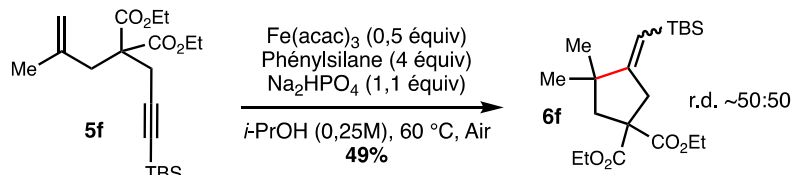


Schéma 232: Cyclisation du substrat **5f** pour former le produit **6f**

Enfin, comme pour le composé **5a**, un mélange 1 pour 1 d'isomères (*E*) et (*Z*) a été isolé, reflétant la faible induction stérique du motif gem-diméthyle adjacent au vinyle.

4.2 Vers des cascades radicalaires

La découverte de ce processus d'abstraction/fragmentation/dimérisation nous est apparue très intéressante et nous a poussés à imaginer de nouvelles transformations impliquant la première étape d'abstraction intramoléculaire dans la construction de systèmes polycycliques plus complexes. Cette étape permet en effet le déplacement formel du radical vers une nouvelle position sur la molécule. Le nouveau centre nucléophile ainsi généré pourrait alors être engagé dans une seconde étape de cyclisation (ou d'addition intermoléculaire sur une oléfine pauvre en électrons) conduisant à la formation séquentielle de deux nouvelles liaisons C-C. Ces transformations, appelées cascades radicalaires, sont très recherchées pour leur capacité à fournir de manière rapide et contrôlée des systèmes moléculaires de plus en plus complexes.³⁰⁰

4.2.1 Quelques exemples en MHAT

³⁰⁰ a) Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. Polycyclic Compounds via Radical Cascade Reactions. *In Radicals in Organic Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**, 350. b) Huang, H.-M.; Garduno-Castro, M. H.; Morrill, C.; Procter, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *49*, 4626. c) Hung, K.; Hu, X.; Maimone, T. J. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 174.

En début de chapitre 2, nous avons rapporté plusieurs exemples de cascades radicalaires, ou radicalaires/ioniques, décrites au cours de différentes synthèses totales. Plusieurs groupes ont par la suite développé des méthodologies générales de cascades initiées par MHAT en essayant de sortir du paradigme « *cyclisation sur des oléfines pauvres en électrons* ».

Récemment, le groupe de Murphy a étendu la méthodologie développée quelques années plus tôt, et décrite au début de ce chapitre, concernant les cyclisations sur des groupements nitriles.²⁴⁵ Dans cette nouvelle étude, le radical iminyle, - généré après cyclisation 5-*exo-dig* -, est intercepté par un groupement aryle pour former le motif quinazolinone par une séquence de deux créations de liaison C-C (Schéma 233).³⁰¹ Les auteurs ont dû diminuer la quantité de silane à 1,05 équivalents dans le but de minimiser la réduction précoce du radical iminyle avant la cyclisation. De plus, l'oxygène moléculaire sert à la fois à oxyder le Fe(acac)₂ généré après HAT et à oxyder le radical cyclopentadiényle pour initier la réaromatisation du système et fournir le produit désiré.

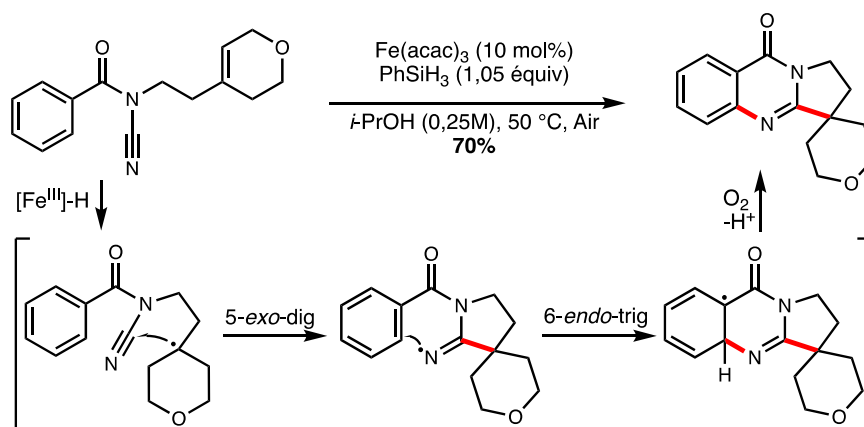


Schéma 233 : Interception d'un radical iminyl par un aryle après cyclisation 5-*exo-dig* sur un groupement nitrile

Le groupe de Vanderwal a récemment rapporté une série d'études visant la synthèse de terpénoïdes *via* une séquence de double cyclisation impliquant des aromatiques électroenrichis comme sites de terminaison (Schéma 234).³⁰² Réalisée sous argon, cette transformation a pu être conduite de façon catalytique en cobalt par la présence d'un excès de triflate de *N*-fluoropyridinium, un oxydant permettant de régénérer l'espèce de Co(III) active.

³⁰¹ Turner, O. J.; Hirst, D. J.; Murphy, J. A. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3026.

³⁰² a) Vrubliauskas, D.; Vanderwal, C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2. b) Vrubliauskas, D.; Gross, B. M.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2944.

Les auteurs ont également réussi à tirer parti de la différence de réactivité entre l'alcène disubstitué et l'oléfine interne trisubstituée vis-à-vis de l'addition de l'atome d'hydrogène. Seule la première est suffisamment réactive pour fournir un radical tertiaire et initier la cascade. De plus, une série d'expériences a été menée pour s'assurer du caractère radicalaire de la transformation. En effet, les auteurs ont suspecté un mécanisme de cyclisation cationique dû à la présence d'un large excès d'oxydant. En tentant de piéger sans succès de façon intramoléculaire les différentes espèces cationiques susceptibles de se former, les auteurs ont pu démontrer le mécanisme radicalaire de la séquence jusqu'à la réaromatisation du groupement aryle.

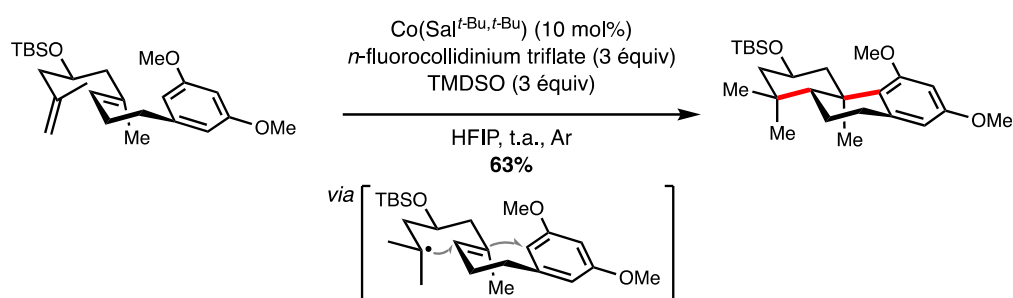


Schéma 234: Synthèse de terpénoïdes par cascade radicalaire (redox-neutre) initiée par hydruure de cobalt par Vanderwal et coll.

Pour finir, une troisième étude a été menée par le groupe de Zhu ; celle-ci repose sur un piégeage intermoléculaire du radical lors de la création de la seconde liaison C-C de la cascade (Schéma 235).³⁰³ Une première étape de cyclisation sur un acylsilane a permis de fournir un radical oxygéné. Un réarrangement radicalaire [1,2] de Brook a alors pu se produire, induisant un transfert du groupement silylé. Le nouveau radical nucléophile ainsi généré s'est alors additionné avec une sélectivité *trans* sur une oléfine pauvre en électrons pour fournir le produit de cascade. La terminaison classique de type Baran-Giese de la réaction permet de s'affranchir de réoxydant externe pour la régénération du catalyseur.

³⁰³ Wu, B.; Zhu, R. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 510.

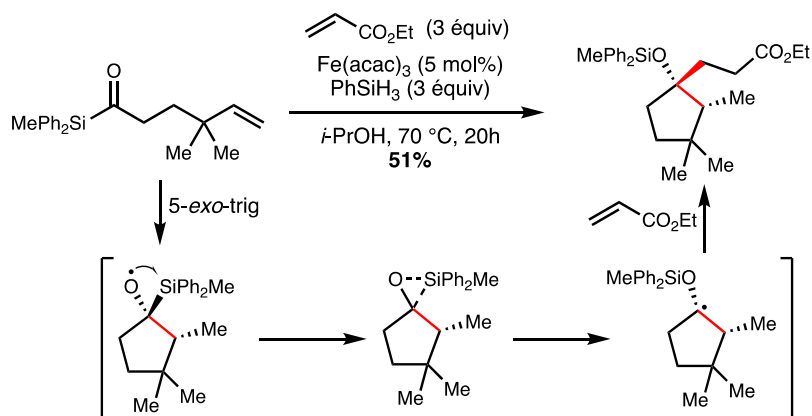


Schéma 235 : Réarrangement de Brook radicalaire lors d'une cascade initiée par MHAT

4.2.2 Objectifs et premiers résultats vers des cascades radicalaires

Comme décrit en début de cette section, l'abstraction de l'hydrogène en position benzylique ou acétalique des substrats **5c** et **5e** nous est apparue très intéressante dans l'optique de former des systèmes polycycliques rapidement. Pour cela, notre première stratégie a été de préparer de nouveaux substrats possédant une insaturation en position C-2, et ce, pour plusieurs raisons (Schéma 236). Le radical généré en position C-1 par MHAT est peu susceptible de conduire à des cyclisations 3-*exo* ou 4-*endo* (respectivement sur les positions C-7 et C-8) non favorisées, préférant une cyclisation 5-*exo* pour conduire à l'intermédiaire **ET-7a**. Une fois l'abstraction [1,5] effectuée, le nouveau radical en position C-9 de l'intermédiaire **ET-7b** devrait être cette fois bien placé pour cycliser sur l'insaturation en C-2 et fournir soit le produit de 6-*endo* **8a**, soit le produit de 5-*exo* **8b**. La stéréochimie des produits **8a** et **8b** a volontairement été omise mais les modèles semblent tout de même productifs quelle que soit la stéréochimie des premiers centres formés initialement (*cis* ou *trans*).

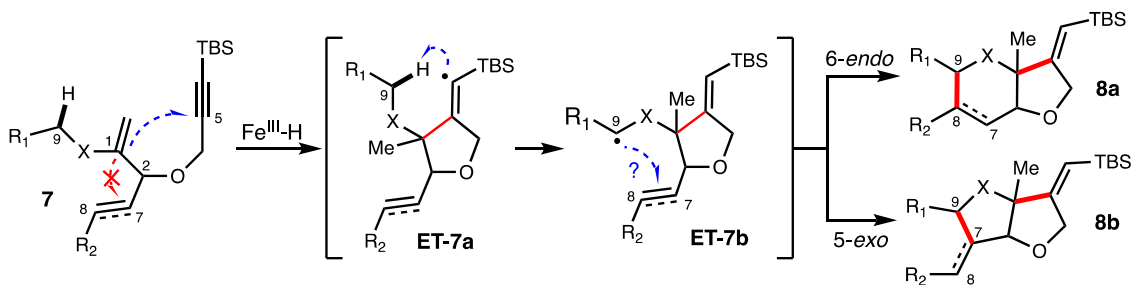


Schéma 236: Stratégie générale pour accéder à des systèmes bicycliques fusionnés par cascade radicalaire initiée par MHAT

Le composé **7a** possédant un groupement aryle en position C-2 comme accepteur final a dans un premier temps été préparé (Schéma 237). Le phényllithium a été additionné sur l'aldéhyde **d4** pour fournir l'alcool secondaire **d7**. Ce dernier a été propargylé par le bromure **c31** pour fournir le premier substrat de cascade **7a**.

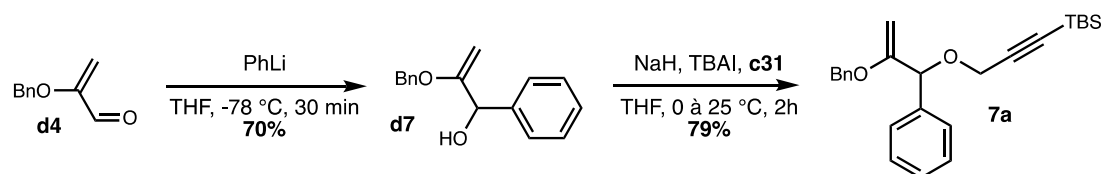


Schéma 237: Synthèse du substrat **7a** à partir de l'aldéhyde **d4**

Le composé **7a** a ensuite été mis en réaction en présence de 50 mol% de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et de 4 équivalents de PhSiH_3 dans l'*i*-propanol sous air (Schéma 238). Une conversion complète de **7a** a été observée mais au lieu d'isoler le produit de double cyclisation **8a**, un mélange 1 pour 1 de diastéréoisomères **8aa** a été obtenu. Le radical en position C-9 obtenu après abstraction [1,5] a subi une fragmentation libérant du benzaldéhyde, comme pour le composé **5e**, avant de pouvoir être engagé dans la déaromatation escomptée. Il semblerait que la stéréochimie du produit résulte du placement des groupements méthyles et phényles de chaque cycle du composé **8aa** dans une relation *cis*. Ce placement permet alors de minimiser la répulsion stérique entre un phényl et le second cycle, conduisant à un mélange 50:50 de diastéréoisomères, l'autre produit étant le composé méso. Comme précédemment, les stéréochimies des doubles liaisons ont été identifiées comme étant (*Z*), en lien avec l'étape clé d'abstraction.

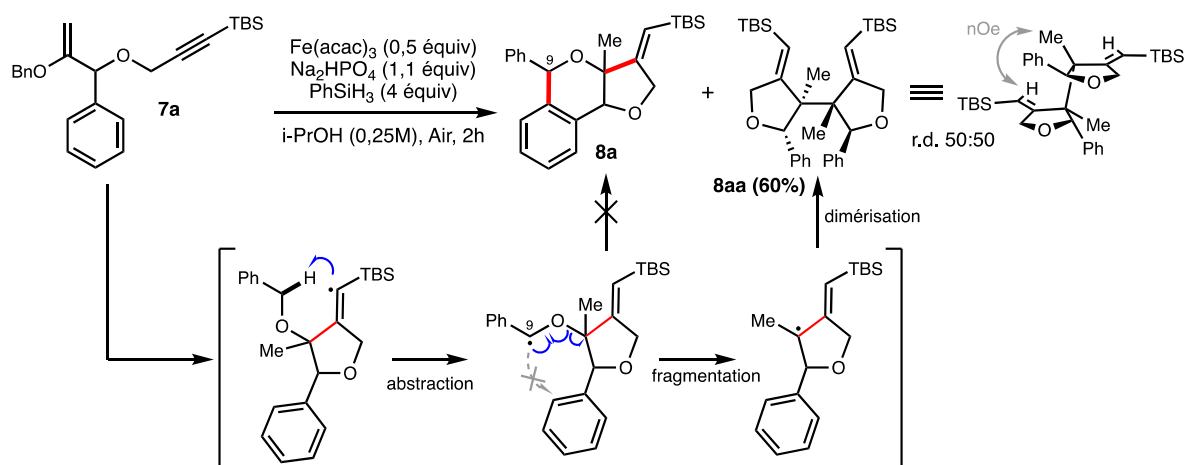


Schéma 238 : Tentative infructueuse de la préparation du composé **8a** et obtention du produit de fragmentation/dimérisation **8aa**

La fragmentation libérant du benzaldéhyde et un radical allylique stabilisé étant un processus exothermique, favorisé et probablement rapide, nous avons supposé que l'accepteur phényle n'était pas assez réactif pour que la seconde cyclisation entre en compétition avec la fragmentation. Nous avons donc décidé de placer un accepteur plus réactif en position C-2. Pour cela, la synthèse d'un nouveau substrat a été initiée, toujours à partir de l'aldéhyde **d4** (Schéma 239). Le lithien dérivé du phénylacétylène a été additionné sur l'aldéhyde **d4** pour former l'alcool propargylique **d8**. Des signes évidents de décomposition ont été observés pour ce dernier, il a donc rapidement été engagé dans l'étape suivante. Après déprotonation au NaH, le bromure de propargyle-TBS a été ajouté au mélange réactionnel. En moins d'une heure une conversion propre et totale de l'alcool **d8** a été observée. Cependant, le produit **7b** n'a pas eu le temps d'être isolé puisque le brut réactionnel s'est complètement dégradé en l'espace de quelques heures.

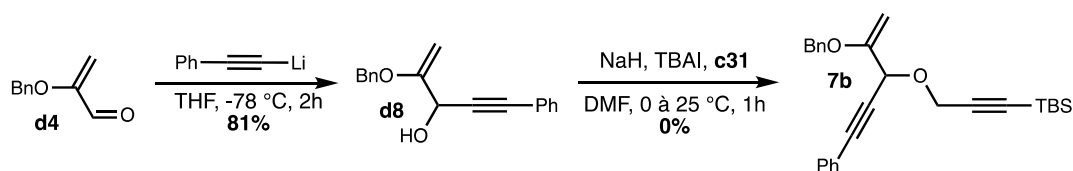


Schéma 239: Tentative infructueuse de préparation du substrat **7b**

L'instabilité du composé **7b**, notamment attribuée à la présence d'un éther d'énol et de positions facilement oxydables, nous a mené à préparer un nouveau substrat en nous affranchissant de la présence de l'éther d'énol. Nous avons en effet observé précédemment que les oléfines non substituées par un hétéroatome sont également capables de participer à des cyclisations de façon efficace (cf. Schéma 232, page 267).

La synthèse du composé **7c** a débuté par la mono-silylation du 1,4-butanediol pour former l'alcool **d9** qui a ensuite été oxydé dans les conditions de Swern pour fournir l'aldéhyde **d10** (Schéma 240). L' α -méthylénation de ce dernier a fourni l'aldéhyde insaturé **d11** quantitativement. Comme dans le cas du composé **7a**, la synthèse a été complétée par l'addition du phényllithium puis par la propargylation de l'alcool résultant. De nombreux sous-produits ont été observés lors de cette dernière étape et le caractère très apolaire du produit **7c** a beaucoup compliqué sa purification. En effet, seulement 13% ont pu être isolés sous forme pure.

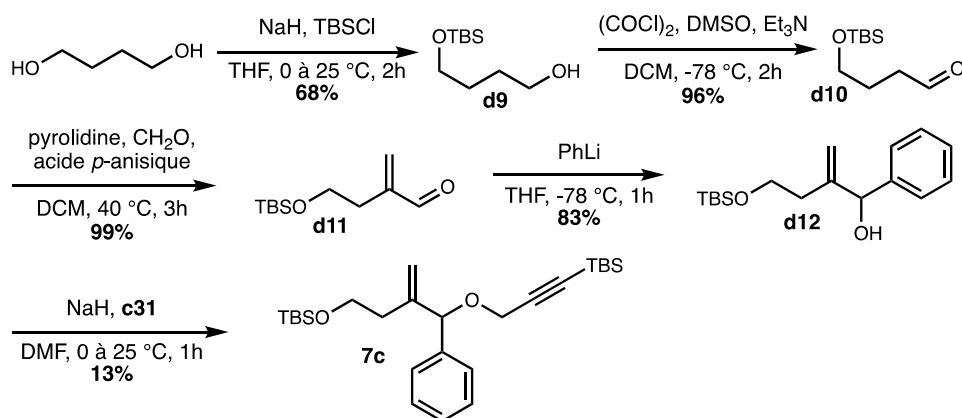


Schéma 240 : Synthèse du substrat 7c

Le composé **7c** a finalement été engagé en catalyse dans les meilleures conditions optimisées jusque-là (Schéma 241). Malgré une conversion rapide, un mélange de nombreux sous-produits a été formé et aucune trace du composé **8c** n'a été observée.

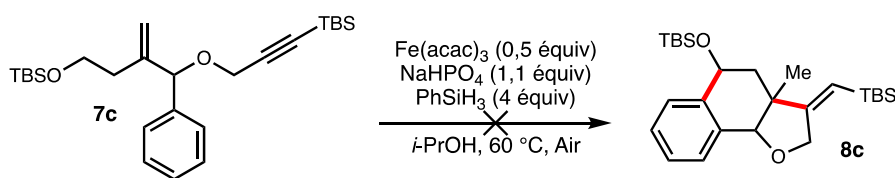


Schéma 241: Première tentative de cascade initiée par MHAT sur le composé 7c

Par manque de temps cette étude visant à la mise en place de cascades radicalaires n'a pas pu être poursuivie plus en détail. La préparation de plusieurs substrats sur le modèle du composé **7c** a été initiée au laboratoire en changeant notamment la nature du site d'abstraction ainsi que de l'accepteur final de radicaux.

5 Conclusions et perspectives

Après avoir développé une méthodologie permettant l'accès à des *bis-C*-glycosides par couplage radicalaire intermoléculaire initié par MHAT, nous nous sommes focalisés sur l'étude de cyclisations intramoléculaires dans le but de former des glycomimétiques bicycliques.

Un premier substrat de spirocyclisation doté d'un alcyne substitué par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle a été préparé efficacement et engagé en catalyse. Le produit de cyclisation 5-*exo*-dig désiré a été obtenu avec une stéréosélectivité β inattendue, pas encore observée en série *D-glucose* dans nos études précédentes. Ce résultat a été attribué à une inversion de la chaise permettant une meilleure stabilisation du radical *pseudo* anomérique. Plusieurs substrats dans d'autres séries de sucres ont également été préparés et étudiés, sans toutefois conduire aux produits de cyclisation escomptés. La formation des radicaux *pseudo* anomériques ayant été largement vérifiée dans un contexte intermoléculaire, ces résultats suggèrent l'exercice de contraintes conformationnelles et/ou stériques sur les états de transitions de ces cyclisations, empêchant ces dernières de procéder efficacement.

Néanmoins, ces premiers résultats de cyclisations nous ont conduits à étudier d'autres systèmes impliquant différents substrats dont les positions C-2 et C-6 ont été substituées par un alcyne accepteur de radicaux. La majeure partie du travail synthétique de ce chapitre a donc concerné l'isolement des différentes positions souhaitées avec notamment une optimisation de la synthèse permettant l'isolement de la position C-2 en série *D-glucose* en seulement 4 étapes. Les premiers résultats prometteurs de cyclisation nous ont permis de mettre en évidence une influence significative du substituant silylé sur l'alcyne.

Dans le but d'étudier plus en détail d'une part les effets des substituants sur l'alcyne et d'autre part de rendre ces réactions catalytiques en fer, nous avons initié la synthèse d'une série de substrats modèles. Seuls les substrats dont l'alcyne est substitué par un groupement silylé ou phényle ont donné des résultats probants. Une optimisation a été effectuée sur cette dernière série dans le but de réduire la quantité de pré-catalyseur. Nous avons pour l'instant réussi à réduire sa charge catalytique à 50 mol% en conduisant la réaction sous air.

Le substrat modèle possédant un substituant silylé sur l'alcyne a conduit à un résultat intéressant en fournissant un produit de dimérisation inattendu. Un mécanisme a été proposé pour expliquer la formation de ce produit, reposant sur une étape clé d'abstraction [1,5] d'atome d'hydrogène, suivie d'une fragmentation générant un radical allylique stabilisé.

L'observation inattendue de ce processus d'abstraction intramoléculaire nous a mené à conduire une première série d'expériences préliminaires au développement de nouvelles cascades radicalaires originales. Nous avons en effet voulu tirer parti du déplacement formel du site réactif sur la molécule pour l'engager dans la création d'une seconde liaison carbone-carbone. Plusieurs substrats modèles ont été préparés sans toutefois fournir de preuve de concept de cascade. Nous avons été confrontés à la fois à des problèmes de stabilité pour certains intermédiaires de synthèses ainsi qu'à des réactions de fragmentations non escomptées initialement, mais potentiellement très valorisables.

De nombreuses perspectives se présentent à nous dans le but de compléter ces différentes études. Concernant les réactions de mono-cyclisation effectuées sur des *exo*-glycols propargylés ou sur des énynes modèles acycliques, nous pensons qu'une optimisation plus approfondie des conditions réactionnelles est indispensable au développement d'une méthodologie générale. Afin de pouvoir conduire ces cyclisations de manière catalytique en fer, nous envisageons dans un premier temps d'étudier l'incorporation d'additif(s) à la réaction, permettant un « relais redox » entre le radical vinylique (visiblement non réduit par transfert monoélectronique) et le fer(II) hypothétiquement accumulé dans le milieu suite à l'étape initiale de transfert d'atome d'hydrogène.

Une seconde stratégie pour conduire ces réactions de façon catalytique serait de tirer parti de l'étape d'HAT intramoléculaire initiée par le radical vinylique (Schéma 242). L'abstraction d'un atome d'hydrogène en α d'un groupement ester par exemple conduirait à un radical électrophile. Ce dernier pourrait alors être réduit *via* une terminaison de type Baran-Giese, régénérant alors le catalyseur. De plus, cette stratégie aurait l'avantage de contrôler la stéréochimie de la double liaison sur le produit, du fait de la nature directionnelle de l'étape d'abstraction d'atome d'hydrogène.

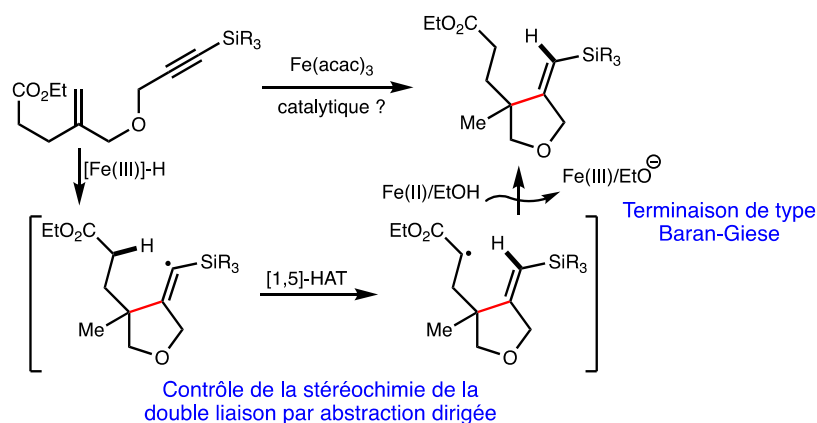


Schéma 242: Stratégie de cyclisation d'ényne initiée par MHAT impliquant une terminaison *via* un radical électrophile

Les perspectives pour les cascades sont également nombreuses. Dans la lignée directe des études déjà effectuées, une première stratégie pour fournir un produit de cascade efficacement pourrait être de placer en position C-2 du substrat un accepteur plus réactif que le groupement phényle utilisé précédemment (Schéma 243). Une énone cyclique adéquatement positionnée permettrait par exemple de fournir le produit polycyclique 6/6/5 fusionné correspondant, avec une terminaison permettant également la régénération du catalyseur.

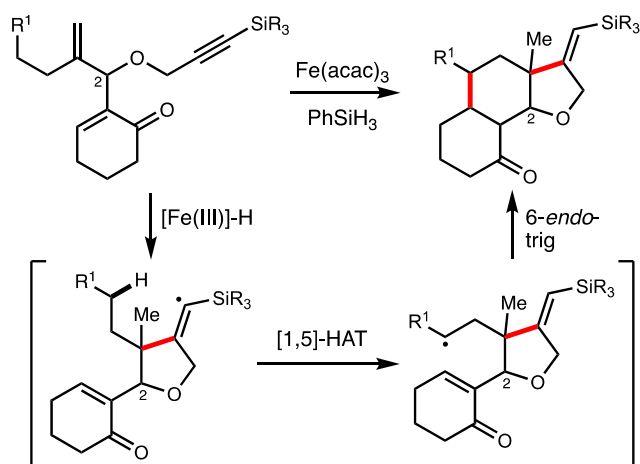


Schéma 243 : Stratégie de polycyclisation initiée par M-HAT impliquant une énone cyclique

Finalement, en cas d'échec de ces différentes approches, une dernière stratégie reposant sur l'interception du radical vinylique pourrait être mise en place (Schéma 244). En installant un accepteur cette fois-ci en position C-3 du substrat, le radical vinylique généré après une première étape de cyclisation pourrait être engagé dans une seconde étape d'addition intramoléculaire. La première cyclisation 5-*exo*-dig serait ici intrinsèquement plus favorisée que la cyclisation compétitive 7-*exo*, permettant de fournir sélectivement un système 5/6 fusionné.

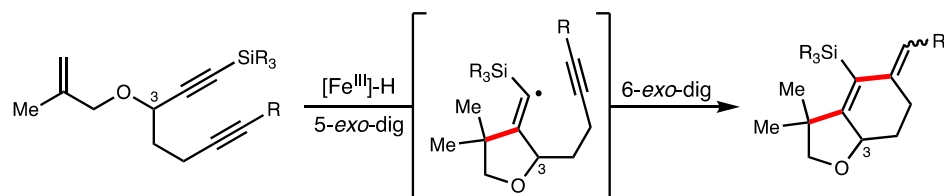


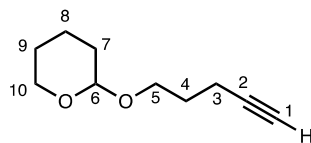
Schéma 244 : Stratégie de cascade reposant sur l'interception du radical vinylique engagé dans une seconde cyclisation

Les études visant à améliorer le « turnover » des mono-cyclisations d'énynes pourraient également nous permettre de conduire ce dernier exemple de cascade avec une quantité catalytique de fer.

6 Partie expérimentale

6.1 Substrate preparation

2-(Pent-4-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**c1**)³⁰⁴

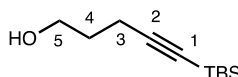


To a solution of 4-pentyn-1-ol (8.4 g, 100 mmol, 1 equiv) and TsOH monohydrate (380 mg, 2 mmol, 0.02 equiv) in DCM (200 mL) under Ar was added 1,2-dihydroxyran (27.4 mL, 300 mmol, 3 equiv) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 3 hours then quenched by the addition of solid NaHCO₃. The mixture was diluted with water (200 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 97/3 to 95/5) to give the product (12.9 g, 76.6 mmol, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (dd, *J* = 4.3, 2.8 Hz, 1H, H-6), 4.02 – 3.71 (overlapped m, 2H, H-10), 3.62 – 3.27 (overlapped m, 2H, H-5), 2.31 (td, *J* = 7.4, 2.7 Hz, 2H, H-3), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-1), 1.82 (p, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-7, H-4a), 1.71 (tt, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H, H-4b), 1.64 – 1.41 (overlapped m, 4H, H-8, H-9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 99.0 (C-6), 84.1 (C-2), 68.5 (C-1), 65.9 (C-5), 62.4 (C-10), 30.8 (C-7), 28.8 (C-4), 25.6 (C-3), 19.7 (C-9), 15.5 (C-8).

5-(Tert-butyldimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol (**c2**)³⁰⁵



To a solution of **c1** (8.4 g, 50 mmol, 1 equiv) in dry THF (100 mL) under Ar at -78 °C was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 34.3 mL, 55 mmol, 1.1 equiv) slowly over 10 minutes. The reaction was stirred at -78 °C for 30 minutes then a solution of TBSCl (9 g, 60 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (20 mL) was added slowly over 5 minutes. The reaction was stirred for 2 hours then warmed up to room temperature and quenched with a saturated solution of NH₄Cl (20 mL). THF was evaporated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was then dissolved in MeOH (100 mL) and TsOH (1.9 g, 10 mmol, 0.2 equiv) was added. The mixture was stirred at 40 °C overnight then quenched with brine (50 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 70/30) to give the product (7.3 g, 36.8 mmol, 74%).

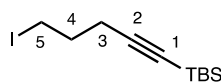
³⁰⁴ Mo, X.; Letort, A.; Rosca, D.-A.; Higashida, K.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9667.

³⁰⁵ Mostafa, M. A. B.; McMillan, Angus, E.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3035.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-5), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.82 – 1.73 (m, 2H, H-4), 1.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, OH), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 107.3 (C-1), 83.6 (C-2), 77.4 (C-5), 62.1 (C-4), 31.4 (C-3), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 16.7 (SiC(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₂).

Tert-butyl(5-iodopent-1-yn-1-yl)dimethylsilane (c3)



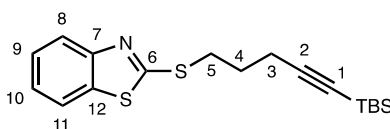
Compound **c2** (2.33 g, 11.7 mmol, 1 equiv), PPh₃ (3.7 g, 14.1 mmol, 1.2 equiv) and imidazole (1.92 g, 28.2 mmol, 2.4 equiv) were dissolved in dry DCM (25 mL) under Ar and cooled at 0 °C. I₂ (3.6 g, 14.1 mmol, 1.2 equiv) was then added slowly and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours and quenched by the addition of a saturated solution of Na₂S₂O₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the product (2.9 g, 9.42 mmol, 80%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-5), 2.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3), 2.00 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-4), 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 105.5 (C-1), 84.2 (C-2), 32.2 (C-4), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 21.0 (C-3), 16.6 (SiC(CH₃)₃), 5.3 (C-5), -4.3 (Si(CH₃)₂).

IR (film) ν: 2952, 2928, 2856, 2174, 1470, 1249, 1219, 1019, 836, 823, 773, 679, 599 cm⁻¹.

2-((5-(Tert-butyltrimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)thio)benzo[d]thiazole (c4)



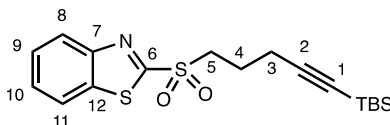
To a solution of 2-mercaptobenzothiazole (860 mg, 5.1 mmol, 1 equiv) and **c3** (1.6 g, 5.1 mmol, 1 equiv) in DMF (12 mL) at 0 °C under Ar was added distilled Et₃N (1.07 mL, 7.7 mmol, 1.5 equiv) and the reaction was stirred for 2 hours. The mixture was then quenched by the addition of water (10 mL) and extracted with DCM (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 100/0 to 98/2) to give the product (1.66 g, 4.79 mmol, 93%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H-11), 7.66 (ddd, *J* = 7.9, 1.3, 0.6 Hz, 1H, H-8), 7.41 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-9), 7.20 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.2 Hz, 1H, H-10), 3.46 (dd, *J* = 7.7, 6.6 Hz, 2H, H-5), 2.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-3), 2.06 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-4), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.8 (C-6), 153.4 (C-7), 135.4 (C-12), 126.2 (C-9), 124.3 (C-10), 121.7 (C-8), 121.7 (C-11), 106.1 (C-1), 84.1 (C-2), 32.5 (C-5), 28.4 (C-4), 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (C-3), 16.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NS}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 348.1270, found: 348.1256.

2-((5-(Tert-butyl dimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazole (c5)



To a solution of **c4** (1.5 g, 4.36 mmol, 1 equiv) in dry DCM (20 mL) under Ar was added *m*-CPBA (2.2 g, 13.10 mmol, 3 equiv) portion wise at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 2 hours then a saturated solution of NaHCO_3 (30 mL) was added and the mixture was stirred vigorously for 30 minutes. The layers were then separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (30 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 (3 x 20 mL), brine, dried over MgSO_4 and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc: 95/5) to give the product (1.6 g, 4.26 mmol, 98%) as a white solid.

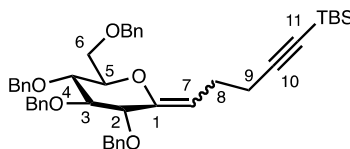
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (dt, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H, H-11), 8.01 (ddd, $J = 8.0, 1.4, 0.7$ Hz, 1H, H-8), 7.64 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.4$ Hz, 1H, H-9), 7.59 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H, H-10), 3.66 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-5), 2.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-3), 2.11 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.7 (C-6), 152.8 (C-7), 136.9 (C-12), 128.2 (C-9), 127.8 (C-10), 125.6 (C-8), 122.6 (C-11), 104.5 (C-1), 85.3 (C-2), 53.8 (C-5), 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 (C-4), 18.8 (C-3), 16.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (m/z): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NKO}_2\text{S}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 418.0728, found: 418.0707.

IR (film) ν : 2952, 2927, 2856, 2171, 1476, 1329, 1150, 840, 824, 779, 757 cm^{-1} .

Tert-butyl dimethyl(5-((3*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylidene)pent-1-yn-1-yl)silane (3a)



Compound **b2** (354 mg, 0.66 mmol, 1 equiv) and **c5** (300 mg, 0.79 mmol, 1.2 equiv) were dissolved in dry THF (3 mL) under Ar and cooled to -78 °C. LiHMDS (0.9 M in THF, 1.83 mL, 1.65 mmol, 2.5 equiv) was then added dropwise over 10 min and the reaction was stirred at -78 °C for 3 hours and quenched by addition of AcOH (0.11 mL, 2.00 mmol, 3 equiv). The mixture was warmed to room temperature then water (15 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The dark brown

oil obtained was then dissolved in dry THF (6 mL) under Ar and DBU (0.2 mL, 1.32 mmol, 2 equiv) was added slowly at room temperature. The mixture immediately took an orange color and was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 95/5) yielding the product (301 mg, 0.43 mmol, 65%) as an approximately 1.4:1 mixture of (*E*) and (*Z*) isomers. The minor isomer was partially separated for further characterization.

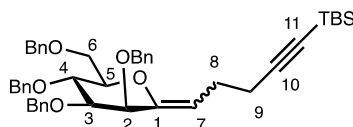
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.24 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.19 – 7.14 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.07 (ddd, *J* = 7.8, 6.5, 1.3 Hz, 1H, H-7), 4.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.79 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.92 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, H-2), 3.83 – 3.72 (overlapped m, 4H, H-6, H-5, H-4), 3.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-3), 2.43 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-8a), 2.39 – 2.26 (overlapped m, 3H, H-8b, H-9), 0.92 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149.1 (C-1), 138.5 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 108.9 (C-7), 107.9 (C-11), 85.3 (C-3), 82.7 (C-10), 79.2 (C-2), 78.4 (C-5), 77.8 (C-4), 74.5 (OCH₂Ph), 74.4 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 72.6 (OCH₂Ph), 72.8 (OCH₂Ph), 68.9 (C-6), 26.3 (Si(CH₃)₃), 24.1 (C-8), 20.4 (C-9), 16.7 (Si(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₅H₅₄NaO₅Si [M+Na]⁺: 725.3633, found: 725.3626.

IR (film) ν: 2927, 2856, 2168, 1676, 1455, 1362, 1252, 1089, 1027, 831, 732, 698 cm⁻¹.

***Tert*-butyldimethyl(5-((3*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylidene)pent-1-yn-1-yl)silane (3*b*)**



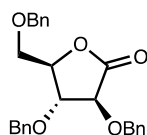
Compound **b30** (210 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) and **c5** (177 mg, 0.47 mmol, 1.2 equiv) were dissolved in dry THF (3 mL) under Ar and cooled to -78 °C. LiHMDS (1.0 M in THF, 0.94 mL, 0.94 mmol, 2.4 equiv) was then added dropwise over 5 min and the reaction was stirred at -78 °C for 2 hours. The mixture was warmed to room temperature then water (5 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The dark brown oil obtained was then dissolved in dry THF (10 mL) under Ar and DBU (0.12 mL, 0.78 mmol, 2 equiv) was added slowly at room temperature. The mixture immediately took an orange color and was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 98/2 to 95/5) yielding the product (126 mg, 0.18 mmol, 46%) as a 1:1 mixture of (*E*) and (*Z*) isomers. The (*E*) isomer was partially separated for further characterization.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.14 (overlapped m, 20H, H_{Ar}), 5.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-7), 4.96 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.72 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.69 – 4.62 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H,

OCH₂Ph), 4.36 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2), 4.19 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.81 – 3.77 (overlapped m, 2H, H-6), 3.56 (dd, *J* = 9.3, 3.1 Hz, 1H, H-3), 3.52 (dt, *J* = 9.7, 3.4 Hz, 1H, H-5), 2.23 – 2.06 (overlapped m, 2H, H-6), 2.04 – 1.80 (overlapped m, 2H, H-8), 0.94 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (C-1), 138.7 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 128.5 – 127.6 (CH_{Ar}), 115.6 (C-7), 108.6 (C-11), 83.5 (C-10), 82.5 (C-3), 80.9 (C-5), 75.4 (OCH₂Ph), 74.7 (C-4), 73.5 (OCH₂Ph), 72.1 (OCH₂Ph), 69.6 (C-6), 69.5 (OCH₂Ph), 68.7 (C-2), 26.3 (Si(CH₃)₃), 25.7 (C-9), 20.9 (C-8), 16.7 (Si(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₂).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-*D*-arabino-1,4-lactone (**c6**)³⁰⁶

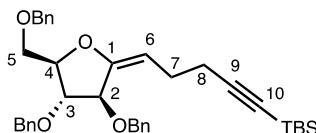


To a solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-arabinofuranose (854 mg, 2.03 mmol, 1 equiv) in DMSO (6 mL) was added Ac₂O (3 mL) in one portion at room temperature and the reaction was stirred overnight under Ar. The mixture was then diluted with EtOAc (20 mL) and quenched with brine (40 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (5 x 20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) to give the product (780 mg, 1.86 mmol, 92%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.07 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 5.07 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 – 4.47 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.34 – 4.29 (overlapped m, 3H, H-2, H-3, H-4), 3.71 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H, H-5a), 3.56 (dd, *J* = 11.3, 4.0 Hz, 1H, H-5b),

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (C-1), 137.6 (C_{qAr}), 137.3 (C_{qAr}), 136.9 (C_{qAr}), 128.4 – 127.6 (CH_{Ar}), 79.5 (C-2), 79.2 (C-3), 78.9 (C-2), 73.6 (OCH₂Ph), 72.9 (OCH₂Ph), 72.6 (OCH₂Ph), 68.0 (C-5)

((*E*)-5-((3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-ylidene)pent-1-yn-1-yl)(*tert*-butyl)dimethylsilane (**3c**)



Compound **c6** (297 mg, 0.71 mmol, 1 equiv) and **c5** (323 mg, 0.85 mmol, 1.2 equiv) were dissolved in dry THF (7 mL) under Ar and cooled to -78 °C. LiHMDS (0.95 M in THF, 1.87 mL, 1.77 mmol, 2.5 equiv) was then added dropwise over 5 min and the reaction was stirred at -78 °C for 2 hours. The mixture was warmed to room temperature then water (10 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The dark brown oil obtained was then dissolved in dry THF (22 mL) under Ar and

³⁰⁶ Delbrouck, J. A.; Tikad, A.; Vincent, S. P. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9845.

DBU (0.21 mL, 1.42 mmol, 2 equiv) was added slowly at room temperature. The mixture immediately took an orange color and was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 98/2) yielding the product (328 mg, 0.56 mmol, 79%).

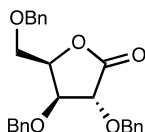
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.21 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 5.14 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-6), 4.61 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 – 4.47 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph, H-2), 4.46 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.43 (ddd, *J* = 8.0, 6.3, 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.08 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-3), 3.65 (dd, *J* = 9.9, 6.2 Hz, 1H, H-5a), 3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 1H, H-5b), 2.31 – 2.24 (m, 2H, H-7), 2.23 – 2.16 (m, 2H, H-8), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.3 (C-1), 138.2 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 137.6 (C_{qAr}), 128.1 – 127.1 (CH_{Ar}), 107.9 (C-10), 102.2 (C-6), 83.8 (C-9), 83.4 (C-4), 81.7 (C-3), 79.2 (C-2), 70.9 (OCH₂Ph), 70.5 (C-5), 70.1 (OCH₂Ph), 69.9 (OCH₂Ph), 27.1 (C-8), 24.8 (SiC(CH₃)₃), 20.4 (C-7), 16.7 (SiC(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₇H₄₆NaO₄Si [M+Na]⁺: 605.3058, found: 605.3032.

IR (film) ν: 2933, 2853, 2174, 1688, 1452, 1245, 1095, 1024, 837, 772, 732, 698 cm⁻¹.

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-*D*-xylo-1,4-lactone (*c7*)³⁰⁶

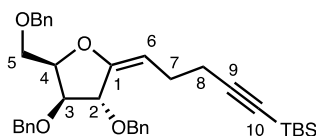


To a solution of 3,5-di-*O*-benzyl-*D*-xylo-1,4-lactone (310 mg, 0.94 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (5 mL) under Ar were added CaSO₄ (257 mg, 1.89 mmol, 2 equiv) and BnBr (0.23 mL, 1.89 mmol, 2 equiv) and the reaction was stirred for 5 minutes then the flask was covered with aluminum foil and Ag₂O (328 mg, 1.42 mmol, 1.5 equiv) was added portion wise. The reaction was stirred for 36 hours then filtered through a pad of celite, washed with EtOAc (50 mL) and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 93/7) to give the product (334 mg, 0.8 mmol, 85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.19 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 5.07 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.62 – 4.59 (m, 1H, H-4), 4.58 – 4.49 (overlapped m, 4H, OCH₂Ph, H-2), 4.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3), 3.78 (dd, *J* = 10.9, 2.8 Hz, 1H, H-5a), 3.73 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H, H-5b).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C-1), 137.7 (C_{qAr}), 137.4 (C_{qAr}), 137.2 (C_{qAr}), 128.6 – 127.6 (CH_{Ar}), 79.5 (C-3), 77.4 (C-2, C-4), 73.7 (OCH₂Ph), 72.8 (OCH₂Ph), 72.7 (OCH₂Ph), 67.2 (C-5).

((*E*)-5-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-ylidene)pent-1-yn-1-yl)(*tert*-butyl)dimethylsilane (*3d*)

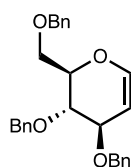


Compound **c7** (200 mg, 0.48 mmol, 1 equiv) and **c5** (217 mg, 0.57 mmol, 1.2 equiv) were dissolved in dry THF (5 mL) under Ar and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. LiHMDS (0.95 M in THF, 1.26 mL, 1.19 mmol, 2.5 equiv) was then added dropwise over 5 min and the reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 hours. The mixture was warmed to room temperature then water (10 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The dark brown oil obtained was then dissolved in dry THF (15 mL) under Ar and DBU (0.14 mL, 0.96 mmol, 2 equiv) was added slowly at room temperature. The mixture immediately took an orange color and was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/Et₂O: 98/2 to 95/5) yielding the product (240 mg, 0.41 mmol, 86%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.22 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 5.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 4.63 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.58 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.56 – 4.47 (overlapped m, 5H, OCH_2Ph , H-4), 4.43 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-2), 4.04 (dt, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H, H-3), 3.85 – 3.72 (m, 2H, H-5), 2.29 – 2.23 (m, 2H, H-7), 2.21 – 2.14 (m, 2H, H-8), 0.94 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.3 (C-1), 138.2 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 107.4 (C-10), 102.1 (C-6), 84.4 (C-9), 81.0 (C-4), 80.3 (C-3), 77.6 (C-2), 73.7 (OCH_2Ph), 72.3 (OCH_2Ph), 71.1 (OCH_2Ph), 67.9 (C-5), 27.4 (C-8), 26.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (C-7), 16.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

3,4,6-Tri-*O*-benzyl-*D*-glucal (**c8**)³⁰⁷



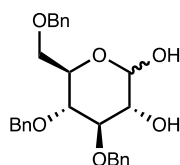
To a solution of *D*-glucal (2.93 g, 20 mmol, 1 equiv) in dry THF (100 mL) under Ar was added NaH (3.20 g, 80 mmol, 4 equiv) portion wise at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred for 30 minutes then TBAI (0.74 g, 2 mmol, 0.1 equiv) was added followed by BnBr (9.45 mL, 80 mmol, 4 equiv). The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was then quenched by the addition of a saturated solution of NH_4Cl (10 mL) and the THF was evaporated. EtOAc (150 mL) was added, and the mixture was washed with water (3 x 50 mL). The combined aqueous layers were extracted with EtOAc (50 mL). The combined organic layers were then dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. The crude was then heated at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ under vacuum overnight to remove the excess BnBr then washed with cold pentane to remove the grease from NaH to give the product (7.17 g, 17.2 mmol, 86%) as a white powder.

³⁰⁷ Jiang, F.-X.; Liu, Q.-Z.; Zhao, D.; Luo, C. T.; Guo, C.-P.; Ye, W.-C.; Luo, C.; Chen, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 211.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 6.47 (dd, *J* = 6.1, 14 Hz, 1H, H-1), 4.92 (dd, *J* = 6.1, 2.7 Hz, 1H, H-2), 4.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 – 4.57 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.26 (ddd, *J* = 6.1, 2.7, 1.4 Hz, 1H, H-3), 4.11 (ddd, *J* = 8.3, 5.1, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.91 (dd, *J* = 8.7, 6.2 Hz, 1H, H-4), 3.86 (dd, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 1H, H-6a), 3.81 (dd, *J* = 10.7, 2.8 Hz, 1H, H-6b).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.8 (C-1), 138.5 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.5 – 127.7 (CH_{Ar}), 100.0 (C-2), 76.9 (C-5), 75.8 (C-3), 74.5 (C-4), 73.8 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 70.5 (OCH₂Ph), 68.5 (C-6).

3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose (c9)³⁰⁸



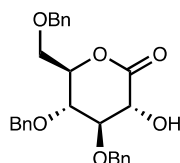
To a solution of **c8** (4.93 g, 11.8 mmol, 1 equiv) in a mixture of acetone (80 mL) and water (20 mL) was added Oxone® (21.6 g, 142 mmol, 12 equiv) and NaHCO₃ (5.97 g, 71 mmol, 6 equiv) and the reaction was stirred at room temperature under air for 5 hours. The reaction was then diluted with EtOAc (200 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃ (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 65/35 to 50/50) to give the product (4.32 g, 9.6 mmol, 81%) as a 2:1 mixture of α:β epimers. (Note : inconsequential epimerization of the lactol hydroxyl group was observed during column chromatography)

NMR data for the α epimer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.16 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.13 – 7.04 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.18 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-1), 4.86 – 4.70 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.57 – 4.38 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 3.98 (dt, *J* = 9.9, 3.5 Hz, 1H, H-5), 3.72 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.64 – 3.55 (overlapped m, 3H, H-2, H-6), 3.53 – 3.46 (m, 1H, H-4), 2.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 128.4 – 127.7 (CH_{Ar}), 92.3 (C-1), 82.5 (C-3), 77.7 (C-4), 75.3 (OCH₂Ph), 74.9 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 72.8 (C-2), 70.4 (C-5), 68.8 (C-6).

3,4,6-Tri-O-benzyl-D-gluco-1,5-lactone (c10)²⁶³



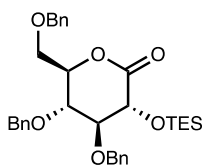
³⁰⁸ Izumi, S.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 665.

To a solution of **c9** (2.68 g, 5.95 mmol, 1 equiv) in DCM (20 mL) was added NIS (2.94 g, 13 mmol, 2.2 equiv) and TBAI (0.66 g, 1.8 mmol, 0.3 equiv) and the mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction was then quenched by the addition of a saturated solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) and stirred for 30 minutes. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 85/15) to give the crystalline product (2.33 g, 5.19 mmol, 87%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.19 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 4.99 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.35 (dt, *J* = 7.4, 3.0 Hz, 1H, H-5), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-2), 4.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 3.87 (dd, *J* = 9.4, 8.1 Hz, 1H, H-3), 3;71 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1H, H-6a), 3.63 (dd, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H, H-6b), 3.32 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (C-1), 138.0 (C_{qAr}), 137.6 (C_{qAr}), 137.4 (C_{qAr}), 128.6 – 127.9 (CH_{Ar}), 81.4 (C-3), 80.1 (C-5), 75.2 (C-4), 74.5 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 71.8 (OCH₂Ph), 68.3 (C-6).

2-O-Triethylsilyl-3,4,6-tri-O-benzyl-D-gluco-1,5-lactone (c11)



To a solution of **c10** (2.3 g, 5.13 mmol, 1 equiv) in dry DCM (20 mL) were added TESOTf (1.75 mL, 7.69 mmol, 1.5 equiv) and 2,6-lutidine (1.19 mL, 10.26 mmol, 2 equiv) at -78 °C under Ar. The reaction was then stirred for 2 hours. The mixture was allowed to reach room temperature then a 1.0 M aqueous solution of HCl (5 mL) was added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5) to give the product (2.32 g, 4.12 mmol, 80%).

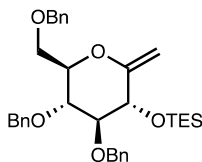
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.22 – 7.17 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.68 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.54 (ddd, *J* = 8.6, 3.4, 2.3 Hz, 1H, H-5), 4.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.82 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-3), 3.74 (dd, *J* = 11.0, 2.4 Hz, 1H, H-6a), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H, H-6b), 0.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.69 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C-1), 137.7 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}). 128.5 – 127.9 (CH_{Ar}), 81.9 (C-3), 78.1 (C-5), 78.5 (C-4), 73.7 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 72.0 (C-2), 68.9 (C-6), 6.7 (Si(CH₂CH₃)₃), 4.7 (Si(CH₂CH₃)₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₃H₄₂KO₆Si [M+K]⁺: 601.2382, found: 601.2363.

IR (film) ν : 2955, 2881, 1753, 1452, 1074, 1027, 729, 698 cm^{-1} .

(((3R,4S,5R,6R)-4,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methylenetetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)triethylsilane (c12)

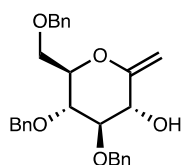


Compound **c11** (600 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) and **b1** (272 mg, 1.28 mmol, 1.2 equiv) were dissolved in dry THF (10 mL) under Ar and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. LiHMDS (1.0 M in THF, 2.56 mL, 2.56 mmol, 2.4 equiv) was then added dropwise over 5 min and the reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1.5 hour. The mixture was warmed to room temperature then AcOH (0.18 mL, 3.2 mmol, 3 equiv) was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The dark brown oil obtained was then dissolved in dry THF (5 mL) under Ar and DBU (0.32 mL, 2.13 mmol, 2 equiv) was added slowly at room temperature. The mixture immediately took an orange color and was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/ Et_2O : 99/1 to 98/2) yielding the product (315 mg, 0.68 mmol, 64%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.19 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.13 – 7.02 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.92 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.76 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.73 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHaHb}$), 4.68 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHaHb}$), 4.66 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.49 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.14 (dt, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H, H-2), 3.79 – 3.72 (overlapped m, 3H, H-4, H-6a, H-6b), 3.63 (ddd, $J = 10.0, 3.6, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.51 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.67 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.1 (C-1), 138.8 (C_{qAr}), 138.2 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.5 – 127.5 (CH_{Ar}), 94.7 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 85.4 (C-3), 79.6 (C-5), 77.8 (C-4), 75.1 (OCH_2Ph), 74.8 (OCH_2Ph), 73.7 (OCH_2Ph), 72.7 (C-2), 68.9 (C-6), 7.0 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

(3R,4R,5R,6R)-4,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methylenetetrahydro-2H-pyran-3-ol (c13)²⁶⁰



By desilylation of **c12**:

To a solution of **c12** (416 mg, 0.74 mmol, 1 equiv) in dry THF (3 mL) cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added a solution of TBAF (1.0 M in THF, 1.11 mL, 1.11 mmol, 1.5 equiv). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. A saturated solution of NH_4Cl (10 mL) was added and the

phases were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 85/15) to give the product (304 mg, 0.68 mmol, 92%) as a white solid.

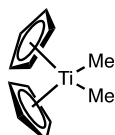
By olefination of **c10**:

To a solution of **c10** (1 g, 2.23 mmol, 1 equiv) in dry toluene (20 mL) under Ar was added the Petasis reagent **c14** (1.08M in toluene, 8.26 mL, 8.92 mmol, 4 equiv). The reaction was then stirred at 80 °C overnight. The reaction was then concentrated in vacuo and purified by fast column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 70/30 (+1% Et₃N) gradually) to give the product (705 mg, 1.58 mmol, 71%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.28 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.23 – 7.16 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.75 (dd, *J* = 1.6, 1.2 Hz, 1H, C=CH_aH_b), 4.72 (dd, *J* = 1.5, 1.2 Hz, 1H, C=CH_aH_b), 4.67 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.13 (ddt, *J* = 9.0, 4.0, 1.9 Hz, 1H, H-2), 3.84 (dd, *J* = 9.6, 8.6 Hz, 1H, H-4), 3.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, H-6), 3.63 (dt, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H, H-5), 3.52 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-3), 2.41 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (C-1), 138.4 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 138.0 (C_{qAr}), 128.7 - 127.9 (CH_{Ar}), 94.1 (C=CH₂), 85.7 (C-3), 79.7 (C-5), 77.6 (C-4), 75.2 (OCH₂Ph), 74.8 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 71.2 (C-2), 68.6 (C-6).

*Petasis reagent (c14)*²⁷⁰

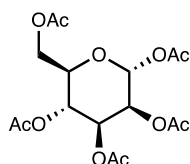


To a solution of titanocene dichloride (20 g, 80 mmol, 1 equiv) in dry toluene (100 mL) was added dropwise a solution of methylmagnesium chloride (3.0 M in THF, 60.7 mL, 180 mmol, 2.27 equiv) avec 1 hour at a temperature maintained below 0 °C. The reaction was stirred 1 hour then quenched by the addition of a 6% NH₄Cl aqueous solution slowly over 2 hours. The layers were separated, and the organic layer was washed with cold water (3 x 50 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. The evaporation was carefully performed at 35 °C on a rotary evaporator and stopped before full evaporation of the toluene. The concentration was determined by ¹H NMR (1.1 M, 70 mmol, 87%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (s, 10H, CpH), -0.09 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 113.2 (Cp), 45.6 (CH₃).

*1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-mannopyranose (c15)*²⁶³

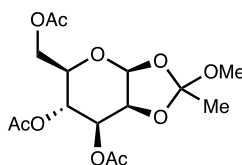


To a solution of *D*-mannose (10 g, 55.5 mmol, 1 equiv) in Ac₂O (40 mL) were added pyridine (55 mL) and DMAP (0.68 g, 5.6 mmol, 0.1 equiv) at 0 °C and the reaction was stirred overnight under Ar. The reaction was then quenched by the addition of water (20 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with a 1.0 M solution of HCl (2 x 20 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (5 x 20 mL), brine (2 x 20 mL), dried over Na₂SO₃, filtered and evaporated to give the product (21.6 g, 55.4 mmol, 99%) as a unique α anomer.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H, H-1), 5.37 – 5.30 (overlapped m, 2H, H-3, H-4), 5.26 (td, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H, H-2), 4.28 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.10 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 1H, H-6b), 4.07 – 4.00 (m, 1H, H-5), 2.18 (COCH₃), 2.17 (COCH₃), 2.09 (COCH₃), 2.05 (COCH₃), 2.01 (COCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (COCH₃), 170.1 (COCH₃), 169.9 (COCH₃), 169.7 (COCH₃), 168.2 (COCH₃), 90.7 (C-1), 70.7 (C-2), 68.9 (C-3), 68.5 (C-5), 66.7 (C-4), 62.2 (C-6), 21.0 (COCH₃), 20.9 (COCH₃), 20.9 (COCH₃), 20.8 (COCH₃), 20.8 (COCH₃).

3,4,6-Tri-*O*-acetyl-*D*-mannopyranose-1,2-(methyl orthoacetate) (C16)²⁶³



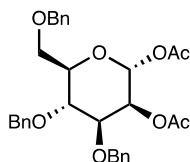
To a solution of **c15** (21.6 g, 55.4 mmol, 1 equiv) in DCM (100 mL) at 0 °C was added a 30% solution of HBr in AcOH (57 mL) slowly and the reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was poured into a water/ice bath and neutralized by the addition of a saturated solution NaHCO₃. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃ (2 x 100 mL), water, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated.

The crude anomeric bromide derivative was then dissolved in a mixture of DCM (50 mL) and MeOH (50 mL) and cooled to 0 °C under Ar. 2,6-lutidine (7.6 mL, 65 mmol, 1.2 equiv) was added over 10 min then the reaction was stirred overnight at room temperature. The mixture was diluted with DCM and the organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3 x 30 mL), a saturated solution of CuSO₄ (100 mL), water (100 mL), dried over Na₂SO₃, filtered and evaporated. The crude was then purified by recrystallisation from Et₂O to give the product (9.42 g, 26 mmol, 48%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-1), 5.27 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H-4), 5.13 (dd, J = 9.9, 4.0 Hz, 1H, H-3), 4.59 (dd, J = 4.0, 2.6 Hz, 1H, H-2), 4.21 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.12 (dd, J = 12.1, 2.7 Hz, 1H, H-6b), 3.66 (ddd, J = 9.6, 4.9, 2.7 Hz, 1H, H-5), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 2.10 (COCH₃), 2.05 (COCH₃), 2.03 (COCH₃), 1.72 (CqCH₃).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (COCH_3), 170.5 (COCH_3), 169.5 (COCH_3), 124.8 (C_q), 97.5 (C-1), 76.7 (C-3), 71.4 (C-2), 70.7 (C-5), 66.6 (C-4), 62.4 (C-6), 50.0 (OCH_3), 24.5 (C_qCH_3), 20.8 (COCH_3), 20.8 (COCH_3), 20.8 (COCH_3).

1,2-Di-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-D-mannopyranose (c18)³⁰⁹



To a solution of **c16** (9.3 g, 25.7 mmol, 1 equiv) in dry MeOH (100 mL) at 0 °C was added a solution of NaOMe (25 wt% in MeOH, 2.9 mL, 12.8 mmol, 0.5 equiv) slowly over 5 minutes. The reaction was stirred at room temperature overnight then a H^+ resin was added, and the reaction was stirred for further 10 minutes. The mixture was filtered and evaporated to give the intermediate triol.

The triol was dissolved in dry THF (70 mL) then TBAI (0.9 g, 2.5 mmol, 0.1 equiv) and NaH (3.8 g, 113 mmol, 4.5 equiv) were added at 0 °C and the reaction was stirred for 30 minutes. After that, BnBr (13.5 mL, 113 mmol, 4.5 equiv) was added slowly and the reaction was stirred overnight at room temperature. The mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and diluted with water. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 (50 mL), brine, dried over Na_2SO_3 , filtered and concentrated to give the compound **c17** which was used in the next step without further purification.

Compound **c17** was dissolved in AcOH (120 mL) at 0 °C first then stirred at room temperature 3 hours. The mixture was then poured in a cold saturated solution of NaHCO_3 then the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 (50 mL), brine, dried over Na_2SO_3 and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) to give the product (7.94 g, 14.8 mmol, 57%) as a single α anomer.

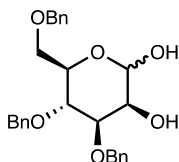
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.25 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.21 – 7.14 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 6.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.37 (dd, $J = 2.9, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 4.87 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.73 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.69 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.56 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.52 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.05 – 3.93 (overlapped m, 2H, H-3, H-4), 3.88 – 3.82 (m, 1H, H-5), 3.82 (dd, $J = 10.8, 3.8$ Hz, 1H, H-6a), 3.70 (dd, $J = 10.8, 1.7$ Hz, 1H, H-6b), 2.17 (s, 3H, COCH_3), 2.07 (s, 3H, COCH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.2 (COCH_3), 168.3 (COCH_3), 138.3 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 138.2 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 137.1 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 128.6 – 127.8 (CH_{Ar}), 91.5 (C-1), 77.8 (C-2), 75.7 (C-5), 74.0 (C-4), 73.8 (C-3), 73.7 (OCH_2Ph), 72.1 (OCH_2Ph), 68.4 (OCH_2Ph), 67.5 (C-6), 21.1 (COCH_3), 21.0 (COCH_3).

3,4,6-Tri-O-benzyl- α/β -D-mannopyranose (c19)³¹⁰

³⁰⁹ Norberg, O.; Wu, B.; Thota, N.; Ge, J.-T.; Fauquet, G.; Saur, A.-K.; Aastrup, T.; Yan, M.; Ramström, O. *Carbohydr. Res.* **2017**, 452, 35.

³¹⁰ Jonke, S.; Liu, K.-G.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1274.



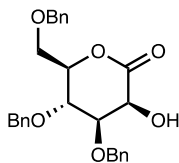
Compound **c18** (7.55 g, 14.5 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry MeOH (140 mL) and cooled at 0 °C. K₂CO₃ (5.86 g, 42.4 mmol, 2.9 equiv) was added portion wise and the reaction was stirred at room temperature for 3 hours then, after completion, quenched with a saturated solution of NH₄Cl (30 mL). The resulting aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 60/40 to 50/50) to give the product (6.29 g, 13.9 mmol, 94%) as a 1:1 mixture of α and β anomers.

NMR for the α anomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.27 (overlapped m, 13 H, H_{Ar}), 7.20 – 7.14 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.30 (s, 1H, H-1), 4.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.75 – 4.48 (overlapped m, 5H, OCH₂Ph), 4.08 – 3.96 (overlapped m, 2H, H-2, H-5), 3.94 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H, H-3), 3.83 – 3.65 (overlapped m, 3H, H-4, H-6a, H-6b), 2.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 94.2 (C-1), 79.7 (C-3), 75.0 (C-2), 74.7 (C-5), 74.5 (C-4), 73.5 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 72.0 (OCH₂Ph), 68.5 (C-6).

3,4,6-Tri-O-benzyl-D-mannono-1,5-lactone (c20)²⁶³

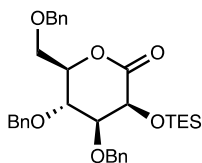


To a solution of **c19** (2.36 g, 5.23 mmol, 1 equiv) in dry DCM (25 mL) at 0 °C were added NIS (2.59 g, 11.51 mmol, 2.2 equiv) and TBAI (0.58 g, 1.57 mmol, 0.3 equiv) and the reaction was stirred at room temperature for 5 days. The mixture was then diluted with DCM (20 mL) and quenched with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (10 mL). The layers were separated, and the organic layer was washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (2 x 5 mL), brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 85/15 to 80/20) to give the product (1.80 g, 4.01 mmol, 77%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.28 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.20 – 7.12 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.74 (d, J = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, J = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (t, J = 4.1 Hz, 1H, H-2), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.37 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.31 (ddd, J = 7.6, 5.0, 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.08 (dd, J = 3.3, 1.2 Hz, 1H, H-3), 3.82 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-4), 3.72 – 3.58 (overlapped m, 2H, H-6), 3.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (C-1), 137.7 (C_{qAr}), 137.6 (C_{qAr}), 136.8 (C_{qAr}), 128.7 – 128.0 (CH_{Ar}), 78.8 (C-5), 77.5 (C-3), 75.2 (C-4), 73.6 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 72.0 (OCH₂Ph), 69.2 (C-2), 68.9 (C-6).

2-O-triethylsilyl-3,4,6-tri-O-D-mannono-1,5-lactone (c22)



To a solution of **c20** (1.0 g, 2.23 mmol, 1.0 equiv) in DCM (10 mL) at -78 °C were added 2,6-lutidine (0.52 mL, 4.46 mmol, 2.0 equiv) and TESOTf (0.76 mL, 3.34 mmol, 1.5 equiv) slowly over 5 minutes. The reaction was stirred at -78 °C for 30 minutes then warmed up to room temperature and quenched with a saturated solution of NH₄Cl (5 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 93/7 to 90/10) to give the product (1.23 g, 2.19 mmol, 98%).

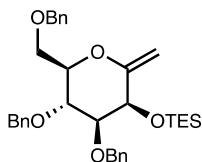
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.29 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.22 – 7.10 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.88 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.30 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.31 – 4.26 (m, 1H, H-5), 3.96 (dd, *J* = 2.8, 1.5 Hz, 1H, H-3), 3.77 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H, H-4), 3.65 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, H-6), 1.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.71 (t, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C-1), 138.1 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 137.0 (C_{qAr}), 128.6 – 127.9 (CH_{Ar}), 78.6 (C-3, C-5), 76.3 (C-4), 73.6 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 72.0 (OCH₂Ph), 70.7 (C-2), 69.5 (C-6), 6.9 (Si(CH₂CH₃)₃), 4.8 (Si(CH₂CH₃)₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₃H₄₂NaO₆Si [M+Na]⁺: 585.2643, found: 585.2664.

IR (film) ν: 2948, 2878, 1777, 1455, 1153, 1070, 1009, 729, 695 cm⁻¹.

(((3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methylenetetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)triethylsilane (c23)



The lactone **c22** (201 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry toluene (2 mL) under Ar then the Petasis reagent **c14** (1.0 M in toluene, 0.89 mL, 0.89 mmol, 2.5 equiv) was added and the reaction was stirred at 90 °C overnight in a sealed tube. The reaction was cooled down to room temperature and poured into pentane. The precipitate was filtered off and washed with Et₂O (3 x 20 mL). The volatiles were removed by evaporation and the crude was purified by column chromatography (basic Al₂O₃, Cyclohexane/EtOAc: 99/1 to 98/2) to give the product (87 mg, 0.16 mmol, 43%).

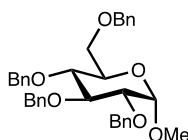
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.27 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.24 – 7.18 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.68 – 4.61 (overlapped m, 3H, C=CH_aH_b), 4.59 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.53 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H, H-2), 4.47 (s, 1H, C=CH_aH_b), 4.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-4), 3.81 (td, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.80 – 3.72 (overlapped m, 2H, H-6), 3.64 (dd, *J* = 7.0, 2.9 Hz, 1H, H-3), 1.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.7 (C-1), 138.6 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 128.5 – 127.6 (CH_{Ar}), 94.9 (C=CH₂), 81.4 (C-3), 79.4 (C-5), 74.7 (C-4), 74.0 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 72.1 (OCH₂Ph), 69.6 (C-6), 69.2 (C-2), 7.0 (Si(CH₂CH₃)₃), 5.0 (Si(CH₂CH₃)₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₃₄H₄₅O₅Si [M+H]⁺: 561.3031, found: 561.3040.

IR (film) ν: 2958, 2881, 1701, 1455, 1089, 1012, 732, 692 cm⁻¹.

Methyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranoside (c24)³¹¹



To a vigorously stirred suspension of NaH (60%, 6.24 g, 156 mmol, 5.2 equiv) in dry THF (90 mL) was added methyl α-D-glucopyranoside (5.82 g, 30 mmol, 1 equiv) in dry DMF (60 mL) at 0 °C over 5 minutes. The reaction was stirred at room temperature 30 minutes then TBAI (1.10 g, 3 mmol, 0.1 equiv) and BnBr (18.66 mL, 156 mmol, 4.5 equiv) were added and the reaction was stirred for 36 hours. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with Et₂O. The layers were separated, and the organic layer was washed with brine (3 x 75 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 80:20) to give the product (15.4 g, 27.76 mmol, 93%).

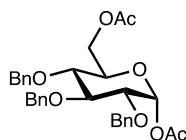
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.23 (overlapped m, 18H, H_{Ar}), 7.20 – 7.09 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.87 – 4.78 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-1), 4.61 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.54 – 4.44 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 3.99 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.79 – 3.69 (overlapped m, 2H, H-5, H-6a), 3.68 – 3.61 (overlapped m, 2H, H-4, H-6b), 3.57 (dd, *J* = 9.7, 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.39 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 98.3 (C-1), 82.3 (C-3), 80.0 (C-2), 77.6 (C-5), 75.9 (C-4), 75.2 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 70.2 (OCH₂Ph), 68.6 (C-6), 55.3 (OCH₃).

Acetyl 6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranoside (c25)³¹²

³¹¹ Vibhute, A. M.; Dhaka, A.; Athiyarath, V.; Sureshan, K. M. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4259.

³¹² Tambie, M. S.; Jalsa, N. K. *J. Carbohydr. Chem.* **2015**, *34*, 545.

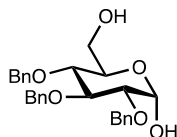


To a solution of **c24** (7.0 g, 12.63 mmol, 1 equiv) in Ac₂O (33 mL) under Ar were added AcOH (17 mL) and ZnCl₂ (12.9 g, 94.65 mmol, 7.5 equiv) and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was carefully quenched with water at 0 °C and the mixture was extracted with DCM (3 x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 70/30) to give the product (5.38 g, 10.07 mmol, 80%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.27 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 6.34 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 5.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.91 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.85 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.30 (dd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 1H, H-6a), 4.26 (dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1H, H-6b), 3.99 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.95 (ddd, *J* = 10.1, 4.0, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.69 (dd, *J* = 9.6, 3.5 Hz, 1H, H-2), 3.58 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 1H, H-4), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 2.04 (s, 3H, COCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (COCH₃), 169.4 (COCH₃), 138.5 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 137.6 (C_{qAr}), 128.7 – 127.9 (CH_{Ar}), 89.7 (C-1), 81.7 (C-2), 79.0 (C-4), 76.7 (OCH₂Ph), 75.4 (OCH₂Ph), 73.3 (OCH₂Ph), 71.2 (C-5), 62.8 (C-6), 21.2 (COCH₃), 20.9 (COCH₃).

2,3,4-Tri-O-acetyl-α-D-glucopyranoside (**c26**)²⁶³



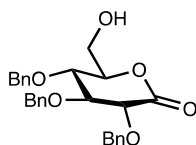
Compound **c25** (5.38 g, 10.07 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry MeOH (50 mL) and K₂CO₃ (2.78 g, 20.15 mmol, 2 equiv) was added and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and the resulting aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 80/20 to 50/50) to give the product (4.54 g, 9.48 mmol, 94%) as a 60:40 mixture of α:β epimers.

NMR of the α epimer

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.26 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 5.19 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 5.01 – 4.86 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.79 – 4.69 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.00 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.95 (ddd, *J* = 10.0, 4.4, 2.6 Hz, 1H, H-5), 3.80 (dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 1H, H-6a), 3.71 – 3.63 (overlapped m, 2H, H-2, H-6b), 3.56 – 3.47 (overlapped m, 1H, H-4).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 128.6 – 127.7 (CH_{Ar}), 91.2 (C-1), 81.6 (C-3), 80.2 (C-4), 77.6 (C-2), 75.7 (OCH₂Ph), 75.1 (OCH₂Ph), 73.3 (OCH₂Ph), 71.1 (C-5), 61.9 (C-6).

2,3,4-Tri-O-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (c27)²⁶³

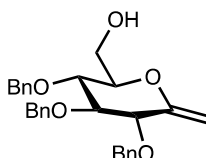


To a solution of **c26** (521 mg, 1.16 mmol, 1 equiv) in DCM (4 mL) were added NIS (572 mg, 2.54 mmol, 2.2 equiv) and TBAI (128 mg, 0.35 mmol, 0.3 equiv) at 0 °C and the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was then diluted with EtOAc and washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (2 x 20 mL) and a saturated solution of NH₄Cl (2 x 20 mL). The combined organic layers were extracted with EtOAc (2 x 20 mL). Then the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₃, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 80/20 to 60/40) to give the product (175 mg, 0.39 mmol, 34%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.20 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 4.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.69 – 4.62 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.54 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.46 (ddd, *J* = 9.4, 3.4, 2.7 Hz, 1H, H-5), 4.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2), 3.95 (dd, *J* = 6.1, 5.1 Hz, 1H, H-3), 3.93 – 3.88 (m, 1H, H-6a), 3.86 (dd, *J* = 9.4, 6.1 Hz, 1H, H-4), 3.77 – 3.72 (m, 1H, H-6b).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (C-1), 137.2 (C_{qAr}), 137.1 (C_{qAr}), 136.5 (C_{qAr}), 128.5 – 127.9 (CH_{Ar}), 80.9 (C-3), 78.4 (C-2), 77.1 (C-5), 75.6 (c-4), 73.8 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 73.2 (OCH₂Ph), 61.1 (C-6).

((2R,3R,5R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-methylenetetrahydro-2H-pyran-2-yl)methanol (c28)²⁷⁵

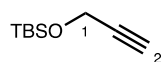


To a solution of **c27** (200 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) in toluene (8 mL) was added a 1.3 M solution of Petasis reagent **c14** (1.37 mL, 1.78 mmol, 4 equiv) and the reaction was stirred at 80 °C for 36 hours. The volatiles were evaporated, and the crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 85/15) to give the product (132 mg, 0.3 mmol, 66%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.25 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 4.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.76 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.74 – 4.67 (m, 2H, OCH₂Ph, H-1'a), 4.67 – 4.60 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-1'b), 3.94 (dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H, H-2), 3.93 – 3.86 (m, 1H, H-6a), 3.80 – 3.67 (m, 4H, H-3, H-4, H-5, H-6b).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C-1), 138.3 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 131.3 – 125.6 (CH_{Ar}), 94.8 (C-1'), 84.5 (C-3), 78.7 (C-2), 78.4 (C-5), 77.6 (C-4), 74.4 (OCH₂Ph), 74.2 (OCH₂Ph), 72.5 (OCH₂Ph), 62.2 (C-6).

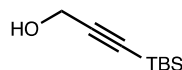
Tert-butyl(dimethyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane (c29)³¹³



To a solution of propargyl alcohol (2.95 mL, 50 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (100 mL) under Ar were added imidazole (6.80 g, 100 mmol, 2.2 equiv) and TBSCl (7.87 g, 45.45 mmol, 1 equiv) and the reaction was stirred overnight at room temperature. The mixture was then filtered through a pad of SiO₂ and washed with Et₂O (3 x 50 mL) and concentrated carefully. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane) to give the product (6.2 g, 36.40 mmol, 80%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-1), 2.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

3-(Tert-butyl(dimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol (c30)³¹⁴

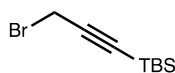


To a solution of **c29** (4.26 g, 25 mmol, 1 equiv) in dry THF (50 mL) under Ar was added a solution of *n*-BuLi (1.55 M in hexane, 17.74 mL, 27.5 mmol, 1.1 equiv) at -78 °C over 20 minutes. The reaction was stirred at -78 °C for 30 min then a solution of TBSCl (4.76 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (20 mL) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (50 mL) and the THF was removed by evaporation at 30 °C. The mixture was diluted with Et₂O and water (100 mL each), the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). the combined organic layers were washed with water (20 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated.

The crude was then dissolved in MeOH (30 mL) and 5 drops of 37% HCl aq. were added. The mixture was stirred at room temperature overnight then evaporated to dryness (200 mbar, 30 °C) to give the product (4.2 g, 24.66 mmol, 99%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (s, 2H, CH₂OH), 1.57 (s, 1H, OH), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

(3-Bromoprop-1-yn-1-yl)(tert-butyl)dimethylsilane (c31)³¹⁴



A solution of PPh₃ (1.85 g, 7.04 mmol, 1.2 equiv) and imidazole (0.96 g, 10.09 mmol, 2.4 equiv) in DCM (25 mL) was cooled to 0 °C under Ar. Br₂ (0.36 mL, 7.04 mmol, 1.2 equiv) was then added dropwise over 10 min, after which the solution was maintained at 0 °C for 15 min. A solution of the alcohol **c30** (1 g, 5.87 mmol, 1 equiv) in DCM (10 mL) was then added *via* syringe over 5 min, and the reaction was stirred at 0 °C for 15 min then warmed to room temperature and stirred 1 hour. Few drops of Br₂ were added to destroy remaining PPh₃ (TLC).

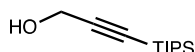
³¹³ Benedetti, E.; Delcourt, M.-L.; Gatin-Fraudet, B.; Micouin, L. *RCS Adv.* **2017**, *7*, 50472.

³¹⁴ Wunsch, S.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2358.

The reaction mixture was diluted with Et₂O (150 mL) and washed with a saturated solution of sodium thiosulfate (50 mL), water (150 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et₂O (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated carefully (25 °C, 600 mbar) to give the product (1.23 g, 5.27 mmol, 90%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (s, 2H, CH₂Br), 0.94 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

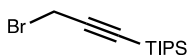
3-(Triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol (c32)³¹⁵



To a solution of TIPS acetylene (11.22 mL, 50 mmol, 1 equiv) in dry THF (50 mL) was cooled to -78 °C. A solution of *n*-BuLi (1.55 M in hexane, 33.87 mL, 52.5 mmol, 1.05 equiv) was added over 25 minutes and the reaction was stirred 30 min at -78 °C. *p*-Formaldehyde (1.80 g, 60 mmol, 1.2 equiv) was added in one portion at -78 °C and the reaction was progressively warmed at room temperature by removing the cold bath. After 1 hour, the reaction was quenched by the addition of a saturated solution of NH₄Cl (50 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the product (10.3 g, 48.49 mmol, 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂OH), 1.07 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

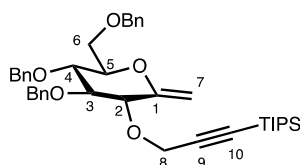
(3-Bromoprop-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (c33)³¹⁶



To a solution of **c32** (2.12 g, 10 mmol, 1 equiv) and CBr₄ (3.98 g, 12 mmol, 1.2 equiv) in DCM (20 mL) was added PPh₃ (3.93 g, 15 mmol, 1.5 equiv) over 1 hour. At the end of the addition the reaction was finished. The solvent was removed *in vacuo* and Et₂O was added. The precipitate was then filtered through SiO₂ and rinsed with pentane (60-70 mL). The solvent was then removed under high vacuum to give the product (2.25 g, 8.17 mmol, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (s, 2H, CH₂Br), 1.07 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

(3-(((3*R*,5*R*,6*R*)-4,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methylenetetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (3g)



³¹⁵ Navarro, L. A.; French, D. L.; Zauscher, S. *Bioconjugate Chem.* **2018**, *29*, 2594.

³¹⁶ Rodriguez, J. F.; Burton, K. I.; Franzoni, I.; Petrone, D. A.; Scheipers, I.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6915.

To a solution of **c13** (207 mg, 0.46 mmol, 1 equiv) in dry DMF (2 mL) cooled at 0 °C was added NaH (60%, 27.8 mg, 0.7 mmol, 1.5 equiv) and the reaction was stirred under Ar at 0 °C for 20 minutes. Compound **c33** (163 mg, 0.59 mmol, 1.3 equiv) was then added as a solution in DMF (2 mL) and the reaction was stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction was then warmed to room temperature and quenched with MeOH (2 mL), diluted with EtOAc (10 mL) and water (10 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (4 x 10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) to give the products **3g** (128 mg, 0.2 mmol, 43%) and **3h** (104 mg, 0.22 mmol, 46%).

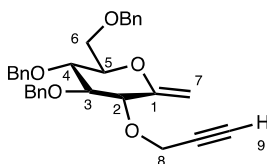
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.25 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.21 – 7.10 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.78 – 4.72 (overlapped m, 2H, H-7a, OCH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (s, 1H, H-7b), 4.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.40 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H-8a), 4.36 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H-8b), 4.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-2), 3.87 (ddd, *J* = 9.7, 4.1, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.78 – 3.69 (overlapped m, 4H, H-3, H-4, H-6), 1.10 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 154.8 (C-1), 138.3 (Cq_{Ar}), 138.2 (Cq_{Ar}), 138.1 (Cq_{Ar}), 128.5 – 127.7 (CH_{Ar}), 102.9 (C-9), 95.1 (C-7), 88.2 (C-10), 83.9 (C-3), 77.5 (C-4), 77.4 (C-5), 77.3 (C-2), 74.1 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 69.0 (C-6), 57.9 (C-8), 18.7 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 11.2 (Si(CH(CH₃)₂)₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₀H₅₂O₅SiNa [M+Na]⁺: 663.3476, found: 663.3485.

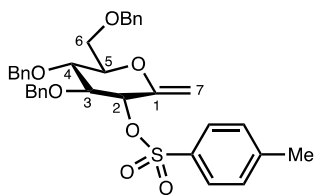
IR (film) ν: 2946, 2865, 1658, 1493, 1452, 1359, 1089, 1070, 1027, 883, 735, 695, 677 cm⁻¹.

(2*R*,3*R*,5*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-methylene-5-(prop-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (3*h*)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.27 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.20 – 7.12 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.91 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.80 – 4.76 (overlapped m, 2H, H-7a, OCH₂Ph), 4.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-7b), 4.55 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.38 (dd, *J* = 15.7, 2.4 Hz, 1H, H-8a), 4.30 (dd, *J* = 15.7, 2.4 Hz, 1H, H-8b), 4.09 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-2), 3.80 – 3.54 (overlapped m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6), 2.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-9).

(3*R*,5*R*,6*R*)-4,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methylenetetrahydro-2*H*-pyran-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (3*i*)

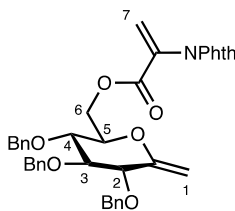


In a dry Ar-flushed flask, NaH (60%, 6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv) was dissolved in dry THF (0.5 mL) and a solution of **c13** (45 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL) was added dropwise at 0 °C. The solution turned to pale yellow quickly. After removing ice bath and stirring at room temperature for 10 min, a solution of TsCl (29 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv) in THF (0.5 mL) was added dropwise and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched by addition of saturated solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 85/15) to give the product (40 mg, 0.067 mmol, 67%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 – 7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.10 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 7.03 – 6.96 (m, 2H, H_{Ar}), 4.93 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-2), 4.66 – 4.58 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph, H-7a), 4.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.44 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.41 – 4.36 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph, H-7b), 3.75 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H, H-4), 3.69 – 3.60 (overlapped m, 3H, H-3, H-6), 3.54 (ddd, *J* = 9.9, 3.5, 2.2 Hz, 1H, H-5), 2.29 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.6 (C-1), 145.0 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 137.8 (C_{qAr}), 134.0 (C_{qAr}), 130.5 – 127.2 (CH_{Ar}), 97.0 (C-7), 82.8 (C-3), 79.1 (C-5), 78.6 (C-2), 77.4 (C-4), 74.8 (OCH₂Ph), 74.7 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 68.4 (C-6), 21.8 (Me).

((2R,3R,5R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-methylenetetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acrylate (3k)

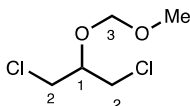


Compound **b21** (48 mg, 0.22 mmol, 2 equiv) was dissolved in SOCl₂ (1.7 mL) under Ar and stirred at 85 °C for 3 hours. The mixture was then concentrated under vacuum and the obtained acyl chloride was used in the next step without further purification. Compound **c18** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry DCM (1 mL) under Ar and Et₃N (78 μL, 0.56 mmol, 5 equiv) and DMAP (1.37 mg, 11 μmol, 0.1 equiv) were added. The acyl chloride was then added as a solution in DCM (1 mL) at 0 °C and the reaction was stirred 15 minutes. The mixture was concentrated under vacuum and the crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) to give the product (49 mg, 76 μmol, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.64 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H_{Ar}(Phth)), 7.35 – 7.19 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.20 – 7.11 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 6.63 (s, 1H, H-7a), 5.95 (s, 1H, H-7b), 4.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.71 – 4.63 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph, H-1a), 4.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-1b), 4.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H,

OCH₂Ph), 4.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.50 – 4.46 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph, H-6a), 4.44 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.32 (dd, $J = 12.0, 4.3$ Hz, 1H, H-6b), 3.84 (ddd, $J = 10.0, 4.3, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2), 3.65 (dd, $J = 7.4, 6.6$ Hz, 1H, H-3), 3.50 (dd, $J = 10.1, 7.4$ Hz, 1H, H-4).

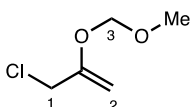
1,3-Dichloro-2-(methoxymethoxy)propane (d1)²⁸⁸



To a solution of 1,3-dichloro-2-propanol (9.55 mL, 100 mmol, 1 equiv) in CHCl₃ (30 mL) and dimethoxymethane (20 mL) was added P₄O₁₀ (8.51 g, 60 mmol, 0.6 equiv) portion wise with vigorous stirring. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was then diluted with CHCl₃ and washed with water, a 10% solution of NaHCO₃ and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the product (17.0 g, 98.2 mmol, 98%) which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (s, 2H, H-3), 3.98 (p, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-1), 3.72 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-2), 3.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-2), 3.42 (s, 3H, OCH₃).

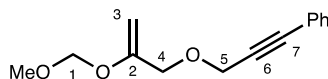
3-Chloro-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (d2)²⁸⁸



To a stirred solution of **d1** (16.86 g, 97.44 mmol, 1 equiv) in dry THF (200 mL) at -10 °C was added *t*-BuOK (16.9 g, 146 mmol, 1.5 equiv) portion wise over 10 minutes. The reaction was then stirred 48 hours at room temperature and quenched by addition of water at 0 °C. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the product (10 g, 73.2 mmol, 75%) which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.01 (s, 2H, H-3), 4.41 (s, 2H, H-2), 3.99 (s, 2H, H-1), 3.45 (s, 3H, OCH₃).

(3-((2-(Methoxymethoxy)allyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzene (5a)



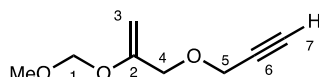
To a solution of 3-phenyl-2-propyn-1-ol (1.49 g, 11.27 mmol, 1 equiv) and TBAI (830 mg, 2.25 mmol, 0.2 equiv) in dry DMF (20 mL) was added NaH (60%, 541 mg, 13.53 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C. The reaction was stirred 20 min at 0 °C then **d2** (2.24 g, 16.4 mmol, 1.45 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (4 x 50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) to give the product (1.94 g, 8.35 mmol, 74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.42 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 5.02 (s, 2H, H-1), 4.46 – 4.42 (m, 3H, H3-a, H-5), 4.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3b), 4.10 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H, H-4), 3.44 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (C-2), 131.9 (CH_{Ar}), 128. (CH_{Ar})₆, 128.4 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{qAr}), 93.9 (C-1), 88.5 (C-3), 86.6 (C-7), 84.9 (C-6), 70.1 (C-4), 58.1 (C-5), 56.3 (OCH₃).

IR (film) ν: 2939, 2899, 1725, 1642, 1495, 1147, 1080, 1037, 1009, 926, 754, 692 cm⁻¹.

2-(Methoxymethoxy)-3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-ene (5b)



To a solution of 2-propyn-1-ol (1.25 mL, 21.1 mmol, 1 equiv) and TBAI (1.56 g, 4.22 mmol, 0.2 equiv) in dry DMF (50 mL) was added NaH (60%, 1.18 g, 29.55 mmol, 1.4 equiv) at 0 °C. The reaction was stirred 20 min at 0 °C then **d2** (3.46 g, 25.33 mmol, 1.2 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with brine (4 x 70 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 95/5) to give the product (2.83 g, 18.12 mmol, 86%).

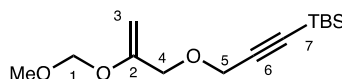
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.98 (s, 2H, H-1), 4.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3a), 4.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3b), 4.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-5), 4.01 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H, H-4), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-7).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (C-2), 93.8 (C-1), 88.5 (C-3), 79.5 (C-6), 74.8 (C-7), 69.9 (C-4), 57.2 (C5-), 56.2 (OCH₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₈H₁₂O₃Na [M+Na]⁺: 179.0679, found: 179.0678.

IR (film) ν: 3283, 2902, 1645, 1442, 1289, 1243, 1153, 1089, 1037, 1012, 926, 831, 646 cm⁻¹.

11,11,12,12-Tetramethyl-5-methylene-2,4,7-trioxa-11-silatrdec-9-yne (5c)



A solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.44 mL, 2.3 mmol, 1.2 equiv) was added slowly to a solution of **5b** (286 mg, 1.84 mmol, 1 equiv) in dry THF (5 mL) at -78 °C. The reaction was stirred 20 minutes, then a solution of TBSCl (360 mg, 2.4 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (3 mL) was added slowly and the reaction was stirred at -78 °C for 2 hours. The mixture was then quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl at room temperature and diluted with EtOAc. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 98/2) to give the product (321 mg, 1.19 mmol, 65%).

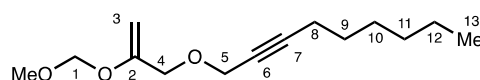
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (s, 2H, H-1), 4.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3a), 4.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3b), 4.20 (s, 2H, H-5), 4.03 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, H-4), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.2 (C-2), 101.8 (C-7), 93.8 (C-1), 90.2 (C-6), 88.5 (C-3), 69.7 (C-4), 57.9 (C-5), 56.3 (OCH₃), 26.2 (SiC(CH₃)₂), 16.6 (SiC(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₁₄H₂₆O₃SiNa [M+Na]⁺: 293.1543, found: 293.1546.

IR (film) ν: 2952, 2927, 2859, 1639, 1473, 1362, 1249, 1153, 1092, 1043, 997, 837, 824, 775 cm⁻¹.

1-((2-(Methoxymethoxy)allyl)oxy)non-2-yne (5d)



To a solution of non-2-yn-1-ol (834 mg, 5.95 mmol, 1 equiv) and TBAI (219 mg, 0.59 mmol, 0.1 equiv) in dry DMF (20 mL) was added NaH (60%, 356 mg, 8.92 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C. The reaction was stirred 20 min at 0 °C then **d2** (12.8 g, 7.14 mmol, 1.2 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (4 x 30 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 98/2 to 95/5) to give the product (1.1 g, 4.58 mmol, 77%).

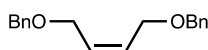
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (s, 2H, H-1), 4.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3a), 4.32 (s, 1H, H-3b), 4.16 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-5), 4.00 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H, H-4), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 2.20 (tt, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 2H, H-8), 1.55 – 1.43 (m, 2H, H-9), 1.42 – 1.32 (m, 2H, H-10), 1.32 – 1.16 (overlapped m, 4H, H-11, H-12), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-13).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C-2), 93.8 (C-1), 88.2 (C-3), 87.5 (C-7), 75.6 (C-6), 69.7 (C-4), 57.9 (C-5), 56.2 (OCH₃), 31.4 (C-11), 28.7 (C-9), 28.6 (-10), 22.7 (C-12), 18.9 (C-8), 14.1 (C-13).

HRMS (*m/z*): calcd for C₁₄H₂₄O₃Na [M+Na]⁺: 263.1618, found: 263.1622.

IR (film) ν: 2979, 1939, 1645, 1452, 1362, 1292, 1236, 1150, 1089, 1040, 1012, 926 cm⁻¹.

*(Z)-1,4-Bis(benzyloxy)but-2-ene (d3)*³¹⁷



To a solution of (*Z*)-2-buten-1,4-diol (2.52 mL, 30 mmol, 1 equiv) and TBAI (2.21 g, 6 mmol, 0.2 equiv) in dry THF (80 mL) at 0 °C was added NaH (60%, 3.60 g, 3 equiv) and the suspension was stirred at 0 °C for 30 minutes. BnBr (8.97 mL, 75 mmol, 2.5 equiv) was added slowly and

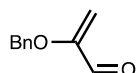
³¹⁷ Jia, Y.; Qin, H.; Wang, N.; Jiang, Z.-X.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2808.

the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by the addition of saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 97/3 to 95/5) to give the product (7 g, 26.1 mmol, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.27 (overlapped m, 10H, H_{Ar}), 5.81 (ddd, *J* = 4.8, 3.7, 1.1 Hz, 2H, C=CH), 4.50 (s, 4H, OCH₂Ph), 4.15 – 4.02 (overlapped m, 4H, BnOCH₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (C_{qAr}), 129.6 (C=CH), 128.5 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 72.4 (OCH₂Ph), 65.9 (BnOCH₂).

2-(Benzyloxy)acrylaldehyde (*d4*)³¹⁸



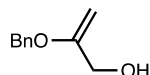
To a solution of **d3** (5.90 g, 22.00 mmol, 1 equiv) in a mixture of dioxane (90 mL) and water (30 mL) were added NaIO₄ (18.81 g, 88 mmol, 4 equiv) and 2,6-lutidine (5.12 mL, 44 mmol, 2 equiv) at room temperature. Finally, potassium osmate (VI) dihydrate (40 mg, 0.11 mmol, 0.5 mol%) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with water (40 mL) and extracted with DCM (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of CuSO₄ (2 x 30 mL), brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude aldehyde was used in the next step without further purification.

Pyrrolidine (0.18 mL, 2.2 mmol, 0.1 equiv) and *p*-anisic acid (670 mg, 4.4 mmol, 0.2 equiv) were dissolved in DCM (50 mL) and formaldehyde (37% in water, 1.65 mL, 22 mmol, 1 equiv) was added in one portion followed by the crude aldehyde and the reaction was stirred at 45 °C in a sealed tube for 1 hour. The reaction was then quenched with a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL) and diluted with DCM. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the product (2.67 g, 16.46 mmol, 38%) which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H, COH), 7.45 – 7.29 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 5.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, C=CH_a), 5.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, C=CH_b), 4.94 (s, 2H, OCH₂Ph).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 188.2 (COH), 158.3 (C=CH₂), 135.7 (C_{qAr}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 103.9 (C=CH₂), 70.3 (BnOCH₂).

2-(Benzyloxy)prop-2-en-1-ol (*d5*)



A solution of **d4** (324 mg, 2 mmol, 1 equiv) in dry THF (8 mL) under Ar was cooled at 0 °C and a solution of DIBAL-H (1.0 M in toluene, 2.60 mL, 2.60 mmol, 1.3 equiv) was added over 5 minutes. The reaction was then stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was

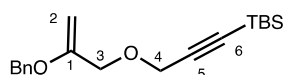
³¹⁸ Li, J.; Fu, N.; Zhang, L.; Zhou, P.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6840.

quenched by the addition of a saturated solution of sodium potassium tartrate and vigorously stirred for 30 minutes. EtOAc (20 mL) was then added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) to give the product (267 mg, 1.63 mmol, 81%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.29 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 4.81 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C=CH_a), 4.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C=CH_b), 4.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH₂OH), 2.07 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.3 (C=CH₂), 136.8 (C_{qAr}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 83.0 (C=CH₂), 69.7 (OCH₂Ph), 63.9 (CH₂OH).

(3-((2-(benzyloxy)allyloxy)prop-1-yn-1-yl)(tert-butyl)dimethylsilane (5e)



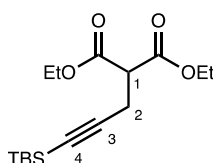
To a solution of **d5** (201 mg, 1.22 mmol, 1 equiv) and TBAI (45 mg, 0.12 mmol, 0.1 equiv) in dry THF (3 mL) cooled at 0 °C was added NaH (60%, 73 mg, 1.84 mmol, 1.5 equiv) in one portion and the reaction was stirred at 0 °C for 20 minutes. A solution of **c31** (342 mg, 1.47 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (2 mL) was then added and the reaction was stirred at room temperature 2 hours. The reaction was then quenched by the addition of saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 100/0 to 97/3) to give the product (200 mg, 0.63 mmol, 52%). The product was founded to be instable after few days in the fridge.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.28 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 4.82 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2a), 4.23 (s, 2H, H-4), 4.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2b), 4.09 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, H-3), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.5(C-1), 137.0 (C_{qAr}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 102.0 (C6), 90.1 (C-5), 85.5 (C-2), 69.9 (C-3), 69.6 (OCH₂Ph), 58.2 (C-4), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 16.6 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (Si(CH₃)₂).

IR (film) ν: 3515, 2955, 2933, 2853, 2171, 1722, 1464, 1366, 1249, 1113, 834, 778 cm⁻¹.

Diethyl 2-(3-(tert-butyl dimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)malonate (d6)³¹⁹



To a stirred suspension of NaH (60%, 163 mg, 4.10 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (15 mL) was added diethyl malonate (0.56 mL, 3.72 mmol, 1 equiv) at 0 °C and the reaction was stirred 15

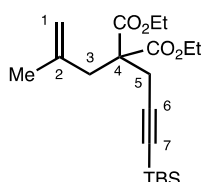
³¹⁹ Fernandez-Rivas, C.; Mendez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5197.

minutes. Compound **c31** (954 mg, 4.10 mmol, 1.1 equiv) was then added in one portion and the reaction was stirred overnight. The mixture was then quenched by the addition of a saturated solution of NH_4Cl and diluted with Et_2O . The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 , brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/ EtOAc : 100/0 to 95/5) to give the product (620 mg, 2.00 mmol, 53%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (tq, $J = 7.1, 3.4$ Hz, 4H, OCH_2CH_3), 3.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-1), 2.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.7 (CO), 101.4 (C-4), 90.4 (C-3), 59.4 (OCH_2CH_3), 51.2 (C-1), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.9 (C-2), 16.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.2 (OCH_2CH_3), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Diethyl 2-(3-(tert-butyldimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-2-(2-methylallyl)malonate (5f)

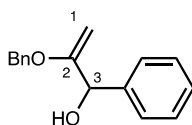


A solution of **d6** (382 mg, 1.22 mmol, 1 equiv) in dry THF (3 mL) was cooled at 0 °C under Ar then NaH (60%, 58 mg, 1.47 mmol, 1.2 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred at 0 °C for 20 minutes. 3-chloro-2-methylpropene (0.18 mL, 1.83 mmol, 1.5 equiv) was then added and the reaction was heated at 60 °C for 40 hours. The solution was then cooled to room temperature and quenched by the addition of a saturated solution of NH_4Cl and diluted with Et_2O . The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 , brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/ EtOAc : 99/1 to 97/3) to give the product (264 mg, 0.72 mmol, 59%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.89 (dt, $J = 2.9, 1.4$ Hz, 1H, H-1a), 4.86 – 4.82 (m, 1H, H-1b), 4.26 – 4.08 (overlapped m, 4H, OCH_2CH_3), 2.86 (s, 2H, H-5), 2.83 (s, 2H, H-3), 1.66 (dd, $J = 1.4, 1.0$ Hz, 3H, Me), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.2 (CO), 140.3 (C2), 116.2 (C-1), 102.5 (C-7), 86.6 (C-6), 61.7 (OCH_2CH_3), 56.7 (C-4), 39.5 (C-3), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.0 (C-5), 23.5 (Me), 16.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (OCH_2CH_3), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

2-(Benzyloxy)-1-phenylprop-2-en-1-ol (d7)

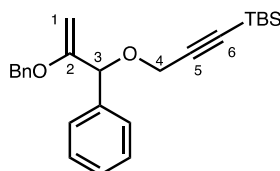


To a solution of **d4** (469 mg, 2.89 mmol, 1 equiv) in dry THF (10 mL) and cooled at -78 °C was added a solution of PhLi (1.8 M in dibutyl ether, 1.93 mL, 3.47 mmol, 1.2 equiv). The reaction was stirred 30 min at -78 °C then warmed to room temperature. The solution was then quenched by the addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with Et₂O. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 95/5 to 90/10) to give the product (485 mg, 2.02 mmol, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.16 (overlapped m, 10H, H_{Ar}), 5.20 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.81 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.35 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-1a), 4.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-1b), 2.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (C-2), 139.2 (C_{qAr}), 137.2 (C_{qAr}), 128.2 – 127.1 (CH_{Ar}), 102.4 (C-1), 80.2 (C-3), 69.4 (OCH₂Ph).

(3-((2-(Benzyloxy)-1-phenylallyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)(tert-butyl)dimethylsilane (7a)



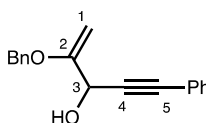
To a solution of **d7** (450 mg, 1.87 mmol, 1 equiv) and TBAI (69 mg, 0.19 mmol, 0.1 equiv) in dry THF (5 mL) was added NaH (60%, 112 mg, 2.80 mmol, 1.5 equiv) portion wise at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 20 minutes then a THF solution of **c31** (524 mg, 2.25 mmol, 1.2 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was then quenched by the addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with Et₂O. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 99/1 to 97/3) to give the product (580 mg, 1.48 mmol, 79%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.15 (overlapped m, 10H, H_{Ar}), 5.14 (s, 1H, H-3), 4.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1a), 4.30 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-4a), 4.26 – 4.21 (overlapped m, 2H, H-1b, H-4b), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.5 (C-2), 139.2 (C_{qAr}), 137.1 (C_{qAr}), 132.5 – 124.3 (CH_{Ar}), 102.2 (C-6), 90.1 (C-5), 84.8 (C-1), 80.3 (C-3), 69.5 (OCH₂Ph), 56.8 (C-4), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 16.6 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂).

IR (film) ν: 2955, 2924, 2859, 1722, 1249, 1095, 1070, 1034, 834, 809, 775, 738, 705 cm⁻¹.

2-(Benzyloxy)-5-phenylpent-1-en-4-yn-3-ol (d8)

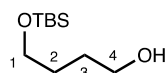


A solution of phenylacetylene (0.36 mL, 3.26 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (10 mL) was cooled at -78 °C under Ar. A solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.98 mL, 3.10 mmol, 1.05 equiv) was then added over 5 minutes and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. Then **d4** (480 mg, 2.96 mmol, 1 equiv) was added as a solution in dry THF and the reaction was stirred at -78 °C for 2 hours. The mixture was warmed to room temperature and quenched by the addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with Et₂O. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5) to give the product (631 mg, 2.39 mmol, 81%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 6.80 (overlapped m, 10Hn H_{Ar}), 5.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3), 4.90 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-1a), 4.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-1b), 2.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C-2), 136.6 (Cq_{Ar}), 128.7 – 127.5 (CH_{Ar}), 122.4 (Cq_{Ar}), 87.2 (C-5), 85.7 (C-4), 84.3 (C-1), 70.4 (OCH₂Ph), 64.1 (C-3).

4-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)butan-1-ol (**d9**)³²⁰

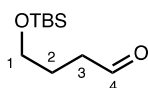


To a solution of 1,4-butanediol (1.93 mL, 21.60 mmol, 1.44 equiv) in dry THF (20 mL) was added NaH (60%, 604 mg, 15.12 mmol, 1 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred 30 minutes at 0 °C then TBSCl (2.26 g, 15 mmol, 1 equiv) was added and the reaction was stirred for another hour. The reaction was quenched by the addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) to give the product (2.1 g, 10 mmol, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (overlapped m, 4H, H-1, H-4), 1.76 – 1.58 (overlapped m, 4H, H-2, H-3), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 63.3 (C-4), 62.4 (C-1), 31.2 (C-2), 30.1 (C-3), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 17.4 (SiC(CH₃)₃), -4.7 (Si(CH₃)₂).

4-((*Tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butanal (**d10**)³²⁰



A solution of (COCl)₂ (1.2 mL, 13.94 mmol, 1.5 equiv) in dry DCM (25 mL) was cooled at -78 °C and stirred under Ar. DMSO (1.98 mL, 27.89 mmol, 3 equiv) was then added dropwise and the reaction was stirred at -78 °C for 15 minutes. Compound **d9** (1.90 g, 9.3 mmol, 1 equiv) was added as a solution in dry DCM (5 mL) over 10 minutes and the reaction was stirred for another 15 minutes. Finally, Et₃N (3.88, 27.89, 3 equiv) was added dropwise and the reaction

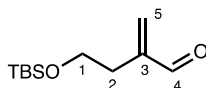
³²⁰ Arroniz, C.; Chaubet, G.; Anderson, E. A. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8290.

was stirred 2 hours at -78 °C. The reaction was warmed to room temperature quenched with brine and diluted with DCM. The layers were separated, and the organic layer was washed with 1.0 M HCl solution. The combined aqueous layers were extracted with DCM (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the product (1.81 g, 8.94 mmol, 96%) which was pure enough to be used in the next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.49 (td, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H, H-3), 1.85 (tt, *J* = 7.1, 5.9 Hz, 2H, H-2), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.2 (C-4), 61.4 (C-1), 40.4 (C-3), 28.4 (C-2), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 17.4 (SiC(CH₃)₃), -4.7 (Si(CH₃)₂).

4-((Tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-methylenebutanal (**d11**)³²¹

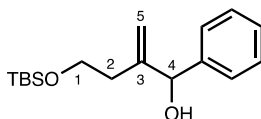


To a solution of **d10** (1.19 g, 5.89 mmol, 1 equiv) in DCM (22 mL) was added pyrrolidine (48 mL, 0.59, 0.1 equiv) and *p*-anisic acid (179 mg, 1.18 mmol, 0.2 equiv) and the mixture was stirred at room temperature 20 minutes. *p*-formaldehyde (478 mg, 5.89 mmol, 1 equiv) was then added and the reaction was stirred at 40 °C 3 hours. The reaction was then cooled down and quenched with a saturated solution of NaHCO₃. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated to give the instable product (1.25 g, 5.83 mmol, 99%) which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (s, 1H, H-4), 6.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-5), 6.06 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-5), 3.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 2.47 (td, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H, H-2), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.02 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.7 (C-4), 147.3 (C-3), 136.1 (C-5), 61.2 (C-1), 31.6 (C-2), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), -5.2 (Si(CH₃)₂).

4-((Tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-methylene-1-phenylbutan-1-ol (**d12**)³²²



To a solution of **d11** (176 mg, 0.82 mmol, 1 equiv) in dry THF (4 mL) and cooled at -78 °C was added a solution of PhLi (1.8 M in dibutyl ether, 0.55 mL, 0.99 mmol, 1.2 equiv). The reaction was stirred 30 min at -78 °C then warmed to room temperature. The solution was then quenched by the addition of a saturated solution of NH₄Cl and diluted with Et₂O. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude

³²¹ Emsermann, J.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3362.

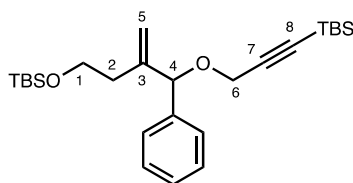
³²² Logan, A. W. J.; Parker, J. S.; Hallside, M. S.; Burton, J. W. *Org. Lett.* **2012**, *12*, 2940.

was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 97/3 to 95/5) to give the product (200 mg, 0.68 mmol, 83%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.22 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 5.30 – 5.12 (overlapped m, 2H, H-1a, H-4), 5.02 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-1b), 3.92 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, OH), 3.75 (dt, *J* = 9.6, 5.4 Hz, 1H, H-1a), 3.66 (ddd, *J* = 9.7, 8.3, 5.1 Hz, 1H, H-1b), 2.40 – 1.98 (m, 2H, H-2), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (C-3), 143.0 (C_{qAr}), 133.5 – 125.4 (CH_{Ar}), 114.4 (C-5), 77.3 (C-4), 64.3 (C-1), 34.8 (C-2), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), -5.3 (Si(CH₃)₂).

2,2,3,3,13,13,14,14-Octamethyl-7-methylene-8-phenyl-4,9-dioxa-3,13-disilapentadec-11-yne (7c)



To a solution of **d12** (147 mg, 0.50 mmol, 1 equiv) in dry DMF (3 mL) was added NaH (60%, 28 mg, 0.70 mmol, 1.4 equiv) at 0 °C and the suspension was stirred for 20 minutes. A DMF solution of **c31** (164 mg, 0.70 mmol, 1.4 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The solution was cooled to 0 °C, diluted with EtOAc and quenched by addition of saturated solution of NH₄Cl. The layers were separated, and the organic layer was washed with water (3 x 15 mL). The combined organic layers were extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were finally washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 100/0 to 95/5) to give the product (30 mg, 0.067 mmol, 13%).

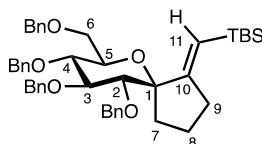
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.23 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 5.20 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-5a), 5.11 – 4.99 (overlapped m, 2H, H-5b, H-4), 4.18 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-6a), 4.11 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-6b), 3.61 (ddd, *J* = 7.7, 6.7, 1.1 Hz, 2H, H-1), 2.27 – 2.05 (m, 2H, H-2), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 6H, Si(CH₃)₂), -0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.2 (C-3), 142.7 (C_{qAr}), 132.5 – 125.3 (CH_{Ar}), 114.8 (C-5), 102.4 (C-8), 89.1 (C-7), 77.2 (C-4), 61.3 (C-1), 57.2 (C-6), 32.8 (C-2), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 16.4 (SiC(CH₃)₃), -5.3 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₂₆H₄₄NaO₂Si₂ [M+Na]⁺: 467.2772, found: 467.2751.

6.2 MHAT on enynes

*Tert-butyl*dimethyl(*E*)-((*5S,7R,8R,9S,10R*)-8,9,10-tris(benzyloxy)-7-((benzyloxy)methyl)-6-oxaspiro[4.5]decan-1-ylidene)methyl)silane (**4a**)



A vial was charged with a stir bar, **3a** (37.5 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), Fe(acac)₃ (18.8 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) and Na₂HPO₄ (8.3 mg, 0.06 mmol, 1.1 equiv). The reaction vessel was evacuated under vacuum and refilled with argon gas (three cycles). The flask was removed from the manifold and swiftly placed under positive pressure of argon. Degassed EtOH (1 mL, 0.05 M) was then added *via* syringe. Finally, phenylsilane (27 μL, 0.21 mmol, 4.0 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 60 °C for 16 hours (overnight). A second injection of phenylsilane (27 μL, 0.21 mmol, 4.0 equiv) was then carried out and the mixture was stirred at 60 °C for another 8 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with brine (5 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 15 ml), the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (Pentane/Et₂O: 98/2 to 95/5) to give the product (25 mg, 0.035 mmol, 66%).

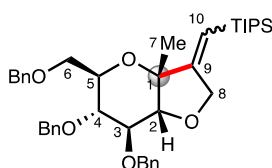
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.15 (overlapped m, 20H, H_{Ar}), 5.42 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-11), 4.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 – 4.54 (overlapped m, 4H, OCH₂Ph), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H, H-3), 3.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-4), 3.42 – 3.31 (overlapped m, 2H, H-5, H-6), 2.50 – 2.29 (m, 2H, H-9), 2.08 – 1.93 (m, 2H, H-7), 1.91 – 1.80 (m, 1H, H-8a), 1.66 – 1.58 (m, 1H, H-8b), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (C-10), 139.0 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 137.9 (C_{qAr}), 128.6 – 127.4 (CH_{Ar}), 117.9 (C-11), 88.6 (C-3), 84.6 (C-2), 83.4 (C-4), 77.2 (C-1), 74.9 (C-5), 74.9 (C-6), 73.8 (OCH₂Ph), 73.8 (OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 72.7 (OCH₂Ph), 34.0 (C-9), 28.1 (C-7), 26.6 (SiC(CH₃)₃), 23.6 (C-8), 17.3 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.7 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₅H₅₆NaO₅Si [M+Na]⁺: 727.3789, found: 727.3785.

IR (film) ν: 2952, 2921, 2859, 1688, 1452, 1362, 1074, 1031, 834, 735, 698 cm⁻¹.

*(((5R,6R,7S,7aR)-6,7-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-3a-methyltetrahydro-2H-furo[3,2-*b*]pyran-3(3aH)-ylidene)methyl)triisopropylsilane (4g)*



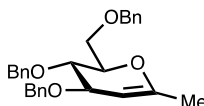
A vial was charged with a stir bar, **3g** (52.2 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), Fe(acac)₃ (28.7 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) and Na₂HPO₄ (12.7 mg, 0.09 mmol, 1.1 equiv). The reaction vessel was evacuated under vacuum and refilled with argon gas (three cycles). The flask was removed from the manifold and swiftly placed under positive pressure of argon. Degassed EtOH (1.5 mL, 0.05 M) was then added via syringe. Finally, phenylsilane (40 μL, 0.33 mmol, 4.0 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 60 °C for 6 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with brine (5 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 20 ml), the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (Pentane/Et₂O: 99/1 to 97/3) to give the product (21 mg, 0.033 mmol, 40%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.26 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.22 – 7.16 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 5.61 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10), 4.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.82 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 – 4.52 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.49 (dd, *J* = 14.9, 2.7 Hz, 1H, H-8a), 4.37 (dd, *J* = 14.9, 2.6 Hz, 1H, H-8b), 3.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-2), 3.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, H-6), 3.55 – 3.47 (overlapped m, 2H, H-4, H-5), 3.44 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-3), 1.44 (s, 3H, H-7), 1.02 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (C-9), 138.7 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 138.4 (C_{qAr}), 128.6 – 127.5 (C_{qAr}), 114.0 (C-10), 85.1 (C-2), 82.6 (C-1), 80.7 (C-3), 77.4 (C-4), 75.0 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 73.2 (C-5), 69.5 (C-6), 68.8 (C-8), 28.9 (C-7), 19.0 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.8 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 11.7 (Si(CH(CH₃)₂)₃).

HRMS (*m/z*): calcd for C₄₀H₅₄NaO₅Si [M+Na]⁺: 665.3633, found: 665.3622.

(2*R*,3*S*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (4ia)³²³

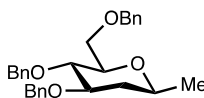


Compound **3i** (15.7 mg, 0.026 mmol, 1 equiv) and Mn(dpm)₃ (15.8 mg, 0.026 mmol, 1equiv) were dissolved in degassed *i*-PrOH (0.8 mL) under Ar. TBHP (9.5 mg, 0.052 mmol, 2 equiv) and PhSiH₃ (3.4 μm, 0.027 mmol, 1.05 equiv) were then added and the reaction was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was then quenched with water and diluted with Et₂O. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) to give the products **4ia** (1 mg, 0.0023 mmol, 9%), **4ib** (1.5 mg, 0.0035 mmol, 13%) and **4ic** (1.4 mg, 0.0031 mmol, 12%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.22 (overlapped m, 15H, H_{Ar}), 4.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 1H, H-2), 4.66 – 4.61 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.60 – 4.49 (overlapped m, 3H, OCH₂Ph), 4.16 – 4.12 (m, 1H, H-5), 4.12 – 4.05 (m, 1H, H-3), 3.82 (dd, *J* = 8.1, 5.9 Hz, 1H, H-4), 3.80 – 3.77 (m, 1H, H-6a), 3.75 (dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, 1H, H-6b), 1.81 (s, 3H, CH₃).

³²³ Gomez, A. M.; Pedregosa, A.; Casillas, M.; Uriel, C.; Lopez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3579.

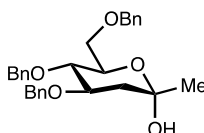
(2R,3S,4R,6S)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-methyltetrahydro-2H-pyran (4ib)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.23 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.20 – 7.13 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 – 4.48 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 3.72 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H, H-6a), 3.70 – 3.62 (m, 1H, H-6b), 3.65 – 3.60 (m, 1H, H-3), 3.51 (ddd, *J* = 11.2, 6.2, 1.9 Hz, 1H, H-1), 3.46 (dd, *J* = 9.7, 8.3 Hz, 1H, H-4), 3.41 (ddd, *J* = 9.7, 4.8, 1.9 Hz, 1H, H-5), 2.12 (ddd, *J* = 12.8, 5.1, 1.9 Hz, 1H, H-2a), 1.44 – 1.37 (m, 1H, H-2b), 1.26 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C_{qAr}), 138.8 (C_{qAr}), 138.6 (C_{qAr}), 128.9 – 127.1 (CH_{Ar}), 81.2 (C-3), 78.9 (C-5), 78.6 (C-4), 75.1 (OCH₂Ph), 73.6 (OCH₂Ph), 71.8 (C-1), 71.5 (OCH₂Ph), 69.7 (C-6), 38.8 (C-2), 21.5 (CH₃).

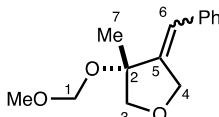
(2S,5S,6R)-4,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (4ic)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.23 (overlapped m, 13H, H_{Ar}), 7.20 – 7.17 (overlapped m, 2H, H_{Ar}), 4.89 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 – 4.50 (overlapped m, 2H, OCH₂Ph), 4.05 – 3.97 (m, 1H, H-3), 4.00 – 3.93 (m, 1H, H-5), 3.69 (overlapped m, 2H, H-6), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 8.9 Hz, 1H, H-4), 2.33 (dd, *J* = 12.8, 5.0 Hz, 1H, H-2a), 1.59 – 1.54 (m, 1H, H-2b) 1.49 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 138.5 (C_{qAr}), 129.2 – 125.4 (CH_{Ar}), 97.0 (C-1), 78.7 (C-4), 78.3 (C-3), 75.0 (OCH₂Ph), 73.5 (OCH₂Ph), 72.2 (C-5), 71.9 (OCH₂Ph), 69.7 (C-6), 40.1 (C-2), 30.2 (CH₃).

4-Benzylidene-3-(methoxymethoxy)-3-methyltetrahydrofuran (6a)



A vial was charged with a stir bar, **5a** (47.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), Fe(acac)₃ (36.1 mg, 0.1 mmol, 0.5 equiv) and Na₂HPO₄ (31.9 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in *i*-PrOH (0.8 mL, 0.25 M). Finally, phenylsilane (0.1 mL, 0.8 mmol, 4.0 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 60 °C for 2 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with brine (5 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 20 ml), the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography

(Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 93/7) to give the product (34 mg, 0.15 mmol, 73%) as an inseparable 1:1 mixture of (*E*) and (*Z*).

NMR for 6a-(*E*)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.17 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 6.54 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-1a), 4.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-1b), 4.65 – 4.62 (m, 1H, H-4a), 4.49 (dd, *J* = 13.4, 2.1 Hz, 1H, H-4b), 4.25 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-3a), 3.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3b), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 1.54 (s, 3H, H-7).

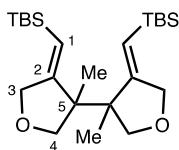
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (C-5), 136.5 (C_{qAr}), 131.9 – 126.9 (CH_{Ar}), 123.5 (C-6), 93.1 (C-1), 83.2 (C-2), 78.0 (C-3), 74.7 (C-4), 56.2 (OCH₃), 21.9 (C-7).

NMR for 6a-(*Z*)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.17 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 6.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 4.88 – 4.82 (overlapped m, 3H, H-1, H-4a), 4.67 (dd, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H, H-4b), 4.10 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3a), 3.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3b), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (s, 3H, H-7).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C-5), 135.7 (C_{qAr}), 131.9 – 126.9 (CH_{Ar}), 124.3 (C-6), 92.4 (C-1), 82.1 (C-2), 80.3 (C-3), 70.4 (C-4), 55.7 (OCH₃), 21.7 (C-7).

((1Z,1'Z)-(3,3'-Dimethyltetrahydro-[3,3'-bifuran]-4,4'(5H,5'H)-diylidene)bis(methaneylylidene))bis(tert-butyldimethylsilane) (6ca)



A vial was charged with a stir bar, **5c** (52.1 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv), Fe(acac)₃ (34 mg, 0.1 mmol, 0.5 equiv) and Na₂HPO₄ (30 mg, 0.21 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in *i*-PrOH (0.8 mL, 0.25 M). Finally, phenylsilane (0.09 mL, 0.77 mmol, 4.0 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 60 °C for 4 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with brine (5 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 20 ml), the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 98/2 to 95/5) to give the product (29 mg, 0.069 mmol, 72%) as a mixture 1:1 of diastereoisomers.

NMR for Dia-1:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1), 4.31 (dt, *J* = 14.0, 3.1 Hz, 2H, H-3), 3.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4a), 3.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4b), 1.22 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.9 (C-2), 116.8 (C-1), 77.5 (C-4), 73.2 (C-3), 51.5 (C-5), 26.6 (SiC(CH₃)₃), 23.1 (Me), 17.5 (SiC(CH₃)₃), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.7 (Si(CH₃)₂).

NMR for Dia-2:

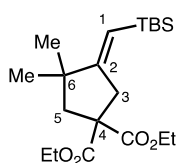
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1), 4.40 (ddd, *J* = 13.6, 9.6, 2.4 Hz, 2H, H-3), 4.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-4a), 3.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4b), 1.11 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.9 (C-2), 116.5 (C-1), 78.4 (C-4), 73.2 (C-3), 52.4 (C-5), 26.6 (SiC(CH₃)₃), 21.8 (Me), 17.4 (SiC(CH₃)₃), -4.7 (Si(CH₃)₂), -4.9 (Si(CH₃)₂).

ESI (*m/z*): [M+Na]⁺: 445.29

IR (film) ν: 2948, 2927, 2853, 2884, 1621, 1467, 1246, 1074, 938, 837, 824, 806, 778 cm⁻¹.

Diethyl (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)methylene)-3,3-dimethylcyclopentane-1,1-dicarboxylate (6f)



A vial was charged with a stir bar, **5f** (57 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), Fe(acac)₃ (27 mg, 0.08 mmol, 0.5 equiv) and Na₂HPO₄ (24 mg, 0.17 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in *i*-PrOH (0.6 mL, 0.25 M). Finally, phenylsilane (0.08 mL, 0.62 mmol, 4.0 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 60 °C for 5 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with brine (5 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 15 ml), the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 99/1 to 98/2) to give the product (28 mg, 0.076 mmol, 49%) as a mixture 1/1 of diastereoisomers.

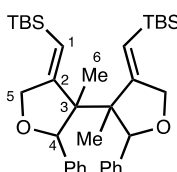
NMR for (E)-6f

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1), 4.18 (qd, *J* = 7.1, 4.7 Hz, 4H, OCH₂CH₃), 3.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-3), 2.27 (s, 2H, H-5), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 1.05 (s, 6H, Me), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (CO), 167.8 (C-2), 114.7 (C-1), 61.7 (OCH₂CH₃), 58.2 (C-4), 47.4 (C-5), 44.2 (C-6), 40.7 (C-3), 30.0 (Me), 26.6 (SiC(CH₃)₃), 17.4 (SiC(CH₃)₃), 14.2 (OCH₂CH₃), -4.6 (Si(CH₃)₂).

HRMS (*m/z*): calcd for C₂₀H₃₇O₄Si [M+H]⁺: 369.2456, found: 369.2433.

((1Z,1'Z)-(3,3'-Dimethyl-2,2'-diphenyltetrahydro-[3,3'-bifuran]-4,4'(5H,5'H)-diylidene)bis(methaneylylidene))bis(tert-butyldimethylsilane) (8aa)



A vial was charged with a stir bar, **7a** (53 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv), Fe(acac)₃ (24 mg, 0.07 mmol, 0.5 equiv) and Na₂HPO₄ (21 mg, 0.15 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in *i*-PrOH (0.5 mL, 0.25 M). Finally, phenylsilane (0.07 mL, 0.5 mmol, 4.0 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 60 °C for 2 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with brine (5 ml). The resulting aqueous solution was then extracted with EtOAc (3 x 15 ml), the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O: 99/1 to 98/2) to give the product (24 mg, 0.041 mmol, 58%) as a mixture 1:1 of diastereoisomers.

NMR for Dia-1:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.15 (overlapped m, 5H), 5.48 (s, 1H, H-4), 5.44 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-1), 4.89 (dd, *J* = 13.8, 2.0 Hz, 1H, H-5a), 4.65 (dd, *J* = 13.9, 2.6 Hz, 1H, H-5b), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.75 (s, 3H, H-6), 0.17 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.1 (C-2), 143.1 (C_{qAr}), 131.4 – 125.9 (CH_{Ar}), 120.8 (C-1), 88.0 (C-4), 74.2 (C-5), 57.5 (C-3), 26.7 (SiC(CH₃)₃), 22.3 (C-6), 17.6 (SiC(CH₃)₃), -4.2 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂).

NMR for Dia-2:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.00 (overlapped m, 5H, H_{Ar}), 5.56 – 5.49 (m, 2H, H-1, H-4), 4.86 (dd, *J* = 13.9, 2.1 Hz, 1H, H-5a), 4.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-5b), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.76 (s, 3H, H-6), 0.17 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.14 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.9 (C-2), 143.4 (C_{qAr}), 136.1 – 124.7 (CH_{Ar}), 119.7 (C-1), 87.0 (C-4), 74.4 (C-5), 58.0 (C-3), 26.6 (SiC(CH₃)₃), 21.3 (C-6), 17.4 (SiC(CH₃)₃), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.9 (Si(CH₃)₂).

ESI (*m/z*): [M/2]⁺: 287.18

Conclusion Générale

Les travaux initiés au début de cette thèse avaient pour objectif premier la génération de radicaux *pseudo* anomériques tertiaires de façon catalytique, à partir d'*exo*-glycals facilement accessibles, et leur piégeage avec divers radicophiles carbonés pour former des *bis*-*C*-glycosides. Ces transformations ont été rendues possibles grâce à une méthodologie de transfert d'atome d'hydrogène impliquant un hydrure de fer généré *in situ*.

Une première optimisation des conditions réactionnelles nous a permis d'obtenir les produits désirés à partir d'*exo*-glycals disubstitués, ceci de façon très efficace à partir d'une variété d'alcènes accepteurs, avec une diastéréosélectivité α totale dans la plupart des cas. Cette méthodologie a également été appliquée avec succès à la préparation d'un *C*-disaccharide ainsi que de *C*-glycosyl-aminoacides, et ce malgré la formation de quantités significatives de produits de réduction des accepteurs employés. L'étude concernant la préparation de *C*-glycosyl-aminoacides est actuellement poursuivie par Mylène Lang, étudiante en première année de thèse. De très bons rendements ont déjà été obtenus et les travaux actuels se focalisent sur l'amélioration de la diastéréosélectivité de la transformation, en étudiant notamment l'influence du groupement protecteur en position C-2 du sucre et/ou de l'auxiliaire chiral de l'accepteur sur celle-ci.

Une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles a dû être effectuée lorsque la réaction a été conduite sur des *exo*-glycals trisubstitués, dans le but d'obtenir des *bis*-*C*-glycosides plus complexes. Malgré les conditions réactionnelles plus dures, les produits ont pu être obtenus avec de bon rendements, ceci également à l'échelle de la millimole, toujours avec une excellente diastéréosélectivité α .

Dans le but de préparer des glycomimétiques bicycliques contraints, nous avons ensuite voulu développer des réactions de cyclisations radicalaires, toujours initiées par MHAT. Pour cela, des alcènes substitués par un groupement silylé, jouant le rôle d'accepteur de radicaux, ont été placés en position C-1 ou C-2 d'un dérivé du D-glucose. Les premiers résultats de cyclisations ont mis en évidence l'absence de mécanisme de régénération du catalyseur, ne permettant pas pour l'instant de conduire ces réactions en conditions catalytiques.

Par ailleurs, lorsque cette réaction de cyclisation d'énynes, initiée par MHAT, a été appliquée à des substrats plus simples, un processus d'abstraction/fragmentation/dimérisation

radicalaire a été découvert. Cette séquence, remarquablement efficace, ouvre la voie à de nouvelles transformations permettant, nous l'espérons, l'accès à de nouveaux produits complexes, *via* la mise en place de cascades radicalaires.

**Synthèse de *bis-C*-glycosides par
Transfert d'Atome d'Hydrogène -
Application à des réactions de cyclisation
d'énynes radicalaires**

Résumé

Les C-glycosides représentent l'une des classes de glycomimétiques la plus importante et la plus étudiée. Le remplacement de l'atome d'oxygène exocyclique anomérique d'O-glycosides par un atome de carbone a pour conséquence une augmentation de la résistance à l'hydrolyse enzymatique *in vivo*. Au sein de cette famille, les *bis-C*-glycosides sont caractérisés par la présence de deux substituants carbonés en position *pseudo* anomérique formant un centre quaternaire.

L'objectif de ce travail de thèse a été de mettre au point une nouvelle approche catalytique de la synthèse de *bis-C*-glycosides, à partir d'*exo*-glycals, *via* la génération de radicaux *pseudo* anomériques tertiaires. Ces radicaux, générés par transfert d'atome d'hydrogène depuis un hydrure de fer (III), ont alors été additionnés sur des alcènes électroappauvris pour conduire aux cibles visées. Une étude préliminaire a ensuite visé la préparation de dérivés bicycliques spiraniques et fusionnés par cyclisation sur des alcynes silylés. Les limitations rencontrées lors de cette étude nous ont conduits à mener une étude sur des énynes modèles, au cours de laquelle un processus d'abstraction intramoléculaire remarquablement efficace a été identifié. L'observation inattendue de ce dernier nous a finalement menés à conduire une première série d'expériences préliminaires au développement de nouvelles cascades radicalaires originales.

Mots clés : glycomimétiques, *bis-C*-glycosides, *exo*-glycals, radicaux anomériques, MHAT, cyclisations radicalaires, spiroglycosides, cascades radicalaires, abstraction.

Abstract

C-glycosides are one of the most important and studied classes of glycomimetics. The substitution of the exocyclic anomeric oxygen atom of O-glycosides by a carbon atom results in an increase of *in vivo* resistance to enzymatic hydrolysis. Within this family, *bis-C*-glycosides are characterized by the presence of two carbon substituents on the *pseudo*-anomeric position, establishing a quaternary centre.

The aim of this PhD work was to develop a new catalytic approach to the synthesis of *bis-C*-glycosides, *via* the intermediacy of tertiary *pseudo*-anomeric radicals, from *exo*-glycals. These radicals, generated by hydrogen atom transfer from iron (III) hydride, could be added to electron-poor alkenes to lead to the target molecules. A preliminary study then led us to the preparation of spiro and fused bicyclic glycomimetics by radical cyclisations on silylated alkynes. Some limitations guided us to conduct studies on enynes models, during which a remarkably efficient intramolecular abstraction process was identified. This study sets the stage for the development of original, sustainable radical cascade reactions.

Keywords: glycomimetics, *bis-C*-glycosides, *exo*-glycals, anomeric radicals, MHAT, radical cyclisations, spiroglycosides, radical cascades, abstraction.