



HAL
open science

Catalyse synergique *or/silicium* par activation d'*organosilanes* et d'*hydrosilanes* au moyen de complexes d'**Au(I)** : développements et applications

Mathieu Pascaretti

► **To cite this version:**

Mathieu Pascaretti. Catalyse synergique *or/silicium* par activation d'*organosilanes* et d'*hydrosilanes* au moyen de complexes d'**Au(I)** : développements et applications. Chimie. Normandie Université, 2024. Français. NNT : 2024NORMLH01 . tel-04887424

HAL Id: tel-04887424

<https://theses.hal.science/tel-04887424v1>

Submitted on 15 Jan 2025

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.

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **CHIMIE**

Préparée au sein de l'**Université Le Havre Normandie**

**Catalyse synergique or/silicium par activation d'organosilanes
et d'hydrosilanes au moyen de complexes d'Au(I) :
développements et applications**

Présentée et soutenue par

MATHIEU PASCARETTI

Thèse soutenue le 12/01/2024

devant le jury composé de :

M. VINCENT DALLA	PROFESSEUR DES UNIVERSITES - Université Le Havre Normandie	Directeur de thèse
M. GUILLAUME BERIONNI	PROFESSEUR - UNIVERSITE DE NAMUR	Président du jury
M. PATRICK PALE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES - Université de Strasbourg	Co-directeur de thèse
MME CATHERINE TAILLIER	- Université Le Havre Normandie	Co-encadrant Co-encadrante
M. JEAN-MARC WEIBEL	PROFESSEUR DES UNIVERSITES - UNIVERSITE STRASBOURG 1 LOUIS PASTEUR	Membre du jury
M. ANTOINE SIMONNEAU	MAÎTRE DE CONFERENCES (HDR) - Université de Toulouse 3 - Paul Sabatier	Rapporteur du jury
M. SEBASTIEN THIBAudeau	PROFESSEUR DES UNIVERSITES - UNIVERSITE POITIERS	Rapporteur du jury

Thèse dirigée par **VINCENT DALLA** (Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire) et **PATRICK PALE** (Université de Strasbourg)

Table des matières

Abréviations	5
Préambule.....	7
Chapitre 1 :.....	13
De l'or et du silicium en chimie organique	13
I. L'or et sa chimie	15
I.1. Généralités sur l'or	15
I.2. L'or en catalyse	18
II. Les dérivés silylés acide de Lewis TMSX	31
II.1. Définition de l'acidité	31
II.2. Les dérivés silylés Me ₃ SiX (TMSX)	32
III. La catalyse synergique or/silicium.....	41
III.1. Description et découverte.....	41
III.2. Réaction de bis-alcynylation d'aldéhydes par catalyse or/silicium.....	43
III.3. L'alcynylation des <i>N,O</i> -acétals par catalyse or/silicium.....	46
IV. Conclusion	54
Chapitre 2 :.....	57
Nouvelle méthode catalytique pour l'alcynylation de glycosides	57
I. Introduction	59
II. La réaction de glycosylation	61
II.1. Généralités	61
II.2. Mécanisme de la réaction de glycosylation.....	62
II.3. Effet des groupes protecteurs	64
II.4. Les effets de solvant.....	68
III. Les méthodes d'alcynylation des glycosides.....	70
III.1. Les méthodes stœchiométriques.....	70
III.2. Les méthodes semi-catalytiques et catalytiques	73
IV. Analyse de l'état de l'art et définition des objectifs de l'étude.....	76
V. Résultats et discussion.....	78
V.1. Etude préliminaire sur le fluorure de 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl-D-glucopyranosyl.....	78
V.2. Alcynylation du fluorure de 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -méthyl-D-glucopyranosyl.....	83

V.3. Alcynylation du fluorure de 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-D-glucopyranosyl	92
V.4. Comparaison des groupements -F et -OAc comme groupes partants.....	94
V.5. Extension de la méthode à d'autres substrats et alcynes.....	95
V.6. Réactions de contrôle et étude mécanistique.....	99
VI. Conclusion	101
Chapitre 3 :.....	105
L'alcynylation des glycols	105
I. Introduction	107
I.1. Généralités sur les glycols	107
I.2. Synthèse des glycols.....	108
I.3. Intérêt et utilisation des glycols.....	110
II. Le réarrangement de Ferrier.....	112
II.1. Introduction	112
II.2. Caractéristiques conformationnelles et stéréochimiques	113
III. Les <i>C</i> -glycosyles de glycols	119
III.1. Généralités.....	119
III.2. Les <i>C</i> -alcynyl glycosyles de glycols.....	120
IV. Analyse de l'état de l'art et définition des objectifs de l'étude.....	123
V. Résultats et discussion.....	125
V.1. Essais préliminaires	125
V.2. Optimisations opérées sur le catalyseur	127
V.3. Extension des conditions optimisées à d'autres glycols	135
V.4. Extension des conditions optimisées à d'autres alcynes.....	141
V.5. <i>O</i> -glycosylation de glycols	153
V.6. Réactions de contrôle et de compréhension du mécanisme	155
VI. Conclusion	165
Chapitre 4 :.....	167
Vers une catalyse silylée Me₃SiSbF₆ hautement performante.....	167
I. Introduction	169
II. Résultats et discussion	175
II.1. Synthèse du complexe (C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	175
II.2. Test du complexe synthétisé en catalyse d'alcynylation de glycols	176
II.3. Extension à d'autres substrats.....	183

II.4. Activation de dérivé carbonyle par divers NuTMS	188
II.5. Désoxygénation réductrice de dérivés carbonylés	197
III. Conclusion	209
Conclusion générale et perspectives	211
Conclusion générale	213
Perspectives	218
Experimental section.....	221
I. Gold (I) complex.....	225
I.1. LAuCl complex.....	226
I.2. LAuNTf ₂ complex.....	231
I.3. LAu(MeCN)SbF ₆ complex	234
I.4. LAuOAc complex	237
II. Silylated nucleophile	237
III. Chapter 2.....	242
III.1. Chapter 2 substrates.....	242
III.2. Chapter 2 products.....	250
IV. Chapter 3.....	254
IV.1 Chapter 3 substrates.....	254
IV.2. Chapter 3 products.....	261
V. Chapter 4.....	283
V.1. Chapter 4 substrates	283
V.2. Chapter 4 products.....	284

Abréviations

BTMSA : bis(triméthylsilyl)acétylène

cf. : conférer

CIP : « Contact Ion Pair » = paire d'ions de contact

Conv. : conversion

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

DAST : trifluorure de diéthylaminosoufre

DCE : 1,2-dichloroéthane

Deoxo-fluor : trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)aminosoufre

éq : équivalent

GAI : « Gold Affinity Index » = indice d'affinité pour l'or

HOMO : « Highest Occupied Molecular Orbital »

HRMS : « High Resolution Mass Spectrometry »

IUPAC : « International Union of Pure and Applied Chemistry »

j : jour(s)

LA : « Lewis Acid » = acide de Lewis

LEDs : Light Emitting Diodes

LG : « Leaving Group » = groupe partant

LUMO : « Lowest Unoccupied Molecular Orbital »

MW : Microwave = Micro-ondes

OA : Orbitale Atomique

Pdt : Produit

per-OAc : per-acétylé = sucre entièrement protégé par des groupements acétyles

PG : Protecting Group = groupe protecteur

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SSIP : « Solvent Separated Ion Pair » = paire d'ions séparée par le solvant

t.a : température ambiante

VAE : Vinylogous Anomeric Effect

vs : versus

Xtalfluor- M : morpholinodifluorosulfonium tétrafluoroborate

Préambule

- Mise en contexte

Mes travaux de recherche, issus d'un financement région, co-financés à 50 % par les régions Grand-Est et Normandie, ont été effectués sur deux sites :

- Le LASYROC, Laboratoire de SYnthèse, Réactivité Organiques et Catalyse, situé au sein de l'Institut de Chimie de Strasbourg : Unité Mixte de Recherche (UMR7177) sous la tutelle du CNRS et de l'Université de Strasbourg ;
- L'EURECA, l'EqUipe Réactivité, Extraction, Catalyse et Application, située au sein de l'URCOM, l'Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire : Equipe d'Accueil (EA3221), adossée à la Fédération de Recherche INC3M (FR3038 CNRS), au Havre.

Dans un premier temps, en octobre 2020, sur une période de 16 mois, j'ai intégré le laboratoire du LASYROC sous la direction du Pr. Patrick Pale et le co-encadrement du Pr. Jean-Marc Weibel. J'ai travaillé sur cette période à la mise en œuvre d'une méthode catalytique d'alcynylation de sucres saturés classiques via des complexes d'Au(I) en présence d'alcynes silylés. Ce projet a été réalisé en étroite collaboration avec un second doctorant, Eliot Starck, qui a débuté son doctorat en septembre de la même année. Son travail étant jumelé à mes travaux de recherche, il sera également en partie mentionné dans le second chapitre de ce manuscrit. En parallèle du développement de ce premier projet, j'ai également débuté l'extension de la méthode catalytique aux donneurs de glycosides insaturés : les glycols. Puis dans un second temps, en février 2022, j'ai rejoint le laboratoire de l'URCOM sous la direction du Pr. Vincent Dalla et du Dr. Catherine Taillier, pour poursuivre mes travaux de recherche, tout en me détachant de ceux de mon « jumeau de thèse », notamment en développant une catalyse silylée nouvelle, par activation d'organosilanes et d'hydrosilanes au moyen de complexes d'Au(I).

Outre le passé commun entre les porteurs du projet, cette collaboration s'est inscrite dans la lignée des thématiques abordées dans chacun des deux laboratoires. En effet, l'une des thématiques principales au sein de l'équipe EURECA est l'alcynylation catalytique basée sur l'association de complexes d'Au(I) et d'alcynes silylés, qui permet la formation *in situ* d'alcynure d'or. Le projet associe également l'expertise du laboratoire du LASYROC tant pour

la synthèse de complexes d'or,¹ et leur application en synthèse organique,² que pour le développement de molécules glycosidiques pour des applications biologiques.³ Par ailleurs, dans les années 2000, l'un des principaux axes de recherche du laboratoire du LASYROC était la synthèse et l'étude d'alcynures d'argent,⁴ qui fait écho aux alcynures d'or générés via l'interaction entre le complexe d'Au(I) et l'alcyne silylé. De plus, l'or et l'argent, partageant le fait d'être situés dans la même colonne du tableau périodique, possèdent des propriétés communes, le projet peut alors tirer le plein potentiel de l'expertise de chacun des laboratoires au travers de cette collaboration.

- **Présentation du projet**

Initialement, le projet a été développé autour de nouvelles méthodes catalytiques douces pour l'alcynylation de glycosides saturés, sur la base d'une catalyse synergique or/silicium originale, récemment introduite et développée dans des réactions apparentées au sein de l'équipe EURECA.⁵ Un acide de Lewis silylé et un alcynure d'or sont conjointement générés *in situ* à partir de 1-silylalcynes. L'entité silylé ainsi libérée devrait permettre d'activer un glycoside, qui réagira ensuite avec l'alcynure d'or (de nucléophilie intrinsèque non connue mais supposée supérieure à celles des triméthylsilylalcynes parents) formant un C-alcynyl glycoside et régénérant le catalyseur à l'or (schéma 1).

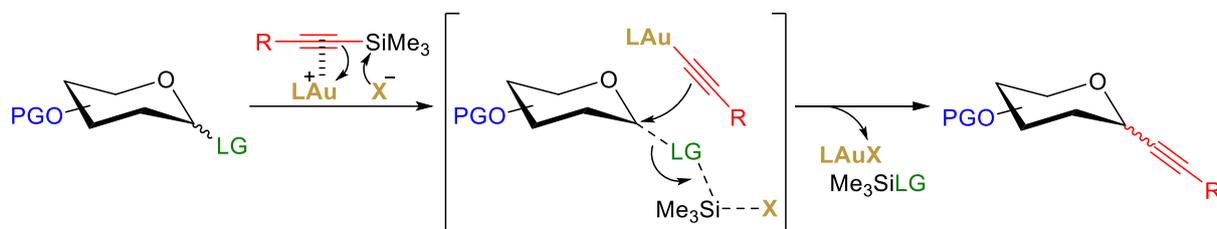


Schéma 1. *Projet d'alcynylation de glycosides par catalyse or/silicium*

Depuis le début des années 2000, la catalyse à l'or s'est considérablement développée en chimie organique, fournissant de nombreuses nouvelles méthodologies de synthèse très efficaces et qui

¹ F. Sirindil, S. P. Nolan, S. Dagorne, P. Pale, A. Blanc, P. de Frémont, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12630.

² F. Sirindil, J-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 5542.

³ J. Obszynski, H. Loidon, A. Blanc, J-M. Weibel, P. Pale, *Bioorg. Chem.* **2022**, *126*, 105824.

⁴ (a) U. Létinois-Halbes, P. Pale, S. Berger, *Magn. Reson. Chem.*, **2004**, *42*, 831 ; (b) U. Létinois-Halbes, P. Pale, S. Berger, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9185 ; (c) A. Vitèrisi, A. Orsini, J.-M. Weibel, P. Pale, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 2779.

⁵ (a) M. Michalska, O. Songis, C. Taillier, S. P. Bew, V. Dalla, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 2040 ; (b) M. Berthet, O. Songis, C. Taillier, V. Dalla, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 9916.

opèrent généralement dans des conditions expérimentales douces, ouvrant ainsi la voie à un large éventail de nouvelles opportunités synthétiques en chimie organique. La catalyse à l'or a notamment été mise à profit en glycochimie : les sels d'Au(III) et ceux d'Au(I), ont été exploités pour l'activation carbophile de groupes nucléofuges spécifiques, intégrant une fonction alcyne, qui n'avaient jamais été considérés jusqu'alors en glycochimie (schéma 2).⁶ Ainsi, en plus de l'innovation méthodologique, cette nouvelle chimie a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives en glycoscience, notamment en matière de glycosylations orthogonales, en lien avec les développements de nouvelles approches pour la synthèse de polysaccharides et de complexes glycoconjugués.

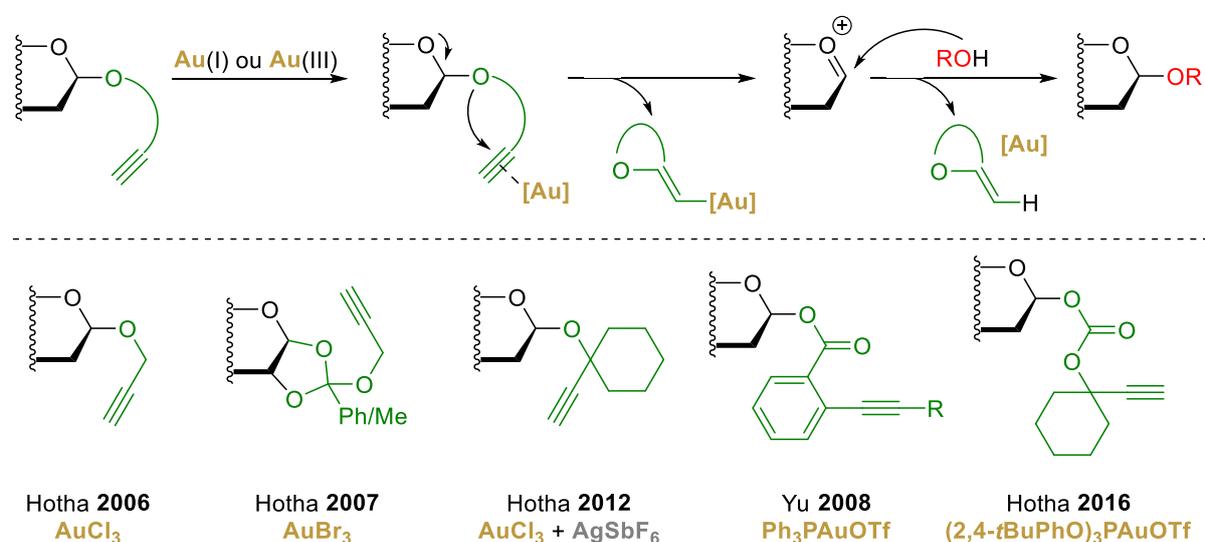


Schéma 2. Activation carbophile par l'Au(III) et l'Au(I)

À l'inverse, et malgré les importantes avancées qu'a connues la thématique de la génération catalytique d'alcynures d'or (et plus généralement d'alcynures métalliques) à partir d'alcynes terminaux ou leurs équivalents silylés, puis leur transfert *in situ* sur des centres (pro)-électrophiles, l'alcynylation catalytique d'ions oxocarbenium ou son application aux sucres pro-électrophiles reste peu explorée.

Le projet de cette thèse s'inscrit donc dans cette direction et il vise le développement de la première variante catalytique de l'alcynylation des glycosides. Il convient de souligner que du point de vue du mode d'activation du couplage, l'approche « à l'or » que nous proposons se

⁶ (a) S. Kashyap, S. Hotha, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2021 ; (b) S. Hotha, S. Kashyap, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 9620 ; (c) G. Sureshkumar, S. Hotha, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6564 ; (d) A. K. Kayastha, S. Hotha, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 7161 ; (e) B. Mishra, M. Neralkar, S. Hotha, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 7786 ; (f) Y. Li, Y. Yang, B. Yu, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 3604.

différencie des méthodes de glycosylation or-catalysées existantes, brièvement résumées dans le schéma 2 ci-dessus. Celles-ci s'effectuent selon une activation directe du sucre donneur initiée par la formation d'un complexe π entre le sel d'or et un motif alcyne appartenant au groupe nucléofuge du sucre donneur. A l'inverse, dans notre cas, la réaction sera initiée par une pré-activation du partenaire aglycone (l'alcyne silylé) qui permettra la génération de l'acide de Lewis responsable de l'ionisation du partenaire donneur, concomitante à la génération *in situ* d'un alcynure d'or envisagé pour être le partenaire nucléophile actif dans l'étape d'alcynylation.

Une optimisation classique a été conduite sur un substrat modèle avec l'identification d'un catalyseur à l'or optimal (Ligand L et contre-ion X). Le domaine d'applicabilité de cette alcynylation "directe" a été recherché, puis ensuite au travers d'un second jeu d'optimisation la catalyse a été étendue aux variantes insaturées des glucides : les glycols (schéma 3).

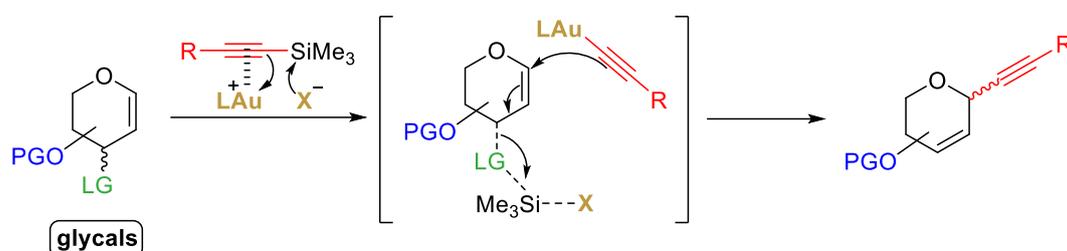


Schéma 3. *Projet d'alcynylation de glycols par catalyse or/silicium*

Une caractéristique notable du système catalytique que nous souhaitons mettre en jeu est sa flexibilité. Elle se manifeste par la possibilité de moduler la force de l'acide de Lewis silylé auxiliaire TMSX (Me_3SiX) avec la sélection appropriée du contre-ion (X) de l'or, ce qui offre un paramètre d'ajustement pour répondre aux exigences de réactivité spécifiques d'un pro-électrophile défini. L'observation d'un effet puissant du ligand supportant le centre d'or nous a permis d'étendre notre méthode au-delà des contre-ions historiques de la méthode, les contre-ions triflate (OTf) et triflimidate (NTf_2), et d'introduire ainsi une catalyse par acide de Lewis silylé hexafluoroantimonate ($\text{Me}_3\text{SiSbF}_6$), jusqu'alors inconnue dans la chimie des acides de Lewis silylés.⁷

Ainsi, au travers de ce manuscrit vous trouverez après un premier chapitre d'introduction consacré à la bibliographie associée à la chimie de l'or, aux acides de Lewis silylés, et aux réactions d'alcynylation faisant intervenir la catalyse or/silicium, un second

⁷ H. F. T. Klare, L. Albers, L. Süsse, S. Keess, T. Müller, M. Oestreich, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 5889.

chapitre en lien avec les travaux ayant été réalisés en collaboration avec mon collègue de thèse Eliot Starck sur l'alcynylation de glycosides saturés. Par la suite, dans la continuité du projet initial, le troisième chapitre se focalisera sur l'extension de la méthode d'alcynylation aux dérivés de glycols, pour laquelle une étude multi-paramètres a été menée par mes soins. Enfin, une dernière partie traitera du développement de la catalyse silylée associant l'hexafluoroantimonate comme contre-ion, et de son application dans diverses réactions.

Chapitre 1 :
De l'or et du silicium en chimie organique

I. L'or et sa chimie

I.1. Généralités sur l'or

I.1.1. Historique

L'or a été l'un des premiers métaux exploités par l'Homme du fait de sa présence à l'état natif dans la Nature. La couleur de l'or, analogue à celle du soleil, sa malléabilité et son côté inaltérable ont été la source de fascination pour de nombreuses civilisations. L'or possède, encore aujourd'hui, un caractère symbolique fort de richesse et de puissance. En 2000 avant J.-C., les égyptiens ont exploité l'or (ramassé sous forme de pépites ou de particules dans le lit des cours d'eau) notamment pour réaliser les masques mortuaires des pharaons, pour exemple celui de Toutankhamon découvert en 1925 contient 100 kg de ce métal précieux. Avec le cuivre et l'argent, l'or a contribué à la fondation monétaire de notre civilisation, la frappe des premières pièces d'or a commencé vers 640 avant J.-C. dans le royaume de Lydie (situé dans l'actuelle Turquie) en utilisant de l'électrum, un alliage natif d'or et d'argent. Les premières pièces d'or pur ont été frappées par la suite sous le règne du roi Crésus (561 à 547 av. J.-C), dont la richesse légendaire a conduit à l'expression « riche comme Crésus ». De nombreuses légendes se développèrent autour de ce métal convoité, comme celle de la légende d'Eldorado : le pays de l'or. Au cours des siècles, la découverte de nouveaux gisements a mené à de grands déplacements de population espérant faire fortune, que l'on a qualifié de "ruées vers l'or". Ce phénomène eut pour conséquence de développer des hameaux et villages en villes où les anciens chercheurs d'or se sont installés, notamment en Californie où cet afflux a permis la création d'un état et son rattachement en 1850 aux Etats Fédérés, les futurs Etats-Unis d'Amérique. De nos jours, l'or occupe toujours une place importante dans l'économie mondiale, il est considéré comme une valeur refuge. La Chine en est le plus important producteur mondial, à hauteur de 12 % avec une production de 330 tonnes d'or en 2022.⁸ La joaillerie constitue le principal secteur d'utilisation de l'or métallique (47 % en 2022) suivi de son investissement (23 %) et de sa demande par les banques (23 %), et enfin de son usage industriel (7 %).⁹

⁸ <https://fr.statista.com/statistiques/565207/production-d-or-classee-par-principaux-pays-producteurs/>

⁹ <https://www.gold.org/goldhub/data/gold-demand-by-country>

I.1.2. Propriétés physico-chimiques

Au sein du tableau périodique, l'or, de numéro atomique $Z = 79$ et de symbole Au du fait de son nom latin (*aurum*), fait partie des métaux de transition du groupe 11 et sa structure électronique est $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$. C'est le métal de transition possédant la plus forte électronégativité : $\chi = 2.54$ selon l'échelle de Pauling, comparativement le cuivre et l'argent appartenant au même groupe ont une électronégativité respectivement de 1.90 et 1.93.¹⁰ Cette nette différence entre ces éléments peut s'expliquer et être attribuée aux effets relativistes.¹¹ L'équation de Schrödinger, dévoilée en 1926, prédit correctement les niveaux d'énergie des orbitales atomiques de l'hydrogène, cependant une considération relativiste plus générale est nécessaire dans le cas des atomes lourds. En 1928, Dirac développa une nouvelle équation prenant en compte la relativité restreinte,¹² permettant ainsi de résoudre des systèmes dans lesquels les électrons se déplacent à des vitesses proches de celle de la lumière. Les termes « effets relativistes » englobent une série de phénomènes résultants de la nécessité de considérer la vitesse d'un corps, si cette vitesse est grande par rapport à la célérité c de la lumière. Une conséquence fondamentale de la théorie de la relativité restreinte est que la masse m d'un corps augmente et tend vers l'infini à mesure que sa vitesse v s'approche de celle de c (équation (1)).

$$(1) \quad m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}}$$

m : masse corrigée (g) ; m_0 : masse non relativiste (g) ; v : vitesse ($m \cdot s^{-1}$) ;

c : célérité de la lumière ($m \cdot s^{-1}$)

La vitesse moyenne des électrons proches du noyau augmente en fonction du numéro atomique de l'atome considéré.¹³ Ainsi, d'après l'équation (1), le gain de masse des électrons sera d'autant plus important que l'atome est lourd. Or, le rayon de Bohr d'une orbitale est inversement proportionnel à la masse des électrons dans cette orbitale. En conséquence, le gain de masse dû aux effets relativistes implique la diminution du rayon atomique et induit la contraction des orbitales s et p plus proches du noyau (équation (2)), et l'expansion des OA d et f par effet d'écran.

¹⁰ (a) K. P. Kepp, *ChemPhysChem*, **2020**, *21*, 360 ; (b) <https://winter.group.shef.ac.uk/webelements/gold/electron-egativity.html>.

¹¹ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, *446*, 395.

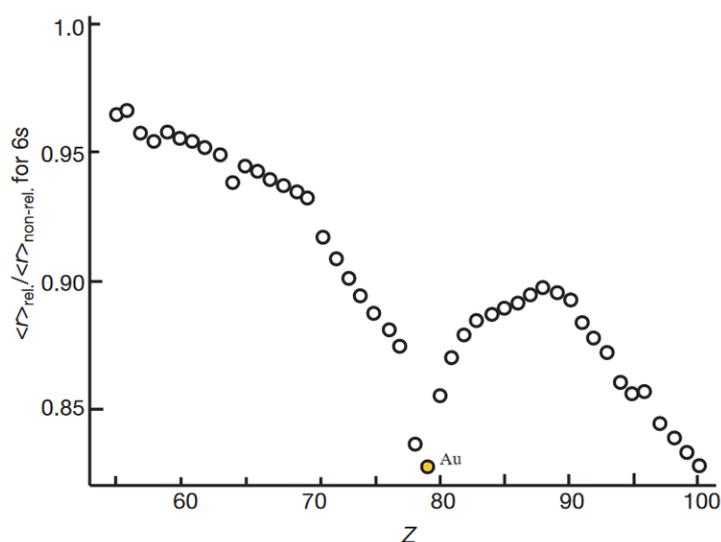
¹² P. A. M. Dirac, *Proceedings of the Royal Society of London, Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **1927**, *117*, 610.

¹³ P. Pyykkö, *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 563.

$$(2) r_B = \frac{4\pi\epsilon_0\hbar^2}{m_e e^2}$$

r_B : rayon de Bohr (m) ; ϵ_0 : permittivité du vide ($F.m^{-1}$) ; \hbar : constante de Planck réduite (J.s) ;
 m_e : masse électron (g) ; e : charge élémentaire (C)

Les travaux de Pyykkö ont révélé que ces effets relativistes atteignent leur maximum pour l'atome d'or, mais impactent aussi fortement le platine et le mercure ; on parle de triade relativiste.¹⁴ Les valeurs des rapports entre les rayons des orbitales 6s, calculées avec et sans effet relativiste, pour un élément donné, en fonction du numéro atomique sont présentées dans le graphique 1.^{11,15}



Graphique 1. Contraction relativiste calculée de l'orbitale 6s

En conséquence, l'orbitale 6s de l'or, très affectée par la contraction relativiste, subit une stabilisation énergétique plus importante comparativement aux autres éléments du groupe 11 : l'argent et le cuivre (schéma 4), ce qui permet d'expliquer la plus grande électronégativité de l'or par rapport à ces deux éléments, et par rapport aux autres métaux de transition de manière générale.

¹⁴ (a) A. Leyva-Perez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 614 ; (b) A. Furstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3410.

¹⁵ P. Pyykkö, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 276.

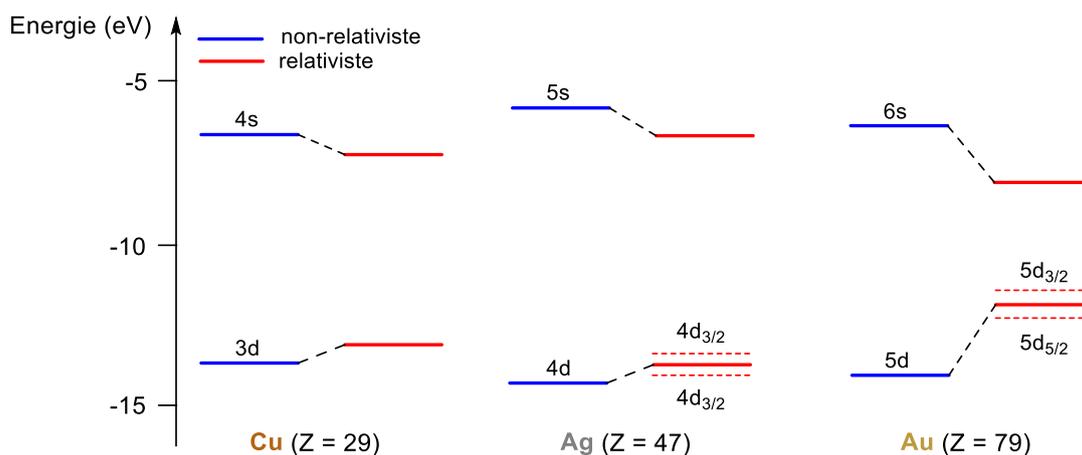


Schéma 4. Effets relativistes sur les éléments du groupe XI : cuivre, argent et or

I.2. L'or en catalyse

I.2.1. Historique

L'or a longtemps été considéré par la communauté scientifique comme chimiquement inerte et catalytiquement inactif. Ce n'est qu'en 1986 que le groupe d'Ito et Hayashi ont décrit la première application de l'Au(I) en catalyse homogène.¹⁶ Néanmoins, avant les années 2000, son utilisation était principalement restreinte à la catalyse hétérogène pour effectuer des transformations telles que des oxydations, notamment celle du monoxyde de carbone en dioxyde de carbone développée par l'équipe d'Haruta,¹⁷ ou des hydrochlorations.¹⁸ Finalement, au début des années 2000, de nombreux travaux en catalyse à base d'Au(I) ($[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^0$) et d'Au(III) ($[\text{Xe}]4f^{14}5d^86s^0$) ont permis de montrer le plein potentiel de l'or en synthèse organique, avec son utilisation via des complexes métalliques en catalyse homogène, rejoignant ainsi d'autres complexes de métaux de transition exploités jusqu'alors (palladium, ruthénium, rhodium, argent, cuivre...¹⁹).

La chimie développée autour de l'utilisation de complexes d'Au(I) ou (III) est basée principalement sur leur acidité de Lewis et leur capacité à activer de manière sélective des systèmes π tels que des alcynes, des alcènes ou des allènes, ce qui permet de réaliser sur ces

¹⁶ Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6405.

¹⁷ M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chemistry Letters*, **1987**, 405.

¹⁸ C. Louis, *L'Actualité Chimique*, **2005**, 282, 49.

¹⁹ (a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 7896 ; (b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 3180 ; (c) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 9028.

insaturations, l'addition d'une large variété de nucléophiles oxygénés, azotés, ou carbonés de façons inter- et intramoléculaire. Les réactions d'hydratation ou d'amination d'alcynes ou encore la cycloisomérisation des énynes en sont les exemples les plus représentatifs.^{19,20} En général, l'attaque nucléophile sur les complexes- π alcyne (η^2 -[LAu---alcyne]⁺) forme des complexes : Nu-alcényle-[Au] comme intermédiaires (schéma 5).

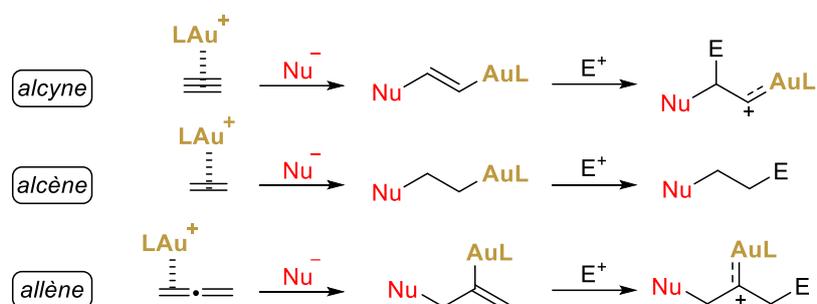


Schéma 5. *Activité électrophile des complexes d'Al(I)*

Les complexes cationiques de l'or sont considérés comme les catalyseurs les plus puissants pour l'activation électrophile de liaisons carbone-carbone multiples non activées. L'acidité de Lewis des espèces cationiques d'or peut être, de nouveau, directement corrélée aux effets relativistes associés à cet élément.¹¹ En effet, l'orbitale 6s très affectée par la contraction relativiste, constitue l'orbitale vacante la plus basse en énergie (LUMO), et subit une stabilisation énergétique, ce qui donne aux sels d'or leurs propriétés d'acide de Lewis. Par ailleurs, la contraction des orbitales de valence 6s a pour conséquence une expansion des orbitales 5d (cf. schéma 4).²¹ Par conséquent, les effets relativistes confèrent de manière indirecte à certaines espèces intermédiaires d'or des propriétés nucléophiles qui rendent sa chimie très riche et complémentaire à celle d'autres métaux. Par exemple, l'addition d'un nucléophile sur un alcyne activé par une espèce d'Al(I) peut mener à la formation d'un intermédiaire de type vinyl-or, qui peut alors piéger un électrophile de manière intra- ou intermoléculaire. Cette transformation est favorisée par la stabilisation, par le métal Au, d'une espèce cationique intermédiaire qui peut posséder une réactivité de type carbénoïde.²² Un alcyne activé par un complexe d'or peut être donc perçu comme un précurseur de dicarbènes-1,2, qui est notamment exploité dans des réactions de cyclisation intramoléculaire de diénynes (schéma 6).²³

²⁰ (a) Fabien Gagosz, *L'Actualité Chimique*, **2010**, 347, 12 ; (b) A. Arcadi, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3266 ; (c) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3239.

²¹ V. Vallet, *L'Actualité Chimique*, **2003**, 260, 3.

²² D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nat. Chem.*, **2009**, 1, 482.

²³ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 2402.

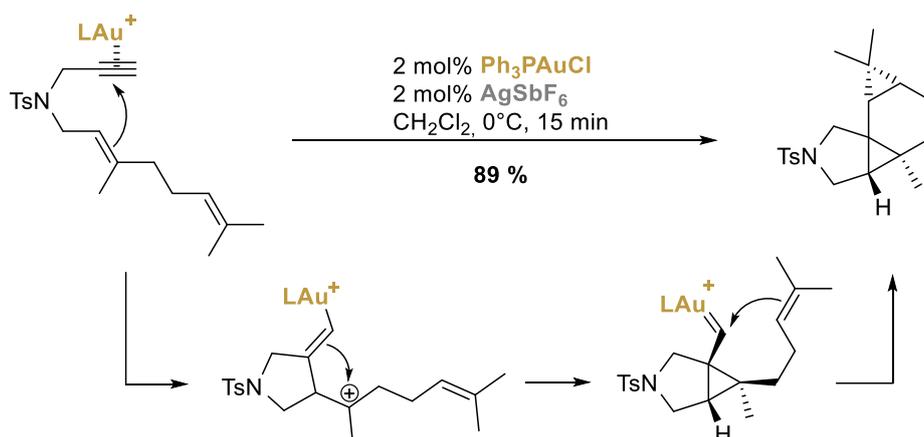


Schéma 6. Exemple de la cyclisation intramoléculaire de diènes

Ainsi, ces dernières années, de nombreux groupes ont utilisé la catalyse à l'or dans des étapes clés pour la synthèse totale de nombreuses molécules naturelles, profitant de la capacité catalytique unique de l'or à créer une complexité moléculaire dans des conditions de réactions douces.²⁴ La catalyse homogène à l'or est rapidement devenue un domaine de recherche fascinant avec des applications couvrant également la catalyse asymétrique,²⁵ l'activation C–H,²⁶ et la catalyse photorédox.²⁷

Ces derniers aspects ne seront cependant pas traités dans ce manuscrit puisqu'assez éloignés des sujets abordés et développés dans le cadre de notre projet. En outre, étant donné que nos travaux se focalisent exclusivement sur l'utilisation des complexes d'Au(I) en catalyse, seuls ces complexes seront développés par la suite.²⁸

1.2.2. La catalyse par des complexes d'Au(I)

Bien que des nombres de coordination plus élevés soient également possibles,²⁹ les complexes d'Au(I) sont principalement di-coordinés et adoptent une géométrie linéaire. Ils sont

²⁴ (a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1766 ; (b) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2448 ; (c) Y. Zhang, T. Luo, Z. Yang, *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, *31*, 489 ; (d) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 925 ; (e) F. Bihelovic, R. N. Saicic, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5687.

²⁵ (a) Y. Wu, H. Yang, H. Gao, X. Huang, L. Geng, R. Zhang, *Catalysts*, **2023**, *13*, 1294 ; (b) G. Zuccarello, I. Escofet, U. Caniparoli, A. M. Echavarren, *ChemPlusChem*, **2021**, *86*, 1283 ; (c) H. Kim, J. Jang, S. Shin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 20788.

²⁶ G. Meera, K. R. Rohit, G. S. S. Treesa, G. Anilkumar, *Asian J. Org. Chem.*, **2020**, *9*, 144 ; (b) A. Das, N. T. Patil *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*, e20210437.

²⁷ (a) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 5505 ; (b) X.-Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 5844.

²⁸ Pour plus d'information sur l'Au(III) en catalyse : L. Rocchigiani, M. Bochmann, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 8364.

²⁹ M. C. Gimeno, A. Laguna, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 511.

communément notés LAuX, avec L correspondant à un ligand donneur de deux électrons, et X correspondant à un anion, contre-ion de Au⁺. La plupart des réactions catalysées par l'Au(I) passent par trois étapes principales : (a) l'activation d'un substrat insaturé, tel qu'un alcyne, par coordination ; (b) l'addition d'un nucléophile sur le complexe π ainsi formé, ce qui engendre un intermédiaire d'or vinylique ; (c) une protodéauration qui génère le produit et régénère le catalyseur cationique d'or.

Ainsi, de manière générale, comme illustré dans le schéma 7,³⁰ une espèce d'or cationique LAu⁺ se coordine à l'alcyne, formant un complexe- π : η^2 -[LAu---alcyne]X.³¹ La coordination du métal au système π permet de diminuer la densité électronique de l'insaturation et de la rendre électrophile. Un nucléophile (NuH ou un système π dans le cas d'une cycloisomérisation) peut alors s'ajouter au niveau de l'insaturation, ce qui entraîne la formation d'un complexe vinyl-or. La réaction de ce dernier avec un électrophile (l'électrophile le plus courant est le proton : protodéauration) fournit le produit final et régénère le catalyseur cationique LAu⁺.

Dans presque toutes les réactions catalysées par l'or, il y a un déclin ou une désactivation du catalyseur d'or, généralement par la réduction de l'or cationique en Au(0) ou par dismutation. Par ailleurs, en raison de son caractère aurophile,³² qui résulte du rapprochement énergétique des orbitales 5d et 6s du métal permettant une interaction entre celles-ci (cf. schéma 4), la formation d'intermédiaires gem-diaurés stables par interaction entre deux atomes d'or, peut partiellement séquestrer le catalyseur et donc ralentir la réaction.³³ Ce type de liaison Au-Au est comparable énergétiquement aux liaisons hydrogène avec une énergie de liaison d'environ 10 kcal/mol et une longueur comprise entre 2,7 et 3,3 Å.

³⁰ C. H. Leung, M. Baron, A. Biffis, *Catalysts*, **2020**, *10*, 1210.

³¹ (a) J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7736 ; (b) S. Flügge, A. Anoop, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 8558 ; (c) T. J. Brown, R. A. Widenhofer, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 1216.

³² (a) F. Scherbaum, A. Grohmann, B. Huber, C. Krüger, H. Schmidbaur, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1544 ; (b) S. Sculfort, P. Braunstein, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2741.

³³ G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8466.

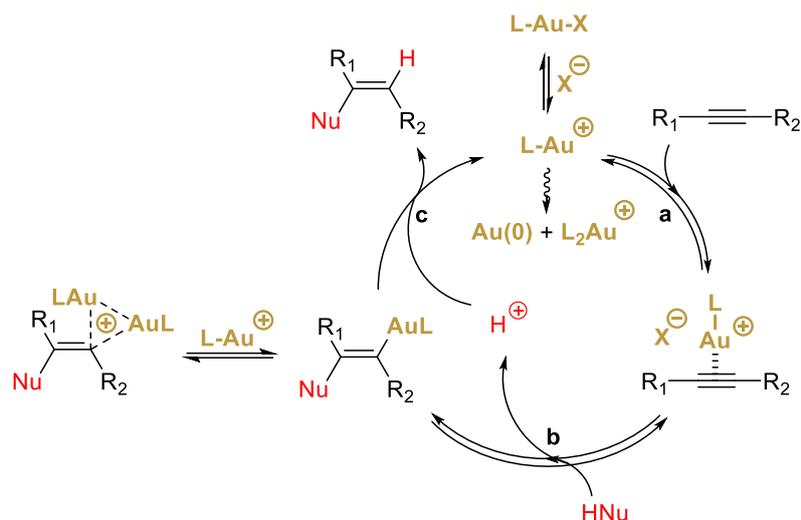


Schéma 7. Mécanisme général pour les réactions d'hydrofonctionnalisation d'alcynes catalysées par l'Au(I)

De nombreux facteurs peuvent affecter la cinétique des différentes étapes d'une réaction catalysée par l'or et, par conséquent, diminuer l'efficacité de la réaction globale. Outre les effets du ligand et du contre-ion du complexe d'or(I), qui seront discutés ci-après, les conditions de réaction, telles que le choix du solvant ; du substrat ; mais également l'ajout d'additif, peuvent affecter l'efficacité des réactions.³⁴ Les effets d'additifs n'intervenant pas dans la mise en œuvre de la catalyse or/silicium que nous souhaitons mettre en œuvre ne seront pas discutés dans ce manuscrit.

I.2.3. Effets du ligand de l'or

Plusieurs paramètres intrinsèques au complexe d'or employé peuvent influencer sur l'activité catalytique et la sélectivité d'une réaction.³⁵ Il est maintenant bien connu que la réactivité des catalyseurs d'or peut être modulée en changeant la nature du ligand (L),^{35,36} et du contre-ion (X) de l'or.^{34,37} Pour accéder aux complexes d'or(I) cationiques avec différents ligands et contre-ions (LAuX), les pré-catalyseurs d'or(I), LAuCl, sont tout d'abord synthétisés. Deux procédures sont communément employées pour les obtenir : 1- par la

³⁴ Z. Lu, T. Li, S. R. Mudshinge, B. Xu, G. B. Hammond, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 8452.

³⁵ (a) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3351 ; (b) W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 5697 ; (c) D. Ding, T. Mou, M. Feng, X. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 5218.

³⁶ (a) X. Li, S. Liao, Z. Wang, L. Zhang, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 3687 ; (b) Z. Lu, G. B. Hammond, B. Xu, *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, 1275 ; (c) D. Benitez, E Tkatchouk, A. Z. Gonzalez, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4798.

³⁷ (a) M. Jia, M. Bandini, *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 1638 ; (b) J. Schiebl, J. Schulmeister, A. Doppiu, E. Worner, M. Rudolph, R. Karch, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 3949.

réduction des sels de tétrachloroaurate commerciaux : $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, en présence de diméthylsulfure. Le complexe Me_2SAuCl obtenu peut mener ensuite à la formation de complexes d'au(I) plus élaborés par échange de ligand ; 2- par l'ajout de thiodiéthanol à une solution aqueuse de sels de tétrachloroaurate, suivi de l'addition d'une solution éthanolique de la phosphine d'intérêt (schéma 8).³⁸

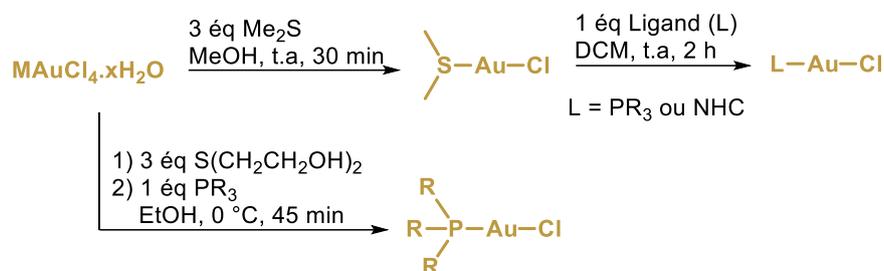


Schéma 8. Méthode générale de synthèse des complexes LAuCl

Les propriétés des complexes d'au(I) peuvent être ainsi facilement ajustées stériquement ou électroniquement en fonction du ligand introduit, modulant ainsi leur réactivité. Trois familles de ligands courants sont principalement associées à la chimie de l'or :

- Les phosphines, possédant un bon caractère σ donneur et π accepteur (schéma 9). Les propriétés des ligands phosphines aryles peuvent être modulées en fonction de la nature des substituants du cycle aromatique.

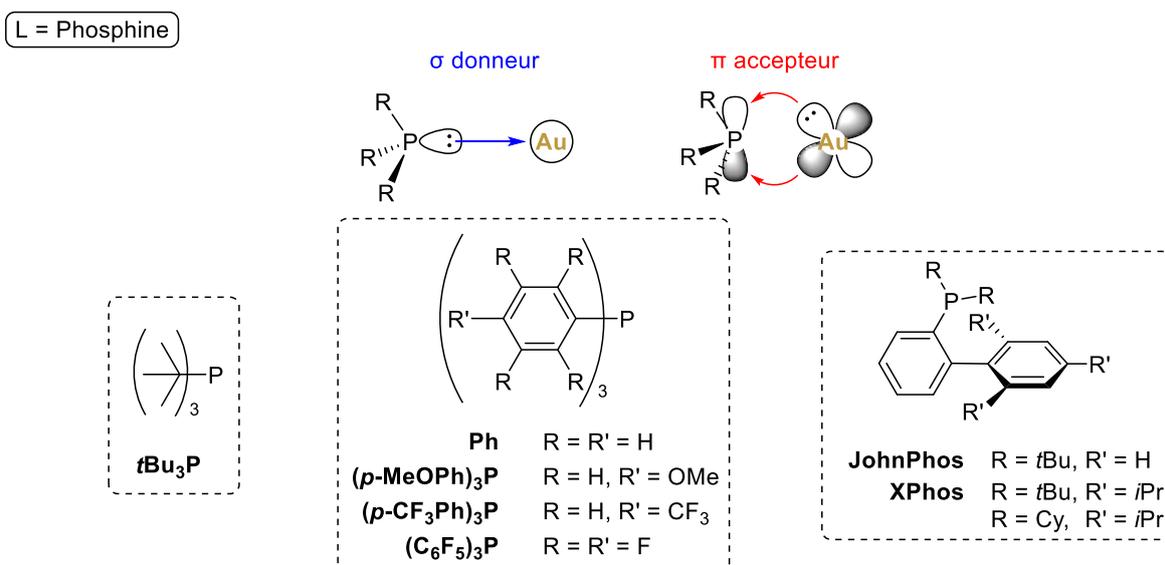


Schéma 9. Propriétés et exemples de ligands phosphines

³⁸ Pour davantage de détails sur la synthèse des complexes LAuCl , voir la partie expérimentale du manuscrit

- Les phosphites, avec un caractère π -accepteur fort, et un caractère σ -donneur plus faible que la plupart des phosphines (schéma 10).

L = Phosphite

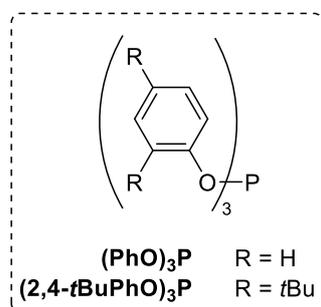


Schéma 10. Exemples de ligands phosphites

- Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC), possédant un caractère fortement σ donneur et faiblement π accepteur (schéma 11). La stabilisation par effet donneur de l'orbitale p vacante du carbène par les orbitales non liantes des azotes adjacents diminue fortement le caractère π accepteur pour ce type de ligand.³⁹

L = Carbènes N-hétérocyclique

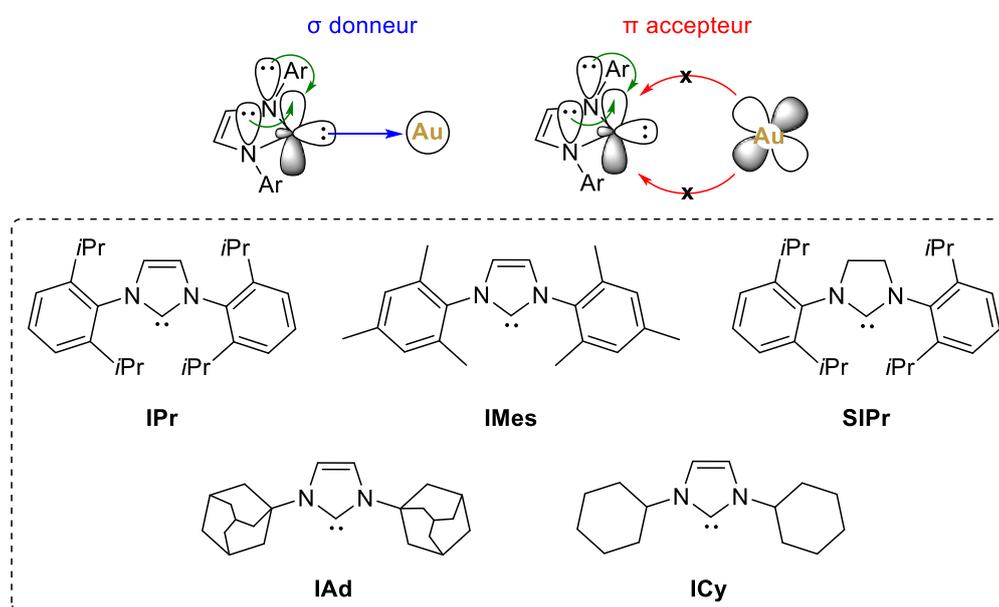


Schéma 11. Propriétés et exemples de ligands NHC

³⁹ (a) Y. Wang, M. E. Muratore, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 7332 ; (b) D. Marchione, L. Belpassi, G. Bistoni, A. Macchioni, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, *Organometallics*, **2014**, *33*, 4200.

Le choix du ligand est primordial dans une réaction mettant en jeu le catalyseur d'or puisque celui-ci va avoir un effet sur l'acidité de Lewis de l'espèce cationique formée, et sur la stabilisation plus ou moins prononcée des espèces cationiques entrant en jeu lors d'un cycle catalytique (schéma 12).^{35a} Pour exemple, les complexes d'Au(I) associés avec des ligands NHC donneurs sont généralement moins électrophiles que ceux avec des ligands phosphines, rendant ces catalyseurs plus sélectifs dans de nombreuses transformations.⁴⁰

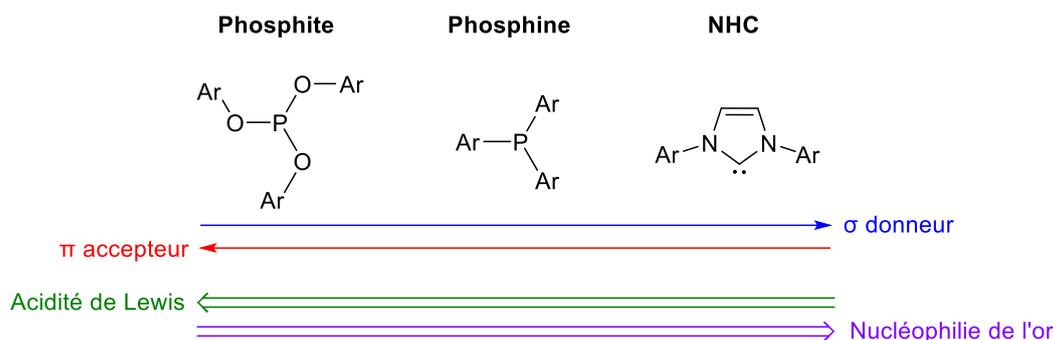


Schéma 12. Evolution de l'influence des ligands sur le centre métallique d'Au(I)

Dans le cadre de la réaction catalytique générale présentée au schéma 7, le groupe d'Hammond et Xu a constaté que les propriétés électroniques du ligand ont une influence majeure sur la cinétique de la protodéauration : les ligands qui retirent des électrons diminuent progressivement la vitesse de la réaction, comme la phosphine ($p\text{-CF}_3\text{Ph}$)₃P tandis que les ligands donneurs d'électrons, comme la phosphine ($p\text{-MeOPh}$)₃P, augmentent considérablement la vitesse de la réaction.^{35b} Ce constat pourrait laisser supposer que les ligands donneurs auront toujours une réactivité supérieure par rapport à leurs homologues moins donneurs (davantage accepteurs) dès lors qu'une étape de protodéauration est impliquée dans le cycle catalytique. Cependant, le choix du meilleur ligand pour la réactivité d'un complexe d'or est dépendant de l'étape cinétiquement déterminante de la réaction. Deux types de scénarios peuvent se produire :

- 1. Lorsque l'activation électronique de l'alcyne (ou allène, alcène) (étape a, du cycle catalytique schéma 7) est l'étape cinétiquement déterminante.

⇒ Choix d'un ligand pauvre en électrons, exemples : ($p\text{-CF}_3\text{Ph}$)₃P, (C₆F₅)₃P, phosphite ;^{35b, 41}

⁴⁰ (a) N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1776 ; (b) S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, 44, 91 ; (c) N. Marion, S. Díez-González, P. de Frémont, A. R. Noble, S. P. Nolan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 3647 ; (d) K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 3517.

⁴¹ (a) Z. J. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. III Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 13064 ; (b) J. P. Markham, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 9708.

- 2. Lorsque la protodéauration (étape c, schéma 7) est l'étape cinétiquement déterminante.
⇒ Choix d'un ligand riche en électrons, exemples : (*p*-MeOPh)₃P, JohnPhos, NHC.⁴²

Cependant, il est important de tenir compte de la désactivation du catalyseur d'or au cours d'une réaction, ce qui complique la prévisibilité de la performance des ligands dans la catalyse à l'or, ainsi que la conception rationnelle de ligands appropriés pour obtenir une meilleure efficacité. En effet, au cours d'une réaction catalytique, l'or cationique peut progressivement se réduire en Au(0) (formation d'un miroir d'or ou de particules d'or) et/ou conduire à la formation d'un complexe linéaire de ligands bi-coordinés L₂Au⁺,⁴³ connu pour être inactif en catalyse, ou à d'autres espèces d'or non identifiées à ce jour.^{43a}

I.2.4. Influence du contre-ion de l'or

De manière générale, les pré-catalyseurs d'or de type LAuCl synthétisés à partir de la séquence décrite précédemment au schéma 8, ne sont que rarement actifs en catalyse.⁴⁴ Il est généralement nécessaire d'échanger l'atome de chlore par un contre-ion X moins coordinant afin de rendre le complexe d'or plus électrophile. Les anions d'acides forts (OTf, NTf₂, SbF₆...) permettent d'obtenir des catalyseurs cationiques plus actifs. Le mélange d'un pré-catalyseur de type LAuCl et du sel d'argent de l'anion désiré (AgX) permet de former le catalyseur LAuX conjointement à la précipitation de chlorure d'argent (AgCl) (schéma 13). La métathèse d'anions via un sel d'Ag(I) est communément appliquée en catalyse métallique et elle est compatible à de nombreux métaux, et concernant la chimie de l'or elle constitue la méthode la plus répandue. Néanmoins, il est également possible d'aboutir aux catalyseurs actifs par l'ajout d'un acide fort sur un pré-catalyseur de type LAuMe avec dégagement de méthane.⁴⁵

⁴² (a) A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2067 ; (b) D.-H. Zhang, L.-F. Yao, Y. Wei, M. Shi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2583 ; (c) A. Leyva-Perez, J. R. Cabrero-Antonino, A. Cantín, A. Corma, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7769.

⁴³ (a) M. Kumar, J. Jasinski, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 3113 ; (b) A. Guerinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollee, V. Gandon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 5848 ; (c) G. Lemiere, V. Gandon, N. Agenet, J.-P. Goddard, A. de Kozak, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7596.

⁴⁴ (a) E. Feng, Y. Zhou, F. Zhao, X. Chen, L. Zhang, H. Jiang, H. Liu, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1888 ; (b) A. Franchino, M. Montesinos-Magraner, A. M. Echavarren, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2021**, *94*, 1099 ; (c) M. Kato, Y. Ueta, S. Ito, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 2469.

⁴⁵ (a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1415 ; (b) D. Hueber, M. Hoffmann, B. Louis, P. Pale, A. Blanc, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 3903.



Schéma 13. Echange du contre-ion de l'or par métathèse avec un sel d'Ag(I)

Il est possible de former le catalyseur actif LAuX *in situ* via cette métathèse d'anion. Cependant, de nombreuses études ont révélé que cette méthode de génération *in situ* du catalyseur pouvait également amener à la formation d'autres complexes actifs. En effet, les groupes de Gagné, Jones, Shi et Straub ont mis en évidence des différences de réactivité imputables à la présence de sels d'argent dans le milieu réactionnel, notamment due à la formation d'intermédiaires mixtes Au-Ag ou Au-Ag-Au plus complexes.⁴⁶ De plus, Echavarren et ses collaborateurs ont découvert que l'ordre d'ajout du sel d'argent peut avoir un effet significatif sur la réactivité. Des complexes di-nucléaires d'Au(I) à pont chlorure moins actifs peuvent facilement se former, et selon les cas étudiés ralentissent voire inhibent les réactions (schéma 14).⁴⁷ En effet, ces complexes mixtes et/ou multinucléaires peuvent au mieux servir de réservoir via un équilibre avec l'espèce active ou soutirer l'espèce active du mélange réactionnel.

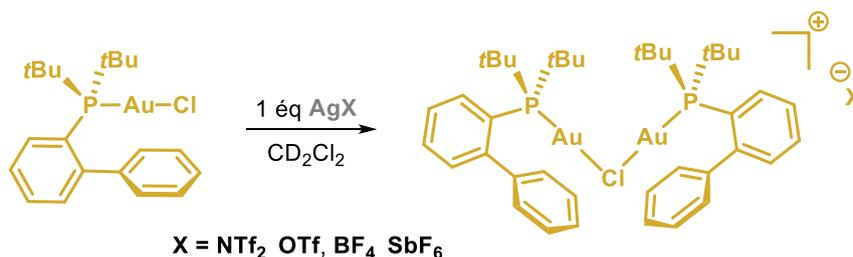


Schéma 14. Formation de complexes di-nucléaires d'Au(I) à pont chlorure

Par ailleurs, les sels d'argent étant très hygroscopiques, ils peuvent introduire des quantités significatives d'eau dans les mélanges réactionnels, ce qui entraîne une hydratation des alcynes, et des réactions d'hydrolyse. L'eau peut également réagir avec les complexes d'Au(I) pour former des complexes [LAu(OH)₂]X, [LAu(OH)AuL]X pontés ou des cations d'oxonium trinucéaires, également moins actifs que les complexes linéaires parents (schéma 15).⁴⁸

⁴⁶ (a) D. Weber, M. R. Gagne, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4962 ; (b) Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 12264 ; (c) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9012 ; (d) S. G. Weber, F. Rominger, B. F. Straub, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2012, 2863.

⁴⁷ A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5782.

⁴⁸ (a) A. Zhdanko, M. Ströbele, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 14732 ; (b) A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova, Y. T. Struchkov, M. Y. Antipin, K. I. Grandberg, V. P. Dyadhenko, *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *201*, 343 ; (c) Y. Tang, B. Yu, *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 12686.

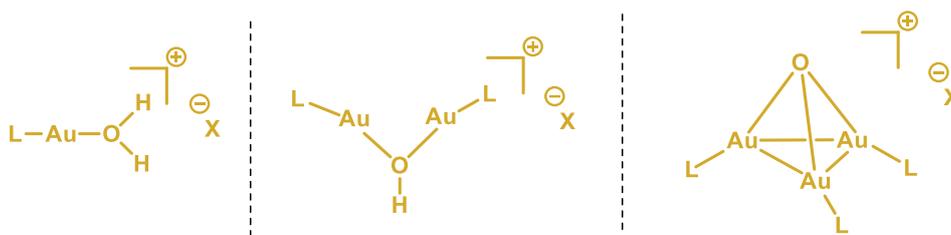


Schéma 15. Complexes d'or formés et identifiés en présence d'eau

Pour ces raisons, il a été constaté que la présence d'argent dans le milieu réactionnel peut engendrer des effets négatifs dans les réactions catalysées par l'or.⁴⁹ L'utilisation d'un complexe LAuX préformé en éliminant l'excès d'AgX avant la réaction, ou l'utilisation d'un catalyseur défini synthétisé sur plus grande échelle et conservé sous forme solide, permet d'éviter ce problème d'"effet argent". Afin de maîtriser la nature, les quantités de complexes métalliques introduites et d'éviter les effets des sels d'argents dans le milieu réactionnel, des complexes d'Au(I) actifs ont été isolés et identifiés notamment par le groupe de Gagosz,⁵⁰ avec un contre-ion triflimidate NTf₂⁻. Ces derniers sont alors assez stables pour être stockés à long terme et le contre-ion, bien que directement relié à l'atome d'or, reste suffisamment labile pour permettre au catalyseur d'être actif en solution. Toutefois, dans ses travaux, Gagosz mentionne que les tentatives pour isoler les complexes avec des contre-ions moins coordinants : Ph₃PAuBF₄, Ph₃PAuPF₆, et Ph₃PAuSbF₆ se sont soldées par un échec.⁵⁰ Dans le cas de ces contre-ions constitués d'atomes hypervalents polyfluorés, la complexation d'un deuxième ligand faiblement coordinant, typiquement un nitrile est nécessaire pour obtenir des complexes stables à l'air et à l'humidité (schéma 16), ce qui a été réalisé notamment par les groupes de Nolan et Echavarren.⁵¹

⁴⁹ Z. Lu, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4534.

⁵⁰ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4133.

⁵¹ (a) P. de Fremont, N. Marion, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 551 ; (b) P. de Fremont, E. D. Stevens, M. R. Fructos, M. Díaz-Requejo, P. J. Perez, S. P. Nolan, *Chem. Commun.*, **2006**, 2045 ; (c) E. Herrero-Gómez, C. Nieto-Oberhuber, S. López, J. Benet-Buchholz, M. A. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5455.

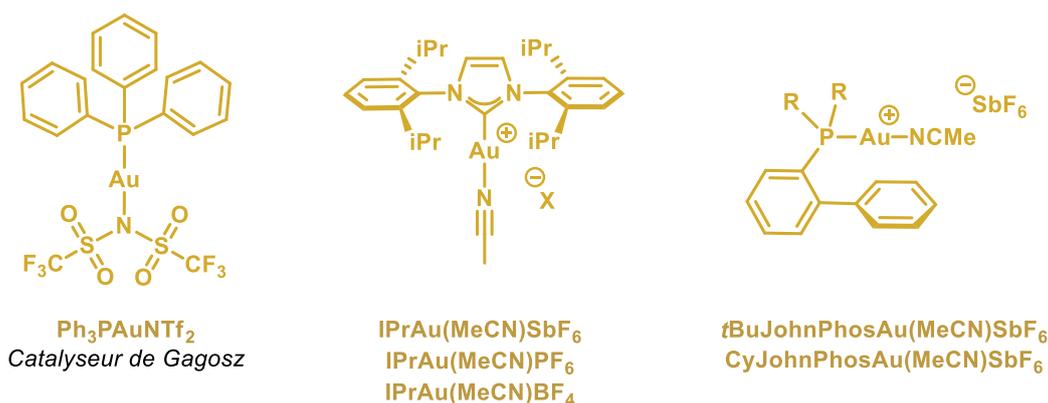
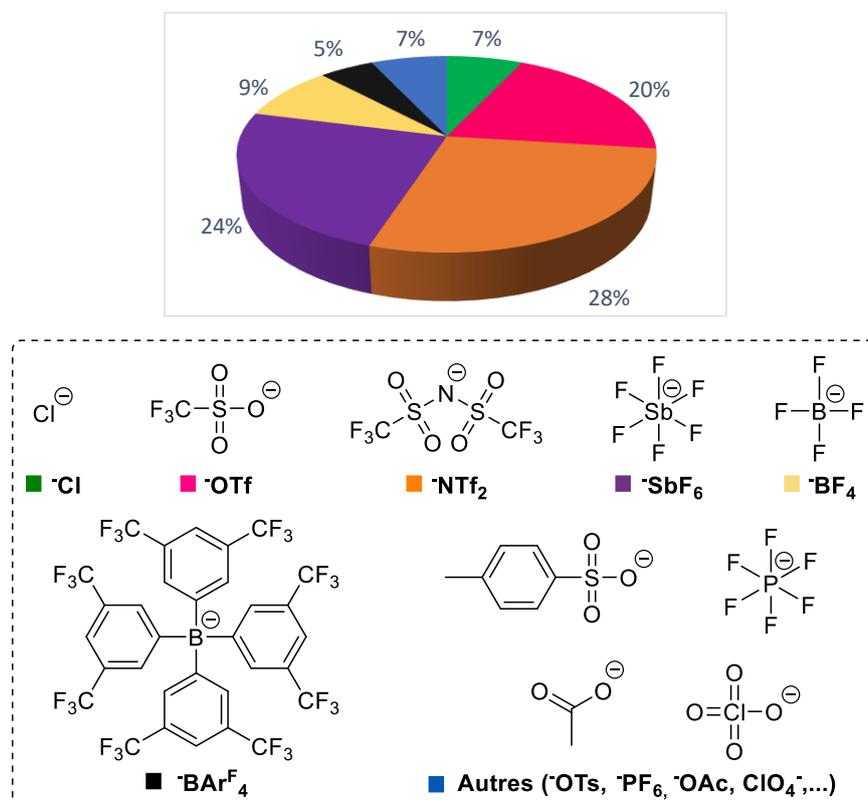


Schéma 16. Exemples de catalyseurs synthétisés sous forme définie

En raison de leur stabilité relativement élevée et du prix acceptable des sels d'argent dont ils sont issus, les contre-ions OTf , NTf_2 et SbF_6 sont les plus couramment utilisés dans les transformations catalysées par l'or cationique. Pour preuve, les statistiques réalisées par le groupe d'Hashmi sur l'ensemble des publications liées aux études expérimentales en catalyse à l'or apparues en 2017,^{37b} montrent que ces trois anions représentent 72 % des contre-ions employés pour des réactions en catalyse à l'or (graphique 2).



Graphique 2. Répartition de l'utilisation des contre-ions de l'or en catalyse sur l'année 2017

L'activité catalytique d'un complexe d'or dépend fortement du choix du contre-ion. Cependant, ce choix repose sur une étude empirique. Les chimistes testent différents contre-ions au cours du processus d'optimisation des conditions de réaction pour déterminer celui menant à la meilleure performance du complexe d'Au(I). Toutefois, en 2017, Hammond et ses collaborateurs ont réussi à introduire un indice d'affinité pour l'or (GAI pour Gold Affinity Index), qui dépend de la taille et de la distribution des charges du contre-ion, dans le but de prévoir leur réactivité dans la catalyse à l'or.⁵² Les énergies de dissociation calculées des contre-ions ont été utilisées pour décrire leur affinité de liaison.⁵³ Parmi les contre-ions les plus courants, l'ion iodure (I⁻) est celui possédant l'énergie de dissociation de la liaison Au-X la plus forte, et l'ion hexafluoroantimonate (⁻SbF₆), la plus faible. De ce fait un indice d'affinité pour l'or d'une valeur arbitraire de 10 a été attribué à I⁻ et un GAI de 0 à ⁻SbF₆ (schéma 17).

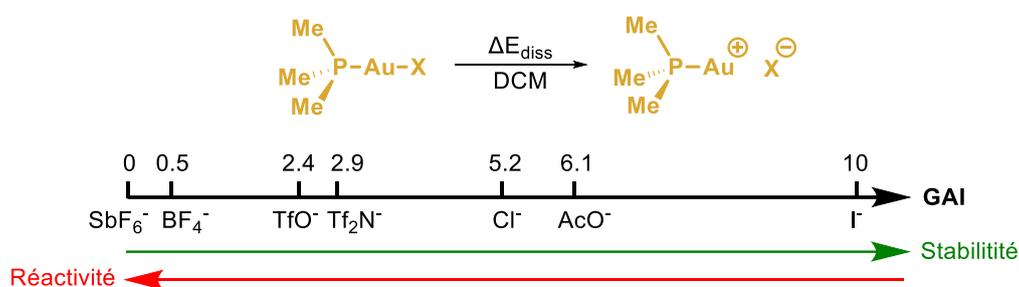


Schéma 17. Indice d'affinité pour l'or des différents contre-ions usuels

De façon générale, les contre-ions de grande taille, chargés négativement et fortement délocalisés ont une affinité plus faible pour l'or cationique (par exemple : ⁻SbF₆), et induisent une réactivité supérieure en catalyse. En revanche, les contre-ions comme ⁻OAc, qui sont relativement petits et dont la charge est plus localisée, forment de fortes interactions avec le centre métallique cationique de l'or et inhibent la réaction. Ces propriétés justifient le fait que certains contre-ions soient rarement utilisés en catalyse à l'or.

Les choix du ligand et du contre-ions sont par conséquent déterminants pour la réactivité du complexe d'or en catalyse. Ils doivent être considérés simultanément, pour déterminer le catalyseur optimal.⁵⁴ Une étude récente menée par Hashmi sur différents ligands et contre-ions

⁵² Z. Lu, J. Han, O. E. Okoromoba, N. Shimizu, H. Amii, C. F. Tormena, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 5848.

⁵³ G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 853.

⁵⁴ L. Biasiolo, A. Del Zotto, D. Zuccaccia, *Organometallics*, **2015**, *34*, 1759.

dans diverses réactions montre toutefois une influence du contre-ion plus prononcée que l'influence correspondante du ligand dans des réactions catalytiques à l'Au(I).^{37b,55} Par ailleurs, une possible dépendance radicale à l'égard du substrat a été également constatée, où même une légère variation apportée à celui-ci peut affecter fortement l'activité catalytique et modifier le contre-ion ou le ligand optimal (voir la catalyse or/silicium). De ce fait, il n'existe pas de catalyseur général exclusif pour une réaction spécifique, ce qui pourrait potentiellement nous amener à changer de catalyseur entre différents substrats pour une même réaction.

II. Les dérivés silylés acide de Lewis TMSX

II.1. Définition de l'acidité

II.1.1. Selon Brønsted et Lowry

En 1923, les chimistes J. Brønsted, T. Lowry et G. N. Lewis ont de façon indépendante établi leur théorie sur l'acidité.^{56,57} Brønsted et Lowry ont défini un acide comme une espèce pouvant céder un ou plusieurs protons (H⁺), tandis qu'une base est une espèce qui peut en capter. La réaction acido-basique ayant lieu entre un acide et une base conduit respectivement à la formation de la base et de l'acide conjugué associé à chacun des couples (schéma 18).

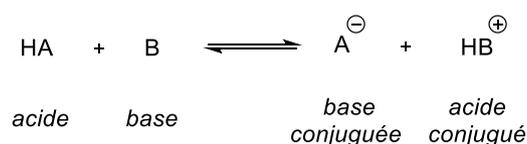


Schéma 18. Acidité de Brønsted-Lowry : couple acido-basique (HA/A⁻) et (HB⁺/B)

II.1.2. Selon Lewis

G. N. Lewis quant à lui a introduit un concept généralisé et suggère que les acides de Lewis (AR₃) sont des accepteurs de paires d'électrons et les bases de Lewis (BR₃) sont des donneurs de paires d'électrons. La liaison formée entre un acide et une base de Lewis est une

⁵⁵ J. Schiebl, J. Schulmeister, A. Doppiu, E. Worner, M. Rudolph, R. Karch, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 2493.

⁵⁶ T. M. Lowry, *J. Soc. Chem. Ind.*, **1923**, 42, 43 ; (b) J. N. Brønsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1923**, 42, 718.

⁵⁷ (a) G. N. Lewis, *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, The Chemical Catalog Company, Book Department, New York, 1923 ; (b) G. N. Lewis, *J. Franklin Inst.*, **1938**, 226, 293.

liaison dative, les électrons formant le doublet de liaison provenant uniquement d'une seule des deux espèces, la base de Lewis (schéma 19).

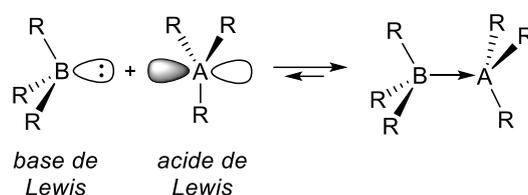


Schéma 19. Réaction entre un acide et une base de Lewis

II.2. Les dérivés silylés Me₃SiX (TMSX)

II.2.1. Présentation et synthèse de ces dérivés

Les anions employés dans le cadre de la chimie de l'or, et présentés au graphique 2, sont des bases conjuguées d'acides forts et sont généralement utilisés comme contre-ions d'acides de Lewis puissants. Les dérivés silylés de type R₃SiX en sont des exemples, où X est précisément la base conjuguée d'un acide fort (X = Cl, OTf, NTf₂, ...). Tout comme les complexes cationiques d'Au(I), cette classe de molécules présente une réactivité variable en fonction du contre-ion lié au silicium, et a été particulièrement employée dans le cadre de la formation de liaison carbone-carbone.⁵⁸

Les composés historiques, et les plus représentés de cette famille, sont les dérivés triflates de silyle : trifluorométhylsulfonates de silyle, R₃SiOTf. Ils présentent une forte polarisation de la liaison Si-OTf du fait de la grande stabilité de l'anion triflate. Néanmoins, la liaison reste de nature covalente plutôt que ionique. Cet anion peut toutefois être facilement substitué par des bases de Lewis (B) suffisamment réactives pour former une paire d'ions (schéma 20).

⁵⁸ (a) J. Sweeney, G. Perkins, E. Aguilar, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Marquez, E. Amigues, R. Lopez-Gonzalez, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2018**, 1 ; (b) C. Wade Downey, A. S. Fleisher, J. T. Rague, C. L. Safran, M. E. Venable, R. D. Pike, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4756 ; (c) M. B. Boxer, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2007**, 1 ; (d) E. M. Leahy, W. Zhang *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2008**, 1.

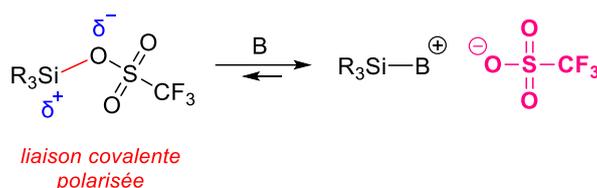


Schéma 20. Les dérivés R_3SiOTf en tant qu'acides de Lewis

Ces composés R_3SiOTf ont tout d'abord été utilisés en tant qu'agents de silylation.⁵⁹ Puis à la fin des années 70, Noyori a montré pour la première fois le potentiel du triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) en tant qu'acide de Lewis (en quantité stœchiométrique) dans une réaction de transformation d'époxyde en alcool allylique protégé (schéma 21, (1)),⁶⁰ mais également son utilisation en quantité catalytique pour la réduction d'acétals en éthers (schéma 21, (2)).⁶¹

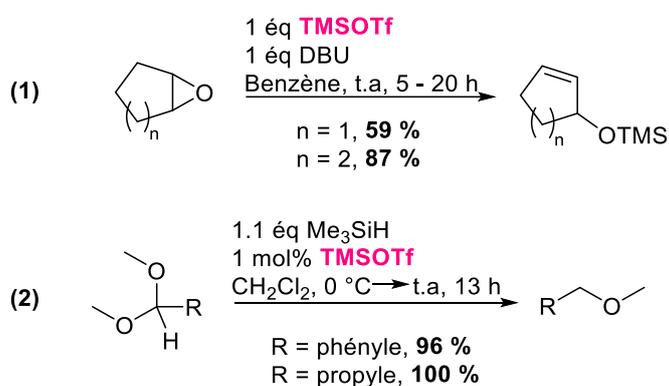


Schéma 21. Premières utilisations de $TMSOTf$ comme acide de Lewis

Les propriétés d'acide de Lewis de ces composés R_3SiX , sont déterminées par la tendance de l'atome de silicium à étendre sa couche de valence et former des espèces penta- ou hexacoordinées.⁶² La première étape d'une réaction activée par un acide de Lewis silylé est la complexation du silicium avec la base de Lewis, formant un intermédiaire pentavalent, qui peut exister pendant un certain temps avant que le groupe partant X ne soit éliminé (schéma 22). Une fois lié au silicium, le substrat rendu plus électrophile sous la forme de ce complexe de Lewis, subit plus facilement l'addition d'un nucléophile ou une déprotonation dans le cas de l'exemple présenté au schéma 21, (1).⁶⁰

⁵⁹ H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Angew. Chem.*, **1975**, 87, 417.

⁶⁰ R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 2738.

⁶¹ R. Noyori, T. Tsunoda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 4679.

⁶² A. D. Dilman, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 733

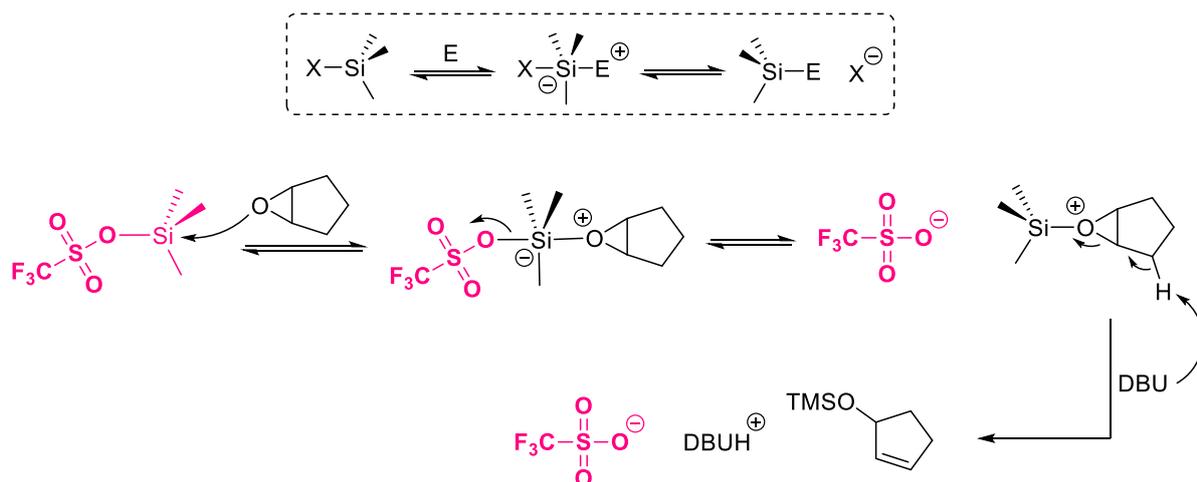


Schéma 22. Extension de la valence du silicium et exemple dans la silylation

De nombreux dérivés silylés, R_3SiX , sont commerciaux, mais du fait de leur tendance à facilement s'hydrolyser en produisant l'acide protique correspondant, ils sont souvent synthétisés juste avant leur utilisation. De manière générale, ces acides de Lewis R_3SiX sont préparés par la réaction d'acides HX avec des silanes (organo- ou hydrosilanes), ou à partir de chlorosilanes (R_3SiCl) et du sel d'argent AgX correspondant (schéma 23).⁶³

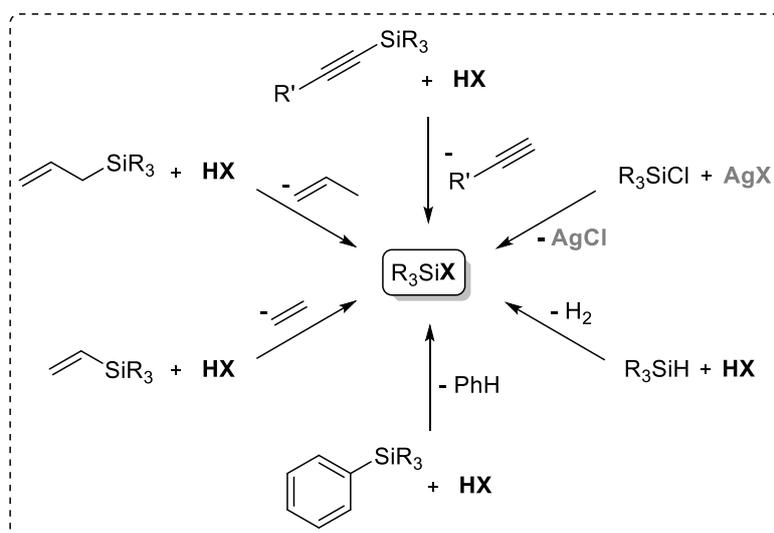


Schéma 23. Méthodes de préparation des dérivés R_3SiX

⁶³ (a) J. Foropoulos, D. D. DesMarteau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4260 ; (b) A. Vij, Y. Y. Zheng, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 3281.

La réactivité de ces acides de Lewis R_3SiX peut être modulée par différents facteurs, notamment en faisant varier la nature du contre-ion X ; l'encombrement stérique des substituants alkyles (la variation des groupements R) présents sur le centre électrophile, mais également via le choix du solvant de la réaction.

II.2.2. Effets de solvant et variation de l'acidité de Lewis des espèces $TMSX$

Tous les acides de Lewis silylés étant très facilement hydrolysés par l'humidité, les opérations avec ces réactifs doivent être effectuées sous atmosphère inerte dans des solvants distillés. Les réactions impliquant R_3SiX comme acide de Lewis peuvent être réalisées dans de nombreux solvants apolaires, tels que l'hexane, le benzène, le toluène, les halogénobenzène (C_6H_5Cl , C_6H_5Br , 1,2- $Cl_2C_6H_4$, 1,2- $F_2C_6H_4$, $CF_3C_6H_5$, C_6F_6), le CCl_4 , le dichlorométhane ou le dichloroéthane. De nombreux solvants polaires, bases de Lewis, tels que le diméthylformamide (DMF), la pyridine, l'hexaméthylphosphoramide (HMPA) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO), ne sont au contraire pas recommandés, car ils ont la capacité de former facilement des complexes Solvant-Si, qui sont moins réactifs que les espèces acides de Lewis R_3SiX de départ et par conséquent potentiellement inertes vis à vis du substrat d'intérêt (schéma 24).⁶⁴

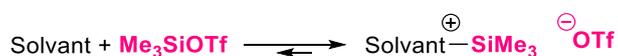


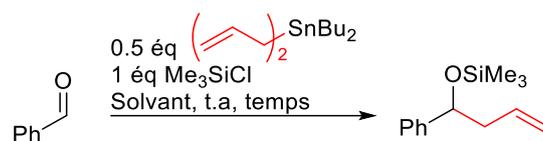
Schéma 24. Interaction entre le solvant et l'espèce R_3SiX

L'acétonitrile peut également conduire à un intermédiaire de type $[MeCN---SiR_3---X]$ rendant moins électrophile l'entité silylée (voir le tableau 3 de comparaison des déplacements chimiques en RMN ^{29}Si , entrée 4 vs 10). Néanmoins, il s'est occasionnellement avéré être le solvant de choix dans certaines réactions. La réaction du diallyldibutylstannane avec des composés carbonylés et Me_3SiCl dans différents solvants l'illustre (tableau 1).⁶⁵

⁶⁴ (a) A. R. Bassindale, T. Stout, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3403 ; (b) M. Arshadi, D. Johnels, U. Edlund, C.-H. Ottosson, D. Cremer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 5120.

⁶⁵ M. Yasuda, T. Fujibayashi, I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, N. Sonoda, *Chem. Lett.*, **1995**, 167.

Tableau 1.



Entrée	Solvant	Temps	Rdt
1	Benzène	5 h	trace
2	THF	1 h	5 %
3	CH_2Cl_2	2 h	8 %
4	MeCN	1 h	99 %
5	THF + 1 éq MeCN	1.5 h	83 %

Les réactions réalisées dans le benzène, le tétrahydrofurane ou le dichlorométhane ne conduisent au produit cible qu'à l'état de traces (entrées 1-3). Dans le même temps, la réaction peut être effectuée avec de très bons rendements dans l'acétonitrile (entrée 4) ou le tétrahydrofurane en présence de 1 équivalent d'acétonitrile (entrée 5), ce qui indique que le groupe nitrile joue un rôle déterminant dans le mécanisme de cette réaction. Son efficacité est associée non seulement à une polarité élevée, mais également à la formation d'un intermédiaire silylnitrilium,⁶⁶ qui dans certains cas peut devenir un meilleur donneur du groupe silyle par rapport au composé R_3SiX de départ. Le chlorotriméthylsilane est un faible donneur du groupe silyle (voir tableau 3, entrée 11), néanmoins, dans l'acétonitrile il peut présenter des propriétés d'acide de Lewis supérieures (schéma 25).

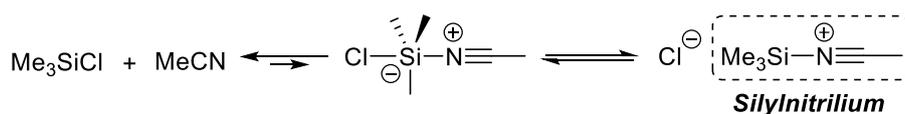


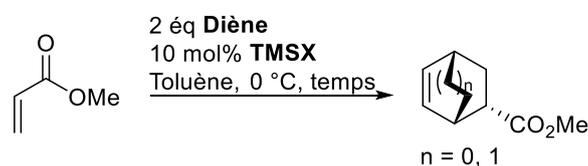
Schéma 25. Formation d'un dérivé silylnitrilium en présence d'acétonitrile

⁶⁶ (a) G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1247 ; (b) G. A. Olah, S. C. Narang, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2225.

II.2.3. Force et comparaison de l'acidité des dérivés silylés R₃SiX

Dans ces composés silylés, le silicium bien que plus ou moins appauvri électroniquement, est toujours présent sous la forme d'une espèce neutre substituée par quatre groupements de manière covalente. Ainsi, l'acidité de Lewis des dérivés silylés R₃SiX pourrait être exacerbée par la présence d'une liaison Si-X davantage polarisée. De ce fait, en ajustant X, l'acidité de Lewis et l'activité en catalyse peuvent être augmentées. En 1997, B. Mathieu et L. Ghosez ont montré que le remplacement du groupe OTf par le groupe NTf₂ sur le silicium permet d'obtenir un catalyseur avec une activité très supérieure pour la réaction de cycloaddition de l'acrylate de méthyle avec différents diènes (tableau 2).⁶⁷

Tableau 2.



Entrée	Diène	TMSX	Temps	Produit	Rdt	Endo/Exo
1		TMSOTf	20 min		< 5 %	-/-
		TMSNTf ₂	20 min		83 %	24/1
2		TMSOTf	1 h		- %	-/-
		TMSNTf ₂	1 h		92 %	49/1

Lorsque TMSOTf est employé comme catalyseur, une très faible, voire aucune, conversion des substrats est observée, alors que dans le même temps, la réaction menée en présence de TMSNTf₂ en même quantité, a conduit aux différents produits de cycloaddition, avec respectivement 83 % et 92 % de rendement dans le cas du cyclopentadiène (entrée 1) et du cyclohexadiène (entrée 2). Cette différence de réactivité s'explique par une acidité de Lewis supérieure de TMSNTf₂ par rapport à TMSOTf qui peut être directement liée à un déplacement chimique en RMN du silicium ²⁹Si supérieur.

En effet, la RMN du silicium traduit l'environnement électronique autour de ce dernier, et par conséquent plus le centre silylé est électrodéficient, plus le déplacement chimique ($\delta^{29}\text{Si}$ ppm)

⁶⁷ (a) B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 5497 ; (b) B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8219.

sera élevé. Cette méthode peut être exploitée pour comparer la force de divers acides de Lewis R_3SiX de structures similaires.^{62,68} Le tableau 3 présente le déplacement chimique pour quelques espèces $TMSX$, où seul X varie.^{63b, 69}

Tableau 3.

Entrée	TMSX	$\delta^{29}Si$ ppm (solvant)	Acidité de Lewis ↑
1	TMS[C(C ₂ H ₅)B ₁₁ F ₁₁]	138 (sans solvant)	
2	TMSSbF ₆	102 (SO ₂ ClF)	
3	TMS[HCB ₁₁ H ₅ Br ₆]	93.5 (C ₆ D ₆)	
4	[TMS(C ₆ H ₆) ⁺ B(C ₆ F ₅) ₄ ⁻]	83.6 (C ₆ D ₆)	
5	TMSCTf ₃	66.6 (CDCl ₃ /D-Et ₂ O : 4/1)	
6	TMSNTf ₂	57.2 (sans solvant)	
7	TMSClO ₄	46.6 (CH ₂ Cl ₂)	
8	TMSN(SO ₂ F) ₂	44.9 (sans solvant)	
9	TMSOTf	43.7 (CH ₂ Cl ₂)	
10	[TMS-NCMe] ⁺ B(C ₆ F ₅) ₄ ⁻	36.7 (CD ₃ CN)	
11	TMSCl	31.1 (CH ₂ Cl ₂)	
12	TMSOAc	21.5 (non spécifié)	

Ainsi, TMSNTf₂ possède un déplacement chimique plus élevé que TMSOTf (respectivement 57.2 et 43.7 ppm (entrée 6 vs 9)), traduisant de ce fait une plus grande acidité pour le dérivé triflimide. Une inversion de l'acidité relative est par conséquent observée, lors du passage des acides de Brønsted aux dérivés triméthylsilylés, dans le cas des acides liés aux contre-ions ⁻OTf et ⁻NTf₂. En effet, l'ordre d'acidité de Brønsted est le suivant : HOTf (pKa = -12 dans l'eau) > HNTf₂ (pKa = 1.7 dans l'eau),⁷⁰ tandis que l'ordre d'acidité de Lewis est Me₃SiNTf₂ > Me₃SiOTf. Cette inversion pourrait résulter de la différence de taille des deux anions. L'anion bis(trifluorométhylsulfonyl)imide (⁻NTf₂) est plus volumineux que l'anion triflate (⁻OTf), et par conséquent, du fait également de la taille déjà importante du motif SiMe₃, la contrainte interne

⁶⁸ G. A. Olah, L. D. Field, *Organometallics*, **1982**, *1*, 1485.

⁶⁹ (a) S. V. Ivanov, J. J. Rockwell, O. G. Polyakov, C. M. Gaudinski, O. P. Anderson, K. A. Solntsev, S. H. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4224 ; (b) J. B. Lambert, S. Zhang, S. M. Ciro, *Organometallics*, **1994**, *13*, 2430 ; (c) A. Trehan, A. Vij, M. Walia, G. Kaur, R. D. Verma, S. Trehan, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7335 ; (d) G. A. Olah, K. Laali, O. Farooq, *Organometallics*, **1984**, *3*, 1337 ; (e) H. C. Marsmann, H. G. Z. Horn, *Naturforsch.*, **1972**, *27b*, 1448.

⁷⁰ W. Zhao, J. Sun, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 10349.

plus élevée dans TMSNTf₂ favoriserait thermodynamiquement la formation du complexe avec un ligand plus petit, tel qu'un groupe ester. Cette différence de contrainte n'existe pas dans le cas des acides protiques.^{67b}

L'utilisation des valeurs de déplacement chimique en RMN du ²⁹Si comme mesure de la force de l'acidité de Lewis de ces espèces reste néanmoins approximative, et permet essentiellement de donner et de déceler une tendance. Ces dernières années, des techniques spectroscopiques RMN élaborées ont été mises au point pour déterminer la force de l'acidité des acides de Lewis à base de silicium. Ces méthodes sont basées sur le changement du déplacement chimique RMN d'un atome de référence de la base de Lewis lors de la coordination avec l'acide de Lewis :

- La méthode Gutmann-Beckett, qui classe les acides de Lewis en fonction de la différence des déplacements chimiques en RMN ³¹P ($\Delta\delta(^{31}\text{P})$) de l'oxyde de phosphine utilisé, généralement Et₃PO, et de l'adduit de l'oxyde de phosphine avec l'acide de Lewis (schéma 26).⁷¹

- La méthode de Childs utilise quant à elle, un dérivé carbonyle α,β -insaturé (crotonaldéhyde, cyclohexanone, crotonate de méthyle) comme sonde de base de Lewis et prend en compte le déplacement chimique RMN ¹H ($\Delta\delta(^1\text{H})$) du proton H-3 de l'adduit de la base de Lewis avec l'acide de Lewis (schéma 26).⁷²

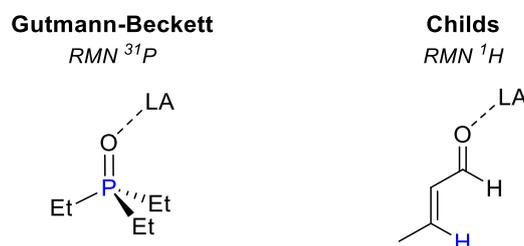


Schéma 26. Méthode de détermination de la force des acides de Lewis

Néanmoins, aujourd'hui, c'est une méthode computationnelle calculant l'affinité ionique du fluorure (FIA) qui est considérée comme la mesure la plus appropriée de la force de l'acidité de Lewis.⁷³ Introduite par Haartz et McDaniel,⁷⁴ elle est définie comme le négatif de l'enthalpie

⁷¹ (a) U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger, *Monatsh. Chem.*, **1975**, 106, 1235 ; (b) V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.*, **1976**, 18, 225.

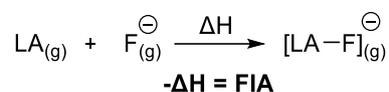
⁷² (a) R. F. Childs, D. L. Mulholland, A. Nixon, *Can. J. Chem.*, **1982**, 60, 801 ; (b) P. Laszlo, M. Teston, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8750.

⁷³ L. Greb, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 17881.

⁷⁴ J. C. Haartz, D. H. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8562.

ΔH de la formation de la liaison entre l'acide de Lewis et un ion fluorure (LA-F) (tableau 4). La force d'un acide de Lewis est directement liée à la valeur absolue de la FIA.⁷⁵

Tableau 4.



Entrée	TMSX	FIA ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Acidité de Lewis ↑
1	TMSCTf ₃	454	
2	TMSNTf ₂	402	
3	TMSOTf	346	
4	TMSCl	235	

Pour les espèces dont les valeurs de FIA ont été calculées, le classement de la force de l'acidité des composés TMSX est le même que celui donné par les valeurs de déplacements chimiques en ²⁹Si (tableau 3). Cet ensemble de méthodes met donc à la disposition des chimistes un panel de données venant compléter la relation "force d'acidité de Lewis corrélée au déplacement chimique ²⁹Si".

On peut noter qu'à ce jour la résonance ²⁹Si la plus élevée pour un dérivé Me₃Si est celle d'une espèce "pseudo-cationique" appariée à un anion carborane perfluoré très difficile d'accès (entrée 1 du tableau 3).^{69a} Des analogues légèrement plus accessibles sont également reportés (entrée 3) mais très peu d'équipes sont capables aujourd'hui encore de préparer ces anions et d'en faire un usage en chimie électrophile du silicium.⁷⁶ Les trialkylsilyliums barfates, (tableau 3, entrée 4) introduits dans les années 90 par Lambert,^{69b} constituent une alternative plus accessible au domaine des superacides de Lewis silylés "pseudo-cationiques",⁷⁷ et sont de plus en plus utilisés en catalyse,⁷⁸ mais les prix des sels de barfates précurseurs restent relativement importants. Malgré la très grande réactivité précédemment discutée des autres composés R₃SiX et notamment les triflimidates TMSNTf₂, ils sont toujours dotés d'une liaison Si-X covalente,

⁷⁵ (a) L. Ratjen, M. van Gemmeren, F. Pesciaioli, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 8765 ; (b) D. Höfler, M. van Gemmeren, P. Wedemann, K. Kaupmees, I. Leito, M. Leutzsch, J. B. Lingnau, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, *56*, 1411.

⁷⁶ (a) C. A. Reed, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 121 ; (b) O. Allemann, S. Duttwyler, P. Romanato, K. K. Baldrige, J. S. Siegel, *Science*, **2011**, *332*, 574 ; (c) Q. Wu, Z.-W. Qu, L. Omann, E. Irran, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 9176. (d) T. He, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *ACS Catal.*, **2021**, *11*, 12186.

⁷⁷ M. F. Ibad, P. Langer, A. Schulz, A. Villinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 21016.

⁷⁸ H. F. T. Klare, L. Albers, L. Süsse, S. Keess, T. Müller, M. Oestreich, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 5889 (ref 7).

formant des composés tétravalents. En parvenant à ioniser davantage cette liaison silicium-anion au moyen d'une approche simple, nous pourrions alors accéder à des acidités de Lewis supérieures se rapprochant de celle du réactif de Lambert,^{69b} ce que nous chercherons à exploiter avec des contre-ions moins coordinants et relativement peu onéreux comme SbF_6^- . Le groupe d'Olah et de Prakash a rapporté en 1990 que l'espèce TMSSbF_6 montre un déplacement chimique en RMN du silicium ^{29}Si de 102 ppm,⁷⁹ grandement supérieur à celui des composés TMSNTf_2 et TMSOTf . Cette valeur est prometteuse et augure d'une acidité de Lewis très puissante pour ce réactif qui n'a pas encore été exploité en synthèse organique.

La présentation de ces deux parties, traitées indépendamment l'une de l'autre, avec une première partie consacrée à la chimie de l'or et la présentation des ligands et contre-ions en tant que facteurs influençant la réactivité des complexes d' Au(I) en catalyse ; suivie d'une seconde partie dédiée spécifiquement à l'acidité de Lewis des espèces Me_3SiX , va maintenant trouver son point de convergence au travers de cette troisième et dernière partie de ce chapitre bibliographique, avec la présentation de la catalyse synergique or/silicium.

III. La catalyse synergique or/silicium

III.1. Description et découverte

L'utilisation d'un complexe d' Au(I) en tant que pré-catalyseur en combinaison avec un alcynylsilane a donné lieu à l'émergence d'un nouveau concept catalytique, celui de la catalyse synergique or/silicium. Cette combinaison de réactifs est capable de générer de façon simultanée des quantités catalytiques des deux acteurs clés dans l'alcynylation d'un composé pro-électrophile : un acide de Lewis à base de silicium (TMSX , $\text{X} =$ contre-ion) et un alcynure d'or, supposé davantage nucléophile que l'alcyne silylé dont il est issu (schéma 27). Ainsi, cette stratégie exploite la propension des catalyseurs carbophiles à l' Au(I) à activer, et désilyler efficacement les alcynes triméthylsilylés.

⁷⁹ G. A. Olah, L. Heiliger, X.-Y. Li, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5991.

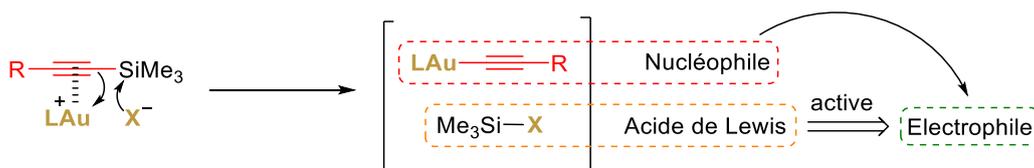


Schéma 27. Etape d'aurodésilylation avec génération des espèces catalytiques clés

Ce protocole d'activation présente l'avantage de générer *in situ* les réactifs acides de Lewis TMSX sensibles à l'air et à l'humidité, qui agissent (comme présenté par la suite) comme des composants clés dans le cycle catalytique proposé.

Il y a 10 ans, les premières applications de ce concept ont été réalisées, quasiment de façon simultanée par deux équipes différentes. En 2013, l'équipe de Gonzalès et Ballesteros a décrit la première réaction réussie de la bis-alcynylation d'aldéhydes aryliques avec des alcynes triméthylsilylés catalysée par des sels de triflimidate d'Au(I) (schéma 28, (1)), avec des conditions expérimentales applicables avec 5 mol% de charge de catalyseur dans les conditions classiques de laboratoire, mais aussi avec une charge de 1 mol% de catalyseur sous irradiation micro-ondes.⁸⁰ Dans le même temps, à l'URCOM était développée la première alcynylation catalytique de *N,O*-acétals par Dalla et son équipe (schéma 28, (2)), via ce même mode d'activation catalytique.⁸¹

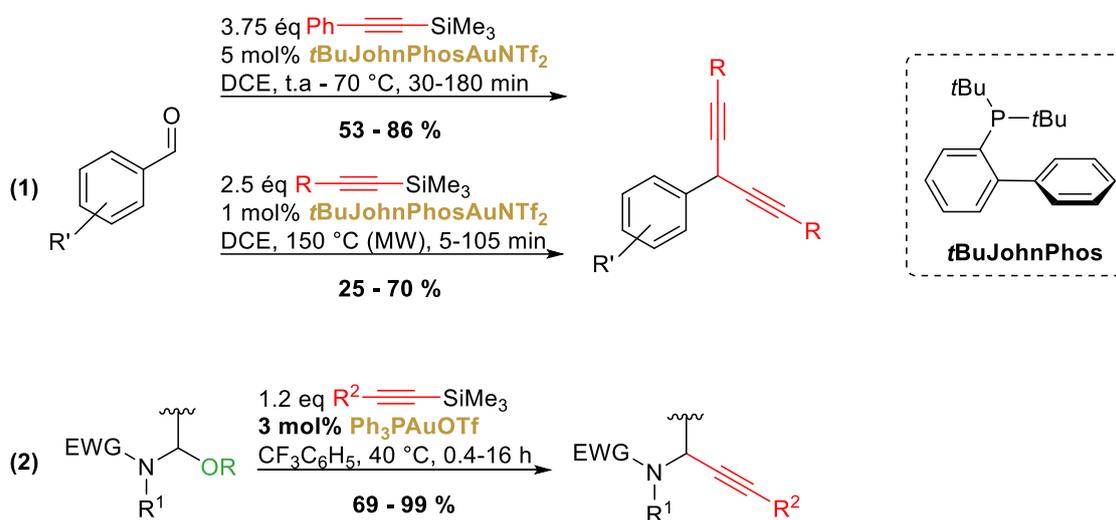


Schéma 28. Travaux pionniers dans l'alcynylation de substrats par catalyse synergique or/silicium

⁸⁰ B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. Gonzalez, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 3337.

⁸¹ M. Michalska, O. Songis, C. Taillier, S. P. Bew, V. Dalla, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2040. (ref 5a).

Ces travaux pionniers dans la mise en œuvre de cette catalyse ont permis de mettre en évidence plusieurs paramètres influençant la réactivité d'alcynylation, ainsi que les premières preuves de concept de la catalyse synergique or/silicium dans l'activation d'alcyne silylé par des complexes d'Au(I). Les principaux résultats, ainsi que les premières conclusions pouvant être tirées de ces travaux, sont détaillés par la suite pour mieux en comprendre les subtilités, et serviront de référence dans la discussion des résultats obtenus et présentés dans ce manuscrit.

III.2. Réaction de bis-alcynylation d'aldéhydes par catalyse or/silicium

Dans le cas de la réaction de bis-alcynylation d'aldéhydes aryliques, plusieurs combinaisons de catalyseurs d'or LAuNTf₂ ont été testées avec le benzaldéhyde comme substrat modèle sur une durée de réaction de 90 minutes, conduisant à l'obtention du produit de double addition du motif alcyne sur le benzaldéhyde (tableau 5). Parmi les complexes d'Au(I) testés, le meilleur résultat a été obtenu, dans ce cas, en utilisant la di-*tert*-butyl-(*o*-biphényl)-phosphine (*t*BuJohnPhos) comme ligand.

Tableau 5.

Entrée	[Au]	Conversion	Rdt
1	Ph ₃ PAuNTf ₂	100 %	64 %
2	(2,4- <i>t</i> BuPhO) ₃ PAuNTf ₂	88 %	58 %
3	JohnPhosAuNTf ₂	100 %	86 %
4	IPrAuNTf ₂	92 %	55 %

Le cycle catalytique proposé pour cette réaction de bis-alcynylation (schéma 29) est initié par la complexation de la triple liaison carbone-carbone d'un trialkylsilylacétyne avec un sel d'Au(I) cationique. Il s'ensuit une aurodesilylation qui génère à la fois l'alcyne(I) nucléophile, et un acide de Lewis triméthylsilylé qui active le carbonyle de l'aldéhyde. À la suite de la première addition de l'alcyne d'or, un second cycle catalytique peut s'enclencher et conduire au produit de bis-alcynylation.

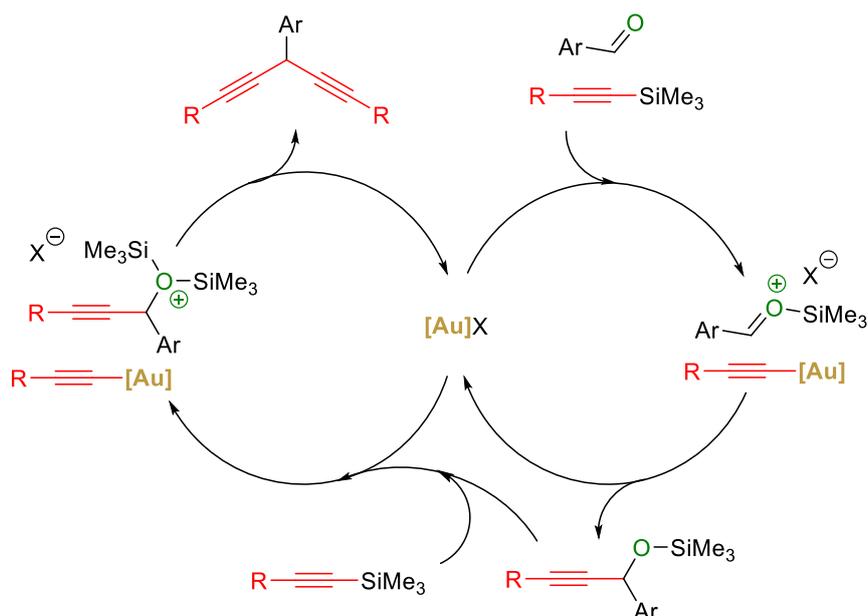


Schéma 29. Cycle catalytique proposé de la bis-alcynylation d'aldéhyde

La possibilité que les aldéhydes réagissent directement avec les alcynures d'or (sans présence d'un acide de Lewis silylé) a été exclue sur une base expérimentale. En effet, un mélange de benzaldéhyde et d'alcynure d'or (2.5 équivalents) préalablement préparé, à température ambiante ou chauffé à 70 °C, dans du 1,2-dichloroéthane pendant 90 minutes n'a conduit à aucun processus de formation de liaison carbone-carbone. Par ailleurs, une réaction de contrôle a montré l'implication active d'un alcynure d'or en tant qu'intermédiaire réactif (schéma 30). Lorsque la réaction a été réalisée en présence d'une quantité catalytique d'alcynure d'or préalablement synthétisé et de TMSOTf comme acide de Lewis silylé, ces conditions ont mené au produit de bis-alcynylation.



Schéma 30. Réaction de contrôle par catalyse avec TMSOTf en présence d'alcynure d'or

En outre, lors du suivi RMN de la réaction, une formation rapide du complexe- σ,π a été mise en évidence lors du mélange du catalyseur *t*BuJohnPhosAuNTf₂ (0,05 mmol) avec un excès (1 mmol) de 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène, dans du CDCl₃ sec. En effet, l'ajout de complexe d'Au(I) en présence d'alcynure silylé fait évoluer le complexe jusqu'à cette forme (schéma 31).

A noter que ce complexe di-nucléaire, est parfois considéré comme un alcyne gem-diauré stabilisé par une interaction aurophile entre les deux centres d'or.⁸²

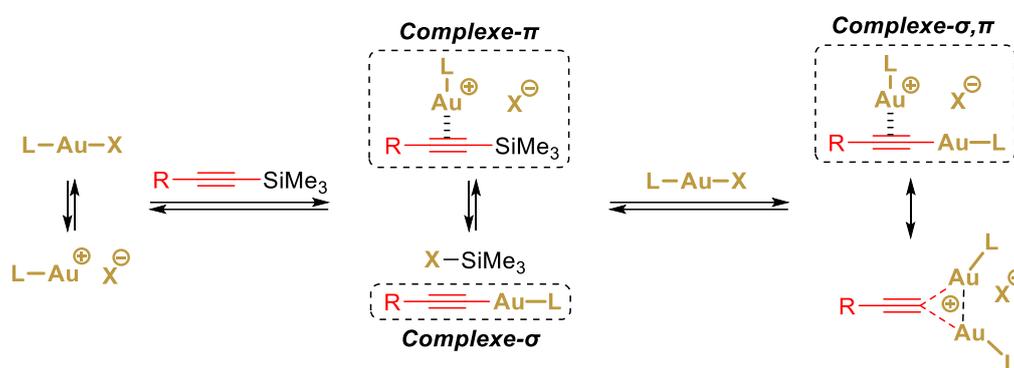


Schéma 31. Les complexes formés par interaction entre le complexe d'or(I) et l'alcyne silylé

Ces complexes- σ,π possèdent cependant une activité limitée.⁸³ Cette caractéristique pourrait expliquer l'effet bénéfique du chauffage sur les transformations catalysées par l'or, notamment observé pour cette réaction de bis-alcynylation d'aldéhydes. Il est probable que le chauffage permette de dissocier les espèces mononucléaires actives, garantissant ainsi la concentration requise de l'acide de Lewis silylé pour un couplage réussi. Par conséquent, le complexe- σ,π peut être assimilé à un réservoir stable d'espèce active au cours de la réaction, ce qui a été confirmé dans le cadre de cette réaction, où le complexe- σ,π , après avoir été préalablement synthétisé, a été employé comme catalyseur (2.5 mol%). Il s'est montré dans un premier temps totalement inefficace pour conduire au produit de bis-alcynylation désiré, que ce soit à température ambiante ou en chauffant dans le 1,2-dichloroéthane à 70 °C. Finalement, l'exécution de la réaction à 150 °C sous irradiation micro-ondes, permet d'obtenir le produit de bis-alcynylation avec un rendement isolé de 72 %, en 30 minutes (schéma 32).

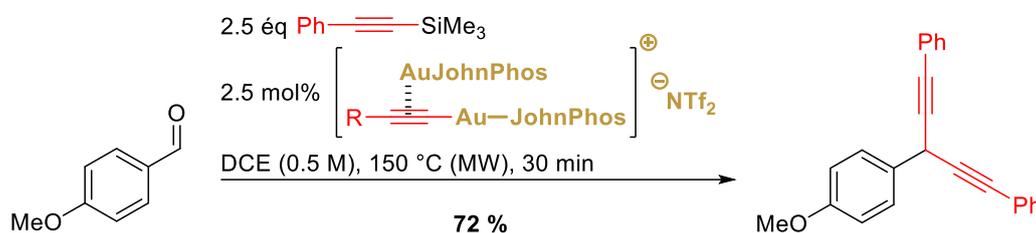


Schéma 32. Complexe- σ,π dans la réaction catalytique de bis-alcynylation d'aldéhyde

⁸² T.J. Brown, R. A. Widenhoefer, *Organometallics*, **2011**, *30*, 6003.

⁸³ (a) B. Ranieri, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 7103 ; (b) A. Homs, C. Obradors, D. Leboeuf, A. M. Echavarren, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 221 ; (c) G. Mazzone, N. Russo, E. Sicilia, *J. Chem. Theory Comput.*, **2015**, *11*, 581.

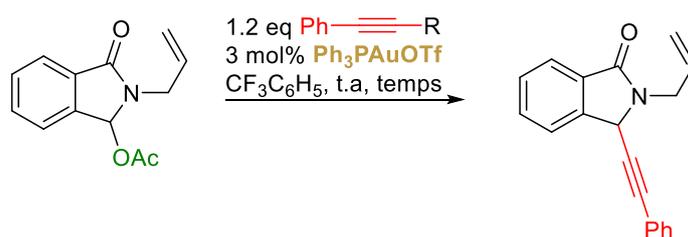
III.3. L'alcynylation des *N,O*-acétals par catalyse or/silicium

III.3.1. Présentation

Les travaux développés dans le cadre de l'alcynylation des *N,O*-acétals, réalisés en parallèle par Dalla et son équipe au laboratoire de l'URCOM, apportent un complément, ainsi que de nouveaux éléments, à ces premières observations décrites. Les expériences de contrôle également réalisées dans le cadre de cette réaction confortent la proposition d'un mécanisme synergique or/silicium, et mettent en évidence un lien entre la force de l'acide de Lewis silylé auxiliaire (TMSOTf contre TMSNTf₂) et la capacité de coordination du contre-ion de l'or utilisé.

Les observations suivantes ont particulièrement étayé l'hypothèse mécanistique proposée de la réaction. Tout d'abord, les sels d'Au(I) stabilisés par un ligand étaient supérieurs à d'autres catalyseurs potentiels tels que AuOTf, Au(OTf)₃, AgOTf, CuI, Cu(OTf)₂, I₂ et HNTf₂. Par ailleurs, le couplage du *N,O*-acétal modèle avec le 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a** a donné de meilleurs résultats que la variante directe utilisant l'alcyne terminal (tableau 6 entrée 1 vs 2). En outre, une diminution nette du taux de conversion de la réaction a été observée avec une augmentation du volume stérique du motif trialkylsilyle (entrée 3 vs 1). La présence du groupe triméthylsilyle sur l'alcyne de départ est donc fondamentalement importante et constitue une des clés de la catalyse.

Tableau 6.



Entrée	R	Temps	Conversion	Rdt
1	SiMe ₃	15 min	100 %	90 %
2	H	22 h	100 %	84 %
3	Si(<i>t</i> Bu)Me ₂	6 h	16 %	n.d ^a

^a n.d = non déterminé

III.3.2. Influence du contre-ion

De plus, comme attendu par le postulat mécanistique un effet marqué du contre-ion a été observé, un aspect qui n'avait pas été exploré, ni même abordé dans les travaux de l'équipe de Gonzalès (tableau 7). Les complexes Ph_3PAuX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{I}, \text{OTs}$) (entrées 6 à 8) n'ont entraîné aucune conversion du substrat. Deux raisons ont été avancées : la première pourrait être due à une complexation π η^2 - $[\text{LAu}---\text{alcyne}]^+$ peu efficace, et/ou à une stabilité importante des complexes π à cause des valeurs élevées de l'affinité des contre-ions pour l'or (GAI).⁵² En second lieu, si toutefois les complexes évoluaient vers l'aurodésilylation, les espèces Me_3SiX correspondantes générées *in situ*, ne sont pas des acides de Lewis suffisamment puissants pour activer le substrat ; la force d'acidité de Lewis seuil se situant sans aucun doute aux alentours de celle du TMSOTf selon les valeurs de résonance du ^{29}Si (ou des valeurs FIA) discutées précédemment.

Tableau 7.



Entrée	Ph_3PAuX	Temps	Conversion
1	Ph_3PAuOTf	45 min	100 %
2	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	4 h	100 %
3	$\text{Ph}_3\text{PAuSbF}_6$	4 h	73 %
4	$\text{Ph}_3\text{PAuBArF}_{24}$	24 h	-
5	$\text{Ph}_3\text{PAuBF}_4$	24 h	-
6	Ph_3PAuCl	24 h	-
7	Ph_3PAuI	24 h	-
8	Ph_3PAuOTs	24 h	-

Les cations d' Au(I) appariés à des anions très faiblement, voire non nucléophiles tels que BF_4^- , SbF_6^- et BArF_{24}^- ont également été considérés comme inadaptés, au motif qu'ils ne permettraient pas, ou du moins dans une moindre mesure (cas de l'anion SbF_6^-), l'aurodésilylation (entrées 3 à 5). Pour le cas de l'anion BArF_{24}^- très volumineux, ce diagnostic peut être relié à des études

de l'équipe d'Echavarren, qui a montré une bien meilleure stabilité du complexe $\pi \eta^2$ -[JohnPhosAu---phénylacétylène]⁺[BARF₂₄]⁻ en comparaison de l'analogue ⁻SbF₆ qui évolue plus rapidement vers la formation du complexe di-nucléaire σ, π .^{83b}

Ainsi, le résultat obtenu avec le contre ⁻SbF₆ va dans le sens de cette étude et est également à mettre en perspective avec les travaux de Russel datant de 2010 et ceux plus récents de Corma dédiés à l'étude de la formation et de l'évolution de complexes stœchiométriques entre des alcynes silylés et divers sels d'or [LAu]⁺[SbF₆]⁻, dans lesquelles l'évolution des complexes $\pi \eta^2$ -[LAu---alcynesTMS]⁺[SbF₆]⁻ bien que lente, a été démontrée (schéma 33).⁸⁴

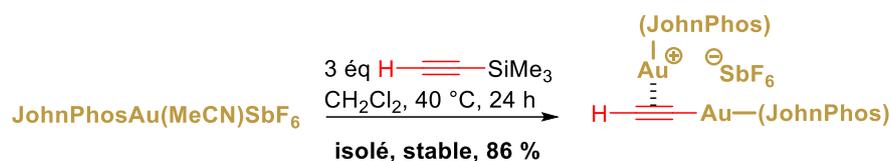


Schéma 33. Formation lente du complexe- σ, π entre des alcynes silylés non aromatiques et des complexes LAuSbF₆

Cette tendance est encore bien plus marquée avec l'analogue ⁻BF₄,⁸³ ainsi l'absence complète de réactivité avec Ph₃PAuBF₄ pourrait donc provenir d'une formation rapide et importante d'un complexe- σ, π inactif puis de la décomposition rapide de ce dernier. Les complexes diaurés σ, π d'alcynes ne sont pas stables lorsque le ligand est la triphénylphosphine (Ph₃P).⁸⁵ Alternativement, la valeur de FIA de l'acide de Lewis parent de BF₄⁻, BF₃, étant relativement faible (FIA \approx 340 kJ.mol⁻¹), le transfert d'un ion fluorure sur l'atome de silicium activé du complexe $\pi \eta^2$ -[LAu---alcyneTMS]⁺, est également une hypothèse possible pour la non réactivité observée (schéma 34).

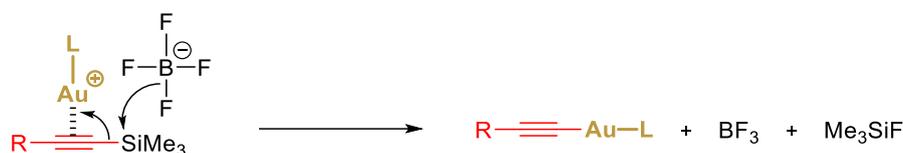


Schéma 34. Transfert possible d'un atome de fluore du contre-ion ⁻BF₄

En outre, le fait que le pré-catalyseur de Gagosz, Ph₃PAuNTf₂, présente, dans les conditions expérimentales dans lesquelles l'étude d'optimisation a été réalisée, une activité plus faible que

⁸⁴ (a) T. N. Hooper, M. Green, C. A. Russell, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2313 ; (b) A. Grirrane, E. Álvarez, H. García, A. Corma, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 2792.

⁸⁵ (a) A. Grirrane, H. García, A. Corma, E. Alvarez, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 12239 ; (b) A. S. K. Hashmi, T. Lauterbach, P. Nösel, M. H. Vilhelmsen, M. Rudolph, F. Rominger, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 1058.

Ph₃PAuOTf (entrée 2 vs 1), reflète la nucléophilie plus élevée de l'anion triflate par rapport à cel de son analogue triflimidate.⁸⁶ Cela suggère que l'étape cinétiquement déterminante dans le cadre de cette réaction est la formation du catalyseur acide de Lewis silylé via l'aurodésilylation, plutôt que la génération de l'ion *N*-acyliminium (schéma 35).

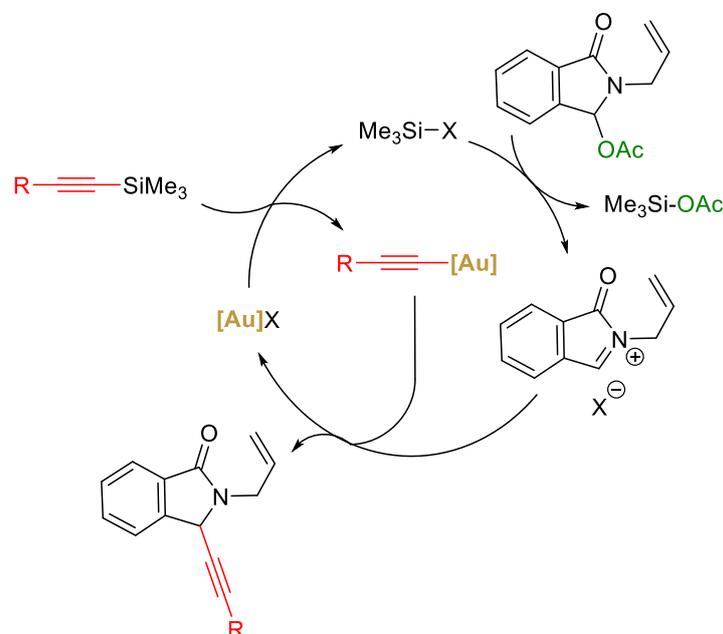


Schéma 35. Cycle catalytique proposé pour l'alcynylation des *N,O*-acétals

Pour cette raison évoquée, le triflate d'au(I) triphénylphosphine (Ph₃PAuOTf) a toujours montré une plus grande réactivité que le complexe Ph₃PAuNTf₂ dans l'alcynylation de *N,O*-acétals très réactifs tels que les α -acétoxy lactames. En revanche, la possibilité que cette situation puisse être inversée a été envisagée lorsqu'un précurseur d'ion *N*-acyliminium moins réactif est engagé dans la réaction et nécessite l'emploi d'un activateur d'acide de Lewis silylé plus puissant.⁸⁷ L'exposition du substrat du schéma 36 au protocole d'alcynylation standard en présence de Ph₃PAuOTf a entraîné une très faible conversion, sans doute en raison de l'incapacité du TMSOTf généré *in situ* à promouvoir, efficacement, l'ion *N*-acyliminium requis. Cependant, en passant au complexe Ph₃PAuNTf₂ comme source *in situ* de TMSNTf₂, une amélioration significative du taux de conversion a été observée lorsque 10 mol% du pré-catalyseur de Gagosz est utilisé, ce qui a conduit à la formation du produit avec un excellent rendement de 88 % (schéma 36).

⁸⁶ S. Antoniotti, V. Dalla, E. Dunach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 7860.

⁸⁷ A. Grirrane, H. Garcia, A. Corma, E. Alvare, *ACS. Catal.*, **2011**, 1, 1647.

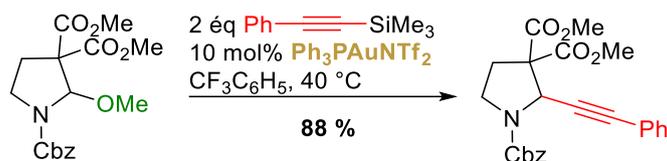
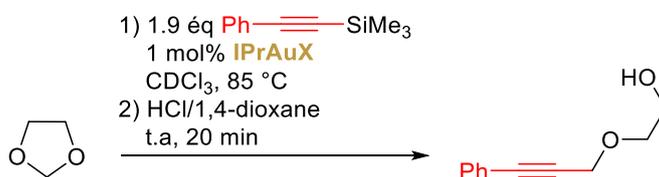


Schéma 36. Alcynylation performante avec génération *in situ* de TMSNTf₂

Suite à ce résultat, le couplage de l'étude modèle a été revisité, et il a pu être montré que l'alcynylation conduisant à une conversion complète du substrat peut être effectuée en présence de 1 mol% seulement du catalyseur IPrAuNTf₂ à 40 °C en 3-4 heures, alors que les tentatives analogues en présence de Ph₃PAuOTf et de IPrAuOTf ont systématiquement montré la limite du système triflate, entraînant une conversion incomplète, plafonnant aux alentours de 50 %. Ces derniers résultats ont ainsi pu montrer, qu'en plus de permettre la libération *in situ* d'un acide de Lewis plus puissant, les catalyseurs LAuNTf₂ présentent les caractéristiques d'un système plus robuste.

Cette opportunité stratégique dans l'activation d'un substrat faiblement réactif au moyen d'un système catalytique plus robuste a été particulièrement décisive dans des travaux plus récents du laboratoire de l'URCOM, avec le développement de la première alcynylation catalytique d'acétals et de cétales cycliques.⁸⁸ La comparaison des complexes IPrAuOTf et IPrAuNTf₂ (1 mol%) dans l'alcynylation du substrat modèle : le 1,3-dioxolane (tableau 8), en présence de 1.9 équivalents de 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a** a montré une nette différence de réactivité entre ces deux catalyseurs. En utilisant le complexe IPrAuOTf, la conversion est restée incomplète même après 48 heures d'agitation (tableau 8, entrée 1). À l'inverse, le complexe IPrAuNTf₂ a entraîné une conversion complète du substrat en 18 heures de réaction, dans les mêmes conditions et avec un excellent rendement (entrée 2).

Tableau 8.



Entrée	IPrAuX	Temps	Rdt
1	IPrAuOTf	48 h	49 %
2	IPrAuNTf ₂	18 h	92 %

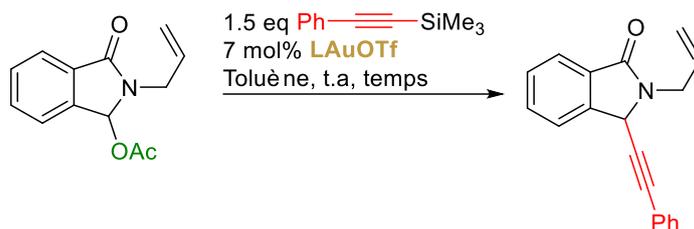
⁸⁸ M. Berthet, O. Songis, C. Taillier, V. Dalla, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 9916. (ref 5b).

Ce résultat indique que l'acidité de Lewis plus forte du catalyseur TMSNTf₂ est essentielle pour une alcynylation efficace de ce substrat, et d'une manière plus générale confirme que la variation du contre-ion du complexe d'or constitue un paramètre possible d'amélioration de la méthode.

III.3.3. Influence du ligand de l'or et réaction de contrôle

Le ligand de l'or possède également un impact important dans la réaction d'alcynylation des *N,O*-acétals (tableau 9). En effet, une phosphine riche en électrons (*p*-MeOPh)₃P (entrées 3 et 8) ou un ligand donneur IPr (entrées 6 et 9) ont engendré une réactivité supérieure du complexe LAuOTf par rapport au résultat obtenu avec le ligand triphénylphosphine Ph₃P (entrées 1 et 7), tandis que les triarylphosphines stériquement encombrantes, (entrée 3) ou désactivantes (entrées 5 et 6), entraînent une réaction d'alcynylation plus lente.

Tableau 9.

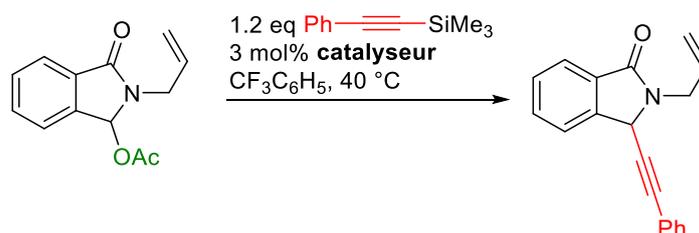


Entrée	LAuOTf	x mol%	T °C	Temps	Ratio ^a
1	Ph ₃ PAuOTf	7	t.a	45 min	100 %
2	<i>t</i> BuJohnPhosAuOTf	7	t.a	30 h	43 %
3	(<i>p</i> -MeOPh) ₃ PAuOTf	7	t.a	45 min	100 %
4	(C ₆ F ₅) ₃ PAuOTf	7	50 °C	22 h	40 %
5	(<i>p</i> -CF ₃ Ph) ₃ PAuOTf	7	t.a	3 h	5 %
6	IPrAuOTf	7	t.a	45 min	100 %
7	Ph ₃ PAuOTf	3	t.a	30 min	44 %
8	(<i>p</i> -MeOPh) ₃ PAuOTf	3	t.a	30 min	100 %
9	IPrAuOTf	3	t.a	30 min	100 %

^aRapport produit/substrat déterminé par analyse RMN ¹H du brut

Enfin, une réaction de contrôle entre le substrat modèle en présence de 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène avec 3 mol% de triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) comme seul catalyseur acide de Lewis ajouté (donc sans complexe d'Au(I)), s'est traduite par un taux de conversion lent en produit alcynylé visé (34 % de conversion après 5 heures de réaction) (tableau 10, entrée 1). Ce résultat suggère que les triméthylsilylalcynes ne sont probablement pas suffisamment nucléophiles pour médier efficacement ce processus d'alcynylation catalytique. Par ailleurs, la réactivité a pu être restaurée en répétant la réaction en présence de 3 mol% de triflate de triméthylsilyle et 3 mol% d'alcynure d'Au(I) préalablement synthétisé,⁸⁹ (expérience identique au schéma 30 pour la bis-alcynylation d'aldéhyde), avec pour objectif d'imiter dans le milieu réactionnel les composants catalytiques clés (tableau 10, entrée 2). Le substrat a ainsi été transformé de manière efficace en produit alcynylé en seulement 15 minutes. Ce résultat corrobore fortement l'hypothèse mécanistique présentée au schéma 35, selon laquelle la formation critique de deux espèces synergiques Au(I)/silyle est nécessaire pour l'alcynylation efficace des *N,O*-acétals.

Tableau 10.



Entrée	Catalyseur	Temps	Ratio ^a
1	TMSOTf	5 h	34 %
2	TMSOTf Ph ₃ PAu-C≡C-Ph	15 min	100 %

^aRapport produit/substrat déterminé par analyse RMN ¹H du brut

Pour conclure, l'ensemble des résultats présentés montre que l'assistance synergique d'un nucléophile alcynure d'or et d'un acide de Lewis silylé de force suffisante, est essentielle pour conduire à l'alcynylation catalytique d'aldéhydes aryliques, de *N,O*-acétals, ou encore pour l'ouverture d'acétals cycliques. Comparée à la catalyse synergique traditionnelle, qui orchestre systématiquement les réactions à l'aide de deux catalyseurs distincts,⁹⁰ cette approche

⁸⁹ (a) H. Werner, H. Otto, T. Ngokhac, C. Burschka, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 262, 123 ; (b) O. Schuster, H. Schmidbauer, *Organometallics*, **2005**, 24, 2289.

⁹⁰ A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 633.

présente l'avantage de générer *in situ* les composants clés de la catalyse qui ne sont pas triviaux à préparer et à manipuler : l'alcynure d'or, et surtout les acides de Lewis TMSX très réactifs et sensibles à l'eau. Par ailleurs, cette méthode est significativement plus directe et efficace que celle d'une addition externe, notamment par rapport aux méthodes employant des alcynes terminaux avec ajout de quantités stœchiométriques d'acide de Lewis. Nous pouvons citer à titre d'exemple représentatif la méthode de R. Pilli et de ses collaborateurs, nécessitant l'ajout de 2 équivalents de Zn(OTf)₂, conjointe à celle de 1 équivalent de Et₃N et 1 équivalent de TMEDA, qui auparavant faisait référence pour l'alcynylation des *N,O*-acétals.⁹¹

De plus, il est important de noter que cette nouvelle approche méthodologique d'alcynylation par catalyse synergique est potentiellement intégrable, et donc valorisable d'un point de vue synthétique, dans des réactions en cascade, dans lesquelles l'étape initiale d'alcynylation du substrat pro-électrophile serait suivie par une réaction de cyclisation. Les complexes d'Au(I) ont largement fait leurs preuves pour la réalisation de cette seconde étape, et fourniraient de ce fait, dans un processus en un seul pot et en une séquence en deux étapes, des molécules complexes. Cette stratégie a notamment été exploitée dans les travaux pionniers de Dalla et de son équipe, sur un exemple d'alcynylation/hydroarylation intramoléculaire (schéma 37, **(1)**), mais également dans des travaux plus récents de Gonzales et Ballesteros dans la synthèse d'indones à partir d'acylsilanes (schéma 37, **(2)**).⁹² Cette réaction met en jeu dans une première étape l'alcynylation du carbonyle par un alcynure d'or, suivie d'une migration 1,2 d'un groupe silyle (SiMe₃). La réaction est finalement complétée par une étape de fonctionnalisation C-H par l'Au(I).

⁹¹ R. A. Pilli, L. G. Robello, *Synlett*, **2005**, 2297.

⁹² J. Gonzalez, J. Santamaria, A. Ballesteros, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 13678.

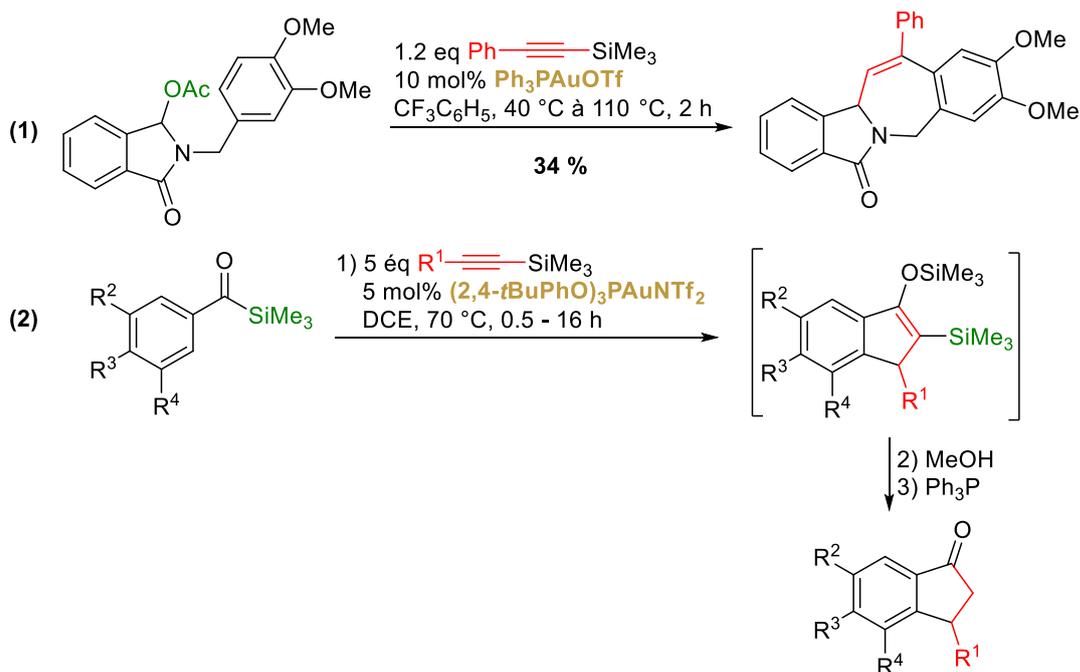


Schéma 37. Réaction en cascade après alcylation du substrat par catalyse or/silicium

IV. Conclusion

Au regard des travaux présentés, la principale clé du succès de la catalyse synergique or/silicium repose sur le choix judicieux du contre-ion de l'or. Ce dernier doit en effet présenter un équilibre subtil : être suffisamment silylophile pour médier rapidement l'aurodésilylation, et parallèlement faiblement coordonnant, afin d'assurer sa capacité à produire un acide de Lewis silylé suffisamment fort pour faciliter l'ionisation du substrat. Avec ces considérations générales à l'esprit, et d'après les résultats en catalyse synergique or/silicium décrits précédemment, les complexes d'Au(I) triflate/triflimidate [LAuOTf/ NTf₂] semblent présenter les propriétés souhaitables pour faciliter l'alcylation efficace de divers substrats.

Les travaux antérieurs sur la catalyse synergique or/silicium ont montré que la méthode d'alcylation présente un champ d'application prometteur qui demande à être exploré et amélioré davantage, dans le but d'être applicable à une plus large gamme de substrats. Dans le présent projet cette méthode sera appliquée à des glycosides saturés et insaturés. Les résultats de ces travaux seront présentés dans les deux prochains chapitres du manuscrit. Une autre priorité de nos recherches a été d'élargir l'application de la méthode à d'autres contre-ions moins coordonnants, comme l'anion hexafluoroantimonate (SbF₆⁻), dans le but de tirer avantage de

l'acidité de Lewis accrue de l'espèce $\text{Me}_3\text{SiSbF}_6$ générée *in situ* par un pré-catalyseur LAuSbF_6 , jamais exploitée à notre connaissance par la communauté scientifique. Cette catalyse basée sur l'anion SbF_6^- sera d'abord évaluée dans le cadre de l'alcynylation des sucres saturés. Elle sera surtout développée et formalisée dans le dernier chapitre de ce manuscrit, où nous explorerons son application à l'alcynylation des glycols, mais également et surtout à l'activation de divers organosilanes autres que les triméthylsilylalcynes. L'activation des hydrosilanes, au service d'une nouvelle chimie réductrice pré-catalysée par les sels d' Au(I) , sera notamment présentée.

Chapitre 2 :
**Nouvelle méthode catalytique pour
l'alcynylation de glycosides**

I. Introduction

Avec la découverte de l'importante implication des oligosaccharides et glycoconjugués dans les phénomènes de reconnaissance inter- et intracellulaire (virus, bactérie, cellules tumorales...) et d'adressage moléculaire en biologie, un fort regain d'intérêt pour la glycochimie s'est opéré ces dernières décennies avec le développement de nouvelles méthodes pour accéder de façon (stéréo)contrôlée à des glycosides et des C-glycosides et à leurs oligomères. L'interfaçage de ces aspects synthétiques avec la biologie s'est amplifié, devenant un champ à part appelé la glycobiologie, et même les glycosciences en s'élargissant encore plus.⁹³

De par leur structure, les C-glycosides sont des mimes non hydrolysables de glycosides naturels ou de synthèse.⁹⁴ De ce fait, les C-glycosides ont des propriétés biologiques variées et très intéressantes.

Tout comme les glycosides classiques, les C-glycosides sont constitués d'au moins une unité glucidique liée à un aglycone par une liaison C-C, en lieu et place de la liaison acétalique C-O habituelle (figure 1).

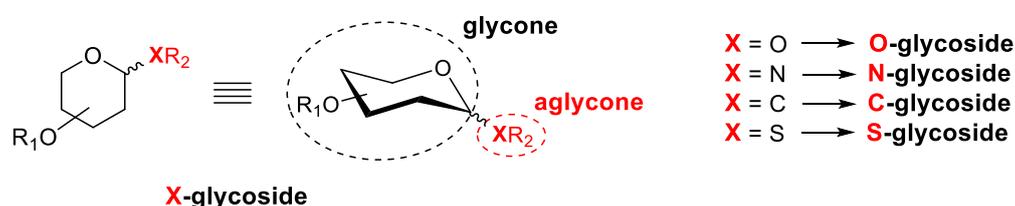


Figure 1. Les différents glycosides

De ce fait, les C-glycosides sont inertes vis-à-vis des enzymes hydrolytiques communes (glycosidases) omniprésentes dans les organismes vivants. Ils peuvent donc remplacer les O-glycosides classiques en tant que (glyco)mimes pour diverses études biologiques et, plus important encore, en tant qu'agents thérapeutiques potentiels. Par ailleurs, l'isolement de plusieurs produits naturels de type C-glycoside démontre que la nature elle-même emploie une telle stratégie. Ces derniers constituent en effet un sous-ensemble de l'immense famille formée

⁹³ (a) H. Driguez, J.Thiem (Eds) *Glycoscience*, vol.1-2, Springer: Berlin, 1999 ; (b) B. Ernst, P. Sinay, G. Hart (Eds) *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, vol. 1-4, Wiley: 2000 ; (c) P. G. Wang, C. R. Bertozzi, *Glycochemistry: Principles, Synthesis, and Applications*; Marcel Dekker Inc. : New-York, 2001 ; (d) R. A. Dwek, Butters T. D. (Eds) *Glycobiology-Understanding the Language and Meaning of Carbohydrates*, special issue *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491.

⁹⁴ Y. Chapleur, *Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods*, Wiley, 1997.

par les glycosides naturels, et présentent diverses activités biologiques utiles et importantes en imitant les *O*- ou *N*-glycosides. Par exemple (figure 2), la shodowmycine est un puissant nucléoside antibiotique isolé de *Streptomyces showdoensis* (bactérie du genre *Streptomyces*, isolée du sol de Shōdoshima, au Japon), est active contre des souches telles que *Staphylococcus aureus*, en agissant comme un mime de la (pseudo)uridine, en inhibant plusieurs enzymes nécessaires à la biosynthèse de la paroi cellulaire.⁹⁵ Le (+)-varitriol, issu d'une souche marine (nommée M75-2) du champignon *Emericella varie color*, isolé d'une éponge collectée dans les eaux vénézuéliennes de la mer des Caraïbes, présente quant à lui, une activité cytotoxique contre les diverses cellules tumorales avec une puissance accrue vis-à-vis des lignées cellulaires de cancer du rein, du système nerveux central et du sein.⁹⁶

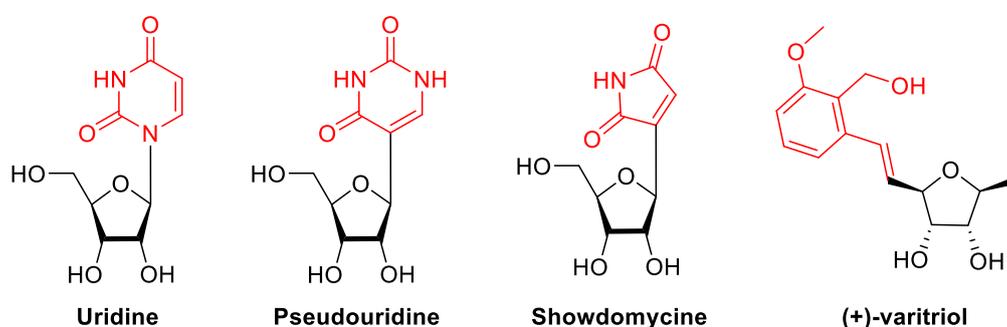


Figure 2. Structure de l'uridine, de la pseudouridine, de la shodowmycine et du (+)-varitriol

Par conséquent, la thématique de *C*-glycosylation constitue un champ disciplinaire à part entière et extrêmement vaste, au sein duquel la formation d'éthers propargyliques par incorporation par voie nucléophile d'un motif alcyne (l'aglycone) sur la position anomérique électrophile d'un sucre constitue un segment important.⁹⁷ Les *C*-alcynyl glycosides anomériques offrent, en effet, une occasion unique d'accéder à un éventail moléculaire étendu par diverses transformations du motif alcyne.⁹⁸ Cet immense potentiel synthétique et biologique reste néanmoins encore sous-développé et constitue donc un défi.^{Error! Bookmark not defined.} Deux approches sont

⁹⁵ (a) T. Böttche, S. A. Sieber, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 6964 ; (b) H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka, Y. Tanaka, *J. Antibiot.*, **1964**, *17*, 148.

⁹⁶ (a) V. Kumar, A. K. Shaw, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7526 ; (b) J. Malmstrom, C. Christophersen, A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. Justicia, A. Rosales, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 364.

⁹⁷ (a) M. Isobe, R. Nishizawa, S. Hosokawa, T. Nishikawa, *Chem. Commun.*, **1998**, 2665 ; (b) M. B. Tatina, A. Hussain, A. K. Dhas, D. Mukherjee, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 75960.

⁹⁸ (a) S. Naud, M. Pipelier, G. Viault, A. Adjou, F. Huet, S. Legoupy, A.-M. Aubertin, M. Evain, D. Dubreuil, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3296 ; (b) D. Zhai, W. Zhai, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2501 ; (c) D. Alvarez-Dorta, E. I. León, A. R. Kennedy, A. Martín, I. Pérez-Martín, C. Riesco-Fagundo, E. Suárez, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 10312 ; (d) F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski, *Acetylene Chemistry*, eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004 ; (e) J. Alzeer, A. Vasella, *Helvet. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 177.

principalement exploitées pour réaliser cette transformation: d'une part les transferts des alcynes sur des sucres donneurs saturés à teneur oxygénée variable, dans lesquels le groupe nucléofuge en position anomérique est activé et remplacé par le nucléophile ; et d'autre part, ceux effectués sur des glycols. Ces derniers sont des analogues insaturés sur les carbones C1-C2 et présentent le groupe nucléofuge en position allylique (sur le carbone 3). Cette variante d'alcynylation, communément décrite comme le réarrangement de Ferrier, constitue formellement une transposition allylique et comme nous le verrons ultérieurement s'effectue généralement avec une plus grande facilité (voir Chapitre 3).

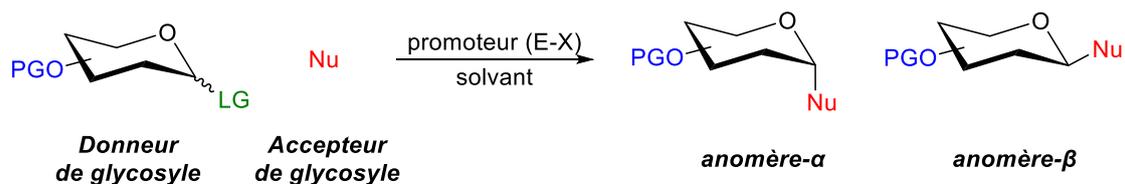
II. La réaction de glycosylation

II.1. Généralités

Dans une réaction de *C*-glycosylation (ou de glycosylation de manière générale), le donneur de glycosyle possède un groupement partant au niveau de la position anomérique (C1), qui peut être activé puis expulsé sous l'action d'un promoteur électrophile.⁹⁹ Les groupes hydroxyles exocycliques du donneur qui ne sont pas impliqués dans le couplage sont rendus non réactifs au moyen de groupes protecteurs. L'accepteur de glycosyle (dans notre cas d'intérêt : un nucléophile carboné pour la formation de *C*-glycoside) attaque au niveau du centre anomérique du donneur de glycosyle (électrophile) pour former une liaison glycosidique. Deux diastéréoisomères appelés anomères peuvent se former lors de cette réaction de glycosylation, dont leurs appellations s'établissent en fonction de la configuration du carbone anomérique telles que définies par les conventions IUPAC.¹⁰⁰ En conformation chaise, le groupement porté par le carbone C1 peut être en position axiale : anomère α (1,2 cis), ou en position équatoriale : anomère β (1,2 trans) (schéma 38).

⁹⁹ (a) Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 12281 ; (b) S. C. Ranade, A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.*, **2013**, 32, 1.

¹⁰⁰ G. P. Moss, *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, 68, 2193.



- LG : groupe partant (leaving group)
- PG : groupe protecteur (protecting group) (influence la réactivité du donneur)
- promoteur : activateur de LG
- solvant : influence la sélectivité α/β

Schéma 38. Schéma général de la réaction de glycosylation

II.2. Mécanisme de la réaction de glycosylation

D'un point de vue mécanistique, la glycosylation est l'une des transformations organiques les plus complexes.^{101,102} De nos jours, son mécanisme est toujours étudié, notamment vis-à-vis des différents intermédiaires réactionnels et états de transition pouvant se former au cours de la réaction. Néanmoins, il est désormais communément admis que le mécanisme par lequel une liaison glycosidique est formée, peut être trouvé dans le continuum des mécanismes de réaction qui s'étend d'un mécanisme S_N1 complètement dissociatif d'un côté, à une voie S_N2 associative de l'autre côté (schéma 39).¹⁰³ Lors de l'activation d'un glycoside donneur par un promoteur électrophile (E-X), une série d'intermédiaires réactifs se forme entre ces deux espèces. Du côté S_N1 du continuum, les ions glycosyl oxocarbeniums en sont les intermédiaires, sous la forme soit de paires d'ions lâches (SSIP), soit de paires d'ions intimes (CIP). Ces derniers peuvent conduire aux intermédiaires de type covalent α ou β qui, dans certaines conditions, peuvent réagir avec le nucléophile via un mécanisme de type S_N2 .

¹⁰¹ (a) C. S. Bennett, *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts*, John Wiley & Sons, 2017 ; (b) D. Crich, *Acc. Chem. Res.*, 2010, 43, 1144 ; (c) T. G. Frihed, M. Bols, C. M. Pedersen, *Chem. Rev.*, 2015, 115, 4963 ; (d) F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Carbohydr. Chem.*, 1995, 14, 1043.

¹⁰² (a) L. Bohé, D. Crich, *C. R. Chim.*, 2011, 14, 3 ; (b) S. Chatterjee, S. Moon, F. Hentschel, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140, 11942.

¹⁰³ (a) P. R. Andreana, D. Crich, *ACS Cent. Sci.*, 2021, 7, 1454 ; (b) C.-W. Chang, M.-H. Lin, C.-C. Wang, *Chem. Eur. J.*, 2021, 27, 2556 ; (c) S. Moon, S. Chatterjee, P. H. Seeberger, K. Gilmore, *Chem. Sci.*, 2021, 12, 2931 ; (d) T. Hansen, L. Lebedel, W. A. Remmerswaal, S. van der Vorm, D. P. A. Wander, M. Somers, H. S. Overkleeft, D. V. Filippov, J. Désiré, A. Mingot, Y. Bleriot, G. A. van der Marel, S. Thibaudeau, J. D. C. Codee, *ACS Cent. Sci.*, 2019, 5, 78.

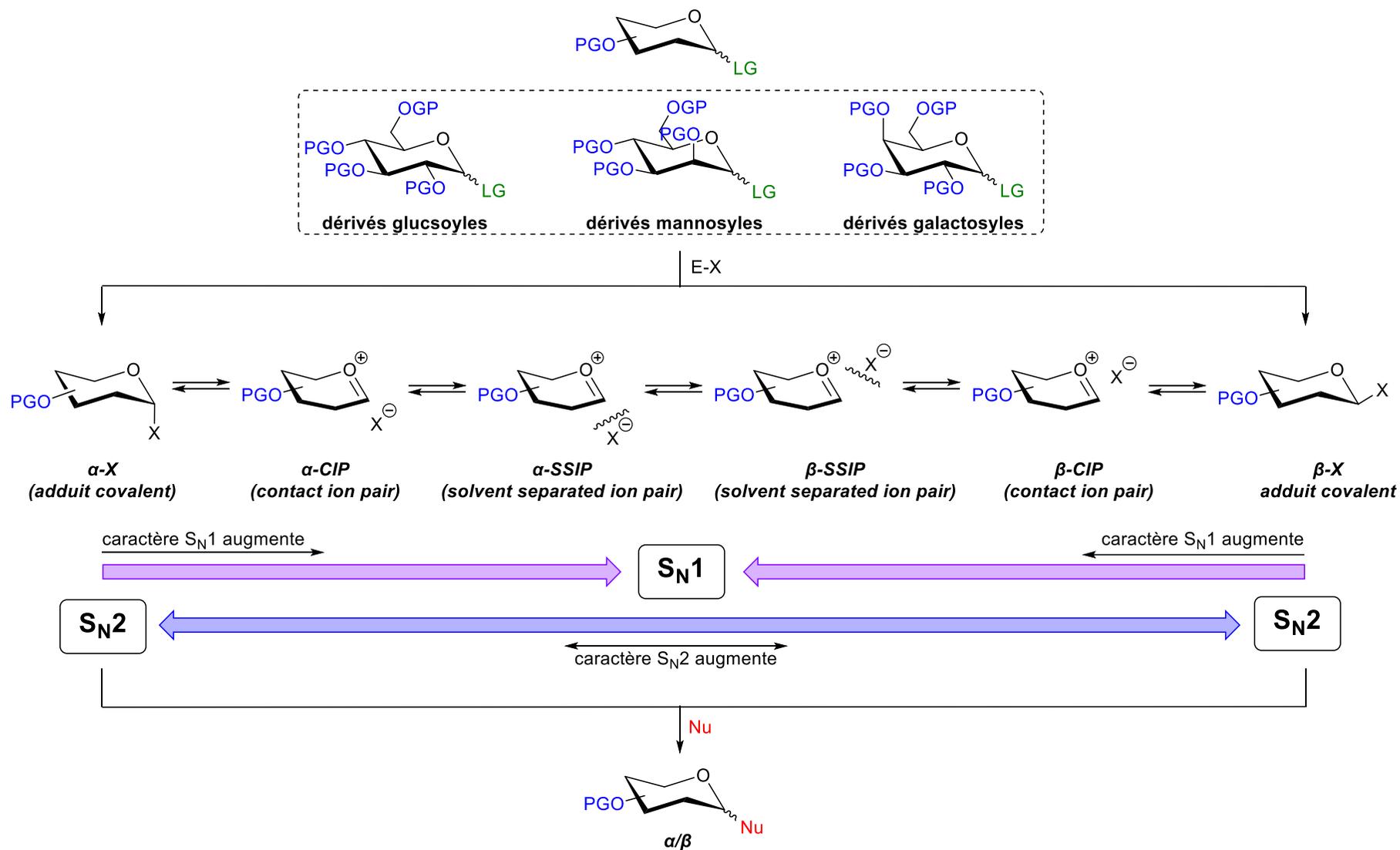


Schéma 39. Continuum du mécanisme de la réaction de glycosylation

De nombreux facteurs influencent la réactivité du donneur et la diastéréosélectivité (le ratio α/β entre anomères) obtenues lors de réaction de glycosylation. En effet, on dénombre de multiples paramètres tels que la température, la pression, la concentration, l'effet anomère, les groupements protecteurs, le choix du groupe partant du donneur de glycosyle, le promoteur activant le groupement partant, le contre-ion, la nature de l'accepteur (le nucléophile), ainsi que le solvant de la réaction. Il est donc souvent difficile de prévoir la sélectivité d'une réaction dépendant d'autant de variables, et de la voie réactionnelle préférentielle adoptée lors de cette transformation. Les mélanges anomériques étant indésirables pour la recherche biologique (études exploratoires et applications), la formation stéréosélective de liaison glycosyle est donc souhaitée. Par conséquent, c'est la combinaison judicieuse de ces différents facteurs qui va permettre de favoriser préférentiellement voire exclusivement un anomère par rapport à l'autre. Par la suite sont développés les effets des facteurs ayant montré une influence dans nos propres expériences d'alcynylation, et qui seront discutés dans la partie ultérieure **V. Résultats et discussion**, de ce chapitre.

II.3. Effet des groupes protecteurs

Les groupes protecteurs sont utilisés de manière générale pour masquer temporairement un groupe fonctionnel susceptible d'interférer au cours d'une réaction donnée. Cependant, dans la chimie des glycosides, les groupes protecteurs ont un rôle plus important encore puisqu'ils sont connus pour affecter de manière significative les propriétés stériques et électroniques des donneurs de glycosyle, ainsi que celles des divers produits et intermédiaires de la glycosylation. De ce fait, les groupes protecteurs impactent la réactivité des glycosides et influent sur les résultats stéréochimiques de la réaction.¹⁰⁴ De plus, ils peuvent interagir via des groupes protecteurs participants, ou via des groupes protecteurs contraignant la conformation du donneur.¹⁰⁵

La participation des groupes protecteurs à la glycosylation induit une stabilisation intramoléculaire du cation oxocarbénium par un fragment nucléophile du groupe participant

¹⁰⁴ H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.*, **1982**, *21*, 155.

¹⁰⁵ (a) A. I. Tokatlya, D. Z. Vinnitskiya, N. E. Ustuzhanina, N. E. Nifantiev, *Russ. J. Bio. Chem.*, **2021**, *47*, 53 ;
(b) J. Guo, X.-S. Ye, *Molecules*, **2010**, *15*, 7235.

(schéma 40).¹⁰⁶ Cette participation, appelée assistance anchimérique, fait le plus généralement, mais pas systématiquement intervenir un substituant en position C2, ce qui conduit à la formation d'un ion dioxolénium (acyloxonium) **C** plus stable, dans lequel une seule face du cycle du pyranose est exposée à l'accepteur de glycosyle. De nombreux groupes de type ester tels que l'acétate, le chloroacétate, le benzoate et le pivaloate ont été largement adoptés pour conduire à des β -glycosides à partir de dérivés glucosyles (ou à des α -glycosides, dans le cas de dérivés mannosyles). En fonction de leur position dans le glycoside, les groupes participants sont divisés en deux catégories : voisins, greffés sur O-2 (les plus communs) ; et distants, portés par O-3, O-4 ou O-6.¹⁰⁷ Cette approche, notamment celle faisant intervenir les groupes participants sur O-2, a été grandement utilisée durant les années 70-80 dans les développements pionniers des réactions de glycosylation. La quasi-totalité des couplages s'effectuait selon la méthode historique de Koenigs-Knorr,¹⁰⁸ à partir des 1-halogéno sucres per-acétylés sous l'activation stœchiométrique par des sels de mercure, d'étain ou d'argent ; l'utilisation de ces substrats, avec la participation vicinale associée, constituait l'une des deux méthodes de référence pour accéder à des glycosylations hautement β -stéréosélectives.¹⁰⁹

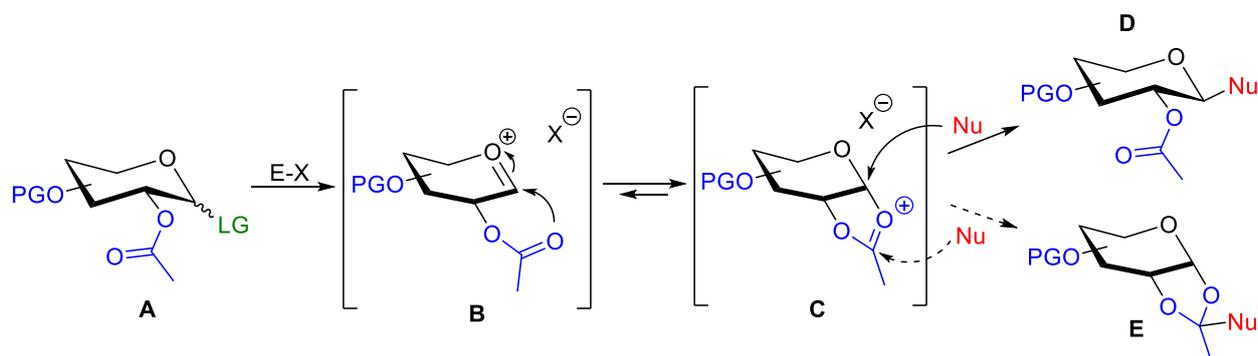


Schéma 40. Assistance anchimérique du groupement protecteur en position C2

Cependant, un problème associé à cette méthode, reconnu dès ces travaux historiques, et relativement fréquemment observé, concerne l'attaque nucléophile du partenaire accepteur sur

¹⁰⁶ H. S. Isbell, *Annu. Rev. Biochem.*, **1940**, 9, 65.

¹⁰⁷ (a) A. V. Demchenko, E. Rousson, G.-J. Boons, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6523 ; (b) C. De Meo, M. N. Kamat, A. V. Demchenko, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 706 ; (c) Y. Ma, G. Lian, Y. Li, B. Yu, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 7515 ; (d) J. Y. Baek, B.-Y. Lee, M. G. Jo, K. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 17705 ; (e) M. Marianski, E. Mucha, K. Greis, S. Moon, A. Pardo, K. Kirschbaum, D. A. Thomas, G. Meijer, G. von Helden, K. Gilmore, P. H. Seeberger, K. Pagel, K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2020**, 59, 6166.

¹⁰⁸ W. Koenigs, E. Knorr, *Chem. Ber.*, **1901**, 34, 957.

¹⁰⁹ (a) S. Hanessian, J. Banoub, *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **1976**, 39, 36 ; (b) S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **1977**, 53, C13 ; (c) S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **1977**, 59, 261 ; (d) J. Banoub, D. R. Bundle, *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, 2085.

le cation acyloxonium **C** en équilibre avec la forme oxocarbénium native **B**, plutôt que sur le carbone anomérique de l'une ou l'autre de ces deux formes, ce qui conduit à la formation d'un acétal cyclique **E** (qui devient un orthoester lorsque le nucléophile accepteur est un alcool) au détriment de celle du glycoside **D** visé.¹¹⁰

Outre l'assistance anchimérique et l'influence sur le diastéréocontrôle, le choix des groupes protecteurs a une incidence directe sur la réactivité du donneur. En effet, une différence de réactivité notable a été remarquée entre des glycosides protégés par des groupements protecteurs benzyles et acétyles. Dès 1982, H. Paulsen indiquait que "les composés benzylés sont toujours plus réactifs que les dérivés acétylés ou benzoylés".¹¹¹ Ceci a été par la suite rationalisé par B. Fraser-Reid, au travers du concept d'armement et de désarmement des groupes protecteurs.¹¹² Les groupes esters réduisent la réactivité (désarmement) du groupe partant, par rapport à celle de leurs homologues alkyles (armement). Une explication de ce phénomène tient au caractère électroattracteur de ces groupements, et par conséquent, "désarme" le centre anomérique du donneur de glycosyle. Un "effet coopératif O-2/O-5" a également été observé qui facilite le départ du groupement partant (schéma 41).¹¹³ Dans le cas des donneurs armés, l'ion oxocarbénium intermédiaire est stabilisé par la paire d'électrons libre de l'oxygène du cycle (O-5).

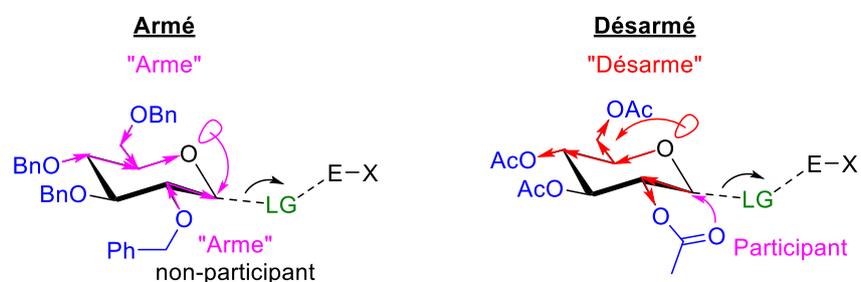


Schéma 41. Concept d'armement et de désarmement des groupes protecteurs

¹¹⁰ (a) S. Hanessian, A. G. Pernet, *Can. J. Chem.*, **1974**, 52, 1280 ; (b) S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.*, **1975**, 44, C14 ; (c) Y. Zeng, J. Ning, F. Kong, *Carbohydr. Res.*, **2003**, 338, 307 ; (d) G. Wulff, G. Rohle, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1974**, 13, 157 ; (e) Y. Zeng, J. Ning, F. Kong, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3729 ; (f) P. H. Seeberger, M. Eckhardt, C. E. Gutteridge, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10064 ; (g) N. Lubin-Germain, J.-P. Baltaze, A. Coste, A. Hallonet, H. Laureano, G. Legrave, J. Uziel, J. Auge, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 725.

¹¹¹ H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, 21, 155 (ref 104).

¹¹² (a) D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5583 ; (b) B. Fraser-Reid, J. Cristóbal López, *Topp. Curr. Chem.*, **2011**, 301.

¹¹³ M. N. Kamat, A. V. Demchenko, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3215.

Les donneurs de glycosyles per-benzylés uniformément protégés sont devenus la référence pour décrire les donneurs de glycosyles armés ou les niveaux de réactivité qui leur sont associés. Ainsi, les glycosides protégés qui sont plus réactifs que les glycosides armés per-benzylés sont appelés "superarmés". Cette dénomination a été introduite par M. Bols et son équipe,¹¹⁴ pour rendre compte et rationaliser des résultats initialement observés par les groupes de Suzuki et de Yamada,¹¹⁵ lors de l'utilisation dans des réactions de glycosylation, de sucres donneurs protégés par plusieurs groupes silylés encombrés tels que TBDMS, TBDPS et TIPS. Des réactivités anormalement élevées, associées à d'excellents niveaux de stéréocontrôle, ont été observées pour ces réactions. L'équipe de Bols a interprété ces résultats en termes d'armement conformationnel, qui se traduit par une augmentation qui peut être très significative, de la réactivité de la position anomérique des sucres lorsque les groupes -OPG sont orientés axialement.¹¹⁶ La réactivité élevée des donneurs silylés, très supérieure à celle des analogues benzylés, est attribuée à un changement conformationnel, d'une conformation 4C_1 riche en substituants équatoriaux à une conformation plus riche en substituants axiaux 3S_1 (bateau déformé). Les groupes protecteurs silylés volumineux ne peuvent pas être logés dans les positions équatoriales en raison de la contrainte stérique qu'ils apportent (schéma 42).^{114b,115,116} De plus, les liaisons C-O axiales sont perpendiculaires au plan de la molécule, ce qui conduit à une interaction charge-dipôle plus favorable lorsqu'une charge positive est formée dans l'état de transition de la glycosylation.^{114,116} Il n'est pas indispensable que tous les groupes hydroxyles portent des groupes silylés encombrés pour que le donneur adopte cette transition conformationnelle, et donc atteigne des niveaux de réactivité supérieure ; il a été montré que deux groupements OTBDMS ou OTBDPS suffisaient.^{114,115}

¹¹⁴ (a) C. M. Pedersen, L. U. Nordstrøm, M. Bols, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9222 ; (b) C. M. Pedersen, L. G. Marinescu, M. Bols, *Chem. Commun.*, **2008**, 2465.

¹¹⁵ (a) T. Hosoya, Y. Ohashi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 663 ; (b) J. Broddefalk, K.-E. Bergquist, J. Kihlberg, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12047 ; (c) H. Yamada, M. Nakatani, T. Ikeda, Y. Marumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5573 ; (d) H. Yamada, K. Tanigakiuchi, K. Nagao, K. Okajima, T. Mukae, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5615 ; (e) Y. Okada, T. Mukae, K. Okajima, M. Taira, M. Fujita, H. Yamada, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1573 ; (f) Y. Okada, O. Nagata, M. Taira, H. Yamada, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2755.

¹¹⁶ (a) H. H. Jensen, M. Bols, *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 259 ; (b) C. M. Pedersen, L. G. Marinescu, M. Bols, *C.R. Chim.*, **2011**, *14*, 17 ; (c) C. H. Marzabadi, J. E. Anderson, J. Gonzalez-Outeirino, P. R. J. Gaffney, C. G. H. White, D. A. Tocher, L. J. Todaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15163.

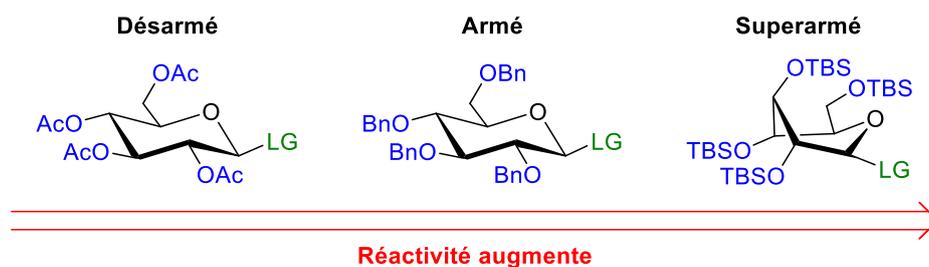


Schéma 42. Influence des groupes protecteurs dans la réactivité des glycosides

II.4. Les effets de solvant

La nature du solvant est connue pour représenter un facteur clé dans la stéréosélectivité des réactions de glycosylation.¹¹⁷ En effet, les effets des solvants de type nitrile ou éther ont été depuis longtemps mis en évidence : les solvants de type éther favorisent la formation de l'anomère α , tandis que les solvants de type nitrile permettent la formation préférentielle de l'isomère β .¹¹⁸ Deux hypothèses ont été formulées pour expliquer ces observations. L'hypothèse la plus courante est celle de la "coordination du solvant" qui suggère la formation d'une liaison entre une molécule de solvant et le cation oxocarbenium préférentiellement d'un côté du carbone anomérique (α ou β). Cette interaction favorise les réactions de type S_N2 , et conduit au produit avec la stéréochimie opposée (β ou α) (schéma 43).

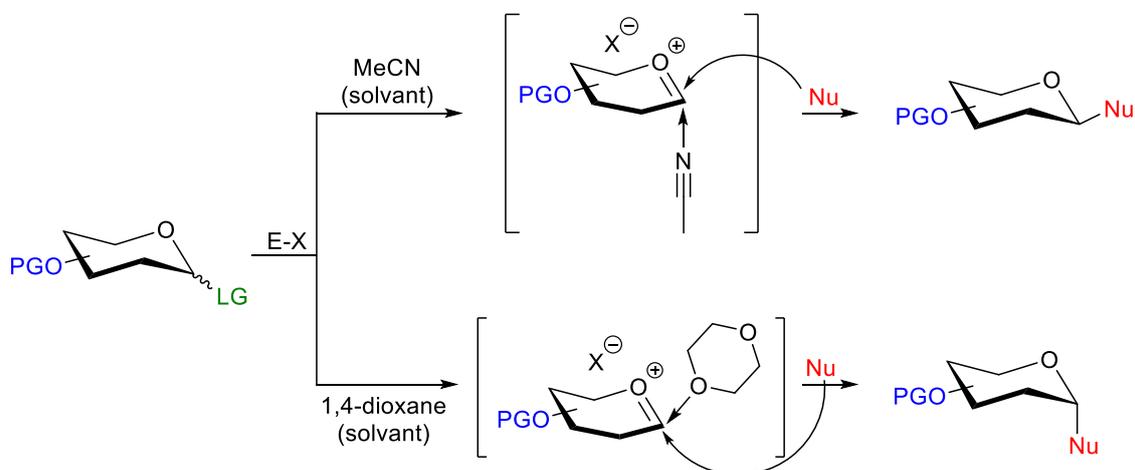


Schéma 43. Effet de "coordination du solvant" sur la diastéréosélectivité

La suggestion selon laquelle l'acétonitrile se coordine préférentiellement au cation du côté α est étayée par des observations expérimentales d'intermédiaires nitrilium (intermédiaire cationique

¹¹⁷ (a) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1379 ; (b) A. Demchenko, T. Stauch, G. J. Boons, *Synlett*, **1997**, 818.

¹¹⁸ H. Elferink, C. M. Pedersen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 53.

formé après coordination de l'acétonitrile à l'oxocarbénium) dans les réactions de glycosylation.¹¹⁹ Cependant, il n'y a, à notre connaissance, aucune preuve expérimentale ou théorique dans la littérature soutenant la suggestion d'une coordination préférentielle des solvants de type éther sur la face β .

La seconde hypothèse, intitulée "distribution du conformère et du contre-ion", reposant sur des calculs théoriques, suggère que la stéréosélectivité est dictée par les préférences conformationnelles de l'intermédiaire cationique oxocarbénium, modulant l'encombrement stérique et l'exposition du carbone anomérique vers la face α ou β , et également, la coordination préférentielle du contre-ion au cation oxocarbénium sur l'une des deux faces, empêchant une attaque nucléophile de ce côté.¹²⁰ Dans l'acétonitrile, les calculs suggèrent une conformation cyclique $B_{2,5}$ dominante du cation avec une coordination préférentielle du contre-ion du côté α bloquant cette face. À l'inverse, dans le dioxane, ils suggèrent une conformation cyclique dominante 4H_3 avec une coordination préférentielle du contre-ion sur la face β , ces deux facteurs conduisant à la sélectivité α observée expérimentalement (schéma 44).

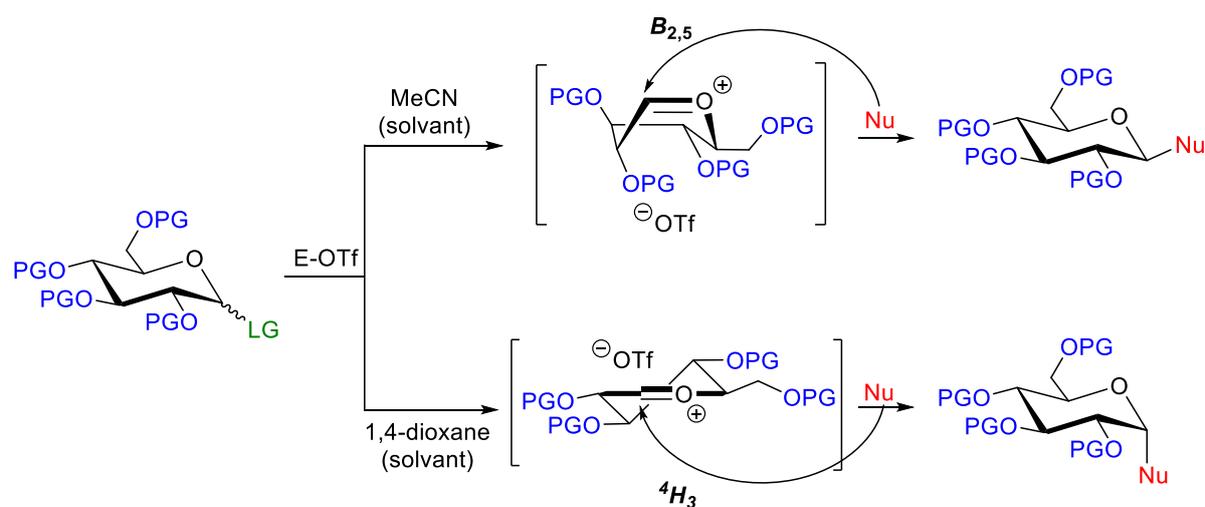


Schéma 44. Effet de "distribution du conformère et du contre-ion" sur la diastéréosélectivité

Le choix du solvant joue par conséquent un rôle significatif et peut influencer la stéréosélectivité de la glycosylation. Toutefois, les autres solvants usuels en chimie organique

¹¹⁹ (a) I. Braccini, C. Derouet, J. Esnault, C. Hervé du Penhoat, J. -M. Mallet, V. Michon, P. Sinay, *Carbohydr. Res.*, **1993**, 246, 23 ; (b) P. R. Andreato, D. Crich, *ACS Cent. Sci.*, **2021**, 7, 1454 (ref 103a) ; (c) C. S. Chao, C. W. Li, M. C. Chen, S. S. Chang, K. K. T. Mong, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10972 ; (d) C.-S. Chao, C.-Yu Lin, S. Mulani, W.C. Hung, K. K. Tony Mong, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12193.

¹²⁰ H. Satoh, H. S. Hansen, S. Manabe, W. F. van Gunsteren, P. H. Hunenberger, *J. Chem. Theory Comput.*, **2010**, 6, 1783.

tels que le toluène ou le dichlorométhane n'ont montré qu'une influence limitée. Par conséquent, dans ces solvants, ce sont les autres facteurs qui dictent la stéréosélectivité de la réaction de glycolisation.

Quels que soient les facteurs à l'origine de l'effet nitrile, il est intéressant de simplement relever que les chimistes de synthèse disposent d'une méthode fiable de glycosylation stéréocontrôlée β à partir de sucres accepteurs armés, protégés par des groupes non participatifs. Les deux méthodes de glycosylation "sucres désarmés à groupes protecteurs participatifs" et "sucres armés dans l'acétonitrile" sont donc complémentaires.

III. Les méthodes d'alcynylation des glycosides

III.1. Les méthodes stœchiométriques

À ce jour, différentes méthodes de synthèse des *C*-alcynyl glycosides ont été développées à partir de glycosides saturés dotés d'un groupe partant en position anomérique. La première méthode d'obtention de *C*-alcynyl glycoside a été développée en 1958 dans des conditions de réaction relativement dures, avec l'utilisation d'une quantité sur-stœchiométrique (12 équivalents) de bromure de phénylmagnésium (schéma 45).¹²¹ Après la formation de l'organomagnésien, le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle est additionné lentement sur une durée d'une heure. Une dernière étape d'acétylation permet l'obtention du *C*-alcynyl glycoside sous forme protégée.

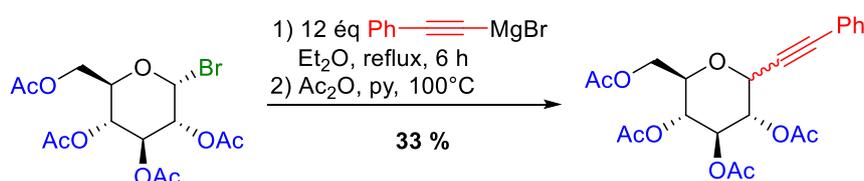


Schéma 45. Méthode pionnière d'alcynylation de glycoside

Dans la lignée de cette méthode pionnière, quelques autres méthodes de transferts effectives d'alcynes sur la position anomérique des sucres entièrement oxygénés ont été proposées. Elles requièrent toutes l'utilisation stœchiométrique d'alcynures métalliques : (alcyne)_n-M, qui sont

¹²¹ **MgX** : R. Zelinski, R. E. Meyer, *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 810.

soit préformés ((C)₃Al,¹²² C-Sn,¹²³ C-BF₃K)¹²⁴ ou générés *in situ* (C-H→C-ZnX,¹²⁵ C-I→(C)₃In)¹²⁶. Dans les cas où les moins nucléophiles de ces alcynures sont à l'œuvre (C-Sn,¹²³ C-BF₃K)¹²⁴, l'utilisation d'importantes quantités (≥ 1 équivalent) d'acides de Lewis (ZnCl₂,^{123a} AgBF₄,^{123b} BF₃-OEt₂,¹²⁴ TMSOTf^{123c-e}) est nécessaire. Concernant les sucres donneurs, le groupe nucléofuge se répartit entre les halogènes, y compris le fluor (-F), et l'acétate (-OAc) qui demeure le plus fréquent. À ce jour, la méthode d'alcynylation la plus fiable et la plus utilisée reste celle introduite dans les années 2000 par Dondoni puis Isobe, qui implique une combinaison d'alcynure stannylé (2-3 équivalents) et de donneur 1-OAc, médiée par le TMSOTf (2-3 éq) à température ambiante (schéma 46).^{123c-e}



Schéma 46. Méthode d'alcynylation la plus répandue

Ces deux équipes ont amplement exploité ce couplage à des fins applicatives, en tant qu'étape clé dans la synthèse de l'*α*-C-mannosyltryptophane pour celle d'Isobe,^{123c} et pour la synthèse de divers bioconjugués de type C-glycosides d'acides aminés pour l'équipe de Dondoni.^{123d} Cependant, compte tenu de la toxicité des organostannanes et de la difficulté à éliminer ces dérivés, cette méthode n'est pas à la hauteur des exigences et des enjeux contemporains en matière de chimie durable, et devrait être supplantée par des variantes plus vertueuses avec l'emploi de nucléophile alcyne plus simple.

Les alcynes terminaux constituent la source idéale d'alcyne mais la faible π -nucléophilie associée à ces molécules reste à ce jour incompatible avec les développements de processus d'alcynylation S_N1 catalytiques généraux, dont l'activation catalytique *in situ* doit être

¹²² **Al** : (a) G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1823 ; (b) J. Alzeer, C. Cai, A. Vasella, *Helvet. Chim. Acta*, **1995**, 78, 242 ; (c) J. Stichler-Bonaparte, A. Vasella, *Helvetica Chimica Acta*, **2001**, 84, 2355.

¹²³ **Sn** : (a) D. Zhai, W. Zhai, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2501 (ref 98b) ; (b) C. Leteux, A. Veyrières, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 2647 ; (c) T. Nishikawa, Y. Koide, S. Kajii, K. Wada, M. Ishikawa, M. Isobe, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 687 ; (d) A. Dondoni, G. Mariotti, A. Marra, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4475 ; (e) Z. Liu, H.-S. Byun, R. Bittman, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2974 ; (f) D. Alvarez-Dorta, E. I. León, A. R. Kennedy, A. Martín, I. Pérez-Martín, C. Riesco-Fagundo, E. Suárez, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 10312 (ref 98c).

¹²⁴ **BF₃K** : J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 42.

¹²⁵ **Zn** : M. Babu Tatina, A. K. Kusunuru, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 7900.

¹²⁶ **In** : (a) N. Lubin-Germain, J.-P. Baltaze, A. Coste, A. Hallonet, H. Laureano, G. Legrave, J. Uziel, J. Auge, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 725 (ref 110g) ; (b) C. Ayed, S. Palmier, N. Lubin-Germain, J. Uziel, J. Augé, *Carbohydr. Res.*, **2010**, 345, 2566.

conciliable avec l'activation concomitante du pro-électrophile précurseur du carbocation partenaire, ce qui est un véritable défi en synthèse organique.

Les alcynes silylés constituent quant à eux une alternative et un bon compromis aux alcynures métalliques très réactifs et/ou toxiques, ainsi qu'aux alcynes terminaux. De plus, il existe aujourd'hui quelques exemples d'utilisation d'alcynes silylés dans des alcynylations d'acétals tétrahydropyraniques à teneur limitée en substituants hydroxylés, médiés par des quantités stœchiométriques d'acides de Lewis forts TiCl_4 ou SnCl_4 (schéma 47).¹²⁷ Dans les travaux de Martin et de ses collaborateurs (schéma 47, (2)), l'utilisation d'un groupe nucléofuge formate s'est avérée le choix optimal pour éviter l'hydrolyse compétitive menant à la formation de l'hémiacétal moins réactif et surtout source de voies de décomposition.

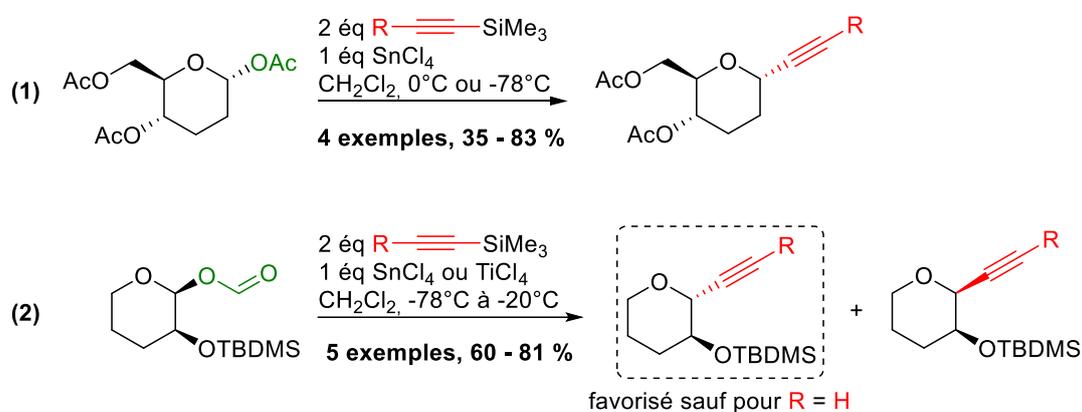


Schéma 47. C-alcynyl glycosylation d'un dérivé 2,3-didésoxyglucose et du (\pm)-1-formyl-2-alkoxy-pentopyranose

Néanmoins, il est important de mentionner que durant ses travaux l'équipe d'Isobe a étudié la possibilité de substituer les alcynes stanniques par leurs analogues silylés, mais sans succès, puisque de très faibles conversions vers les produits désirés ont été observées.^{123c} Des tentatives similaires ont été reprises par Suarez et ses collaborateurs,^{123f} pour un résultat comparable.

¹²⁷ (a) E. Alvarez, R. Perez, M. Rico, R. M Rodriguez, M. C. Suarez, J. D. Martin, *Synlett*, **1996**, 1082 ; (b) M. Isobe, R. Nishizawa, S. Hosokawa, T. Nishikawa *Chem. Commun.*, **1998**, 2665 (ref 97a).

III.2. Les méthodes semi-catalytiques et catalytiques

Un premier pas probant vers la direction d'une chimie des transferts d'alcynes plus conformes aux standards contemporains a été franchi récemment en 2018, avec le développement d'une voie se rapprochant d'un processus catalytique (schéma 48). En combinant un groupe anomérique nucléofuge acétate et un excès d'activateur et de base, le phénylacétylène a pu être efficacement introduit.¹²⁸ Cependant, les conditions de cette méthode, catalytique uniquement en alcynure métallique (C-ZnBr), font usage d'un excès d'acide de Lewis (2 éq TIPSOTf) pour activer le donneur 1-OAc, et de base de Hünig pour générer l'alcynure de zinc, et restent par conséquent encore loin d'être idéales.

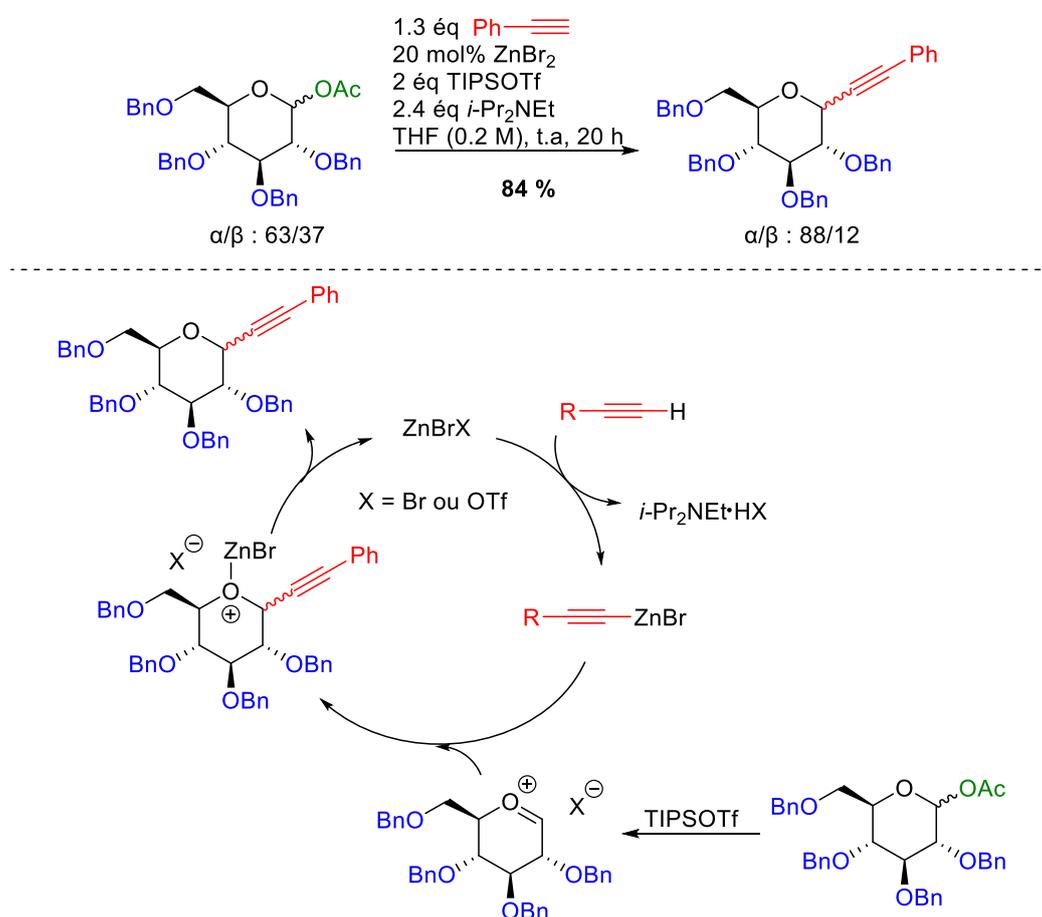


Schéma 48. Méthode « semi-catalytique » d'alcynylation de glycosides

¹²⁸ H. He, H.-B. Qin, *Org Chem. Front.*, **2018**, 5, 1962.

Au cours de nos travaux de recherches, trois méthodes publiées, en 2021 et 2022, utilisant un procédé de photocatalyse ont été développées pour la synthèse de *C*-alcynyl glycosides,¹²⁹ illustrant l'intérêt constant et contemporain de la communauté scientifique pour l'obtention de ces composés dans des conditions plus attractives. Les méthodes développées dans les équipes de S. Messouadi et de Y. Zhang présentent une similitude (schéma 49) illustrée par l'usage d'un photocatalyseur à base d'un complexe d'iridium commercial, à savoir : [Ir(dF(CF₃)ppy)₂-(dtbbpy)]PF₆ associé à une co-catalyse au cuivre (CuOAc) d'une part; et d'autre part [Ir(dFCF₃ppy)₂-(5,5'-dCF₃bpy)]PF₆ combiné à diverses éthylnylbenziodoxolones (EBXs),¹³⁰ lesquelles doivent être synthétisées pour introduire le motif alcyne et obtenir le *C*-alcynyl glycoside correspondant.

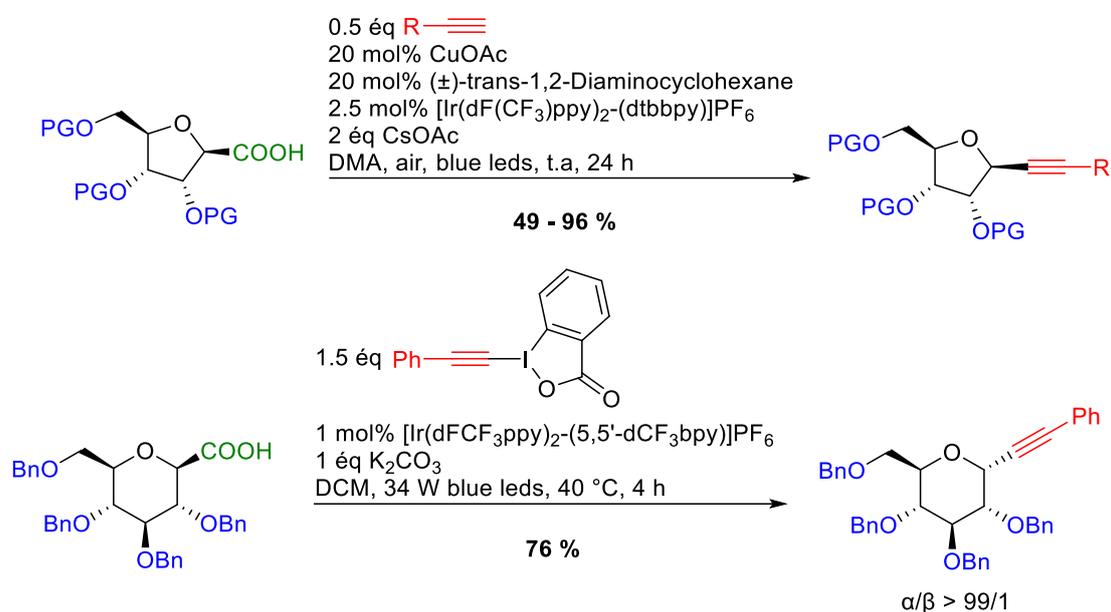


Schéma 49. Méthodes photocatalytiques d'alcynylation de glycosides via l'utilisation d'un complexe d'[Ir]

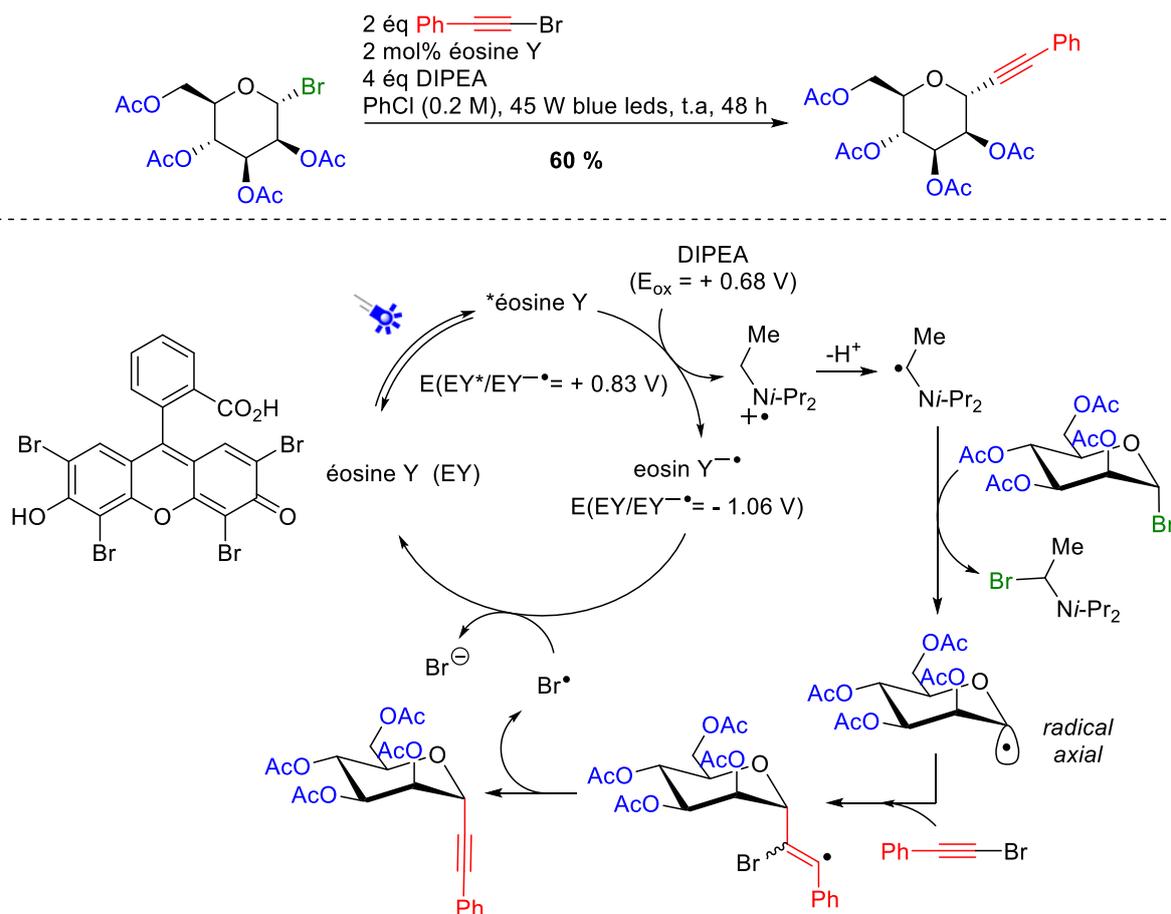
Cependant, en plus de la réactivité limitée aux dérivés furanosidiques pour la méthode utilisant la co-catalyse iridium-cuivre ; la nécessité de devoir synthétiser les divers EBXs pour la seconde méthode, ainsi que le coût des catalyseurs d'Ir(III), ces deux méthodes présentent une limite supplémentaire qui réside dans la synthèse des substrats glycosides portant une fonction acide carboxylique comme groupe "nucléofuge". Celle-ci est notamment réalisée dans des

¹²⁹ (a) M. Zhu, S. Messaoudi, *ACS Catal.*, **2021**, *11*, 6334 ; (b) K. Lu, Y. Ma, S. Liu, S. Guo, Y. Zhang, *Chin. J. Chem.*, **2022**, *40*, 681 ; (c) L. Xia, M. Jin, Y. Jiao, S. Yu, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 364.

¹³⁰ (a) J. P. Brand, C. Chevalley, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 5655 ; (b) H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2280 ; (c) B. Lu, J. Wu, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 11598 ; (d) X. Liu, Z. Wang, X. Cheng, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 14330.

séquences pouvant aller jusqu'à six étapes dans certain cas, ce qui altère quelque peu l'intérêt de ces méthodes catalytiques.

Dans le cas de la troisième méthode développée par l'équipe de S. Yu,^{129c} c'est l'éosine Y qui est employée comme photocatalyseur. Puisque passant par un intermédiaire anomérique radicalaire axial, cette méthode a pour avantage d'être complètement diastéréosélective et conduit exclusivement à la formation de l'anomère α du C-alcynyl glycoside (schéma 50).



Cette méthode offre un champ d'application intéressant qui est illustré par la tolérance de nombreux aryl-alcynes diversement substitués (groupements électrodonneurs et électroattracteurs). Elle n'est cependant pas sans limites ; ainsi, en plus d'une durée réactionnelle standard de quarante-huit heures et la nécessité d'utiliser quatre équivalents de base (DIPEA), les bromures d'alcynyles substitués par un groupement alkyl ou un groupement *tert*-butyldiméthylsilyl (TBS) se sont révélés inertes.

IV. Analyse de l'état de l'art et définition des objectifs de l'étude

Même avec l'apport de ces nouvelles méthodes photocatalytiques pour l'alcynylation, cet état de l'art illustre clairement les limites actuelles des couplages alcynylants, ainsi que la marge de manœuvre importante dont les chimistes disposent pour développer des systèmes catalytiques efficaces et généraux. Au regard du défi méthodologique mais également des multiples intérêts synthétiques et biologiques connectés à l'alcynylation des sucres, nous espérons que les bénéfices attendus de la catalyse synergique or/silicium proposée dans ce projet : l'action concertée d'un acide de Lewis silylé suffisamment activant et d'une entité alcynure d'or attendue davantage réactive que sa forme alcynylTMS native, vont nous permettre de relever le défi d'une méthodologie strictement catalytique, utilisant des donneurs de sucres et des sources d'alcynes ordinaires et faciles d'accès, et compatible avec les dérivés d'alcynes aliphatiques. Les principaux enjeux de ce projet seront donc la recherche d'une efficacité catalytique optimale avec une charge de catalyseur d'Au(I) la plus basse possible, ainsi que d'étendre le domaine d'applicabilité de la méthode à une gamme importante de sucres protégés par une variété de groupes protecteurs. De plus, un regard important sera apporté au stéréocontrôle du produit de C-alcynylation, en essayant de favoriser l'obtention majoritaire, voire exclusive, d'un seul anomère.

Pour relever ce défi scientifique important et difficile, ce travail de recherche a été mené de front en collaboration avec un second doctorant Eliot Starck. Au début du projet, nous avons convenu, lors de notre première réunion avec l'ensemble des membres du projet des deux laboratoires, que mon collègue de thèse Eliot testerait la réactivité des sucres présentant un groupement -OAc comme groupe partant, dans le but de pouvoir comparer avec la seule méthode semi-catalytique existante par un mode d'activation électrophile comparable, développée par H. He et son équipe, qui fait également usage de ce groupe partant.¹²⁸ De mon côté, au regard de la particularité du système catalytique or/silicium que nous souhaitons mettre en œuvre, nous avons convenu que je développerai la réactivité des 1-fluoroglycosides.

En raison de la forte affinité silicium - fluor (l'énergie de dissociation de la liaison Si-F pour le fluorosilane est égale à 638 kJ.mol⁻¹, comparativement celle de la liaison C-C pour l'éthane est

égale à $378 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),¹³¹ les donneurs fluorés de glycosylations pourraient être particulièrement adaptés à notre approche. En effet, notre stratégie de catalyse or/silicium postule la génération *in situ* d'un acide de Lewis silylé de type Me_3SiX ($\text{X} = \text{OTf}, \text{NTf}_2, \text{SbF}_6\dots$), dont le rôle est d'interagir avec le nucléofuge anomérique du sucre donneur pour former l'intermédiaire oxocarbénium (schéma 51 (identique au schéma 1)). La combinaison de cette liaison forte formée entre le silicium et le fluor au cours de la réaction, pourrait alors servir de force motrice et éviter ainsi que l'ion fluorure libéré devienne un nucléophile compétitif à l'alcynure d'Au(I).

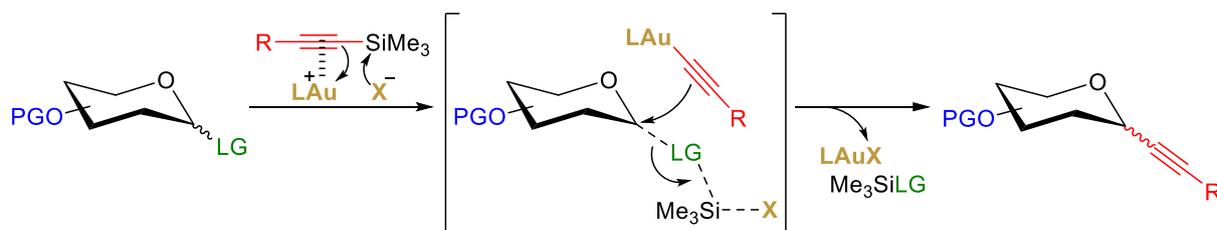


Schéma 51. *Projet d'alcynylation de glycosides par catalyse or/silicium*

En outre, les fluoroglycosides sont fréquemment utilisés comme donneurs de glycosylation polyvalents dans la synthèse de produits naturels et d'oligosaccharides.¹³² Ils sont utilisés pour des réactions de glycosylation efficaces en raison de leur plus grande stabilité thermique et chimique, de leur facilité de manipulation par rapport aux autres halogénures de glycosyle.¹³³ De plus, l'utilisation de ces derniers dans des *O*- et *C*-glycosylations catalytiques de nucléophiles silylés (NuSiMe_3) est assez bien représentée dans la littérature et ces contributions ont constitué des motifs d'inspiration à notre projet (schéma 52).¹³⁴

¹³¹ R. Kalescky, E. Kraka, D. Cremer, *J. Phys. Chem. A*, **2013**, *117*, 8981.

¹³² (a) K. Tatsuta, K. Akimoto, H. Takahashi, T. Hamatsu, M. Annaka, M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4868 ; (b) K. Tatsuta, K. Akimoto, H. Takahashi, T. Hamatsu, M. Annaka, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 529 ; (c) K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4189 ; (d) M. M. Nielsen, C. M. Pedersen, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 8285.

¹³³ (a) T. Mukaiyama, Y. Mukai, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1981**, 431 ; (b) K. Toshima, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 327, 15 ; (c) T. Mukaiyama, K. Takeuchi, H. Jona, H. Maeshima, T. Saitoh, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 1901 ; (d) T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5590.

¹³⁴ (a) K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, A. Chucholowski, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1153 ; (b) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1379 (ref 117a) ; (c) Y. Araki, N. Kobayashi, Y. Ishido, J. Nagasawa, *Carbohydr. Res.*, **1987**, *171*, 125 ; (d) W.-S. Kim, S. Hosono, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4443 ; (e) S. Tamura, H. Abe, A. Matsuda, S. Shuto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1021 ; (f) G. C. Sati, J. L. Martin, Y. Xu, T. Malakar, P. M. Zimmerman, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 7235.

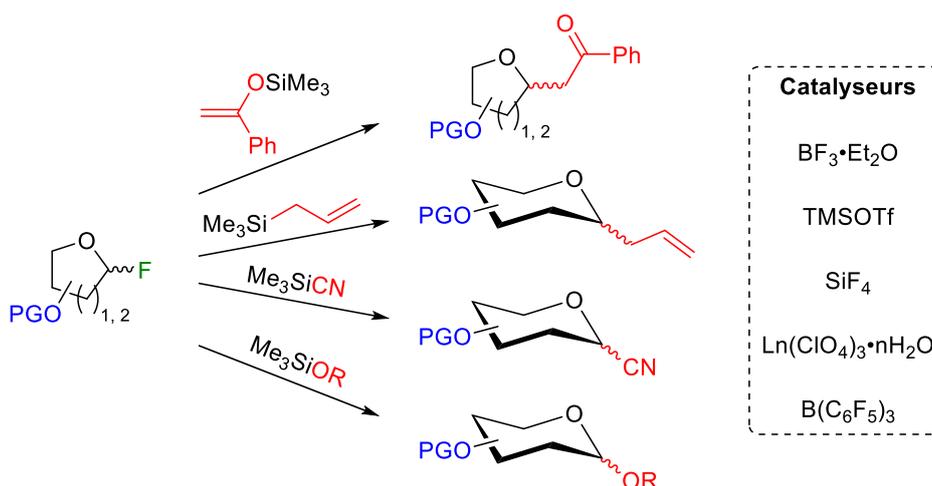


Schéma 52. *O- et C-glycosylations catalytiques de nucléophiles silylés*

Par ailleurs, il est important de noter, qu'à ce jour aucune méthode catalytique utilisant un alcyne silylé (ou même tout autre réactif d'alcynylation) n'a été développée pour l'alcynylation spécifique des fluoroglycosides, seules quelques méthodes d'alcynylation stœchiométrique décrites précédemment font état de l'usage du fluor comme groupe nucléofuge (uniquement via l'utilisation stœchiométrique d'alcynures métalliques).^{122a,123f,124,126a} Il serait alors tout à fait pertinent et novateur, de développer au travers de notre système la première méthode catalytique d'alcynylation des 1-fluoroglycosides.

V. Résultats et discussion

V.1. Etude préliminaire sur le fluorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-glucoypyranosyl

L'étude menée sur l'alcynylation des sucres saturés classiques, et conduite en étroite collaboration avec mon collègue Eliot, a commencé avec le fluorure de D-glucoypyranosyle protégé par des groupements acétyles. Le sucre per-OAc (per-acétylé = entièrement protégé par des groupements acétyles) étant le plus commun, le moins coûteux et le plus disponible au laboratoire, nous avons fait le choix de ce substrat pour réaliser les premières synthèses de 1-fluoroglycosides et initier les premiers tests catalytiques. En rapport avec la discussion bibliographique antérieure, nous avons néanmoins conscience qu'une probable assistance anchimérique liée à la présence du groupement -OAc en C2 rende difficile la formation du

produit visé, comme ont déjà pu le constater N. Lubin-Germain et son équipe lors de leurs travaux portant sur l'utilisation d'alcynures d'indium générés *in situ* (schéma 53).^{126a}

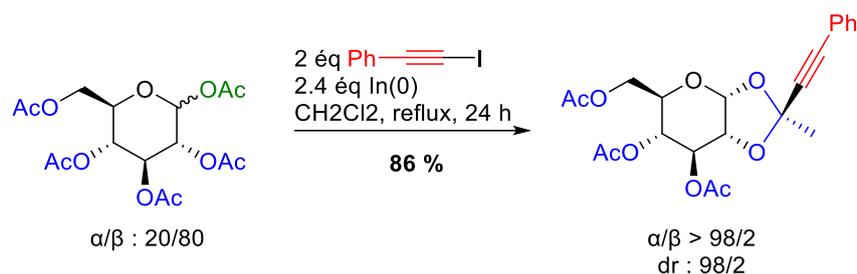


Schéma 53. Travaux de N. Lubin-Germain sur l'alcynylation de glycoside per-OAc

Les premières conditions opératoires de catalyse testées (tableau 11), ont été réalisées en tube scellé, après ajout des réactifs sous atmosphère inerte (argon), avec l'utilisation de 1.1 équivalents de 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a**, par analogie avec le nombre d'équivalents employé notamment dans une des réactions d'inspiration, celle développée par J. Montgomery et son équipe.¹³⁴ Ces essais ont été réalisés dans le 1,2-dichloroéthane distillé, solvant préférentiel dans de nombreux exemples catalytiques impliquant l'or comme catalyseur ; et avec une charge de catalyseur de 5 mol%. Même si les complexes d'or appariés à l'ion triflate (LAuOTf) se sont avérés efficaces pour l'alcynylation catalytique des *N,O*-acétals préalablement développée au laboratoire, le choix initial des catalyseurs s'est fait avec l'idée que le Me₃SiOTf ne serait pas adapté au défi supérieur que représente cette alcynylation catalytique des donneurs d'oxocarbéniums polyoxygénés, en partie sur la base des résultats infructueux, précédemment mentionnés, obtenus par les équipes d'Isobe et de Suarez avec les couples alcynylsilanes et TMSOTf (≥ 2 éq).^{123c,f} Ainsi, le choix des trois premiers catalyseurs testés s'est porté sur les complexes d'or de structures définies : IPrAuNTf₂, le catalyseur préférentiel dans l'ouverture des acétals cycliques dans les travaux antérieurs réalisés au laboratoire de l'URCOM ;^{5b} Ph₃PAuNTf₂, le catalyseur de Gagosz, catalyseur de référence en chimie de l'or,⁵⁰ constitué d'un ligand différent du précédent catalyseur, tout en conservant le même contre-ion (NTf₂) ; et enfin IPrAu(MeCN)SbF₆, où cette fois-ci le ligand est identique au premier catalyseur mais le contre-ion se trouve modifié (figure 3).

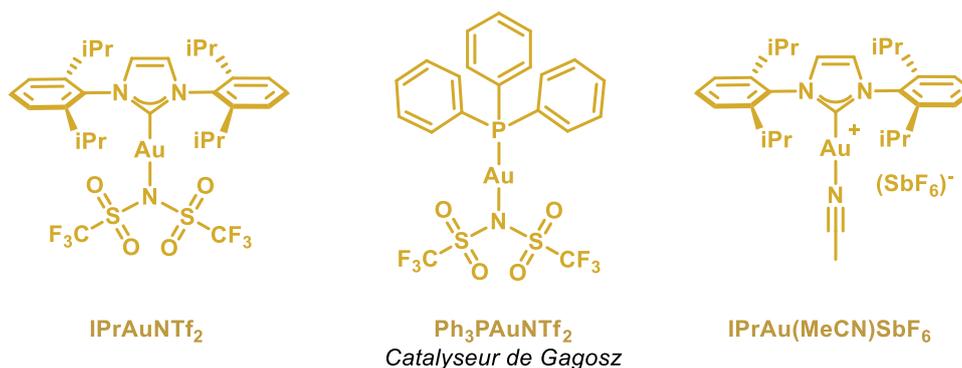
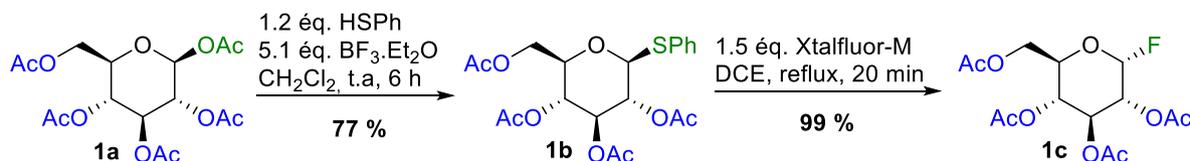


Figure 3. Les premiers catalyseurs testés

Le choix de passer dans un premier temps d'un contre-ion NTf_2 à un contre-ion SbF_6 , s'est fait sur la base de deux paramètres discutés au chapitre 1 : le GAI ($\text{GAI}(\text{SbF}_6) = 0 < \text{GAI}(\text{NTf}_2) = 2.9$) et la plus forte acidité de Lewis de TMSSbF_6 par rapport à TMSNTf_2 , en tant qu'espèce active postulée.

Le 1-fluoro-glycoside per-acétylé a été dans un premier temps synthétisé selon deux voies de synthèses différentes (schéma 54),^{135,136} permettant d'aboutir au composé fluoré avec des diastéréosélectivités différentes. Le choix de l'agent de fluoration s'est porté sur le Xtalfluor-M pour sa plus grande facilité de manipulation par rapport aux autres agents de fluoration comme le DAST ou le Deoxo-fluor.

Voie 1 :



Voie 2 :

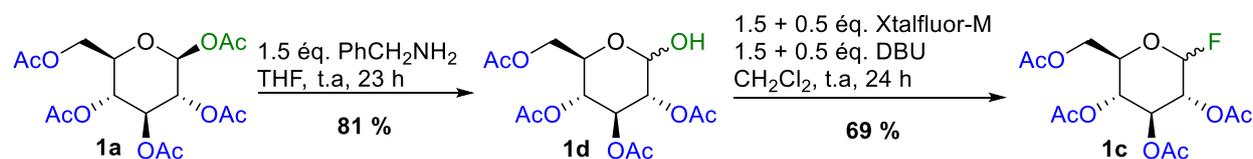


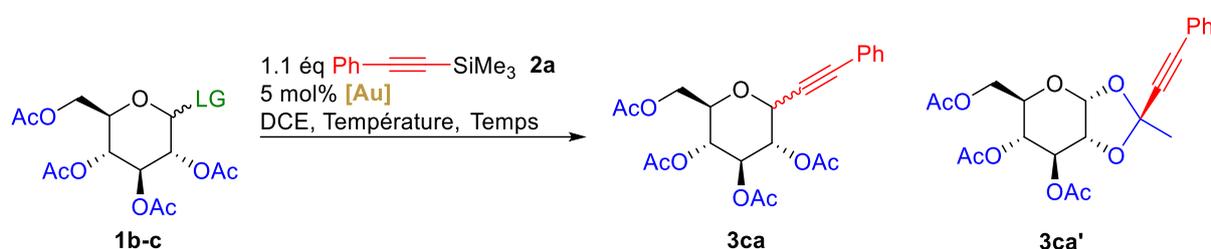
Schéma 54. Synthèse du fluoroglycoside per-acétylé

¹³⁵ **Voie 1 :** (a) A. R. Parameswar, A. Imamura, A. V. Demchenko, *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, **2012**, 1, 187 ; (b) S. Tsegay, R. J. Williams, S. J. Williams, *Carbohydr. Res.*, **2012**, 357, 16.

¹³⁶ **Voie 2 :** (a) V. Santosh, J. Gopinath, P. V. Babu, A.V. S. Sainath, A. V. R. Reddy, *Sep. Purif. Technol.*, **2018**, 191, 134 ; (b) A. L'Heureux, F. Beaulieu, C. Bennett, D. R. Bill, S. Clayton, F. Laflamme, M. Mirmehrabi, S. Tadayon, D. Tovell, M. Couturier, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 3401.

En outre, les dérivés présentant un groupement nucléofuge soufré (-SR) étant également souvent employés comme substrats pour la formation d'*O*-glycosides et de divers oligosaccharides,¹³⁷ le thioglycoside intermédiaire **1b** menant au composé fluoré via la première voie de synthèse a de ce fait été également évalué dans nos tests d'alcynylation catalytique (tableau 11, entrées 1-3). Cette option a été motivée par les travaux de X. W. Liu et son équipe, qui font mention d'un exemple d'alcynylation d'un dérivé thioglycoside (groupements protecteurs : -OBn ; groupement partant : -STol), via un alcynure métallique en quantité stœchiométrique (C-BF₃K, 1.2 équivalents) en présence d'un acide de Lewis (BF₃·OEt₂, 2 équivalents) dans l'acétonitrile comme solvant, en quatre heures de réaction à température ambiante, pour un rendement final de 65 % pour le produit d'alcynylation.¹²⁴

Tableau 11.



Entrée	LG	α/β (1b-c)	[Au]	Température	Temps	Rdt (3ca)	Rdt (3ca')
1	SPh	0/100	IPrAuNTf ₂	t.a à 80 °C	24 h	-	-
2	SPh	0/100	Ph ₃ PAuNTf ₂	t.a à 80 °C	24 h	-	-
3	SPh	0/100	IPrAu(MeCN)SbF ₆	t.a à 80 °C	24 h	-	traces
4	F	100/0	IPrAuNTf ₂	50 °C	24 h	-	traces
5	F	100/0	Ph ₃ PAuNTf ₂	50 °C	24 h	-	traces
6	F	100/0	IPrAu(MeCN)SbF ₆	50 °C	24 h	-	11 % ^a
7	F	16/84	IPrAuNTf ₂	50 °C	24 h	-	traces
8	F	16/84	Ph ₃ PAuNTf ₂	50 °C	24 h	-	traces
9	F	16/84	IPrAu(MeCN)SbF ₆	50 °C	24 h	-	50 %

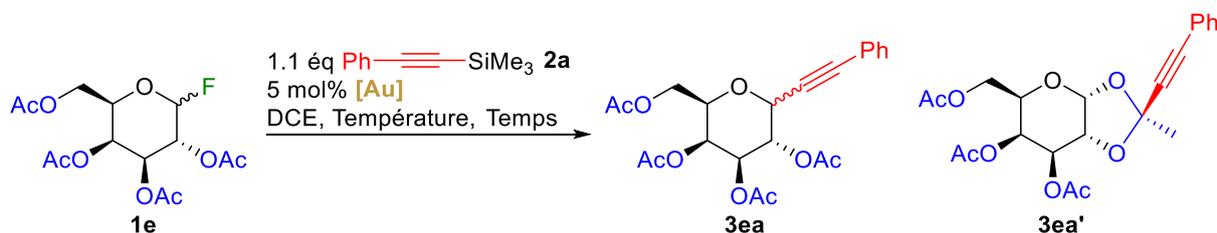
^a déterminé par RMN ¹H

¹³⁷ (a) G. Lian, X. Zhang, B. Yu, *Carbohydr. Res.*, **2015**, 403, 13 ; (b) J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 769 ; (c) S. Meng, X. Li, J. Zhu, *Tetrahedron*, **2021**, 88, 132140 ; (d) K. Takeuchi, T. Tamura, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **2000**, 4, 326 ; (e) P. J. Garegg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1997**, 52, 179 ; (f) Y. Okada, T. Mukae, K. Okajima, M. Taira, M. Fujita, H. Yamada, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1573 (ref 115e).

Le β -thioglycoside **1b** testé avec les catalyseurs IPrAuNTf₂ et Ph₃PAuNTf₂ (entrées 1 et 2) a seulement montré une légère anomérisation du substrat, passant pour ces deux tests à un ratio α/β : 13/87, sans formation d'un produit d'alcynylation. Dans le cas du complexe IPrAu(MeCN)SbF₆ (entrée 3), une légère anomérisation du substrat (α/β : 2/98) a été aussi observée, néanmoins un autre produit s'est formé au cours de la réaction en très faible quantité et a été attribué au produit d'alcynylation **3ca'** (produit ponté). Sa structure a pu être confirmée par comparaison avec le produit obtenu à partir du dérivé fluoré, davantage réactif dans ces conditions. Le catalyseur IPrAu(MeCN)SbF₆ a également montré une bien meilleure réactivité que les deux autres catalyseurs testés dans le cas des 1-fluoroglycosides (entrée 6 vs 4 et 5 ; et entrée 9 vs 7 et 8) conduisant dans le cas de l'utilisation d'un ratio α/β en faveur de l'anomère β , davantage réactif que son homologue α , au produit **3ca'** à hauteur de 50 % de rendement isolé (entrée 9).

Par ailleurs, cette même tendance a également été obtenue dans le cas de la réactivité du dérivé 1-fluorogalactopyranosyl, l'isomère en C4 du 1-fluoroglucopyranosyl, connu pour être moins réactif (tableau 12).

Tableau 12.



Entrée	α/β (1e)	[Au]	Température	Temps	Conversion	Rdt (3ea)	Rdt (3ea')
1	0/100	IPrAuNTf ₂	50 °C	24 h	ϵ %	-	-
2	0/100	Ph ₃ PAuNTf ₂	50 °C	24 h	ϵ %	-	-
3	0/100	IPrAu(MeCN)SbF ₆	50 °C	24 h	> 98 %	-	14 %
4	100/0	IPrAu(MeCN)SbF ₆	50 °C	64 h	60 % ^a	-	14 % ^a

^a déterminé par RMN ¹H

De la même manière, le complexe IPrAu(MeCN)SbF₆ est le seul des trois catalyseurs à avoir conduit à la formation d'un produit d'alcynylation (entrée 3 vs 1 et 2) avec une conversion assez importante du substrat. Cependant un rendement faible a été obtenu dû à une forte dégradation et à la formation de nombreux sous-produits inconnus au cours de la réaction. Cette dégradation

est davantage marquée lorsque l'isomère β du substrat, plus réactif, est employé par rapport à son homologue α , avec une conversion quasiment complète du substrat dans un temps nettement plus court mais avec un rendement obtenu finalement identique (entrée 3 vs 4).

À la lumière de ces premiers tests on peut noter la supériorité de la réactivité du complexe $\text{IPrAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ dans ces conditions par rapport à celle des deux autres complexes d'Au(I) testés, mais elle n'a cependant pas permis de conduire au produit d'alcynylation souhaité, en raison de l'assistance anchimérique du groupement -OAc en C2 associée à la trop faible nucléophilie de l'alcyne silylé et/ou de l'alcyne d'or, qui ne permettent ni de surpasser, ni de concurrencer cette stabilisation intramoléculaire de l'intermédiaire oxocarbénium. À noter également, que lors du suivi RMN ^1H de ces tests préliminaires, nous avons constaté la formation de phénylacétylène (l'alcyne vrai) au cours de la réaction, en raison sans doute de la présence résiduelle d'eau dans le milieu. Si une fraction d'alcyne silylé est convertie en alcyne terminal, et dans l'hypothèse où ce dernier ne puisse pas induire l'alcynylation du substrat dans ces conditions, ce qui a été confirmé par la suite, alors il devient évident que l'utilisation de 1.1 équivalents du partenaire alcyne est insuffisante.

V.2. Alcynylation du fluorure de 2,3,4,6-tétra-O-méthyl-D-glucopyranosyl

Au regard de la réactivité des substrats 1-fluoroglycoside protégés par des groupements acétyles qui ont conduit uniquement à des produits pontés d'alcynylation indésirables, nous avons décidé de poursuivre l'étude sur le substrat D-glucopyranosyle protégé par des groupements méthyles. Bien qu'assez peu utilisé en chimie des sucres,¹³⁸ ce donneur de glycoside "armé" a été sélectionné comme substrat modèle pour sa simplicité structurale, choix que nous avons estimé raisonnable compte tenu du défi important de la transformation visée et des résultats des premiers tests catalytiques.

Le substrat modèle a été dans un premier temps synthétisé selon la séquence suivante en trois étapes à partir du 1-méthoxyglucose pour un rendement global de 34 % (schéma 55). Une

¹³⁸ (a) Q. Zhu, Y. Tang, B. Yu, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 3626 ; (b) T-R. Li, F. Huck, G. M. Piccini, K Tiefenbacher, *ChemRxiv*, **2021**, 1 ; (c) D. Alvarez-Dorta, E. I. León, A. R. Kennedy, A. Martín, I. Pérez-Martín, C. Riesco-Fagundo, E. Suárez, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 10312 (ref 98c); (d) E. I. León, A. Martín, I. Peréz-Martín, L. M. Quintanal, E. Suárez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 5248.

première étape permet la per-méthylation de toutes les fonctions alcools du sucre,¹³⁹ puis une hydrolyse sélective du méthoxy en position anomérique par une solution aqueuse d'HCl 9.6 M permet d'obtenir l'hémiacétal **5a**.¹⁴⁰ Enfin, une dernière étape de fluoration permet l'obtention du 1-fluoroglycoside modèle **5b**.

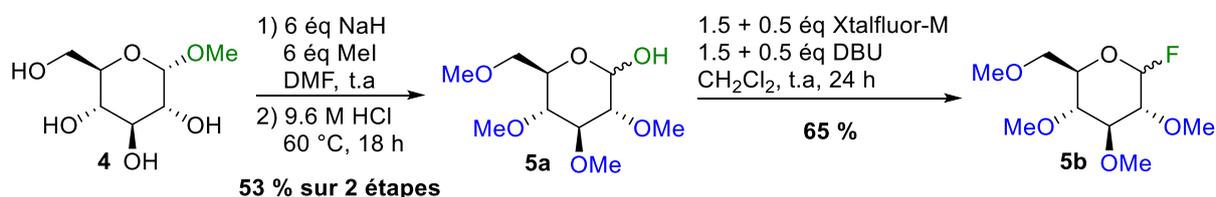
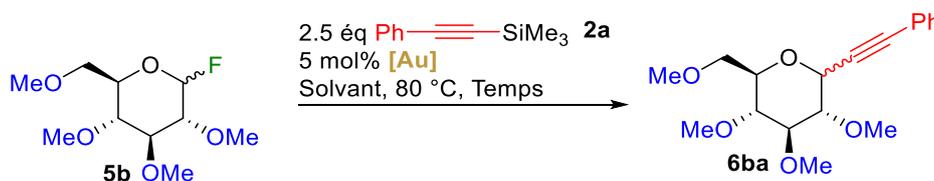


Schéma 55. Synthèse du fluorure de 2,3,4,6-tetra-O-méthyl-D-glucopyranosyl

Ce substrat a ensuite été testé en catalyse d'alcynylation dans les conditions précédemment décrites (tableau 13), mais en présence cette fois-ci de 2.5 équivalents de 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène pour pallier au déficit d'alcyne silylé constaté au cours de la réaction lors des essais précédents.

Tableau 13.



Entrée	α/β (5b)	[Au]	Solvant	Temps	Conversion	Rdt	α/β (6ba)
1	51/49	IPrAuNTf ₂	DCE	24 h	25 %	17 % ^b	54/46
2	51/49	Ph ₃ PAuNTf ₂	DCE	24 h	53 %	3 % ^b	100/0
3	51/49	IPrAu(MeCN)SbF ₆	DCE	5 h	100 %	33 % ^b	79/21
4	55/45	IPrAu(MeCN)SbF ₆	MeCN	42 h	75 %	50 %	45/55
5	55/45	IPrAu(MeCN)SbF ₆	DCE/MeCN : 1/1	24 h	73 %	n.d. ^c	36/64
6	54/46	IPrAu(MeCN)SbF ₆	DCE/MeCN : 8.5/1.5	20 h	85 %	57 %	53/47
7	55/45	IPrAu(MeCN)SbF ₆	DCE/MeCN : 9/1	20 h	> 99 %	69 %	65/35
8	55/45	IPrAu(MeCN)SbF ₆	DCE/MeCN : 1/ε ^a	20 h	> 99 %	62 %	76/24
9	55/45	IPrAuNTf ₂	DCE/MeCN : 9/1	20 h	45 %	33 %	55/45

^a ε = 1 goutte de MeCN ; ^b déterminé par RMN ¹H ; ^c n.d = non déterminé

¹³⁹ M. Matwiejuk, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5860.

¹⁴⁰ M. Yoshida, R. Hirahata, T. Inoue, T. Shimbayashi, K. Fujita, *Catalysts*, **2019**, 9, 503.

Comme attendu, sur la base des tests préliminaires réalisés sur les deux précédents substrats per-OAc, le complexe IPrAu(MeCN)SbF₆ a montré une réactivité supérieure aux deux autres complexes analogues testés (entrée 3 vs 1 et 2). Il a permis une conversion complète du substrat en seulement 5 heures, et surtout la synthèse du produit d'alcynylation visé avec un rendement encourageant de 33 % déterminé par RMN ¹H à partir du brut de réaction. À noter que des sous-produits se sont formés au cours de la réaction expliquant notamment le rendement assez faible au regard de la conversion complète du substrat obtenu. Le sous-produit majoritaire observé lors du suivi RMN ¹H a pu être isolé par purification par chromatographie sur gel de silice, caractérisé et quantifié (rendement = 19 %). Il s'agit du glycoside per-méthylé **5c** (figure 4).

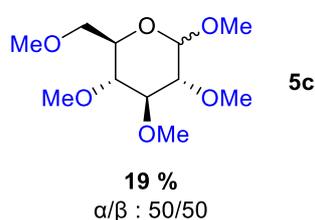


Figure 4. Sous-produit majoritaire identifié de la réaction

La formation de ce sous-produit de réaction pose question, le groupement -OMe introduit en position anomérique provient sans doute d'une dégradation du substrat. Une hypothèse plausible, en lien avec des travaux de la littérature, serait que ce sous-produit proviendrait d'une β -élimination du proton en position C2 avec départ du groupement -OMe en position C3, qui s'additionnerait de manière quasi concertée au niveau de la position anomérique d'un glycoside activé sous forme oxocarbenium (schéma 56).¹⁴¹

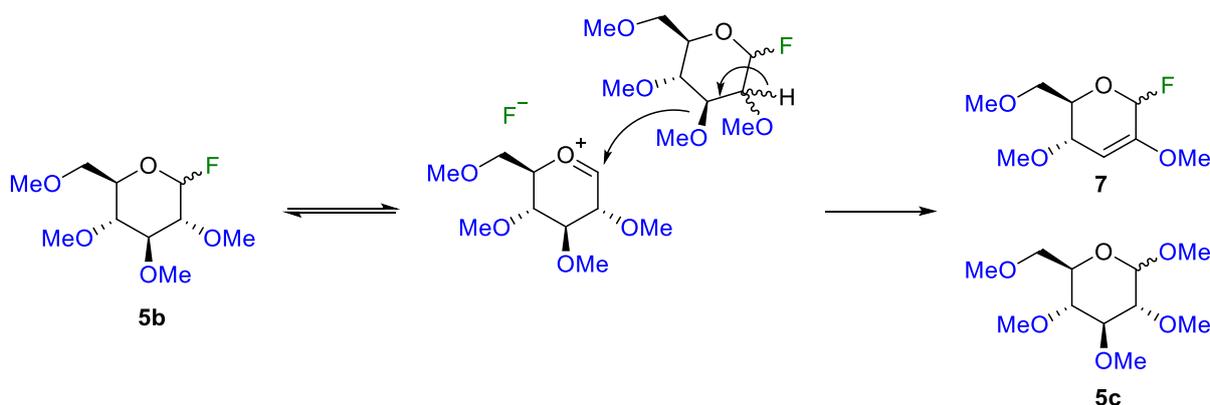


Schéma 56. Hypothèse de formation du sous-produit majoritaire

¹⁴¹ D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11217.

Cette hypothèse implique que la conformation du glycoside **5b** doit être déformée pour positionner l'atome d'hydrogène en C2 en axial et permettre la réaction d'élimination. Pour cette raison, nous avons envisagé une autre hypothèse (schéma 57). Celle-ci consisterait en une séquence d'élimination de H-F conduisant à un intermédiaire glucal, suivie d'une réintroduction de "F" par un processus SN' qui provoquerait le transfert bimoléculaire du groupement -OMe en position C3, formant ainsi le sous-produit majoritaire de la réaction **5c** ainsi qu'un autre produit secondaire de type fluorure d'allyle **7**.

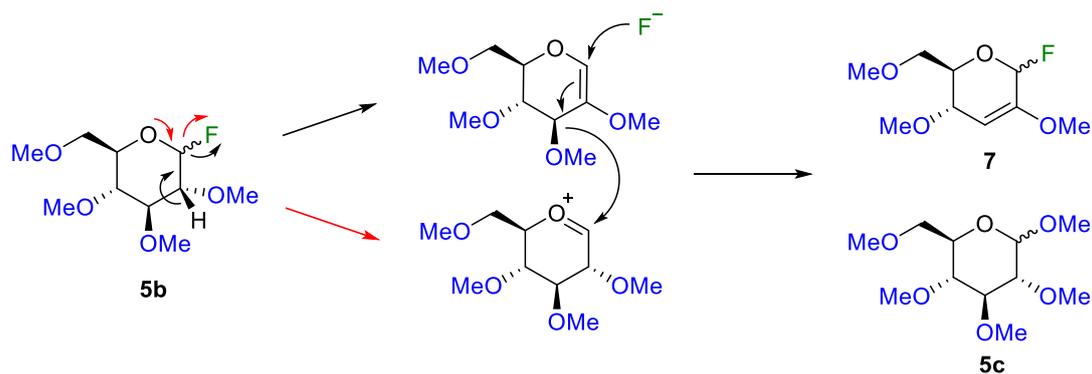


Schéma 57. Seconde hypothèse de formation du sous-produit majoritaire

Cependant, aucun composé insaturé susceptible d'avoir fourni le groupement -OMe n'a pu être isolé ou identifié à partir des différentes fractions collectées après purification par chromatographie sur gel de silice.

L'essai catalysé par $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (entrée 2) a conduit à de nombreux sous-produits qui, après comparaison des spectres RMN ^1H , s'avèrent être différents de ceux obtenus avec les complexes carbéniques. Cet essai ayant conduit à une très faible quantité de produit d'alcynylation, nous n'avons dans ce cas pas cherché à identifier ces sous-produits.

Dans le but d'essayer de diminuer la formation des produits secondaires et ainsi d'obtenir de meilleurs rendements avec le catalyseur $\text{IPrAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$, un test dans l'acétonitrile comme solvant a été réalisé dans les mêmes conditions (entrée 4). Comme discuté dans l'introduction de ce chapitre, l'acétonitrile peut venir stabiliser l'intermédiaire oxocarbenium sur la face α par le doublet non liant de l'azote et ainsi retarder la formation du sous-produit majoritaire observé, et également favoriser la formation de l'anomère β . Parallèlement, comme discuté dans le premier chapitre, l'acétonitrile peut venir stabiliser l'espèce silylée hautement électrophile $[\text{Me}_3\text{Si}][\text{SbF}_6]$ sous la forme d'une paire d'ion nitrilium $[\text{Me}_3\text{Si}^+\text{---N}(\text{CMe})][\text{SbF}_6^-]$ moins

électrophile,¹⁴² et par conséquent moins prompte à provoquer des chemins réactionnels de dégradation tels que ceux évoqués précédemment.

L'expérience a finalement montré une conversion moins importante sur un temps nettement plus long (75 % en 42 heures) que dans le 1,2-dichloroéthane (100 % en 5 heures), mais a conduit à un rendement isolé supérieur à hauteur de 50 % (vs 33 % pour l'essai dans le DCE), et à un ratio diastéréoisomérique comme attendu en faveur de l'anomère β (α/β : 45/55 vs 79/21). La réaction dans l'acétonitrile ayant donné un spectre du brut plus propre conformément à nos attentes, caractérisé par l'absence du sous-produit majoritaire identifié dans le DCE, et du fait que ce dernier utilisé comme solvant entraîne une conversion supérieure du substrat, nous avons alors décidé d'utiliser un mélange binaire de DCE et d'acétonitrile dans de futurs essais. Ce choix s'est avéré payant, le meilleur compromis ayant finalement été obtenu pour un mélange DCE/MeCN : 9/1 qui permet à la fois le "turn-over" catalytique et la limitation du nombre de sous-produits formés (entrées 7 vs 5, 6 et 8). Ces effets se traduisent par l'obtention du produit d'alcynylation visé avec un bon rendement de 69 % de manière isolée, mais un rapport anomérique α/β non satisfaisant de 65/35. Enfin, la plus faible réactivité du catalyseur IPrAuNTf₂ a été confirmée lors d'un essai dans ces conditions optimales : un rendement très inférieur de 33 % (vs 69 %) a été obtenu mais finalement comparable proportionnellement au taux de conversion (45 % vs 100 %).

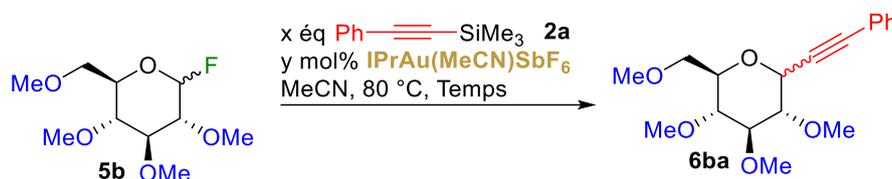
La conclusion qui peut être tirée de cette première étude d'optimisation est que c'est sans doute la plus grande acidité de Lewis de l'espèce TMSSbF₆ qui permet une réactivité accrue du substrat. La présence d'acétonitrile permet de tempérer l'agressivité de cette entité hautement électrophile (cf. tableau 3, page 40) et ainsi diminuer sensiblement les chemins importants de décomposition du substrat qu'elle déclenche dans le DCE.

Dans le but de minimiser la durée de réaction et d'essayer d'obtenir un rendement supérieur à ceux précédemment obtenus avec la combinaison de solvants, un essai dans l'acétonitrile seul comme solvant avec une charge doublée de catalyseur a été réalisé (tableau 14, entrée 2). Un rendement isolé légèrement supérieur de 73 % en seulement cinq heures a été obtenu dans le cas de ce substrat. Ce résultat nous permet de conclure que multiplier par deux la quantité de catalyseur ne permet pas d'augmenter la performance de cette alcynylation modèle, aussi bien

¹⁴² (a) G. A. Olah, L. Heiliger, X.-Y. Li, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5991 (ref 79); (b) S. R. Bahr, P. Boudjouk, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4514.

en termes de rendement que de stéréocontrôle. En revanche cette alternative permet de diminuer par environ quatre la durée réactionnelle, puisque 20 heures approximativement étaient nécessaires pour convertir entièrement le fluorosucré dans les conditions du système binaire de solvants avec une charge catalytique de 5 mol%.

Tableau 14.



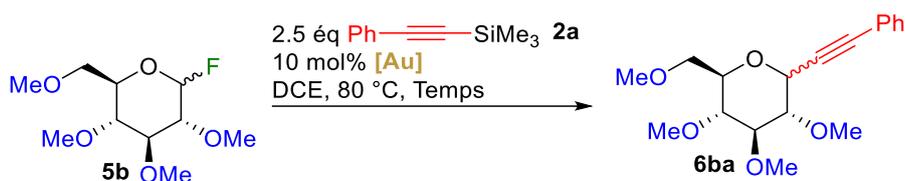
Entrée	α/β (5b)	x éq alcyne	y mol% catalyseur	Temps	Conversion	Rdt	α/β (6ba)
1	55/45	2.5	5 mol%	42 h	75 %	50 %	44/56
2	53/47	2.5	10 mol%	5 h	100 %	73 %	44/56
3	55/45	5	5 mol%	42 h	79 %	n.d ^a	44/56

^an.d = non déterminé

On peut noter que l'augmentation du nombre d'équivalent d'alcyne, passer de 2.5 équivalents à 5 équivalents, n'a engendré aucune amélioration en termes de conversion sur la même durée (tableau 14, entrée 1 vs 3).

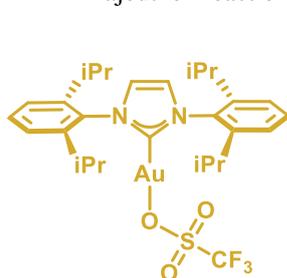
Toutefois, les réactions menées dans l'acétonitrile ne permettent pas d'obtenir une diastéréosélectivité β prononcée comme nous aurions pu l'espérer (cf. schéma 43 et commentaires pages 70). Par conséquent, dans l'optique d'améliorer le ratio diastéréoisomérique et également dans la mesure du possible les rendements de cette réaction d'alcynylation, d'autres combinaisons de complexes d'or LAuX ont été testées par mon collègue Eliot Starck avec une charge catalytique de 10 mol%. Les sels d'or donnant les meilleurs résultats dans le 1,2-dichloroéthane pour le substrat glucoside 1-*O*-acétyle per-méthylé, sur lequel il travaillait, ont été également appliquées au 1-fluoroglucoside per-méthylé **5b** (tableau 15). Les catalyseurs d'or avec un contre-ion triflate, qui ont donné entière satisfaction pour l'alcynylation des *N,O*-acétals développée par le laboratoire de l'URCOM,^{5a} que nous avons dans un premier temps exclus de nos tests, ont été ainsi évalués. Ils ont, contre nos attentes initiales, permis d'aboutir à des résultats particulièrement déterminants dans le cadre de ce projet.

Tableau 15.

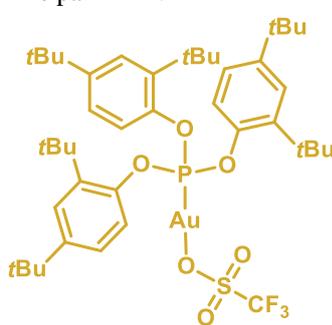


Entrée	α/β (5b)	[Au] ^a	Temps	Conversion	Rdt ^b	α/β (6ba)
1	46/54	IPrAuOTf	5 h	100 %	42 %	99/1
2	46/54	(2,4- <i>t</i> BuPhO) ₃ PAuOTf	5 h	100 %	40 %	91/9
3	51/49	(<i>p</i> -CF ₃ Ph) ₃ PAuOTf	5 h	100 %	58 %	99/1

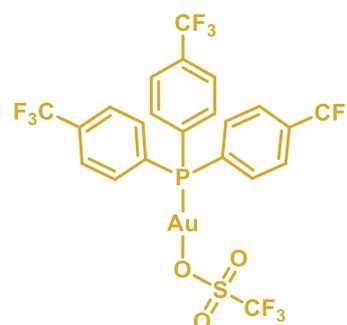
^a complexe LAuOTf préformé dans 0.5 mL de DCE et filtré sur membrane PTFE avant ajout en réaction ; ^b déterminé par RMN ¹H



IPrAuOTf



(2,4-*t*BuPhO)₃PAuOTf



(*p*-CF₃Ph)₃PAuOTf

En effet, l'ensemble des catalyseurs associés à un contre-ion triflate ont conduit à une diastéréosélectivité très intéressante, avec l'obtention quasi exclusive d'un seul anomère, l'anomère α (entrées 1-3). Finalement, à l'instar des expériences menées par mon collègue Eliot sur le substrat glucoside d'acétyle per-méthylé, le meilleur résultat a été obtenu avec le catalyseur (*p*-CF₃Ph)₃PAuOTf généré *in situ* par métathèse, avec un rendement de 58 % et une excellente α -diastéréosélectivité dans le cas de la réactivité du 1-fluoroglycoside (entrée 3).

Cette diastéréosélectivité marquée en faveur de l'anomère α peut s'expliquer par le fait que contrairement aux deux autres contre-ions testés (⁻SbF₆ et ⁻NTf₂), le triflate (⁻OTf) fonctionne comme un nucléophile concurrent en réaction.¹⁴³ Il a été montré dans des réactions de *O*-glycosylation conduites à basse température et en présence d'une quantité stœchiométrique de

¹⁴³ B. Dhakal, L. Bohé, D. Crich, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 9263.

l'ion triflate, que ce dernier est capable de former un adduit covalent α -OTf, et de favoriser ensuite une sélectivité équatoriale de la réaction via un mécanisme de type S_N2.¹⁴⁴

Cependant, le résultat que nous obtenons va à l'encontre d'un processus majoritaire de coordination covalente de l'anion triflate en α . Par conséquent, pour tenter de rationaliser le résultat obtenu, il faut revenir au fait que l'attaque de l'accepteur sur le centre anomérique se déroule selon un continuum de mécanismes de substitution entre les processus S_N2 et S_N1 pour fournir les produits de glycosylation, comme cela a été discuté en introduction de ce chapitre (cf. schéma 39, page 65). Les travaux pionniers de D. Crich ont montré que l'ion triflate réagit avec le donneur activé pour donner des intermédiaires très réactifs.^{145,146} Ainsi, les triflates de glycosyle résultants existent sous la forme d'un mélange d'anomères α et β en équilibre avec des espèces glycosyl oxocarbenium plus réactives, sous la forme de paire d'ions proches ou séparées par le solvant (CIP ou SSIP) (schéma 58).¹⁴⁷ L'adduit α -glucosyl triflate α -OTf a été observé et identifié dans diverses réactions,¹⁴⁸ tandis que la détection des intermédiaires β -glycosyl triflates moins stables s'est avérée quant à elle difficile, avec très peu d'exemples identifiés par RMN.¹⁴⁹ Néanmoins, une étude récente a abordé ces questions clés, en utilisant un donneur marqué au ¹³C, les β -triflates non détectés auparavant ont finalement été identifiés dans les mélanges réactionnels.¹⁵⁰

¹⁴⁴ (a) A. G. Santana, L. Montalvillo-Jiménez, L. Díaz-Casado, E. Mann, J. Jiménez-Barbero, A. M. Gómez, L. Asensio, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 2030 ; (b) C.-W. Chang, M.-H. Lin, C.-C. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 2556 (ref 103b) ; (c) P. R. Andreana, D. Crich, *ACS Cent. Sci.*, **2021**, 7, 1454 (ref 103a).

¹⁴⁵ D. Crich, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 1144 (ref 101b).

¹⁴⁶ (a) D. Crich, N. S. Chandrasekera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 5386 ; (b) M. Huang, G. E. Garrett, N. Birlirakis, L. Bohé, D. A. Pratt, D. Crich, *Nat. Chem.*, **2012**, 4, 663.

¹⁴⁷ A. Franconetti, A. Ardá, J. L. Asensio, Y. Blériot, S. Thibaudeau, J. Jimenez-Barbero, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, 54, 2552.

¹⁴⁸ (a) R. Kumar, D. M. Whitfield, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3724 ; D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.*, **2012**, 356, 191 ; (b) D. M. Whitfield, J. Guo, *J. Carbohydr. Chem.*, **2017**, 36, 59.

¹⁴⁹ M. T. C. Walvoort, G. Lodder, J. Mazurek, H. S. Overkleeft, J. D. C. Codée, G. A. van der Marel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 12080.

¹⁵⁰ A. G. Santana, L. Montalvillo-Jimenez, L. Diaz-Casado, F. Corzana, P. Merino, F. J. Canada, G. Jimenez-Oses, J. Jimenez-Barbero, A. M. Gomez, J. L. Asensio, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 12501.

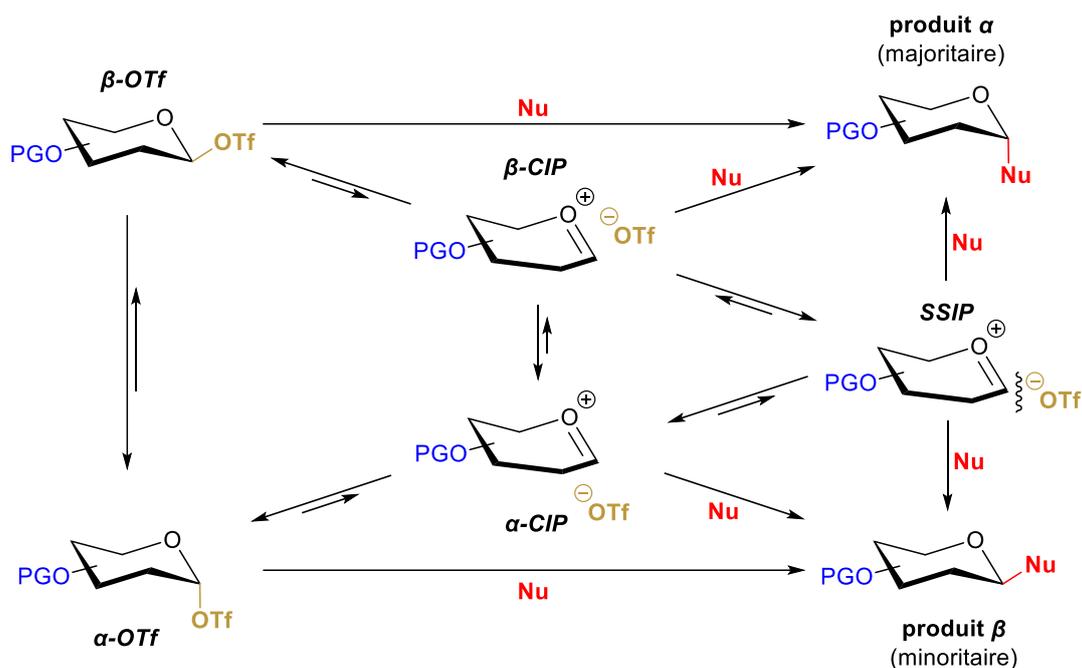


Schéma 58. Voies réactionnelles possibles à partir d'intermédiaires glycosyl triflates

Des mesures isotopiques cinétiques, assistées par des analyses théoriques, ont indiqué que finalement, le produit α se forme par un processus dissociatif impliquant la participation d'un intermédiaire β -CIP formé transitoirement via β -OTf. Selon cette théorie, ce dernier intermédiaire agit comme un réservoir d'espèces extrêmement réactives de type oxocarbénium, et réagit avec l'accepteur de manière stéréosélective pour donner l' α -glycoside le plus thermodynamiquement stable. Par ailleurs la faible nucléophilie de l'accepteur mis en jeu dans nos réaction d'alcynylation pousse également le mécanisme réactionnel vers la limite S_N1 . Cela se traduit invariablement par une augmentation de l' α -sélectivité comme l'ont démontré Codée et ses collaborateurs.¹⁵¹

Pour résumer, l'équilibre d'anomérisation du triflate est probablement au cœur du mécanisme de glycosylation et de l' α -sélectivité observée dans nos réactions. Le corollaire de cette observation est le passage par un intermédiaire covalent β -OTf, ou d'un β -CIP, et le fonctionnement d'une cinétique de type Curtin-Hammett. En effet, ce type de schéma cinétique dans lequel le moins stable des deux isomères en équilibre très rapide sur l'échelle de temps de la réaction est le plus réactif, et conduit à une situation dans laquelle la distribution des produits

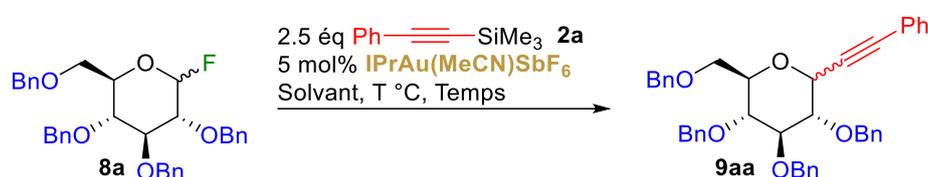
¹⁵¹ (a) S. van der Vorm, T. Hansen, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 1867 ; (b) S. van der Vorm, J. M. A. van Hengst, M. Bakker, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 8240.

n'a aucun rapport avec le rapport diastéréoisomérique des réactifs, est une manifestation du principe de Curtin-Hammett.¹⁵²

V.3. Alcynylation du fluorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-*D*-glucopyranosyl

Sur la base de ces résultats très encourageants, ces différentes conditions découvertes ont été appliquées à un glycoside protégé par des groupements plus usuels et plus utiles, à savoir des benzyles. Les premières tentatives d'alcynylation du tétra-*O*-benzyl-1-fluoroglycoside (mélange α/β) ont été dans un premier temps réalisées en présence de 5 mol% du catalyseur IPrAu(MeCN)SbF₆, le plus performant des premiers catalyseurs d'or testés (tableau 16).

Tableau 16.



Entrée	α/β (8a)	Solvant	T °C	Temps	Conversion	Rdt	α/β (9aa)
1	45/55	DCE/MeCN : 9/1	80 °C	24 h	~ 9 %	n.d ^a	-
2	45/55	DCE	80 °C	3 h	100 %	dégradation	-
3	45/55	PhCF ₃	80 °C	3 h	100 %	dégradation	-
4	45/55	Toluène	80 °C	24 h	100 %	dégradation	-
5	45/55	MeCN	80 °C	24 h	~ 12 %	n.d ^a	-
6	45/55	CH ₃ CH ₂ CN	80 °C	24 h	~ 9 %	n.d ^a	-

^an.d = non déterminé

La réaction menée dans le mélange optimal de solvant DCE/MeCN : 9/1, utilisé dans le cas du précédent composé fluoré per-méthylé n'a montré qu'une très faible conversion dans le cas de ce substrat. L'anomère β du composé d'alcynylation **9aa** souhaité a tout de même pu être observé lors du suivi RMN ¹H. Au regard de ce manque de réactivité un test dans le DCE seul comme solvant a été réalisé (entrée 2). Cependant, une dégradation assez rapide du substrat en seulement 3 heures, sans formation du produit d'alcynylation **9aa** a été obtenue. Les réactions testées dans l' α,α,α -trifluorotoluène ou le toluène ont conduit au même résultat (entrées 3 et 4).

¹⁵² J. I. Seeman, *Chem. Rev.*, **1983**, 83.

Seules les réactions réalisées dans des solvants nitriles : acétonitrile et propionitrile (respectivement entrées 5 et 6) ont permis de conduire à une conversion, certes faible, du substrat, mais avec formation du produit d'alcynylation.

Finalement, le produit d'alcynylation **9aa** a pu être obtenu après 15 heures de réaction dans l'acétonitrile comme solvant, et isolé à hauteur de 51 % de rendement avec une diastéréosélectivité intéressante en faveur de l'anomère β (α/β : 32/68). Cependant, l'utilisation de 20 mol% de charge de catalyseur IPrAu(MeCN)SbF₆ a été nécessaire (schéma 59).

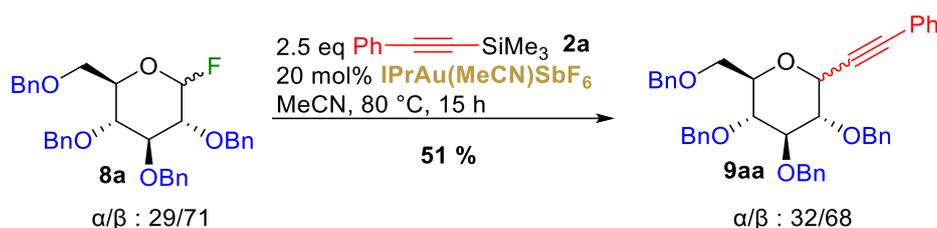


Schéma 59. Conditions expérimentales pour la synthèse du produit d'alcynylation **9aa** visé à partir du complexe IPrAu(MeCN)SbF₆

Avec l'utilisation de ce catalyseur, les produits d'alcynylation ont réussi à être obtenus dans le cas des 1-fluoroglycosides protégés par des groupements méthyles et benzyles avec des rendements assez bons au regard de la difficulté de cette transformation. Cependant, l'utilisation de conditions de solvant différentes pour chacun des deux substrats fluorés, additionnée à l'emploi de 20 mol% de catalyseur dans le cas du substrat 1-fluoroglycoside per-benzyl et l'utilisation d'acétonitrile comme solvant ne sont pas en adéquation avec les normes de réactivité classiques de catalyse et de glycochimie. Il est néanmoins important de noter que l'emploi d'acétonitrile comme solvant permet une β -diastéréosélectivité intéressante, jusque-là jamais observée dans la littérature pour la synthèse de ces sucres propargyliques,

Finalement, c'est l'utilisation du catalyseur (*p*-CF₃Ph)₃PAuOTf qui a permis la généralisation de la méthode d'alcynylation. En effet, les mêmes conditions opératoires employées pour l'alcynylation du composé 1-fluoroglycoside per-méthylé ont pu être appliquées au 1-fluoroglycoside per-benzylé **8a** (schéma 60).

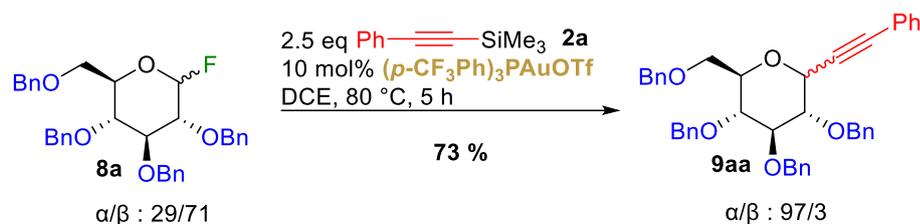


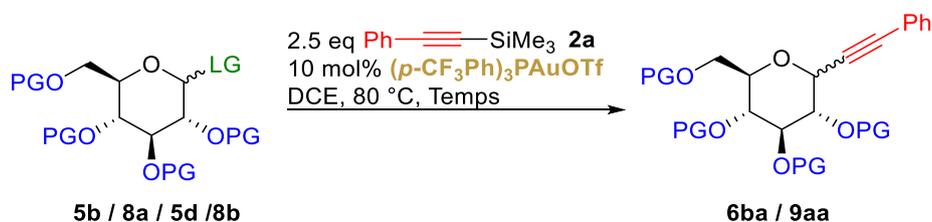
Schéma 60. Conditions expérimentales pour la synthèse du produit d'alcynylation **9aa** visé à partir du complexe $(p\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{PAuOTf}$

Un très bon rendement isolé de 73 %, excédant celui obtenu avec le substrat per-méthylé avec un écart de 15%, a pu être obtenu en seulement 5 heures de réaction avec également une diastéréosélectivité largement en faveur de l'anomère α en adéquation avec le cas du substrat modèle per-méthylé.

V.4. Comparaison des groupements -F et -OAc comme groupes partants

La comparaison entre les substrats présentant un fluor comme groupe partant et les substrats présentant un groupement acétyle testés par mon collègue Eliot a fait ressortir une différence de réactivité (tableau 17).

Tableau 17.



Entrée	α/β	PGO	LG	Substrat	Temps	Conversion	Pdt	Rdt	α/β
1	51/49	OMe	F	5b	5 h	100 %	6ba	58 %	99/1
2	29/71	OBn	F	8a	5 h	100 %	9aa	73 %	97/3
3	28/72	OMe	OAc	5d	1 h	100 %	6ba	83 %	99/1
4	25/75	OBn	OAc	8b	1 h	100 %	9aa	80 %	99/1

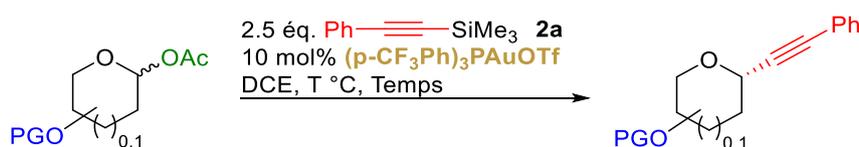
Comparativement, dans ces conditions optimales d'alcynylation, l'utilisation du groupement -OAc comme groupe partant a montré une meilleure réactivité globale par rapport au fluor. En effet, une nette diminution des durées de réaction et une augmentation significative des

rendements obtenus, et ce dans les deux séries méthyles (entrée 1 vs 3) ou benzyles (entrés 2 vs 4). Une explication de cette différence de réactivité peut s'expliquer par le fait que l'anomère α du substrat 1-fluoroglycoside est nettement moins enclin que l'anomère β à conduire à l'ionisation du donneur, provoquant par conséquent un allongement de la durée des réactions pour arriver à une conversion complète du substrat. Alors que la comparaison des deux substrats benzyle est assez bien représentative et montre la supériorité en termes de réactivité du substrat OAc, celle dans le cas du substrat per-méthylé est à prendre avec un certain recul puisqu'elle met en jeu une distribution sensiblement différente des proportions des anomères α et β des substrats.

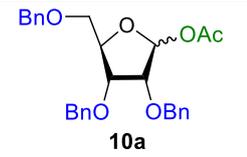
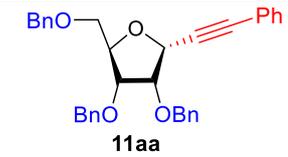
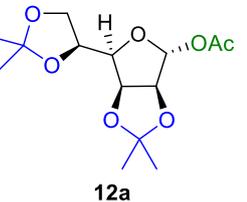
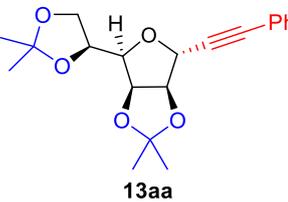
V.5. Extension de la méthode à d'autres substrats et alcynes

Ainsi, au regard de ces résultats obtenus et de la comparaison entre les groupements partants -OAc et -F, les extensions de ces conditions opératoires optimisées à d'autres substrats (tableau 18) et à d'autres alcynes silylés (tableaux 19 et 20) ont été réalisées avec un groupement -OAc comme groupe partant. Ce travail a été par conséquent entièrement réalisé par mon collègue Eliot, s'agissant des dérivés associés à ses travaux de recherche et selon la répartition des tâches qui a été définie entre les différents doctorants.

Tableau 18.



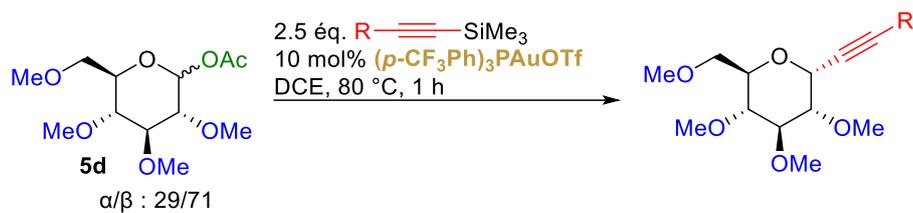
Entrée	Substrat	α/β	T °C	Tps	Produit	Rdt	α/β
1		35/65	80 °C	1 h		74 %	99/1
2		88/12	80 °C	2 h		58 %	99/1

3	 10a	18/82	80 °C	1 h	 11aa	75 %	93/7
4	 12a	100/0	50 °C	6 h	 13aa	35 %	100/0

Les isomères per-benzylés du composé glucopyranosyle : les dérivés galactopyranosyle et mannopyranosyle (respectivement entrées 1 et 2) ont montré également une très bonne réactivité en conservant cet excellent effet α -diastéréosélectif dans ces conditions opératoires. Par ailleurs, les deux dérivés furanosyles testés ont montré également cette tendance (entrées 3 et 4), avec néanmoins un rendement plus faible dans le cas du dérivé protégé par des acétals dû à une propension prononcée du substrat à se dégrader, ce qui a par conséquent nécessité une diminution du chauffage à 50 °C pour limiter cette dégradation. Le composé alcynylé n'a pu être obtenu qu'à hauteur de 35 % de rendement.

En outre, la variation du motif arylique de l'alcyne par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (tableau 19) en *para* ou en *ortho* du cycle, a conduit dans le cas de la réactivité du substrat 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl-1-acétate **5d** de référence à de très bons rendements isolés, avec toujours cette diastéréosélectivité quasi exclusive en faveur de l'obtention de l'anomère α (entrées 1 à 6). Néanmoins, dans le cas de l'alcyne 1-(trifluorométhyl)-4-[2-(triméthylsilyl)éthynyl]-benzène **2g** (entrée 7) un rendement plus modeste de 35 % et un rapport diastéréosélectif légèrement moins prononcé que dans le cas des autres alcynes testés a été obtenu (α/β : 95/5). Ce résultat peut être attribué à la plus faible nucléophilie de l'alcyne due au groupement $-\text{CF}_3$ ayant un effet inductif attracteur particulièrement fort comparé aux autres alcynes testés. De ce fait, la formation du complexe- π entre cet alcyne silylé et le sel d'or, puis son évolution vers la libération des espèces actives conformément à notre modèle mécanistique, s'effectuerait très vraisemblablement beaucoup moins rapidement. D'autre part, la forme alcyne réactive, en principe l'alcynure d'or mais possiblement l'alcyne silylé dans l'éventualité où l'alcynure d'or ne se formerait pas, piège moins rapidement l'oxocarbénium qui se dégrade dans les conditions opératoires et induit par conséquent une baisse du rendement final.

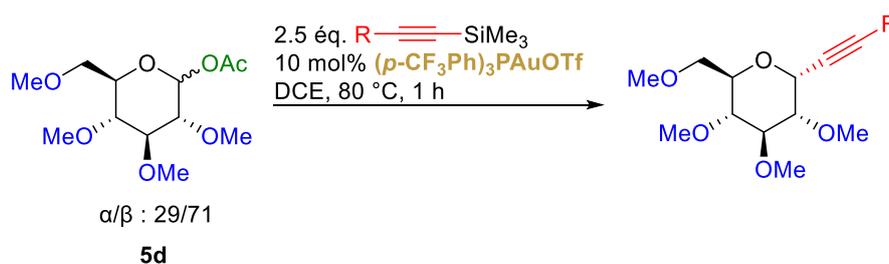
Tableau 19.



Entrée	Alcyne	Produit	Rdt	α/β
1	 2a	 6da	83 %	99/1
2	 2b	 6db	65 %	99/1
3	 2c	 6dc	66 %	99/1
4	 2d	 6dd	74 %	99/1
5	 2e	 6de	87 %	99/1
6	 2f	 6df	65 %	99/1
7	 2g	 6dg	35 %	95/5

A l'instar des aryles alcynes silylés testés, les alcynes silylés présentant une chaîne aliphatique linéaire (tableau 20, entrée 1) ou cyclique (entrées 2 et 3) ont montré également cet excellent effet α -diastéréosélectif, ce qui montre la polyvalence de ce catalyseur dans ces conditions opératoires optimisées. En revanche les rendements chimiques, bien qu'acceptables, sont globalement moins bons par rapport à ceux de la série aromatique. Une tendance identique a été observée lors des précédents développements du laboratoire URCOM sur l'ouverture alcynylante des acétals et cétales cycliques qui s'effectue également à 80 °C, alors que dans des transformations s'effectuant à des températures avoisinant l'ambiante telles que l'alcynylation des *N,O*-acétals et celle des glycols qui sera décrite dans le prochain chapitre, les deux familles d'alcynes silylés donnent des performances très comparables. Ces observations amènent à des questions sur le déroulement du processus d'aurodésilylation affectant les alcynes aliphatiques ainsi que sur la stabilité des alcynures d'or correspondants à 80 °C.

Tableau 20.



Entrée	Alcyne	Produit	Rdt	α/β
1	 2h	 6dh	54 %	99/1
2	 2i	 6di	72 %	99/1
3	 2j	 6dj	43 %	99/1

Au regard de ces résultats obtenus, notre méthodologie se positionne comme étant la première méthode réellement catalytique pour l'alcynylation des sucres saturés, avec une grande polyvalence dans les alcynes compatibles, combinée à une diastéréosélectivité quasi complète et particulièrement intéressante en faveur de l'anomère α . En outre, même si le groupement -OAc correspond au groupement partant le plus performant, les fluoroglycosides ont montré également une très bonne réactivité, ce qui constitue la première méthode d'alcynylation de ces substrats et servira par conséquent de référence dans cette transformation.

V.6. Réactions de contrôle et étude mécanistique

Dans le but d'élucider au mieux le mécanisme de la réaction catalytique mis en jeu, des réactions de contrôle ont été réalisées pour nous mener au plus proche de la compréhension du fonctionnement de cette transformation. Sur la base des travaux antérieurs du laboratoire, le cycle catalytique analogue proposé de cette réaction de glycosylation passe dans un premier temps par l'aurodésilylation de l'alcyne formant l'alcynure d'or et l'acide de Lewis silylé (schéma 61). Puis le promoteur Me_3SiX généré *in situ* active le groupement partant du substrat glycoside qui conduit à la formation de sous-produit Me_3SiLG (Me_3SiOAc ou Me_3SiF selon le groupement partant employé) et de l'intermédiaire oxocarbénium. Cet intermédiaire peut être piégé par le contre-ion lorsque l'ion triflate est utilisé et forme de ce fait l'intermédiaire réactif covalent $\beta\text{-OTf}$ sur la base des résultats obtenus. Finalement, l'alcynure d'or réagit avec l'intermédiaire pour former le produit d'alcynylation visé.

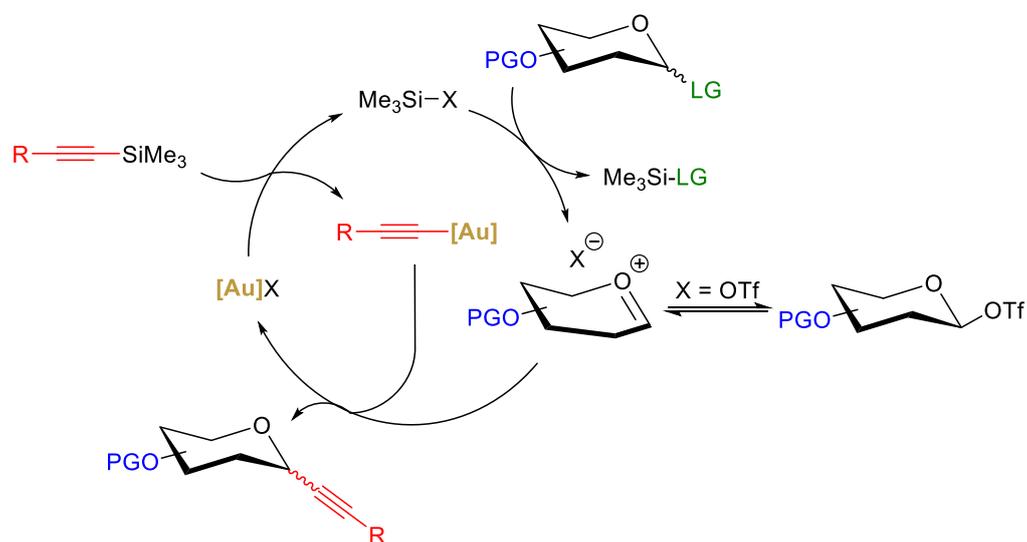


Schéma 61. Cycle catalytique supposé pour l'alcynylation des glycosides

Tout d'abord, comme observé par l'équipe de Gonzalès,⁸⁰ les suivis RMN ¹H et RMN ³¹P réalisés à basse température par mon collègue Eliot dans le chloroforme deutéré-*d*, ont permis de montrer qu'un mélange entre le complexe d'or(I) (Ph₃PAuOTf ou (*p*-CF₃Ph)₃PAuOTf) avec l'alcyne silylé en quantité stœchiométrique, conduit à la formation du complexe-σ,π, et de TMSOTf (RMN ¹H : δ (ppm) 0.50 (s, 9H, CH₃)). La formation de chacun des complexes-σ,π a pu être confirmée par analyse par spectrométrie de masse réalisée sur un échantillon de chaque solution. Par ailleurs, l'alcynure d'or (le complexe-σ) et le complexe de coordination π entre l'or et l'alcyne silylé ont pu être également observés dans les premiers temps du suivi RMN, confirmant de ce fait le mode d'activation proposé dans le cadre de cette réaction (tableau 21).

Tableau 21.

		Complexe-σ	Complexe-π	Complexe-σ,π
$L = \text{Ph}_3\text{P}$	RMN ³¹ P δ (ppm)	35.7	32.9	34.3
$L = (p\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{P}$	RMN ³¹ P δ (ppm)	35.3	32.7	33.0

De plus, dans le cas des réactions engageant des 1-fluoroglycosides, une RMN du fluor ¹⁹F réalisée au cours de la réaction a également permis de montrer la formation de fluorotriméthylsilane comme sous-produit de la réaction (RMN ¹⁹F : δ (ppm) -157.7, en adéquation avec les données de la littérature),¹⁵³ et de ce fait confirme l'activation du groupement partant du glycoside par l'espèce TMSOTf générée *in situ* (cf. schéma 61). La formation analogue de TMSOAc en quantité équivalente à celle du sucre formé (rapport 1:1 des signaux d'intégration) a été observée par mon collègue Eliot dans le cas de la réaction de dérivés 1-acétylglycosides.

Enfin une réaction de contrôle réalisée uniquement en catalyse silylée (sans la présence de complexe d'or), avec TMSOTf introduit à partir d'une source commerciale comme unique catalyseur, dans les mêmes conditions expérimentales établies, a conduit à une conversion complète du substrat mais à un très faible rendement pour le produit d'alcynylation attendu

¹⁵³ E. L. Myers, C. P. Buttsa, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.*, **2006**, 4434.

(schéma 62). Les produits majoritaires formés au cours de cette réaction correspondent aux sous-produits observés et présentés figure 4, à savoir les anomères α et β du 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl-D-glucopyranosyle **5d** (rendement = 57 %, α/β : 63/37). De ce fait, le complexe d'or joue donc un rôle crucial et est indispensable dans le bon fonctionnement de la réaction.

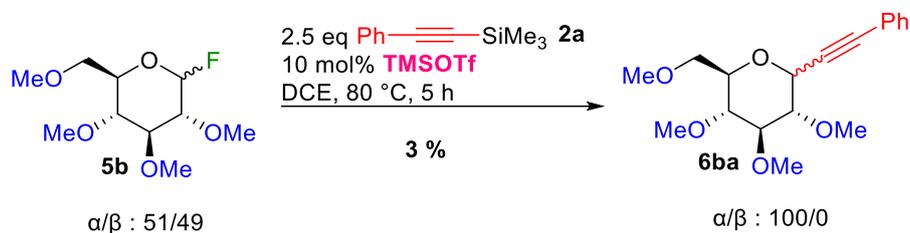


Schéma 62. Réaction de contrôle avec TMSOTf comme catalyseur

De la même manière, la réaction menée cette fois-ci en présence de phénylacétylène (l'alcyne vrai) comme source d'alcyne en catalyse avec le complexe d'or (*p*-CF₃Ph)₃PAuOTf n'a pas permis de convertir le substrat en produit d'alcynylation souhaité. La dégradation de l'alcyne vrai ainsi que celle d'une partie du substrat a pu être observée après une heure de réaction à 80 °C. Les sous-produits formés dans cette réaction n'ont pas été identifiés dans ce cas.

Par conséquent, l'ensemble de ces observations issues de ces différentes expériences de contrôle vont dans le sens du mécanisme catalytique proposé schéma 61, pour cette réaction de *C*-glycosylation médiée par les complexes d'Au(I) en présence d'alcyne silylé.

Néanmoins, les possibles intermédiaires covalents de type β -OTf ou α -OTf n'ont pu être observés au cours de ces différents suivis RMN ou réaction de contrôle. De ce fait une zone d'ombre persiste quant à la manière dont le contre-ion influence la diastéréosélectivité de la réaction.

VI. Conclusion

Après de nombreux essais infructueux d'abord puis prometteurs mais pas entièrement satisfaisants pour mener à bien l'alcynylation des dérivés glycosides saturés, l'établissement de conditions opératoires optimisées, essentiellement en lien avec la sélection du bon contre-ion associé au complexe d'or, a permis d'aboutir à la première méthode d'alcynylation de dérivés 1-fluoroglycosides. Ainsi la catalyse or/silicium a finalement pu être étendue à l'alcynylation

de glycosides diversement protégés (-OMe et -OBn) et différents groupes partants -F et -OAc, avec de bons, voire de très bons rendements selon les cas, à une charge de catalyseur de 10 mol%. Un excellent stéréocontrôle en faveur de la synthèse de l'anomère α a pu être obtenu apparemment dû à un effet impactant de l'anion triflate dans le mécanisme de la réaction. Les différentes réactions de contrôle réalisées semblent converger vers le même mécanisme que celui proposé dans le cadre de l'alcynylation des *N,O*-acétals ou de la bis-alcynylation d'aldéhydes.

Ainsi formés, les *C*-alcynyl glycosides peuvent représenter des molécules plateformes clés, à partir desquelles plusieurs autres *C*-glycosides pourraient être construits (schéma 63).

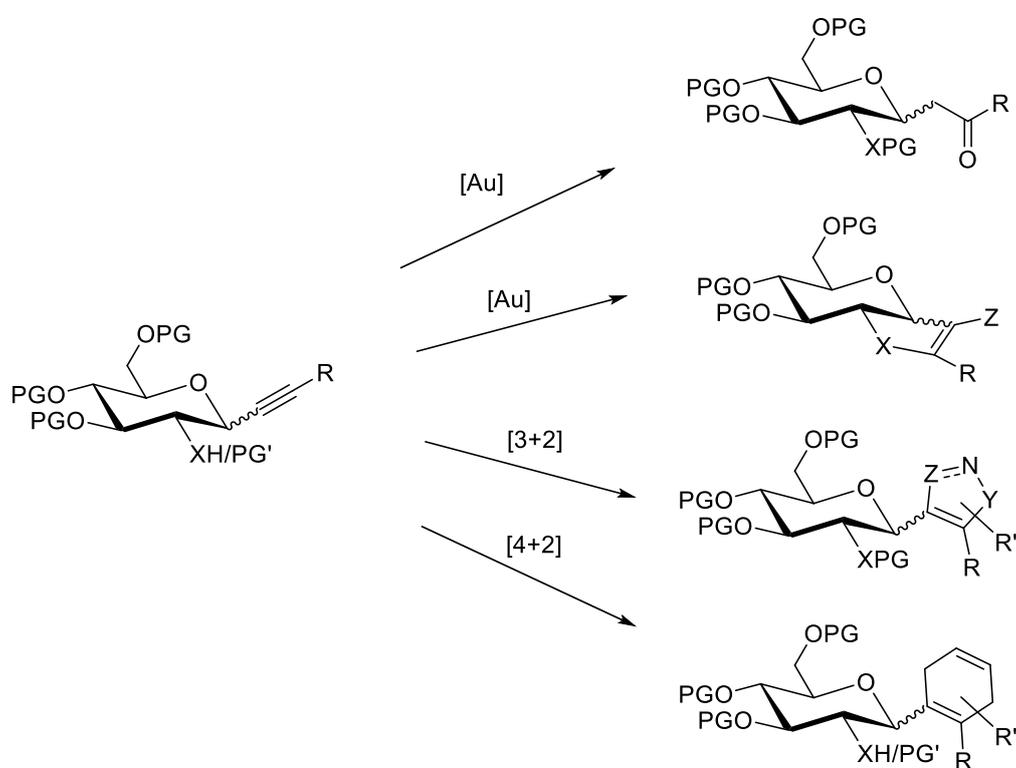


Schéma 63. Les *C*-alcynyl glycosides comme molécules plateformes

Par exemple, l'hydratation catalysée par l'or devrait fournir des *C*-glycosylcétones,¹⁵⁴ analogues à certains glycoconjugués biologiquement importants. Ces cétones ont également des propriétés

¹⁵⁴ (a) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4563 ; (b) N. Marion, R.S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 448 ; (c) A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2067 (ref 42a) ; (d) W. Wang, J. Jasinski, G. B. Hammond, B. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7247 ; (e) P. Nun, R. S. Ramón, S. Gaillard, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 7 ; (f) J. A. Goodwina, A. Aponick, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 8730 ; (g) M. Gatto, P. Belanzoni, L. Belpassi, L. Biasiolo, A. Del Zotto, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 7363 ; (h) R. E. Ebule, D. Malhotra, G. B. Hammond, B. Xu, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 1478 ; (i) D. Zuccaccia, A. Del Zotto, W. Baratta, *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, *396*, 103.

Chapitre 3 :

L'alcynylation des glycols

I. Introduction

I.1. Généralités sur les glycols

Les glycols sont des dérivés de sucres pyranosidiques ou furanosidiques insaturés, dont la double liaison de type éther vinylique se situe entre les carbones C1-C2. Le premier glycol a été synthétisé par Hermann Emil Fischer et Karl Zach en 1913 à partir du D-glucose (figure 6).¹⁵⁸ Initialement, Fischer pensait avoir synthétisé un dérivé d'aldéhyde et a donc donné à ce produit un nom qui le suggérait, avec une terminaison "-al".¹⁵⁹ Puis lorsqu'il a découvert peu de temps après la véritable structure du composé qu'il avait obtenu,^{158c} le nom glycol était déjà adopté comme nom générique pour tous les sucres avec une double liaison entre les atomes de carbone 1 et 2.

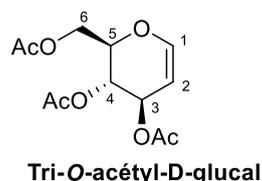


Figure 6. Découverte du premier glycol

Les dénominations triviales couramment utilisées pour désigner cette catégorie de sucres prennent comme racines celles de l'aldose parent : ainsi, les dérivés spécifiques du glucose sont communément appelés glucals, tandis que ceux qui proviennent du galactose sont appelés galactals (épimères en C4), etc... En revanche, la dénomination systématique (IUPAC) utilise de façon plus lourde les descripteurs des alditoles. Ainsi, le Tri-O-acétyl-D-glucal devrait être nommé 3,4,6-tri-O-acétyl-1,5-anhydro-2-déoxy-D-arabino-hex-1-énitol, son analogue galactal : 3,4,6-tri-O-acétyl-1,5-anhydro-2-déoxy-D-lyxo-hex-1-énitol, etc.¹⁶⁰ Cependant, par commodité, les noms triviaux restent largement utilisés par la communauté scientifique et par les fournisseurs de produits chimiques, et seront employés tout au long de ce manuscrit.

¹⁵⁸ (a) E. Fischer, C. Zach, *Sitzungsber. Kgl. Preuss. Akad. Wiss.*, **1913**, 16, 311 ; (b) E. Fischer, *Chem. Ber.*, **1914**, 47, 196 ; (c) E. Fischer, M. Bergmann, H. Schotte, *ibid.*, **1920**, 53, 509.

¹⁵⁹ B. Fraser-Reid, B. Radatus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5288.

¹⁶⁰ (a) A. D. McNaught, *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16, 1191 ; (b) A. D. McNaught, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1997**, 52, 43.

I.2. Synthèse des glycols

La méthode de Fischer-Zach constitue la méthode traditionnelle de préparation des glycols, basée sur l'utilisation de poudre de zinc dans de l'acide acétique sur des bromures de glycosyle acylés. Au fil du temps, plusieurs adaptations ont permis d'améliorer cette procédure, par exemple : une réaction en une seule étape peut être utilisée pour per-acétyler le sucre, convertir ce per-acétate en bromure de glycosyle *O*-acétylé et provoquer une β -élimination en utilisant une suspension de $Zn_{(s)}$ et de $CuSO_4$ dans de l'acide acétique aqueux.¹⁶¹ Des méthodes alternatives ont été développées à partir des halogénures glycosylés diversement protégés (-OAc, -OBz, -OBn,...) via d'autres réactifs : $(Cp_2TiCl)_2$,¹⁶² Cr(II),¹⁶³ Al-Hg,¹⁶⁴ Zn-PEG/600- H_2O ,¹⁶⁵ Zn- NaH_2PO_4 ,¹⁶⁶ Zn- β -CD- H_2O ,¹⁶⁷ zinc-nanoparticules,¹⁶⁸ mais également via l'utilisation de glycosides de thiophényle et leurs dérivés sulfonylés,¹⁶⁹ ou par approche électrochimique.¹⁷⁰ Une méthode plus récente (2016) faisant usage d'une combinaison du réactif initial de poudre de zinc, et de chlorure d'ammonium dans l'acétonitrile permet la synthèse de divers glycols avec d'excellents rendements (schéma 64).¹⁷¹

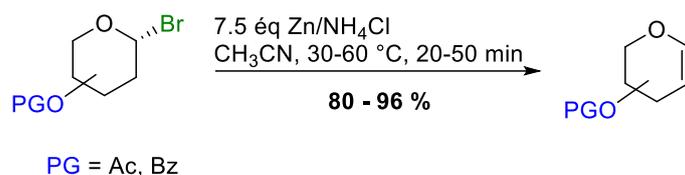


Schéma 64. Synthèse de glycols dans les conditions de Zhang

Cependant, bien que cette méthode soit remarquablement efficace pour la synthèse de nombreux glycols, les composés les plus communs sont aujourd'hui commercialisés par de nombreux fournisseurs de produits chimiques à des prix relativement bas, et même en fonction

¹⁶¹ B. K. Shull, Z. Wu, M. Koreeda, *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, *15*, 955.

¹⁶² (a) C. L. Cavallaro, J. Schwartz, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7055 ; (b) R. P. Spencer, C. L. Cavallaro, J. Schwartz, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3987 ; (c) T. Hansen, K. Daasbjerg, T. Skrydstrup, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8645.

¹⁶³ (a) G. Kovacs, K. Micskei, L. Somsak, *Carbohydr. Res.*, **2001**, *336*, 225 ; (b) J. H. P. Pollon, G. Llewellyn, J. M. Williams, *Synthesis*, **1989**, *10*, 758.

¹⁶⁴ L. Somsak, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 81.

¹⁶⁵ H. Shao, J. Zhao, S. Wei, X. Ma, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1124.

¹⁶⁶ J. Zhao, S. Wei, X. Ma, H. Shao, *Carbohydr. Res.*, **2010**, *345*, 168.

¹⁶⁷ J. Zhao, H. Shao, X. Wu, S. Shi, *Chin. J. Chem.*, **2011**, *29*, 1434.

¹⁶⁸ Y. Xu, Y. Cai, X. Yang, P.G. Wang, W. Zhao, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 46662.

¹⁶⁹ K. Micskei, Z. Juhasz, Z. R. Ratkovic, L. Somsak, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6117.

¹⁷⁰ J. D. Parrish, R. D. Little, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7371.

¹⁷¹ H. Chen, T. Xian, W. Zhang, W. Si, X. Luo, B. Zhang, M. Zhang, Z. Wang, J. Zhang, *Carbohydr. Res.*, **2016**, *431*, 42.

des fournisseurs, à plus faible coût que leurs précurseurs bromés usuels. Par ailleurs, il est parfois même plus avantageux d'utiliser le tri-*O*-acétyl-D-glucal, qui est le composé le plus accessible, comme brique de base pour la synthèse de glycols diversement protégés plus complexes, au travers de méthodes classiques successives de déprotection/protection, possiblement associées à une étape d'épimérisation.

En outre, même si les réactions d'élimination offrent le moyen le plus général d'accéder à divers glycols, elles sont néanmoins limitées aux cas pour lesquels des précurseurs appropriés sont facilement disponibles. Pour les composés à base d'aldohexose, cela signifie que les matières premières pour la préparation du D-glucal et du D-galactal sont facilement disponibles, mais que le D-allose, le D-altrose, le D-gulose et le D-idose qui sont relativement rares, ne sont donc pas de bonnes sources pour former par exemple les glycols D-allal et D-gulal correspondants (respectivement les épimères en C3 du D-glucal et du D-galactal). Il existe cependant une méthode pour réaliser les épimérisations souhaitées ; pour y parvenir le tri-*O*-acétyl-D-glucal est converti en 4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-1-déoxy- α -D-erythro-hex-2-énopyranoside de phényle **F** qui, après oxydation en sulfoxyde **G** suivi d'un traitement par la pipéridine à température ambiante, donne le 3,6-di-*O*-acétyl-D-allal avec un rendement de 70 % (schéma 65). De la même manière le tri-*O*-acétyl-D-galactal peut donner le 4,6-di-*O*-acétyl-D-gulal, avec un rendement global de 60 %.¹⁷²

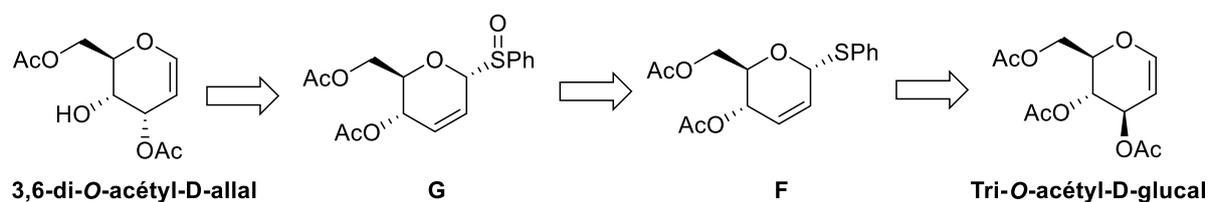


Schéma 65. Méthode de synthèse du dérivé glycol D-allal

Ces limites de disponibilité des sucres naturels en tant que matières premières appropriées pour la synthèse de glycols plus complexes, ainsi que la nécessité de séquences plus ou moins longues ont suscité la recherche de procédures synthétiques alternatives plus directes. Parmi ces nouvelles méthodes, des cycloadditions [4+2] ou des métathèse cyclisante permettent la formation de glycols (schéma 66).¹⁷³

¹⁷² M. D. Wittman, R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, J. Golik, D. Vyas, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1979.

¹⁷³ (a) H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 4487 ; (b) D. Calimente, M. H. D. Postema, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1770.

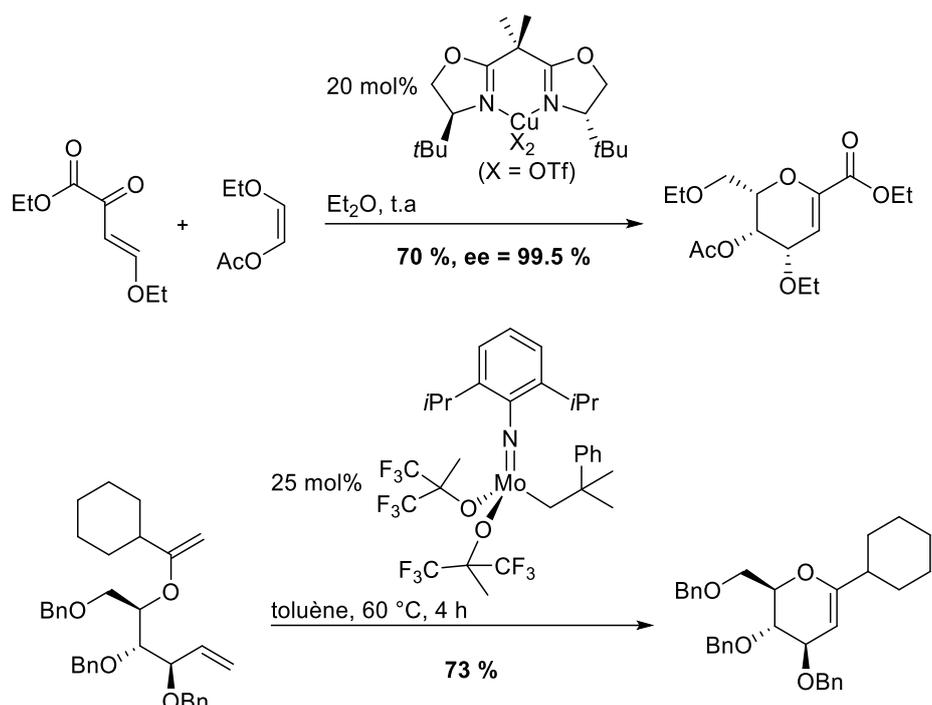


Schéma 66. Exemple de synthèse d'un glycal par cycloaddition [4+2] et par métathèse [2+2]

I.3. Intérêt et utilisation des glycols

Le développement de la mise sur le marché de nombreux glycols pyranosidiques s'explique par le fait qu'ils sont utilisés comme éléments de base pour la synthèse de nombreuses molécules biologiquement importantes (synthèse orientée vers la diversité - DOS en anglais pour Diversity Oriented Synthesis) telles que des chromanes, thiochromanes, chromènes, thiochromènes, divers peptidomimétiques, des benzopyranes pontés, etc.¹⁷⁴ Les glycols sont également des matières premières polyvalentes pour la synthèse totale de nombreux produits naturels tels que l'aspiciline, la reblastatine, les diospongines, les décytopolides, les osmundalactones, le paclitaxel, l'isatisine, la D-fagomine ou encore la spliceostatine.¹⁷⁵ Dans ce contexte de synthèse totale, ils sont notamment largement employés comme agents de

¹⁷⁴ H. H. Kinfé, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 4153.

¹⁷⁵ (a) S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford, UK, 1983 ; (b) F. W. Lichtenthaler, *Modern Synthetic Methods*; R. Scheffold, Ed.; VCH: New York, 1992, Vol. 6, pp 273-276 ; (c) P. M. Collins, R. J. Ferrier, *Monosaccharides-Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 1995 ; (c) K. C Nicolau, E. J. Sorensen *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, 1966.

glycosylation,¹⁷⁶ en particulier dans la synthèse de 2-déoxysucres et d'oligosaccharides,¹⁷⁷ et ils sont de plus en plus reconnus comme des éléments de construction chiraux polyvalents.^{175,178}

Cette diversité d'utilisation des glycols résulte de la facilité avec laquelle ils peuvent être transformés (schéma 67). Encore davantage que les alcènes simples, les glycols peuvent à travers leur fonction éther d'énol particulièrement nucléophile être engagés, par exemple, dans des réactions de protonation et d'halogénéation (schéma 67, (1)), d'époxydation (schéma 67, (3)) ou de cyclopropanation (schéma 67, (2)). Dans de nombreux cas, ces modes d'activation des glycols ont servi à un processus de glycosylation.^{175,176} Leur polyvalence en synthèse émane, en plus de l'excellente réactivité de l'insaturation de type éther d'énol, des différents types de conformations stables qu'ils peuvent adopter en fonction de la nature des groupes protecteurs des trois groupes hydroxy présents, et de la facilité avec laquelle ces derniers peuvent être adaptés pour répondre aux exigences d'une manipulation souhaitée. Comme nous le détaillerons davantage dans la section suivante, cette notion est particulièrement centrale dans le réarrangement de Ferrier (schéma 67, (4)).

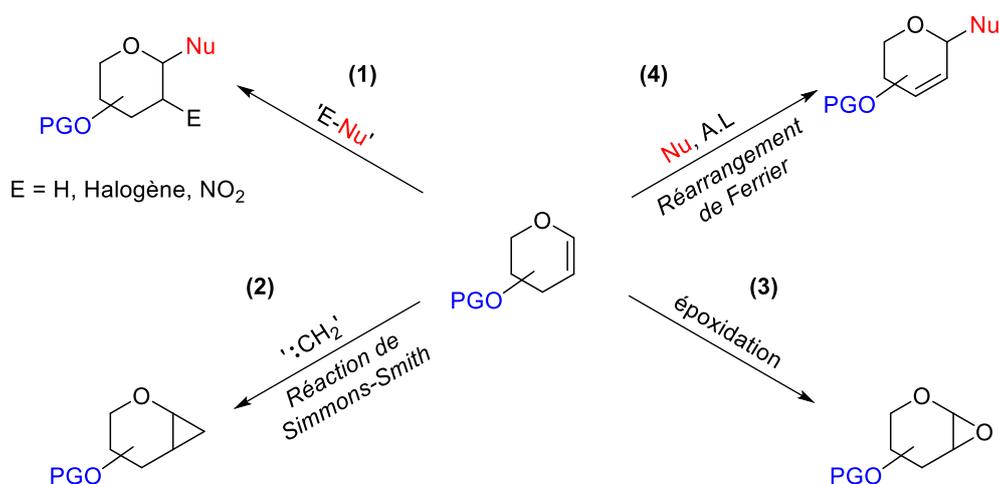


Schéma 67. Différentes transformations possibles des glycols

¹⁷⁶ (a) R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 2190 ; (b) R. U. Lemieux, S. Levine, *Can. J. Chem.*, **1962**, *40*, 1926 ; (c) S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1380 ; (d) P. H. Seeberger, M. T. Bilodeau, S. J. Danishefsky, *Aldrichimica Acta*, **1997**, *30*, 75 ; (e) V. Di Bussolo, Y.-J. Kim, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13515.

¹⁷⁷ (a) J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis*, **1978**, 696 ; (b) J. Gervay, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5448 ; (c) J. Thiem, W. Klaffke, *Topics in Current Chemistry*, **1990**, *154*, 285 ; (d) P. H. Seeberger, S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 685 ; (e) C. H. Marzabadi, R. W. Franck, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8385 ; (f) C. S. Bennett, M. C. Galan, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 7931 ; (g) S. Meng, X. Li, J. Zhu, *Tetrahedron*, **2021**, *88*, 132140 (ref 137c).

¹⁷⁸ M. Bols, *Carbohydrate building blocks*, Wiley, New York, 1996.

II. Le réarrangement de Ferrier

II.1. Introduction

La transformation conduisant aux dérivés glycosylés 2,3-insaturés après départ d'un groupe nucléofuge en position allylique (sur le carbone 3) constitue l'axe de réactivité le plus développé des glycols. Même si Emil Fischer fut le premier à décrire une transformation de ce type, avec une molécule d'eau comme nucléophile,¹⁷⁹ cette réaction est connue sous le nom de réarrangement de Ferrier, en référence au chimiste qui a le plus contribué à sa popularisation.¹⁸⁰ Le réarrangement de Ferrier a fait l'objet de nombreux travaux et a été largement utilisé dans la synthèse d'un certain nombre de produits naturels.¹⁸¹ Cette transformation est décrite comme une substitution nucléophile avec réarrangement allylique qui, suite à l'activation du glycol par un acide de Lewis, procède par la formation puis le piégeage nucléophile d'un intermédiaire oxonium conjugué (schéma 68). Par conséquent, les glycols répondent beaucoup mieux que leurs analogues saturés classiques aux conditions d'activation électrophile puisque cette étape conduit à la formation d'un carbocation conjugué et donc fortement stabilisé en comparaison à l'oxocarbenium dérivé des donneurs saturés classiques, présenté au Chapitre 2. Cet intermédiaire réagit ensuite avec un nucléophile choisi au niveau du centre anomérique pour fournir des mélanges d'adduits 2,3-insaturés dans lesquels les glycosides pseudo-axiaux (anomère α) prédominent. Par conséquent, les glycols, au travers du réarrangement de Ferrier sont largement utilisés avec une grande modularité dans la synthèse organique d'un large éventail de composés qui se déclinent principalement en *O*-glycosides,¹⁸² *S*-glycosides,¹⁸³ *N*-

¹⁷⁹ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1914**, 47, 196.

¹⁸⁰ (a) R. J. Ferrier, W. G. Overend, A. E. Ryan, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3667 ; (b) R. J. Ferrier, J. O. Hoberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2003**, 58, 55 ; (c) R. J. Ferrier, O. A. Zubkov, *Org. React.*, **2003**, 62, 569 ; (d) R. J. Ferrier, *Top. Curr. Chem.*, **2001**, 215, 153.

¹⁸¹ (a) J. J. Li, *Name Reactions*, Springer, Berlin, 3rd edn, 2006 ; (b) A. A. Ansari, R. Lahiri, Y. D. Vankar, *ARKIVOC*, **2013**, 2, 316 ; (c) A. M. Gómez, F. Lobo, C. Uriel, J. C. López, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7221 ; (d) A. M. Gómez, S. Miranda, J. C. López, *Carbohydr. Chem.*, **2017**, 42, 210.

¹⁸² (a) D. B. G. Williams, S. B. Simelane, H. H. Kinfe, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 5636 ; (b) Y. B. Chen, S. I. Wang, Z. P. Lin, C. H. Lin, M. T. Hsieh, H. C. Lin, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 350 ; (c) R. Roy, P. Rajasekaran, A. Mallick, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 5564 ; (d) S. Kashyap, S. Hotha, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2021 (ref 6a) ; (e) R. Balamurugan, S. R. Koppolu, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8139.

¹⁸³ (a) B. V. S. Reddy, C. Divyavani, J. S. Yadav, *Synthesis*, **2010**, 1617 ; (b) S. Chittela, T. R. Reddy, P. R. Krishna, S. Kashyap, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 7108.

glycosides,¹⁸⁴ et enfin C-glycosides.¹⁸⁵ À titre d'illustration, la méthode d'épimérisation du D-glucal en D-allal décrite précédemment (*cf.* schéma 65) utilise comme première étape un réarrangement de Ferrier pour accéder au synthon thioglycoside clé.

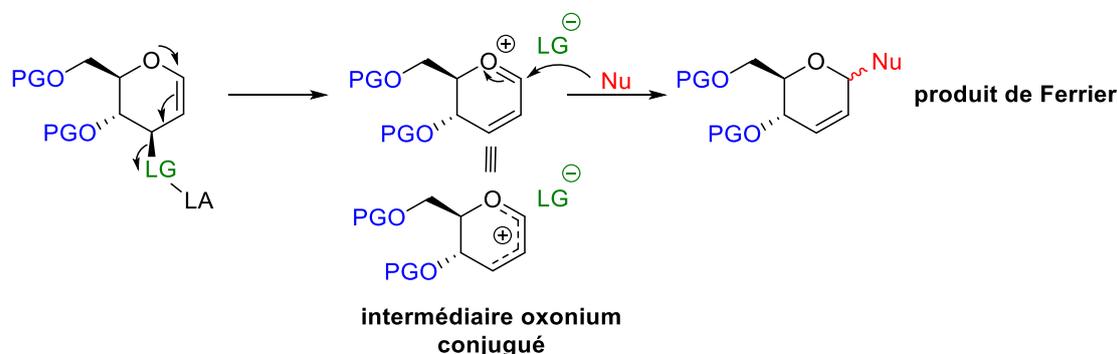


Schéma 68. Mécanisme du réarrangement de Ferrier

II.2. Caractéristiques conformationnelles et stéréochimiques

II.2.1. Aspects conformationnels

La conformation structurelle joue un rôle important dans la réactivité du réarrangement de Ferrier des glycols. Alors que le glucose adopte préférentiellement la conformation en chaise, le glucal adopte lui la conformation en demi-chaise. La double liaison endocyclique d'un glycol, située entre les atomes C1 et C2 du cycle, contraint l'enchaînement O5, C1, C2 et C3 à se situer dans un même plan. Un glycol peut alors adopter deux conformations opposées en demi-chaise : 4H_5 et 5H_4 (schéma 69), et l'inversion configurationnelle d'un centre stéréogène entre deux glycols entraîne une modification de l'équilibre plus ou moins importante entre ces deux conformations.¹⁸⁶

¹⁸⁴ (a) P. A. Colinas, R. D. Bravo, *Carbohydr. Res.*, **2007**, 342, 2297 ; (b) K. Michigami, M. Hayashi, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1092 ; (c) F. Ding, R. William, B. K. Gorityala, J. Ma, S. Wang, X.-W. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3146.

¹⁸⁵ (a) J. D. G. Daves, *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 201 ; (b) M. H. D. Postema, *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1995 ; (c) C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Oxford, 1995 ; (d) Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 12281 (ref 99a).

¹⁸⁶ A. Nowacki, D. Walczak, B. Liberek, *Carbohydr. Res.*, **2012**, 352, 177.

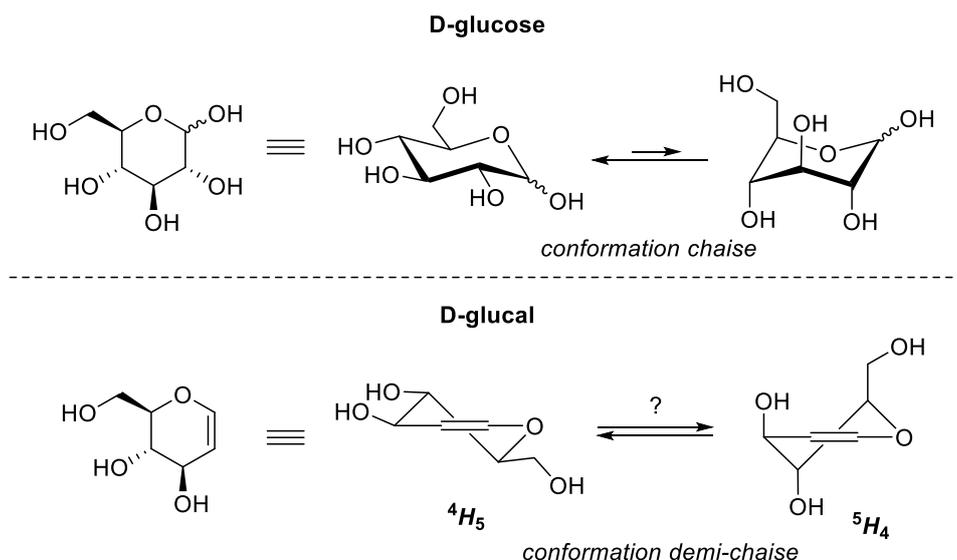


Schéma 69. Représentation conformationnelle du D-glucose et du D-glucal

Il est connu que plusieurs facteurs influencent les équilibres conformationnels des glycols per-acétylés. L'effet anomérique vinylogue (VAE : Vinylogous Anomeric Effect), décrit à l'origine par Ferrier et Sankey sous le nom d'effet allylique,¹⁸⁷ dicte une orientation pseudo-axiale préférentielle du groupe acyloxy en C3 dans un glycol.¹⁸⁸ Cet effet induit un allongement de la liaison C3-O et conduit à une réactivité accrue, ceci peut être expliqué en termes d'interactions orbitales (hyperconjugaison vinylogue) entre l'orbitale non liante de l'oxygène endocyclique et l'orbitale antiliante C3-O ($n \rightarrow \pi \rightarrow \sigma^*$). Cette interaction n'est possible que lorsque le groupe allylique est orienté quasi-axialement. Un tel effet stabilise, par exemple, la forme 5H_4 du 3,4-di-*O*-acétyl-D-xylal (figure 7). Par conséquent, sur la base du VAE, les composés avec des groupes partants pseudo-axiaux en C3 subissent une substitution allylique plus facilement que leurs épimères pseudo-équatoriaux correspondants.

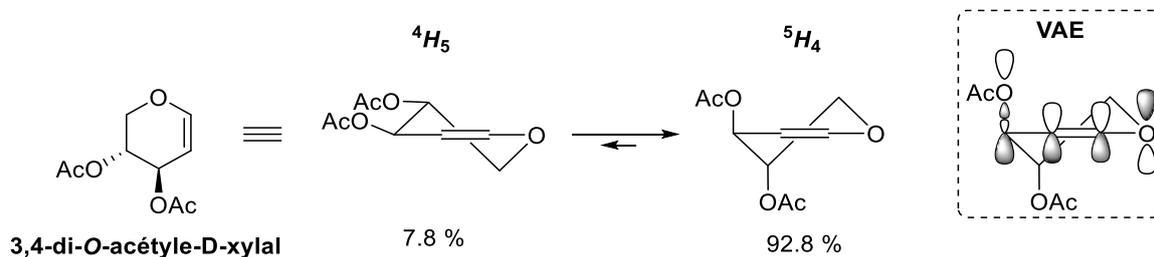


Figure 7. Conformations du 3,4-di-*O*-acétyl-D-xylal et effet VAE

¹⁸⁷ R. J. Ferrier, G. H. Sankey, *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 2345.

¹⁸⁸ (a) D. P. Curran, Y.-G. Suh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5002 ; (b) S. E. Denmark, M. S. Dappen, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 798 ; (c) A. R. Katritzky, P. J. Steel, S. N. Danisenko, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3309.

Un autre facteur affectant l'équilibre conformationnel d'un glycal acétylé est la présence d'interactions 1,3-diaxiales. Cet effet entre en compétition avec le VAE et déstabilise la forme 5H_4 lorsqu'il y a un substituant en C5. Ce deuxième facteur ne montre donc aucune préférence pour l'orientation quasi-axiale du groupe C3-OAc lorsque le groupe lié à C5 est orienté axialement, en raison de la répulsion stérique entre ces deux groupes. En outre, ces interactions 1,3-diaxiales sont également influencées par l'orientation du groupe C4-OAc, et il a été démontré que ces interactions sont plus fortes lorsque C4-OAc et C3-OAc sont situés du même côté du pyranose. Ainsi, l'équilibre conformationnel 4H_5 et 5H_4 pour le tri-*O*-acétyl-D-galactal est donc déplacé vers la forme 4H_5 plus fortement que l'équilibre analogue du tri-*O*-acétyl-D-glucal (figure 8), ce qui explique la plus faible réactivité très généralement observée du tri-*O*-acétyl-D-galactal dans les réactions où le réarrangement de Ferrier est à l'œuvre.¹⁸⁹

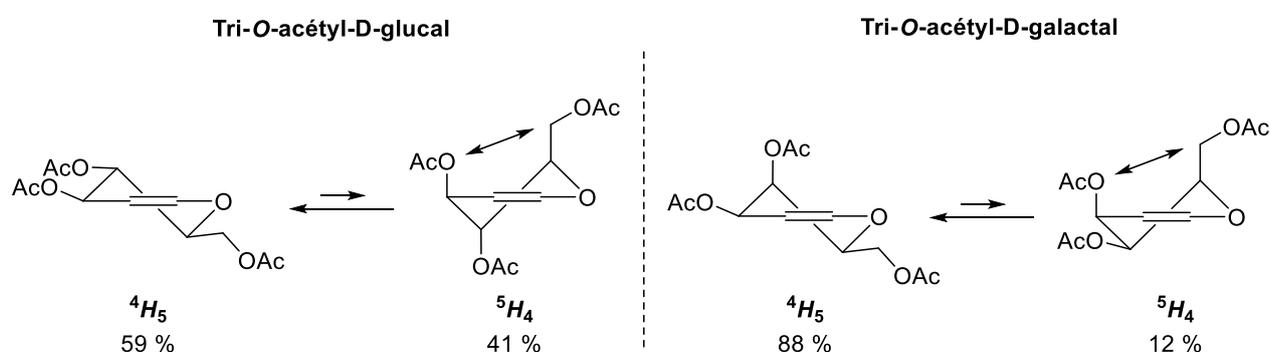


Figure 8. Conformations du tri-*O*-acétyl-D-glucal et du tri-*O*-acétyl-D-galactal

Par ailleurs, un autre paramètre stéréochimique dans le réarrangement de Ferrier est l'orientation relative du substituant homoallylique C4 par rapport à son homologue C3 dans un glycal acylé. En effet, dans le cas d'un groupement C4-OAc orienté en trans (cas du glucal), une assistance anchimérique de ce substituant peut avoir lieu pour stabiliser l'intermédiaire oxonium.¹⁹⁰ Néanmoins, une telle assistance n'est pas indispensable et les dérivés D-glucal porteurs de groupes non participatifs en C4 réagissent également bien dans le réarrangement de Ferrier.¹⁹¹

¹⁸⁹ (a) M. Rico, J. Santoro, *Org. Magn. Reson.*, **1976**, 8, 49 ; (b) J. Thiem, P. Ossowski, *J. Carbohydr. Chem.*, **1984**, 3, 287.

¹⁹⁰ D. P. Curran, Y.-G. Suh, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 171, 161.

¹⁹¹ G. Descotes, J.-C. Martin, *Carbohydr. Res.*, **1977**, 56, 168.

II.2.2. Régiosélectivité

En plus de l'aspect conformationnel des glycols, la régiosélectivité est un paramètre à prendre en compte. En effet, comme le réarrangement de Ferrier conduit initialement à la formation de l'intermédiaire oxonium conjugué, cela laisse la possibilité d'une attaque nucléophile soit en C1, soit en C3, pour donner accès aux produits 2,3-insaturés recherchés, mais également la possibilité d'accès à des glycols substitués en C3 (schéma 70).

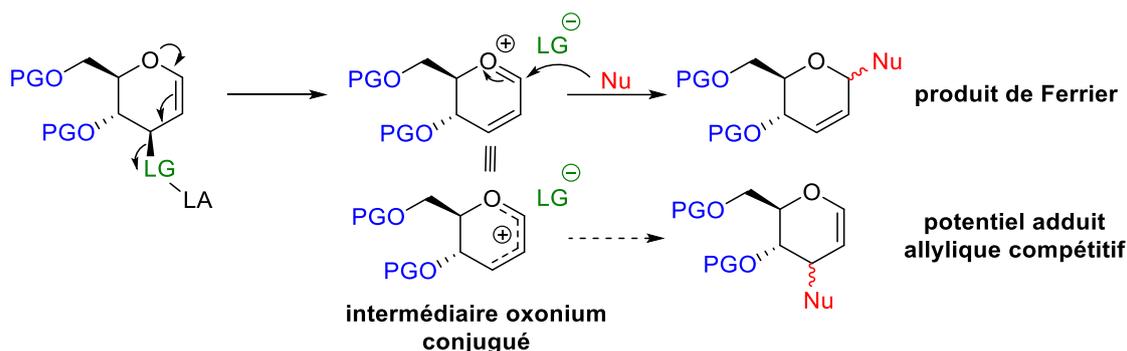


Schéma 70. Régiosélectivité du Réarrangement de Ferrier

Le principe d'acide/base dur/mou associé à la chimie des glycols, proposé par Zamojski et ses collaborateurs,¹⁹² semble raisonnable pour expliquer le schéma d'addition observé suite à l'activation de la liaison allylique des glycols. Le carbocation se comporte comme un acide dur sur le site électrophile C1 et conduit à la formation du glycoside 2,3-insaturé. Le caractère plus doux des nucléophiles soufrés et azotés (selon la classification de Pearson)¹⁹³ a tendance à conduire à des glycols substitués en position 3 dans des conditions d'équilibre. Globalement, la répartition des produits régioisomères dépend des conditions de réaction et du fait que les produits soient formés sous contrôle cinétique ou thermodynamique. Dans des conditions de catalyse acide, le réarrangement de Ferrier des glycols en présence de thiols,¹⁹⁴ fournit les α -glycosides 2,3-insaturés attendus (produit cinétique), mais dans des conditions d'équilibre, les thioglycosides initiaux se réarrangent en 3-thioalkyl- ou thioarylglycols avec ce substituant en C3, en position pseudoaxiale (produit thermodynamique). Par exemple, la réaction du tri-*O*-acétyl-D-galactal avec le méthanethiol (HSMe) en présence de SnCl₄ donne finalement le dérivé gulal **H** presque exclusivement (schéma 71),^{180a,c} mais des proportions significatives du

¹⁹² W. Priebe, A. Zamojski, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 287.

¹⁹³ (a) T.-L. Ho, *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 1 ; (b) G., Grzegorz, J. N. BeMiller, *Carbohydr. Res.*, **1982**, 108, 229.

¹⁹⁴ (a) S. Valverde, S. García-Ochoa, M. Martín-Lomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 383 ; (b) A. de Raadt, R. J. Ferrier, *Carbohydr. Res.*, **1991**, 216, 93.

produit cinétique sont formées au cours des premiers temps de la réaction. La réaction en présence d'azoture,¹⁹⁵ ou 2,6-dichloropurine,¹⁹⁶ comme nucléophiles présente également des caractéristiques similaires, le dérivé 2,3-désoxyglycosyle initialement formé subissant une isomérisation en glycols substitués en C3. Par ailleurs, l'équilibre complet entre le produit cinétique et le produit thermodynamique peut également être réalisé pendant la purification chromatographique sur gel de silice.¹⁹⁷

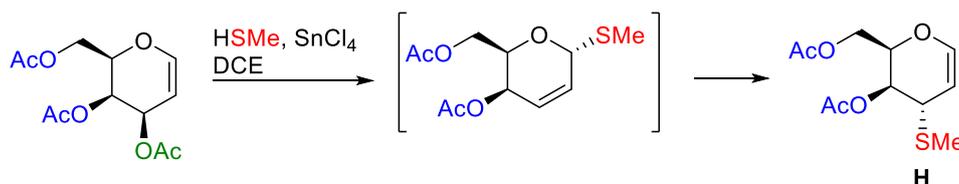


Schéma 71. Isomérisation et formation du produit issu de l'addition en C3 du glycol

Cependant, les nucléophiles carbonés silylés n'ont à notre connaissance jamais conduit à des produits avec attaque du nucléophile en position C3. Comme montré par la suite travers de l'état de l'art sur les alcynylations de glycols, notamment via des alcynylsilanes, les produits 2,3-insaturés sont les uniques produits obtenus.

II.2.3. Diastéréosélectivité

En ce qui concerne la stéréochimie au niveau du centre anomérique, en général, l'effet anomérique de l'oxygène du cycle et la conformation du cycle pyranose favorisent l'approche α du groupe entrant, pour produire le glycoside pseudo-axial. Par ailleurs, une comparaison entre les dérivés D-glucal et D-galactal montre que ces derniers présentent généralement une plus grande sélectivité α , ce qui suggère l'influence des facteurs stéréo-électroniques favorisant la disposition quasi-axiale dans les dérivés D-galactal.¹⁹⁸

De plus, l'effet conformationnel de l'intermédiaire oxonium, ainsi que la voie d'attaque de la conformation **I** de plus faible énergie par rapport à la conformation **J**, jouent également un rôle

¹⁹⁵ R. D. Guthrie, R. W. Irvine, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 82, 207.

¹⁹⁶ R. J. Ferrier, M. M. Ponpipom, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 553.

¹⁹⁷ L. V. Dunkerton, N. K. Adair, J. M. Euske, K. T. Brady, P. D. Robinson, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 845.

¹⁹⁸ G. Grynkiewicz, W. Priebe, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.*, **1979**, 68, 33.

important dans la préférence α -stéréo de la glycosylation (schéma 72).¹⁹⁹ L'attaque de la face inférieure de **I** conduit à la conformation en demi-chaise oH_5 , tandis que l'attaque de la face supérieure de **I** donnerait lieu à la conformation bateau ${}^{1,4}B$, qui n'est pas favorisée. Par conséquent, la conformation favorable de l'intermédiaire oxonium activé **I** par rapport à **J**, ainsi que la conformation demi-chaise oH_5 par rapport à la conformation bateau ${}^{1,4}B$ de plus haute énergie, conduisent à la sélectivité α majoritairement mais pas exclusivement.

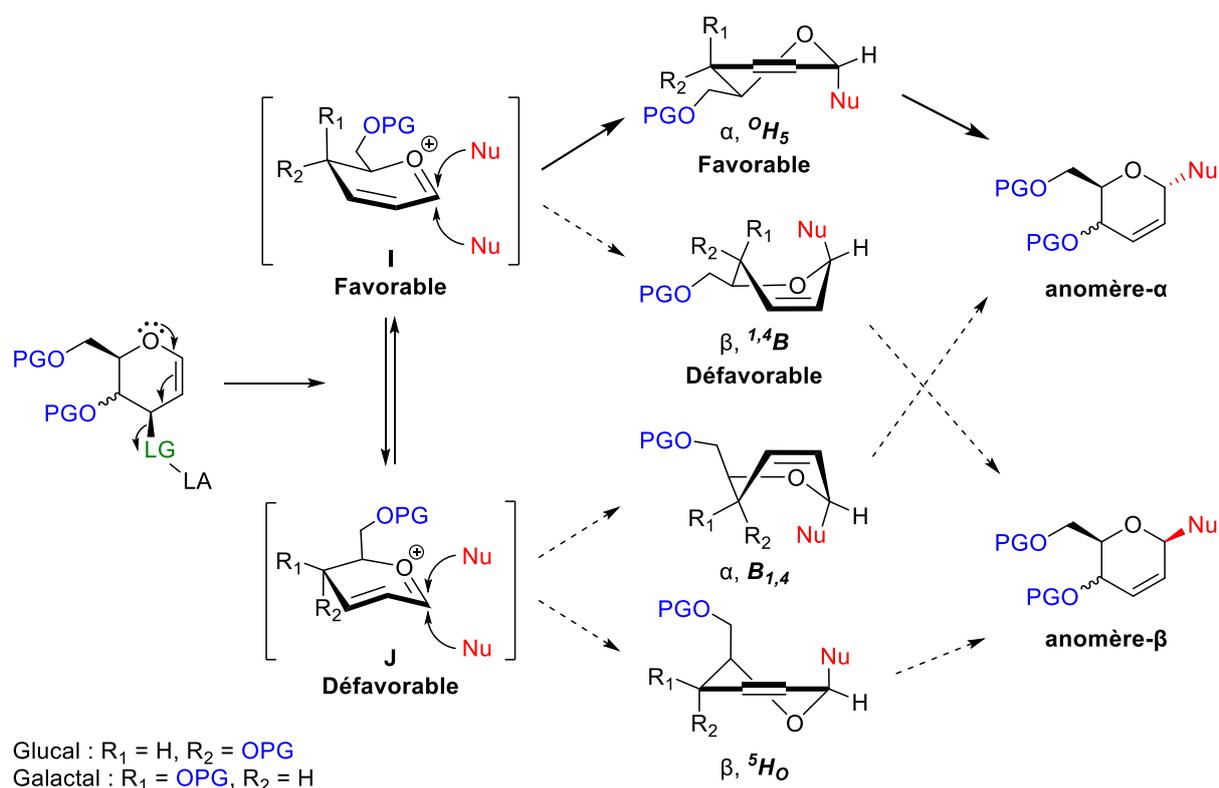


Schéma 72. Stéréosélectivité du Réarrangement de Ferrier

En résumé, les donneurs de type glycal hexopyranose favorisent les anomères α par le biais de la conformation en demi-chaise oH_5 .

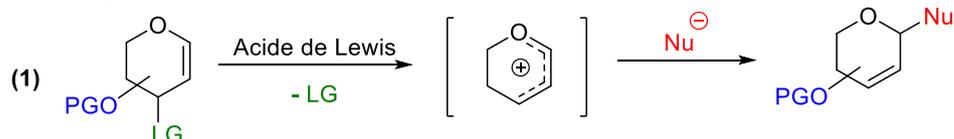
¹⁹⁹ (a) K. Le Mai Hoang, W.-L. Leng, Y.-J. Tan, X.-W. Liu, *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017, pp. 135-153 ; (b) W.-L. Leng, H. Yao, J.-X. He, X.-W. Liu, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 628.

III. Les C-glycosyles de glycals

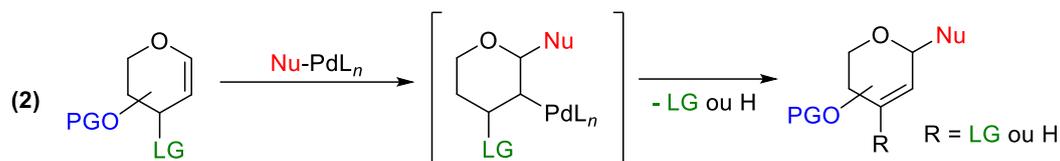
III.1. Généralités

L'obtention spécifique de C-glycosides 2,3 insaturés à partir de glycals exploite majoritairement des réactions qui entrent dans l'une des trois catégories suivantes : (1) le réarrangement de type Ferrier discuté précédemment, (2) les glycosylations pallado-catalysées de type Heck,²⁰⁰ ou (3) de type Tsuji-Trost (schéma 73).²⁰¹ D'autres méthodes, comprenant le réarrangement [3,3]-sigmatropique,²⁰² et plus récemment des glycosylations catalysées par des carbènes N-hétérocycliques (NHC) ont également été développées.²⁰³ Compte tenu de notre projet, nous nous limiterons aux alcynylations de type Ferrier.

Réarrangement de Ferrier



Glycosylation de type Heck catalysée au Pd



Glycosylation de type Tsuji-Trost catalysée au Pd

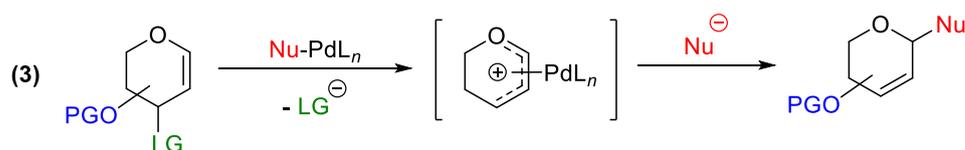


Schéma 73. Stratégies générales de synthèse de C-glycosides 2,3-insaturés

²⁰⁰ (a) H. Li, X. Ye, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3855 ; (b) D. Xiong, L. Zhang, X. Ye, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1709 ; (c) Y. Bai, K. L. M. Hoang, H. Liao, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 8821 ; (d) S. Xiang, S. Cai, J. Zeng, X. Liu, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4608 ; (e) Y. Bai, M.-L. Leow, J. Zeng, X.-W. Liu, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5648 ; (f) J. Ma, S. Xiang, H. Jiang, X.-W. Liu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 949.

²⁰¹ (a) L. V. Dunkerton, A. J. Serino, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2812 ; (b) T.V. RajanBabu, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3642 ; (c) M. Brakta, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1890 ; (d) C. Moineau, V. Bolitt, D. Sinou, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 582 ; (e) J. Zeng, Y. J. Tan, J. Ma, M. L. Leow, D. Tirtorahardjo, X.-W. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 405 ; (f) J. Zeng, J. Ma, S. Xiang, S. Cai, X.-W. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 5134 ; (g) W.-L. Leng, H. Liao, H. Yao, Z.-E. Ang, S. Xiang, X.-W. Liu, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 416.

²⁰² (a) B. Fraser-Reid, R. D. Dawe, D. B. Tulshian, *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, 1746 ; (b) R. E. Ireland, C. S. Wilcox, S. Thaisrivongs, N. R. Vanier, *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, 1743 ; (c) H. Y. Godage, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7589 ; (d) D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 45 ; (e) L. Colombo, M. Di Giacomo, P. Ciceri, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9381.

²⁰³ (a) S. Vedachalam, S. M. Tan, H. P. Teo, S. Cai, X.-W. Liu, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 174 ; (b) Y. Bai, W.L. Leng, Y. Li, X.-W. Liu, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 13391.

Le réarrangement spécifique carbone-Ferrier permet la réaction d'une variété importante de nucléophiles carbonés, dont les nucléophiles carbonés silylés représentent la majeure partie. On y retrouve les allyles, les propargyles, les alcynyles, les allènyles, les cyanures de silyle, ou encore les éthers d'énol silylés.^{181c,204}

Outre le fait d'être des glycomimiques des *O*-glycosides (présentés au chapitre 2), les *C*-glycosides peuvent constituer des substrats chiraux utiles pour d'autres manipulations. En effet, dans les *C*-glycosides d'allyle, de propargyle et essentiellement dans les *C*-glycosides d'alcynyle issus de glycals, la double ou la triple liaison insérée peut servir de point d'encrage pour réaliser des post-fonctionnalisations. Celles-ci permettent d'introduire de manière stéréosélective divers groupes et de produire ainsi des dérivés *C*-glycosidiques "exotiques", moins abondants ou nouveaux, ainsi que des composés (naturels) complexes.²⁰⁵ Pour ces raisons, les *C*-alcynyl glycosides occupent une place particulière au sein de la famille des *C*-glycosides.

III.2. Les *C*-alcynyl glycosyles de glycals

Plusieurs méthodes spécifiques pour l'alcynylation de type Ferrier ont été mises au point. Il y a plus de 35 ans déjà qu'a été décrit par Kyriacos Costa Nicolaou et son équipe le premier exemple d'alcynylation des glycals, avec la réaction du 1-(triméthylsilyl)propyne sur le 1-méthylglucal tri-*O*-acétylé médiée par du TiCl₄ (schéma 74, (1)).²⁰⁶ Cet exemple, moins souvent cité, bien qu'il soit l'un des rares à illustrer la création d'un centre quaternaire, a été rapidement suivi par celui publié par Minoru Isobe et son équipe,²⁰⁷ et considéré aujourd'hui, comme la référence et le pionnier du domaine. Le travail décrit utilise des conditions très

²⁰⁴ (a) Y.-H. Zhu, P. Vogel, *Synlett*, **2001**, 82 ; (b) G. Huang, M. Isobe, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 10241 ; (c) G. Smitha, C. S. Reddy, *Synthesis*, **2004**, 6, 834 ; (d) R. A. Brawn, J. S. Panek, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4624 ; (e) A. A. Ansari, R. Lahiri, Y. D. Vankar, *ARKIVOC*, **2013**, 2, 316 (ref 181b); (f) R. D. Dawe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 22, 1180 ; (g) M. Sasaki, K. Tsubone, M. Shoji, M. Oikawa, K. Shimamoto, R. Sakai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5784 ; (h) S. Anjaiah, S. Chandrasekhar, R. Grée, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 214, 133 ; (i) M. Takhi, A. A.-H. A. Rahman, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4053 ; (j) K. Toshima, T. Ishizuka, G. Matsuo, M. Nakata, *Chem. Lett.*, **1993**, 22, 2013 ; (k) K. Toshima, T. Ishizuka, G. Matsuo, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5673.

²⁰⁵ (a) T. Tsukiyama, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7911 ; (b) S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett*, **1995**, 1179 ; (c) Y. Jiang, M. Isobe, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2877 ; (d) M. Isobe, R. Nishizawa, S. Hosokawa, T. Nishikawa, *Chem. Commun.*, **1998**, 2665 (ref 97a) ; (e) R. Saeeng, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1911 ; (f) S. Hosokawa, M. Isobe, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 37 ; (g) S. Takai, M. Isobe, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1183 ; (h) P. Srihari, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, 3122.

²⁰⁶ K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 925.

²⁰⁷ Y. Ichikawa, M. Isobe, M. Konobe, T. Goto, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 171, 193.

similaires pour l'alcynylation du tri-*O*-acétyl-D-glucal (schéma 74, (2)). Cette réaction d'alcynylation stœchiométrique des glycols a par la suite été largement développée et exploitée à des fins synthétiques par l'équipe d'Isobe.²⁰⁵ Des informations détaillées sur ces contributions, qui ne seront pas discutées ici, sont notamment documentées dans la référence 205d

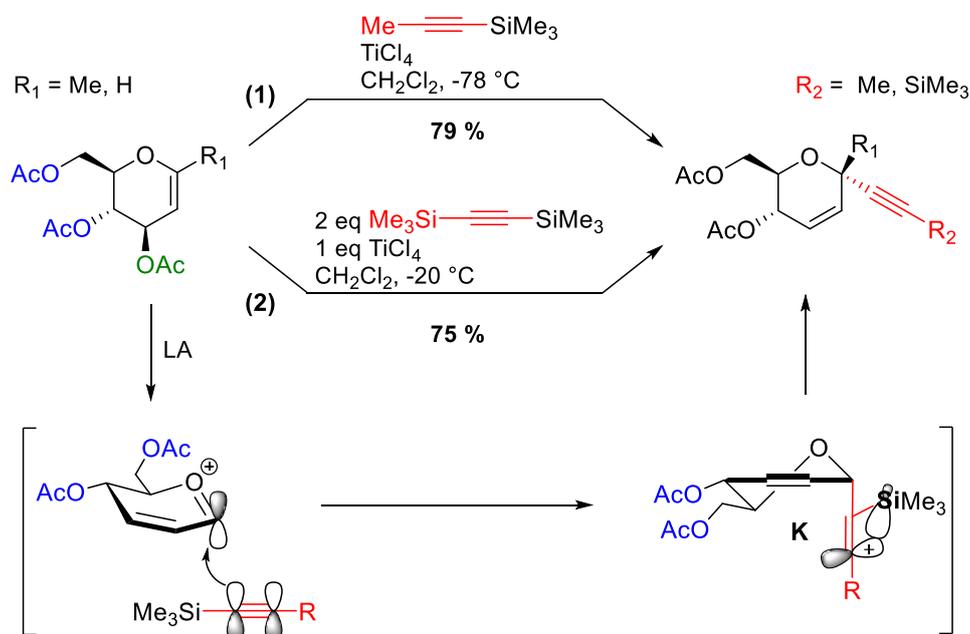


Schéma 74. Méthode pionnière d'alcynylation des glycols

Le mécanisme de réaction proposé, tel qu'illustré dans le schéma 74 ci-dessus, implique le départ du groupement acétoxy en C3 et la formation subséquente de l'intermédiaire oxonium auquel le silylacétylène peut se fixer par la face α . La stéréochimie devrait être largement déterminée par le recouvrement entre les deux orbitales p de l'oxonium et de l'acétylène. Une charge cationique se développerait alors sur le carbone β de **K**, et celle-ci devrait être stabilisée par le silicium. Le départ du groupe triméthylsilyle régénère la triple liaison et entraîne ainsi la formation du produit d'alcynylation. La stéréosélectivité de cette réaction développée indépendamment par Nicolaou et Isobe est excellente, puisque ne donnant que le produit d'alcynylation α .

Depuis ces méthodes pionnières, de nombreuses autres méthodes ont été développées. Elles se répartissent principalement entre celles faisant usage d'alcynures métalliques en quantité stœchiométrique ($C-BF_3K$,²⁰⁸ $(C)_3-In$,²⁰⁹ $(C)_3-BF$)²¹⁰ et mettant en jeu des conditions semblables à celles évoquées pour l'alcynylation des glycosides saturés traitée au chapitre 2, et celles impliquant des 1-silylalcynes comme les méthodes pionnières précédentes, mais cette fois au travers de variantes catalytiques (schéma 75).²¹¹

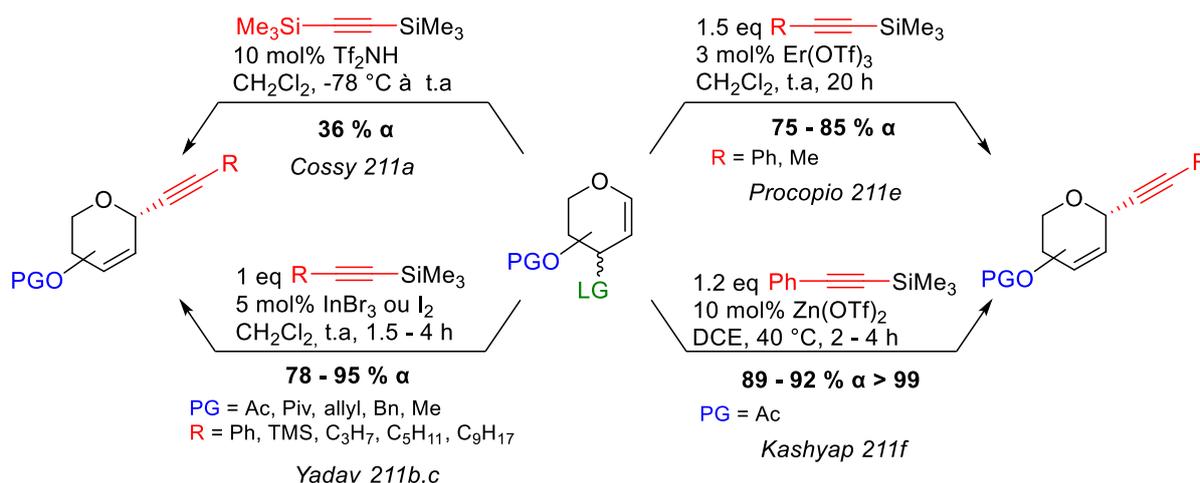


Schéma 75. Méthodes catalytiques d'alcynylation des glycols par les TMS-alcynes

De la même manière, cette bonne réactivité des glycols a également permis l'avènement de méthodes d'activation *in situ* d'alcynes vrais C-H,²¹² dont celles de deux versions réellement catalytiques (schéma 76).^{212a,e} Les autres méthodes nécessitent soit l'utilisation de quantités stœchiométriques de réactifs,^{212b} soit d'une quantité relativement élevée de catalyseur acide de Lewis : 0.2 à 0.6 équivalents de TMSOTf.^{212c,d,f}

²⁰⁸ A. S. Vieira, P. F. Fiorante, T. L. S. Hough, F. P. Ferreira, D. S. Lüdtke, H. A. Stefani, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5215.

²⁰⁹ (a) S. Price, S. Edwards, T. Wu, T. Minehan, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5197 ; (b) N. Lubin-Germain, A. Hallonet, F. Huguenot, S. Palmier, J. Uziel, J. Augé, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3679 ; (c) C. Ayed, S. Palmier, N. Lubin-Germain, J. Uziel, J. Augé, *Carbohydr. Res.*, **2010**, *345*, 2566 (ref 126b).

²¹⁰ V. Iashin, K. Chernichenko, I. Papai, T. Repo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 14146.

²¹¹ (a) J. Cossy, F. Lutz, V. Alauze, C. Meyer, *Synlett*, **2002**, 45 ; (b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Raju, C. V. Rao, *Tetrahedron. Lett.*, **2002**, *43*, 5437 ; (c) J. S. Yadav, B. V. S.Reddy, C. V. Rao, M. S. Reddy, *Synthesis*, **2003**, 2, 247 ; (d) R. Saeeng, U. Sirion, P. Sahakitpichanb, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6211 ; (e) A. Procopio, R. Dalpozzo, A. De Nino, M. Nardi, B. Russo, A. Tagarelli, *Synthesis*, **2006**, 2, 332 ; (f) T. R. Reddy, D. S. Rao, S. Kashyap, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 28338.

²¹² (a) A. K. Kusunuru, M. Tatina, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 10154 ; (b) M. Tatina, A. K. Kusunuru, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 7900 (ref 125) ; (c) M. Tatina, S. K. Yousuf, A. K. Kusunuru, D. Mukherjee, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 7333 ; (d) S. Devari, M. Kumar, R. Deshidi, M. Rizvi, B. A. Shah, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 2649 ; (e) S. Hosseini, C. A. Smith, X. Shi, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 6336 ; (f) H. Chen, X. Luo, S. Qiu, W. Sun, J. Zhang, *Glycoconj. J.*, **2017**, *34*, 13.

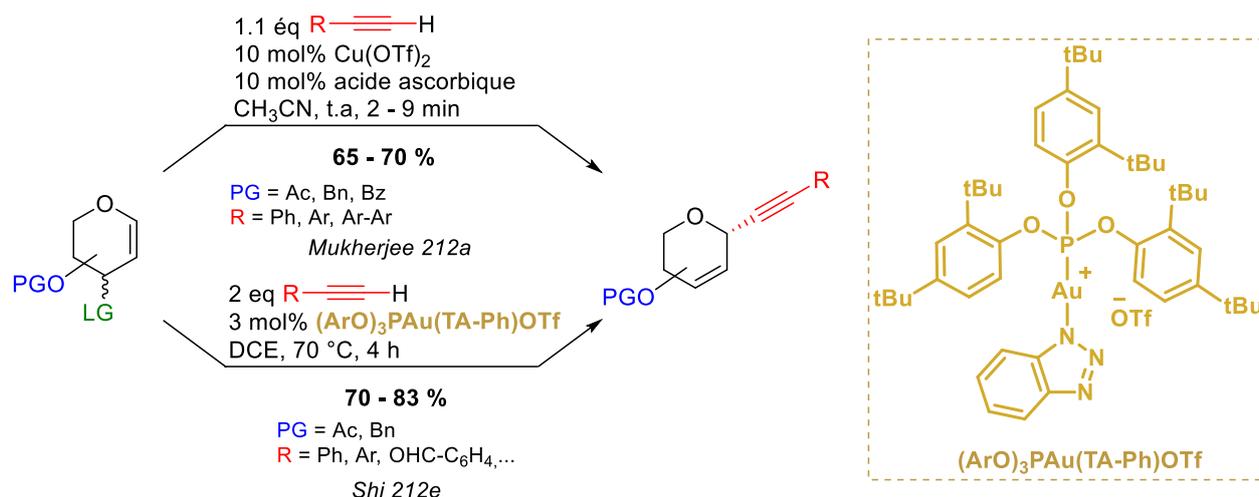


Schéma 76. Alcylation de glycols par activation *in situ* d'alcynes terminaux

IV. Analyse de l'état de l'art et définition des objectifs de l'étude

Au regard de l'intérêt et du défi que représente l'activation catalytique simultanée d'un alcyne terminal et d'un précurseur de cation, les deux méthodes catalytiques décrites par Mukherjee et Shi (schéma 76) constituent de remarquables contributions. Toutefois, ces deux méthodes présentent des limites qui sont sensiblement identiques et semblent difficilement surmontables, à savoir l'impossibilité non seulement de glycosyler les alcynes aliphatiques, mais également d'être étendues aux donneurs pyranosidiques saturés classiques. Ces barrières marquent une différence claire avec les TMS-alcynes qui ont démontré leur aptitude à surmonter ces deux défis, comme discuté précédemment dans ce chapitre (constituants aliphatiques dans l'alcylation catalytique des glycols)²¹¹ et dans le précédent (nos travaux ayant trait à l'alcylation des donneurs de sucres saturés). Par conséquent, les TMS-alcynes semblent donc constituer le meilleur compromis pour développer une version catalytique de l'alcylation des glycols hautement efficace et au champ d'application large.

Une analyse rapide des quelques articles décrivant des réarrangements de Ferrier catalytiques à partir des alcynylsilanes montre que seuls les travaux de Yadav reportent des champs d'application conformes aux standards d'une méthodologie de synthèse.^{211b,c} L'ensemble de ces études répertoriées se caractérise par une faible efficacité catalytique, illustrée par l'emploi de charges catalytiques élevées (≥ 5 mol %) ou des temps de réactions longs (20 heures) lorsque le seuil catalytique de 3 mol% d' $Er(OTf)_3$ est atteint. Les marqueurs

de performance actuels laissent par conséquent des possibilités d'améliorations sur ces différents aspects.

De manière globale, la caractéristique majeure qui se dégage de cette présentation de l'état de l'art est la prévalence en toutes circonstances d'une très forte stéréosélectivité α de l'alcynylation. Ceci est particulièrement remarquable au regard du large éventail de conditions opératoires employé, qu'il s'agisse des sources d'alcyne et des types de promoteurs/catalyseurs utilisés, ou encore de la plage des températures appliquées (de -78 °C à 70 °C). Cette forte α -stéréosélectivité indépendante des paramètres de la réaction suggère fortement que celle-ci est sous le contrôle quasi exclusif du modèle conformationnel exercé par le sucre et présenté précédemment (*cf.* schéma 72).

À la lumière de cette analyse de l'état de l'art, prenant pour acquis la forte stéréosélectivité α inhérente, et forts de la plus grande réactivité des donneurs glycols, nous anticipons de pouvoir nous focaliser uniquement sur l'aspect catalytique. Ainsi, les enjeux de la méthode catalytique que nous souhaitons mettre en œuvre sur ces composés diffèrent sensiblement de ceux associés aux donneurs classiques saturés présentés au cours du deuxième chapitre. Il s'agira dans cette étude d'essayer de lever les limites actuelles des méthodes existantes, que ce soit en termes d'efficacité catalytique ou au niveau du champ applicatif. Pour cela, toutes les combinaisons étudiées ont eu pour objectif d'être réalisées à terme avec l'utilisation d'une charge de catalyseur inférieure ou égale à 1 mol%, ce qui serait une première dans l'alcynylation de ces composés. De nombreux glycols portant des groupes protecteurs variés, ainsi que différents alcynes aryliques ou aliphatiques, plus ou moins fonctionnalisés ont été évalués, d'abord dans une démarche d'optimisation visant à comparer la réactivité des différents catalyseurs employés, puis dans un second temps pour montrer l'étendue du système catalytique optimal. Nous soulignons que la méthode développée par l'équipe de Shi en 2016 utilisant spécifiquement un complexe d'Au(I) comme catalyseur (*cf.* schéma 76),^{212e} opère à une charge catalytique relativement basse (3 mol%) et tolère des aryl-alcynes porteurs de fonctions potentiellement problématiques telles qu'un aldéhyde, servira de point de comparaison à notre méthode catalytique.

V. Résultats et discussion

V.1. Essais préliminaires

L'étude de l'alcynylation des glycols a été menée en parallèle du développement de la méthode d'alcynylation des sucres saturés classiques présenté au chapitre 2. Ainsi, à l'identique, les premières conditions opératoires ont été testées en présence de 1.1 équivalents de 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a**, dans le 1,2-dichloroéthane distillé, à 5 mol% de charge de catalyseur, en tube scellé, après ajout des réactifs sous atmosphère inerte (argon). L'étude a démarré sur le substrat tri-*O*-acétyl-D-glucal **14a**, qui comme discuté lors de l'introduction de ce chapitre, constitue le sucre le plus polyvalent et sert de référence en tant que substrat modèle dans la réactivité des glycols.

Les premiers essais réalisés ont rapidement montré que la méthode catalytique est remarquablement efficace sur ce substrat (tableau 22). Qui plus est, il a été possible de diminuer la charge de catalyseur. En effet, le catalyseur simple de Gagosz, $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, a donné une conversion complète et de bons rendements isolés dans des conditions très favorables : 1 mol% de charge de catalyseur à température ambiante, après seulement dix minutes d'agitation (entrée 3).

Tableau 22.

1.1 éq $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$ **2a**
x mol% $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$
DCE, Température, Temps

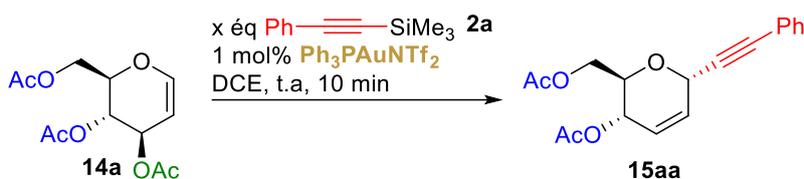
Entrée	x mol%	Température	Temps	Conversion	Rdt	α/β
1	5	50 °C	10 min	100 %	77 %	94/6
2	1	50 °C	10 min	100 %	79 %	93/7
3	1	t.a	10 min	100 %	81 %	93/7

Les ratios diastéréoisomériques ont été déterminés par RMN ^1H par rapport au proton H-5 de chacun des anomères selon une méthode communément adoptée dans la littérature.^{209b} Celle-ci exploite une règle empirique établie par Isobe basée sur le déplacement chimique de ce proton,

situé aux alentours de 4.10 ppm pour l'anomère α , et de 3.80 ppm pour l'anomère β .²¹³ Ils sont ainsi suffisamment distinguables pour être comparés, contrairement aux autres protons des deux anomères qui se superposent dans la majeure partie des cas. Comme attendu, la diastéréosélectivité obtenue est nettement en faveur de l'anomère α , et ces résultats, bien que préliminaires, valident d'ores et déjà le premier objectif fixé d'améliorer les performances catalytiques des méthodes existantes pour cette variante sans avoir à se soucier du contrôle de la stéréosélectivité.

Par la suite, une étude sur l'optimisation du nombre d'équivalents d'alcyne silylé a été menée (tableau 23). L'augmentation progressive de la stœchiométrie de l'alcyne de 1.1 jusqu'à 2 équivalents a provoqué une amélioration graduelle du rendement, traduisant (comme déjà discutée au chapitre 2) la nécessité d'employer un excédent d'alcyne par rapport au substrat glycol. En effet, les suivis RMN ¹H montrent de nouveau la formation de quantités perceptibles de phénylacétylène, démontrant qu'une partie de l'alcyne se désilyle au cours de la réaction, probablement via une réaction acide-base entre l'alcyne d'or formé *in situ* et un hydrogène acide provenant des traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel. À cause de cette consommation parasite, le glycol peut se retrouver excédentaire si la quantité introduite d'alcyne n'est pas suffisante, et finir par se dégrader. Cette explication justifie les plus faibles rendements des essais des entrées 1 et 2 en dépit des conversions totales des substrats.

Tableau 23.



Entrée	x eq alcyne	Conversion	Rendement	α/β
1	1.1	100 %	81 %	93/7
2	1.5	100 %	86 %	93/7
3	2	100 %	92 %	96/4
4	2.5	100 %	90 %	96/4

²¹³ (a) S. Tanaka, T. Tsukiyama, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5757 ; (b) S. Tanaka, M. Isobe, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 5633 ; (c) M. Isobe, W. Phoosaha, R. Saeeng, K. Kira, C. Yenjai, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4883.

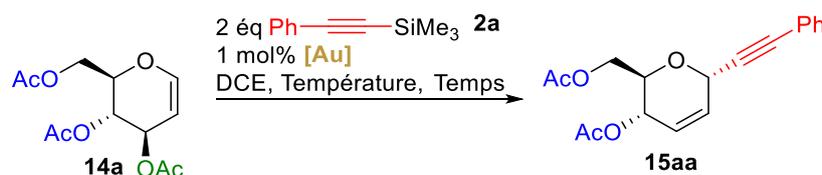
V.2. Optimisations opérées sur le catalyseur

V.2.1. Etude sur le contre-ion de l'or

Dans le but de déterminer le catalyseur optimal, une première série de tests a été effectuée en conservant la triphénylphosphine comme ligand (L) de l'or et en faisant varier le contre-ion (X) (tableau 24).

Les complexes d'or associés à un contre-ion spécifique qui ne sont pas stables sous une forme définie (LAuX), ou ne faisant pas partie de la librairie de complexes d'or disponibles au laboratoire, ont été préformés par métathèse entre le complexe d'or Ph_3PAuCl et le sel d'argent correspondant, AgX (ou NaBARf_{24}) et filtré sur membrane PTFE, juste avant d'être introduit en réaction. Un premier test de contrôle de cette combinaison modèle entre **14a** et **2a** en l'absence de catalyseur a d'abord été mené (entrée 1), et comme attendu, la réaction n'a montré aucune conversion des deux partenaires.

Tableau 24.



Entrée	[Au]	Température	Temps	Rdt	α/β
1	Sans catalyseur	t.a à 80 °C	24 h	-	-
2	Ph_3PAuCl	t.a à 80 °C	24 h	-	-
3	Ph_3PAuOAc	t.a à 80 °C	24 h	-	-
4	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	t.a	10 min	92 %	96/4
5	$\text{Ph}_3\text{PAuSbF}_6^{\text{a}}$	t.a	10 min	92 %	96/4
6	$\text{Ph}_3\text{PAuOTf}^{\text{a}}$	t.a	24 h	86 %	87/13
7	$\text{Ph}_3\text{PAuPF}_6^{\text{a}}$	t.a à 80 °C	24 h	-	-
8	$\text{Ph}_3\text{PAuBF}_4^{\text{a}}$	t.a à 80 °C	24 h	-	-
9	$\text{Ph}_3\text{PAuBARf}_{24}^{\text{b}}$	t.a à 80 °C	24 h	-	-

^a complexe LAuX préformé par métathèse entre LAuCl et AgX dans 0.5 mL de DCE et filtré sur membrane PTFE avant ajout en réaction ;

^b métathèse réalisée avec NaBARf_{24}

À la lumière de ces différents tests, on peut noter une fenêtre assez restreinte de la réactivité des différents complexes d'or pour l'alcynylation du tri-*O*-acétyl-D-glucal en fonction du contre-ion. Seuls les complexes d'or cationiques appariés aux ions triflates, triflimidate et hexafluoroantimonate catalysent la réaction (entrées 4 à 6). Ces tendances de réactivité s'alignent relativement bien avec les résultats pionniers du laboratoire portant sur l'alcynylation des *N,O*-acétals, à la nuance près d'une réactivité exaltée, du système SbF_6^- observée ici. Contrairement aux résultats des sucres saturés discutés au chapitre 2, l'utilisation du contre-ion triflate (OTf) (entrée 6) ralentit considérablement le temps de la réaction et provoque une diminution du rapport diastéréoisomérique du composé obtenu.

Durant les développements antérieurs effectués au laboratoire de l'URCOM, il a été montré qu'à température ambiante, la durée de la phase d'induction des alcynylation était nettement diminuée en passant du triflimidate au triflate, sans doute grâce à la plus forte nucléophilie relative de ce dernier, qui selon notre hypothèse mécanistique, permettrait une génération plus rapide de l'acide de Lewis TMSOTf en comparaison de TMSNTf_2 . Sur cette base, le spectaculaire ralentissement de l'alcynylation du glucal en présence de l'ion triflate (24 h vs 10 min) est très vraisemblablement imputable au processus d'alcynylation lui-même plutôt qu'à cette phase d'activation de l'alcynylsilane. Ainsi selon cette hypothèse, la plus faible acidité de Lewis de TMSOTf par rapport à TMSNTf_2 pourrait expliquer la plus lente conversion du substrat glucal en absence de chauffage, mais compte tenu de l'excellente capacité du glucal à s'ioniser, nous pensons que d'autres raisons discutées ci-après sont plus probables.

En premier lieu, sur la base de l'hypothèse établie au chapitre 2 relative à l'emploi du contre-ion triflate et son impact sur la diastéréosélectivité, il est concevable d'envisager la formation d'un intermédiaire covalent α par addition nucléophile de TfO^- sur le carbone anomérique de l'intermédiaire oxonium. En raison notamment de l'absence de chauffage, cet intermédiaire persisterait, ralentissant ainsi la cinétique de l'alcynylation et diminuant le rapport diastéréoisomérique (entrée 6), en comparaison des deux autres complexes d' Au(I) associés aux contre-ions NTf_2^- et SbF_6^- menant au produit d'alcynylation (entrées 4 et 5) (schéma 77).

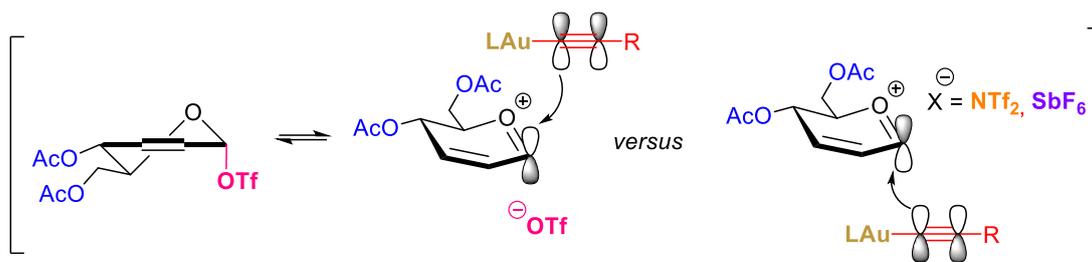


Schéma 77. Possible intermédiaire covalent de la réaction avec le contre-ion ^-OTf

Dans un registre assez semblable, une autre hypothèse possible ferait cette fois intervenir la nucléophilie de l'anion triflate pour piéger, et ainsi venir stabiliser l'adduit cationique en développement lors de la π -addition α -stéréocontrôlée de la source d'alcyne nucléophile (l'alcyne d'or ou l'alcyne silane) sur l'intermédiaire oxonium (schéma 78). Ce phénomène conduirait à la formation d'un intermédiaire styrényltriflate fonctionnalisé sur le carbone vinylique β ($Y = SiMe_3$ ou AuL), qui par une réaction d'élimination possiblement lente (à température ambiante), formerait le produit d'alcynylation avec régénération concomitante d'une espèce catalytiquement active $YOTf$.

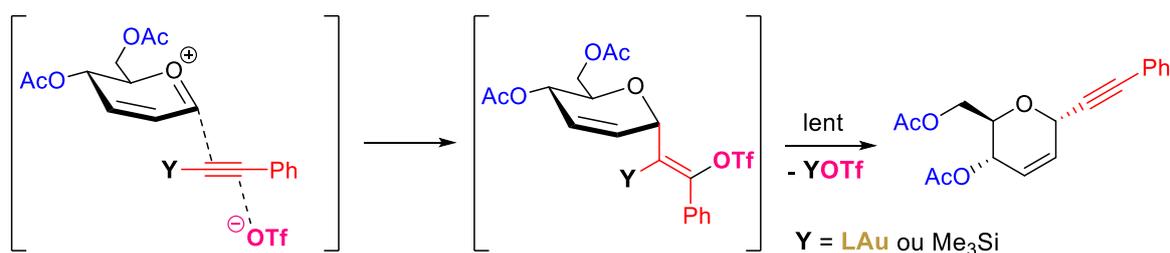


Schéma 78. Activation du phénylacétylène par le contre-ion triflate

Cette proposition est inspirée de quelques articles de la littérature ayant décrit de telles captures de cations vinyliques par un ion triflate,^{212f,214} notamment d'un article récent décrivant l'alcynylation directe α -stéréospécifique de glycols à l'aide d'arylacétylènes médiée par 0.6 équivalent de TMSOTf à 80 °C.^{212f} Dans ce travail, l'entité triflate de vinyle dérivée du phénylacétylène utilisée comme nucléophile ($Y = H$ dans le schéma 78 ci-dessus), a été identifiée par RMN 1H et par spectrométrie de masse à haute résolution comme intermédiaire de réaction,^{212f,214b} pouvant ensuite éliminer une molécule d'acide triflique à 80 °C. Cette hypothèse ne justifie pas la diastéréosélectivité α moins prononcée obtenue dans notre cas, et pourrait de prime abord être rejetée. Cependant, il est clairement envisageable d'imaginer que

²¹⁴ (a) M. H. Al-huniti, S. D. Lepore, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4154 ; (b) M. Tatina, A. K. Kusunuru, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 11409.

cette proposition puisse cohabiter avec l'hypothèse précédente de l'adduit covalent α , et dans cette éventualité elle contribuerait au ralentissement de la cinétique de la réaction.

En ce qui concerne les autres contre-ions testés : Cl^- , OAc^- , BF_4^- , PF_6^- et BArF_24^- (entrées 2,3,7-9, tableau 24), aucune formation du produit d'alcynylation du glycal, même en quantité minimale, n'a été observée lors de ces tests. Pour les contre-ions Cl^- et OAc^- , la plus grande stabilité de ces complexes d' Au(I) , en lien avec le GAI (Gold Affinity Index),²¹⁵ peut expliquer cette absence complète de réactivité. Dans le cas du BArF_24^- , la raison pourrait être liée à une absence d'évolution du complexe π alcyne-or, corrélée à la non-nucléophilie de l'anion borate, comme discutée au chapitre 1. Pour ce qui est des contre-ions BF_4^- et PF_6^- , on observe lors du suivi RMN la formation de phénylacétylène au cours de la réaction, laissant au moins supposer que les complexes d'or correspondants activent l'alcyne silylé sans engendrer par la suite de couplage alcynylant sur le glycal. Par ailleurs, dans le cas spécifique du PF_6^- , une très faible conversion du glycal initial a été observée lors du suivi RMN ^1H , avec la formation d'un produit qui finalement a été identifié par la suite comme étant le produit issu du réarrangement du groupement $-\text{OAc}$ en position C3 du glycal vers la position anomérique C1 en α (voir section **V.6. Réactions de contrôle et de compréhension du mécanisme**, tableau 33).

V.2.2. Etude sur le ligand de l'or

Dans la continuité de cette étude initiale centrée sur le contre-ion comme premier facteur influençant la réactivité des complexes d' Au(I) , le ligand (L) de l'or a été ensuite modulé. Dans cette étude le contre-ion triflimidate a été utilisé (NTf_2^-) (tableau 25). Ce choix a été doublement motivé : d'une part il s'appuie sur l'historique récent du laboratoire de l'URCOM en catalyse à l'or,²¹⁶ et d'autre part il se justifie par la facilité d'accès, l'excellente stabilité et par conséquent, la plus grande disponibilité au laboratoire des complexes LAuNTf_2 , dont la forme définie permet d'être plus précis sur les quantités pesées et introduites en réaction. On évite ainsi de réaliser la métathèse sur une faible quantité avec le sel d'argent correspondant, et de fait cela induit une meilleure comparaison entre les différents catalyseurs testés.²¹⁷ Ce paramètre est particulièrement important dans les perspectives d'optimisation fine et de travail à faibles

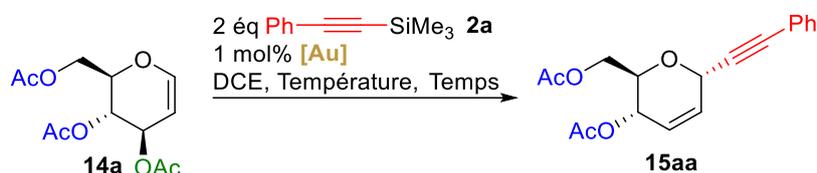
²¹⁵ Z. Lu, J. Han, O. E. Okoromoba, N. Shimizu, H. Amii, C. F. Tormena, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 5848 (ref 52).

²¹⁶ M. Berthet, O. Songis, C. Taillier, V. Dalla, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 9916 (ref 5b).

²¹⁷ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4133. (ref 50)

charges catalytiques réalisées dans le cadre de cette étude. Un panel de ligands, allant d'un carbène σ -donneur (IPr) à différentes phosphines plus ou moins désactivées, ainsi qu'un ligand phosphite, a été évalué.

Tableau 25.



Entrée	[Au]	Température	Temps	Conversion	Rdt	α/β
1	Ph ₃ PAuNTf ₂	t.a	10 min	100 %	92 %	96/4
2	<i>t</i> BuJohnPhosAuNTf ₂	t.a	10 min	100 %	94 %	97/3
3	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	t.a	10 min	100 %	93 %	96/4
4	(2,4- <i>t</i> BuPhO) ₃ PAuNTf ₂ ^a	t.a	20 min	100 %	90 %	92/8
5	IPrAuNTf ₂	35 °C	6 h	100 %	92 %	92/8

^a complexe LAuX préformé par métathèse entre LAuCl et AgX dans 0.5 mL de DCE et filtré sur membrane PTFE avant ajout en réaction

On peut noter que de très bons rendements ont été obtenus sur l'ensemble des catalyseurs testés. On remarque que les L de type phosphine conduisent à des réactions très rapides et très efficaces (entrée 1-3) quel que soit leur caractère électrodonneur ou électroattracteur. Un ligand de type phosphite conduit à un complexe un peu moins réactif (entrée 4). À l'inverse, le ligand fortement σ -donneur IPr induit une diminution de la réactivité du substrat du fait d'un temps de réaction relativement long (entrée 6). Cette observation est assez cohérente avec des résultats antérieurs du laboratoire et semblent confirmer que les complexes d'or stabilisés par le ligand IPr ralentissent la phase d'induction du processus et deviennent catalytiquement actifs à des températures de l'ordre de 40 °C. L'ensemble de ces résultats nous amène à nous interroger sur l'influence que pourrait avoir l'utilisation de sels d'Au(I) supportés par des phosphines électro-appauvries. Au regard des très bons résultats obtenus, une discrimination fine des meilleurs catalyseurs ne peut être faite à ce stade à partir de ce substrat.

Finalement, la seconde phase d'optimisation nécessaire à la détermination du (de la série des) catalyseur(s) le(s) plus performant(s), a été effectuée sur le tri-*O*-benzyl-D-glucal, qui est connu comme étant moins réactif que son équivalent acétylé. En premier lieu, cette baisse de réactivité peut simplement s'expliquer par les propriétés nucléofuges plus faibles d'un groupe benzyloxy

en comparaison d'un groupe acyloxy. Une piste d'explication supplémentaire découle d'un phénomène connu dans des conditions d'activation électrophile, à savoir la migration du groupement -OBn de la position allylique C3 vers la position C1 anomérique du glucal,^{218a} conduisant à la formation d'un intermédiaire C2-C3 insaturé reconnu pour être moins prompt à s'ioniser en oxonium que le glycal parent (schéma 79).^{218b}

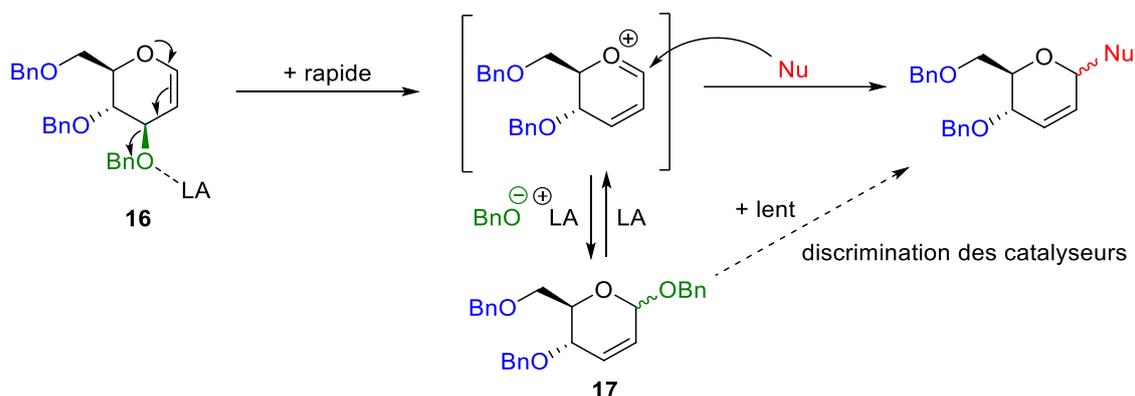


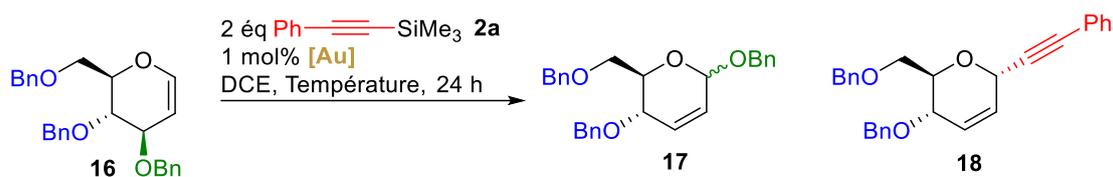
Schéma 79. Réactivité du Tri-O-benzyl-D-glucal

De manière générale, cette particularité n'a pas spécialement gêné ni même été relevée par les équipes ayant utilisé ce substrat en hétéro- ou en C-glycosylation catalytique. On note toutefois une étude de Kobayashi et Schneider faisant usage de nucléophiles carbonés faiblement réactifs de type allylboronates et allenylboronates sous l'action catalytique d'un sel d'In(I) (InOTf). Dans ce cas le produit tribenzyloxy réarrangé **17** a été isolé de manière exclusive au détriment des produits de C-glycosylation ciblés.²¹⁹ Dans les conditions douces que nous utilisons et compte tenu de la faible nucléophilie des partenaires alcynyles, il est attendu que ce réarrangement se produise, perturbe le couplage, et nous permette ainsi de mener à bien la discrimination fine envisagée en vue d'aboutir au système catalytique optimal. Ainsi, les différents catalyseurs de la série précédente ont été testés sur ce second substrat modèle avec une charge molaire de 1 mol%. Ils ont ainsi pu être comparés avec précision (tableau 26).

²¹⁸ (a) G. Descotes, J. C. Martin, *Carbohydr. Res.*, **1977**, *56*, 168 (ref 191); (b) R. D. Dawe, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 522.

²¹⁹ H. T. Dao, U. Schneider, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 2522.

Tableau 26.



Entrée	[Au]	T °C	Conversion (17/18 ratio)	Rdt (18)	α/β (18)
1	Ph ₃ PAuNTf ₂	t.a	100 % (17/18 : 62/38)	n.d ^d	n.d ^d
2	<i>t</i> BuJohnPhosAuNTf ₂	t.a	100 % (17/18 : 65/35)	n.d ^d	n.d ^d
3	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	t.a	100 % (17/18 : 7/93)	65 % + 3 % (17)	100/0
4	(2,4- <i>t</i> BuPhO) ₃ PAuNTf ₂ ^a	t.a	100 % (17/18 : 49/51)	n.d ^d	n.d ^d
5	IPrAuNTf ₂	t.a	c.i ^b + d ^c	n.d ^d	n.d ^d
6	Ph ₃ PAuNTf ₂	50 °C	100 % (17/18 : 43/57)	n.d ^d	n.d ^d
7	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	50 °C	100 % (17/18 : 0/100)	62 %	100/0
8	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	35 °C	100 % (17/18 : 0/100)	67 %	100/0

^a complexe LAuX préformé par métathèse entre LAuCl et AgNTf₂ dans 0.5 mL de DCE et filtré sur membrane PTFE avant ajout en réaction ; ^b c.i : conversion incomplète ; ^c d : dégradation ; ^d n.d : non déterminé.

Comme attendu, on observe une diminution assez importante de la réactivité de ce substrat et un net allongement du temps de réaction (24 h vs 10 min). De plus, un mélange constitué des produits du réarrangement allylique **17** (mélange d'anomères α/β) et du produit de l'alcynylation souhaité **18aa** (anomère α uniquement) est systématiquement obtenu à température ambiante en 24 heures. La faible réactivité intrinsèque du complexe IPrAuNTf₂ est cette fois disqualifiante puisque la réaction est incomplète et que des produits de dégradation sont observés lors du suivi réactionnel (entrée 5). La composition du mélange des réactions en présence des ligands phosphorés peut être modifiée vers la direction souhaitée en augmentant la température de la réaction (respectivement : entrées 1 et 3 vs 6 et 7). Finalement, la réponse à notre questionnement précédent est apportée clairement par le fait que les meilleures performances sont atteintes avec l'utilisation de ligands augmentant l'acidité de Lewis du complexe d'Au(I) (entrées 3 et 4 vs 1, 2, 5). La supériorité du ligand (C₆F₅)₃P, par rapport aux autres ligands testés, constitue le fait marquant de cette étude. Elle se traduit par la formation quasi exclusive du produit désiré à température ambiante (entrée 3). Une légère augmentation

de la température à 35 °C permet de pousser vers la formation spécifique du produit d'alcynylation (entrée 8). Par conséquent, pour la suite de l'étude, nous avons opté pour ce catalyseur défini qui est déjà connu dans la littérature.²²⁰ Il a en effet été employé sous cette forme définie dans quelques exemples catalytiques de cyclisation d'alcynes (y compris dans des travaux effectués au laboratoire du LASYROC),^{220e} typiquement dans la perspective d'améliorer des réactivités prometteuses, mais insuffisantes, de l'analogue le plus simple $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$.^{220c} Par ailleurs, il est décrit comme stable dans le temps,^{220a} ce qui est particulièrement appréciable pour une étude en catalyse.

Alors que plusieurs complexes d'Au(I) triflimidate LAuNTf_2 sont parfaitement caractérisés,²²¹ l'analyse de la formation de cet analogue $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ ne reposait que sur la RMN ^{31}P ,^{220a} et s'agissant du catalyseur de loin le plus performant parmi ceux que nous avons testés, il était alors souhaitable de nous assurer de sa bonne structure. Après de nombreuses tentatives de cristallisation, la structure de ce complexe d'or a finalement pu être établie pour la première fois par diffraction aux rayons X, nous permettant ainsi de confirmer la connectivité attendue (figure 9).

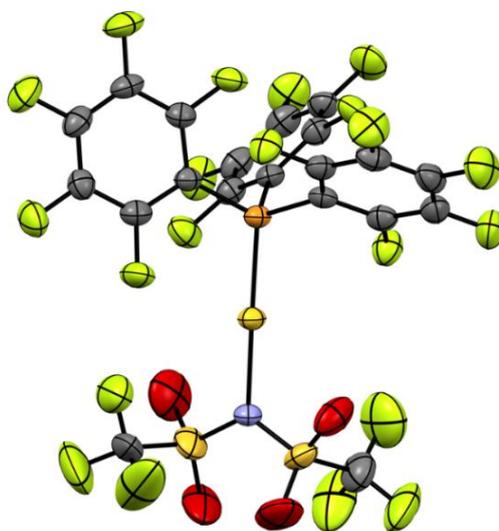


Figure 9. Structure obtenue par diffraction au rayon X du complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$

²²⁰ (a) S. Shin, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2005**, 26, 1925 ; (b) J.-E. Kang, S. Shin, *Synlett.*, **2006**, 5, 717 ; (c) C. Shu, L. Li, C.-B. Chen, H.-C. Shen, L.-W. Ye, *Chem., Asian J.*, **2014**, 9, 1525 ; (d) M. V. Anokhin, A. V. Murashkina, A. D. Averin, I. P. Beletskaya, *Mendeleev Commun.*, **2014**, 24, 332 ; (e) S. Miaskiewicz, B. Gaillard, N. Kern, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 9088.

²²¹ (a) N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133 (ref 50); (b) L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics*, **2007**, 26, 4704.

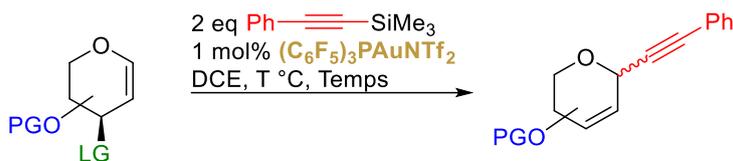
Bien que le catalyseur simple $\text{Ph}_3\text{PAuSbF}_6$ ait également donné satisfaction pour l'alcynylation du tri-*O*-acétyl-D-glucal (*cf.* tableau 24, entrée 5), la série des complexes d'or appariés au contre-ion hexafluoroantimonate n'a pas été retenue dans un premier temps, d'une part à cause de la grande hygroscopicité de AgSbF_6 qui rend les manipulations de ce composé délicates, surtout aux faibles charges catalytiques pratiquées dans cette étude. D'autre part, les catalyseurs de forme définie $\text{LAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$, ne sont essentiellement connus dans la littérature qu'au travers des complexes relativement donneurs tels que $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$, $\text{JohnPhosAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ et $\text{IPrAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$, ce qui en l'état n'est pas conforme aux besoins de notre étude qui nécessite des ligands appauvris en électrons.

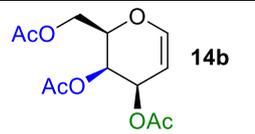
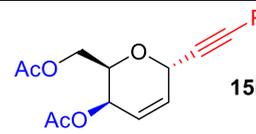
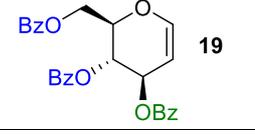
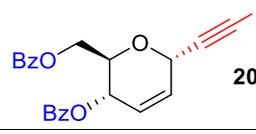
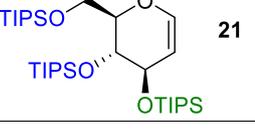
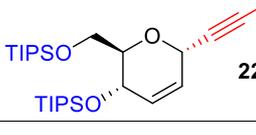
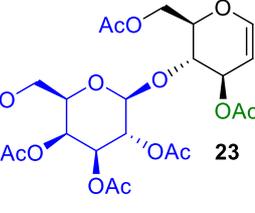
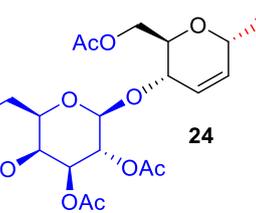
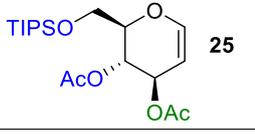
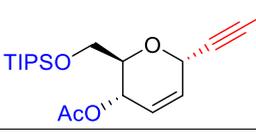
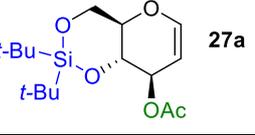
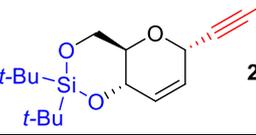
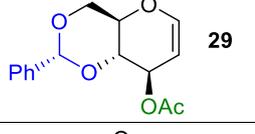
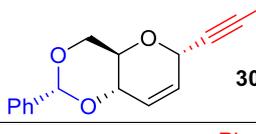
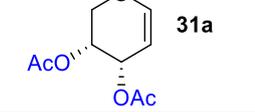
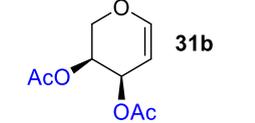
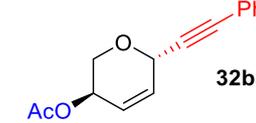
Ce résultat préliminaire étant prometteur d'une part, et la catalyse par acide de Lewis silylé avec un contre-ion hexafluoroantimonate" $[\text{Me}_3\text{Si}^+\text{---SbF}_6^-]$ n'étant à ce jour pas reconnue d'autre part, la chimie synergique des sels d'or $\text{LAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ et des alcynylsilanes a été étudiée et sera développée dans le prochain et dernier chapitre de ce manuscrit consacré aux complexes d'or avec ce contre-ion.

V.3. Extension des conditions optimisées à d'autres glycols

Suite à cette étude préliminaire d'optimisation réalisée sur le catalyseur d'Au(I), et afin d'amorcer l'étude de généralisation, d'autres glycols ont été testés avec le complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ (tableau 27).

Tableau 27.



Entrée	Substrat	T °C	Tps	Produit	Rdt	α/β
1	 14b	t.a	10 min	 15ba	81 %	100/0
2	 19	35 °C	24 h	 20	84 %	93/7
3	 21	t.a	10 min	 22	62 %	100/0
4	 23	t.a	10 min	 24	92%	100/0
5	 25	t.a	10 min	 26	85 %	99/1
6	 27a	t.a	10 h	 28aa	75 %	100/0
7	 29	35 °C	24 h	 30	65 %	100/0
8	 31a	t.a	10 min	 32aa	78 %	9/91
9	 31b	t.a	10 min	 32ba	81 %	91/9

Le tri-*O*-acétyl-D-galactal **14b**, pourtant réputé moins réactif que son isomère glucal **14a** (comme discuté préalablement dans ce chapitre), a été converti aussi rapidement avec

néanmoins une légère baisse de rendement (81 % vs 93 % en 10 min), ce qui illustre une nouvelle fois la puissance du système catalytique (entrée 1). Le tri-*O*-benzoyl-D-glucal **19** a quant à lui montré une conversion plus lente due au groupement partant benzoyle moins nucléofuge comparé à son équivalent acétyle, mais a donné un très bon rendement isolé (entrée 2). À l'inverse, en dépit d'une conversion très rapide (10 minutes) quelque peu surprenante au regard de l'aptitude nucléofuge assez moyenne des groupes silyloxy encombrés, un rendement moyen de 62 % a été obtenu à partir du tri-*O*-isopropylsilyloxy-D-glucal **21** (entrée 3). À l'instar de la réactivité du tri-*O*-benzyl-D-glucal **16**, ce substrat a montré la formation d'un intermédiaire de réaction issu d'un réarrangement allylique, qui semble être commun à la réactivité des glycols dans notre méthodologie (figure 10).



Figure 10. Intermédiaire observé

Par ailleurs, lorsqu'un groupement acétyle a de nouveau été employé en tant que groupe partant en position C3 dans des glucals diversement protégés (entrées 4 et 5), une excellente réactivité a été recouvrée (temps de réaction ≤ 10 minutes) et de très bons rendements obtenus, même dans le cas d'un glycol disaccharidique, le D-lactal **23** (entrée 4). À l'inverse, les homologues bicycliques **27a** et **29** ont vu leur réactivité sensiblement diminuer, probablement du fait de la contrainte conformationnelle imposée par le second cycle (entrées 6 et 7). On peut également noter que le glycol **29** intégrant un benzylidène acétal comme groupe protecteur (entrée 7) était exposé au risque d'une réaction d'ouverture sur la base de travaux antérieurs réalisés au laboratoire de l'URCOM (et présentés au chapitre 1),^{5b} mais finalement aucun signe tangible de cette possible réaction secondaire n'a été relevé. Le produit de *C*-alcynylation a bien été obtenu avec un bon rendement après 24 heures de réaction, soulignant de ce fait, la chimiosélectivité de la réaction dans nos conditions standards. Enfin, les dérivés de glycols de types pentoses **31a** et **31b** (entrées 8 et 9), ont aussi montré une très bonne réactivité et ont présenté, une diastéréosélectivité en faveur de l'anomère présentant le groupement alcynyle introduit en anti du groupement présent en position C4 du glycol.

En outre, sur la base des travaux pionniers de Nicolaou (*cf.* schéma 74), et en vue de confronter notre méthodologie à la formation d'un centre quaternaire, un dérivé de glucal

présentant un groupement méthyle en position C1 a été synthétisé selon la séquence suivante (schéma 80).²²²

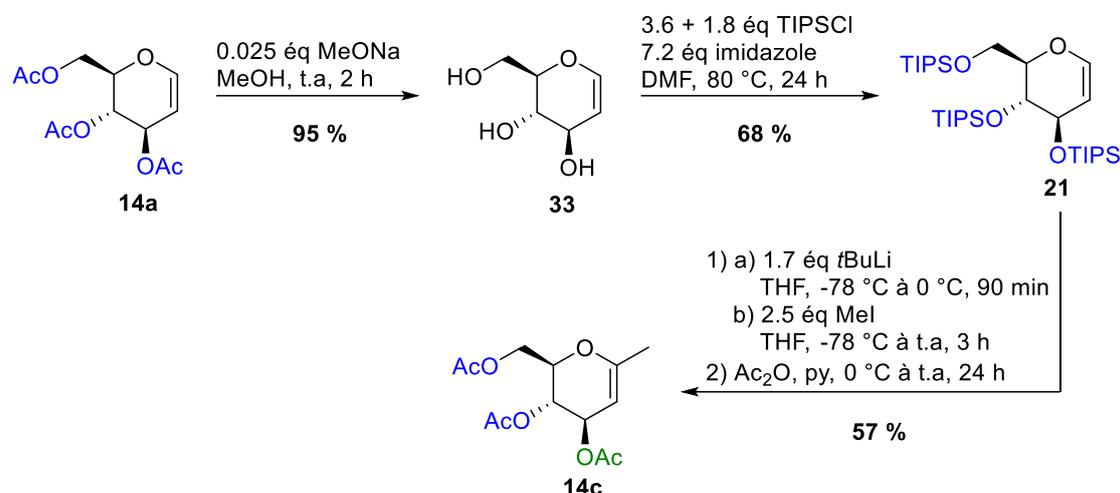


Schéma 80. Synthèse du 1-méthylglycal **14c**

Le 1-méthylglycal ainsi synthétisé a été soumis à nos conditions standards précédemment établies (schéma 81). Cependant, une dégradation rapide du substrat a été observée, sans formation du produit d'alcynylation souhaité.

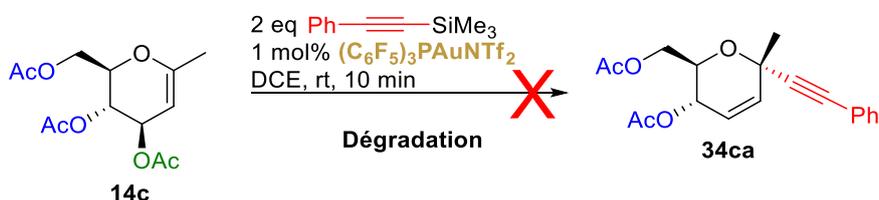


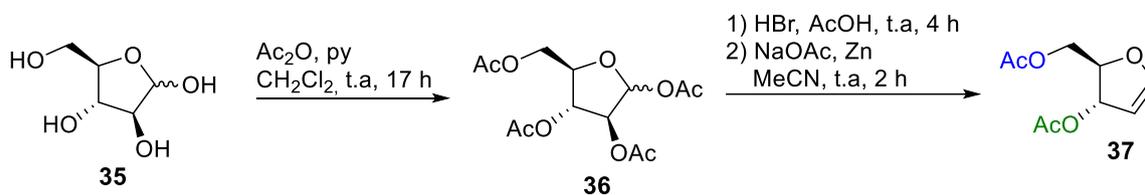
Schéma 81. Test d'alcynylation de **14c**

A l'évidence la faible réactivité du nucléophile alcyne ne permet pas de surmonter la difficulté d'attaquer l'intermédiaire oxonium conjugué pour ce substrat. Il est probable qu'une élimination compétitive de type E₁ d'un proton du méthyle soit plus rapide que l'alcynylation, et soit à l'origine des décompositions observées. Par choix, nous avons priorisé le développement d'autres travaux en cours au même moment, et avons alors décidé de ne pas

²²² **Déprotection** : T Shinozuka, *ACS Omega*, **2020**, 5, 33196 ; **Protection** : R. W. Friesen, C. F. Sturino, A. K. Daljeet, A. Kolaczewska, *Org. Chem.*, **1991**, 56, 1947 ; **Méthylation et déprotection/protection** : T. Linker, D. Schanzenbach, E. Elamparuthi, T. Sommermann, W. Fudickar, V. Gyóllai, L. Somsák, W. Demuth, M. Schmittl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 16003.

poursuivre l'étude sur ce substrat qui aurait demandé un effort sans doute conséquent avec peu de garanties de succès au regard de cet essai non concluant.

Pour compléter et terminer notre étude sur la diversification des dérivés glycols, un furanosyl glycol a été testé. En raison de leurs planétés relatives et de la facilité avec laquelle les réactions d'élimination peuvent se produire pour donner des furanes, les glycols furanosidiques sont beaucoup moins robustes que leurs analogues pyranosidiques. Seules quelques méthodes de synthèses de glycols furanosidiques sont décrites dans la littérature.²²³ Nous souhaitions initialement, par soucis de comparaison entre les formes pyrane et furane et évidemment pour étendre la portée de notre méthodologie, tester le glycol furanose per-acétylé : le 3,5-di-*O*-acétyl-D-ribal **35**, qui d'après des travaux récents peut être obtenu à partir du D-ribose **37** par une séquence en trois étapes (schéma 82).²²⁴



*Schéma 82. Synthèse du 3,5-di-*O*-acétyl-D-ribal*

Cependant, le travail bibliographique effectué nous a mené jusqu'aux travaux antérieurs de James S. Panek et de son équipe, où cette voie de synthèse est appliquée.²²⁵ Or, une correction a été apportée peu de temps après l'article initial,²²⁶ qui précise que lors de la préparation du 3,5-di-*O*-acétyl-D-ribal **37**, une isomérisation de la forme furane à la forme pyrane a eu lieu dans les conditions de réaction décrites sans qu'elle soit préalablement détectée. Ainsi, l'attribution initiale du composé obtenu était erronée et a été corrigée en faveur de la forme pyranique : 3,4-di-*O*-acétyl-D-arabinal **31a**.²²⁷ Finalement, pour être sûr de pouvoir sécuriser et engager un glycol furanose dans les conditions d'alcylation, nous avons opté pour une

²²³ (a) S. J. Eitelmann, A. Jordan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 552 ; (b) A. Furstner, H. Weidmann, *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *7*, 773 ; (c) R. E. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Vanier, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 48 ; (d) J. A. Walker, J. J. Chen, D. S. Wise, L. B. Townsend, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2219 ; (e) M. A. Cameron, S. B. Cush, R. P. Hammer, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 9065 ; (f) A. Furstner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, *1*, 1211 ; (g) F. Bravo, M. Kassou, S. Castillon, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *40*, 1187 ; (h) F. Bravo, M. Kassou, Y. Diaz, S. Castillon, *Carbohydr. Res.*, **2001**, *336*, 83.

²²⁴ R. O. McCourt, A. Studer, *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 1860.

²²⁵ R. A. Brawn, J. S. Panek, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4624 (ref 204d).

²²⁶ R. A. Brawn, J. S. Panek, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5600.

²²⁷ M. Leibelng, D. C. Koester, M. Pawliczek, D. Kratzert, B. Dittrich, D. B. Werz, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3656.

séquence en deux étapes, décrite à partir de la thymidine **38** présente au laboratoire, donnant accès à un dérivé furanoside glycal **40** présentant un groupement -OSiMe₃ en tant que groupe partant (schéma 83).²²⁸

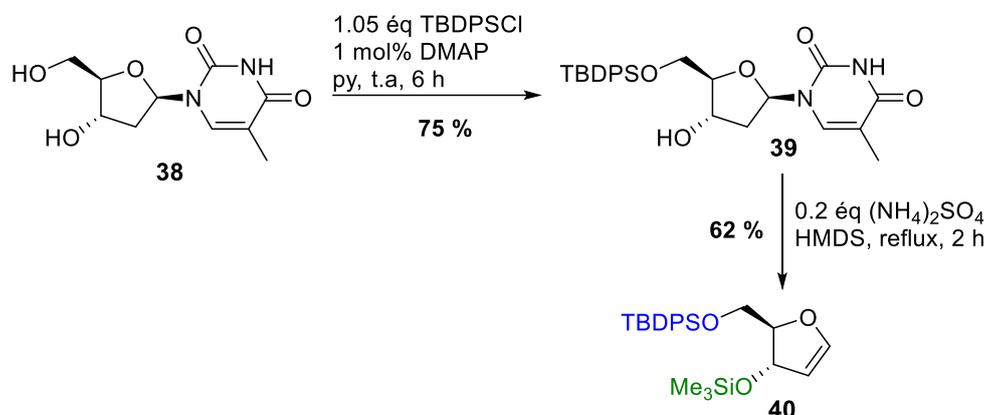


Schéma 83. Synthèse du dérivé glycal de type furanose

Le glycal **40** ainsi synthétisé a été testé en catalyse d'alcynylation (schéma 84). Cependant, la spécificité de ces dérivés glycals furanosidiques a pris le dessus sur la réactivité souhaitée et par conséquent, le produit de C-glycosylation ne s'est pas formé. Seul le produit issu de l'élimination du proton H-4 accompagnant l'expulsion du groupement partant en position C3 et amenant au dérivé furane aromatique a été obtenu. Avec l'objectif d'adoucir les conditions acides du milieu réactionnel pour lutter contre cette aromatisation, un essai à une plus basse charge de catalyseur (0.2 mol%) a été mené mais s'est avéré infructueux, puisque le furane **41** correspondant a aussi été obtenu

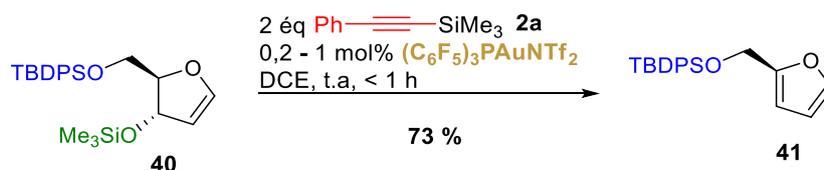


Schéma 84. Essai d'alcynylation d'un glycal furanosidique

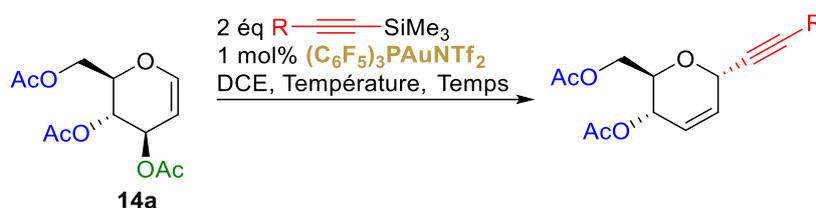
Le levier pour l'alcynylation de ce composé n'a pas réussi à être identifié pour le moment. Des essais à basse température constituent une option possible pour essayer de défavoriser au maximum l'élimination du proton amenant à l'aromaticité du composé.

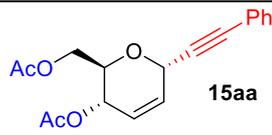
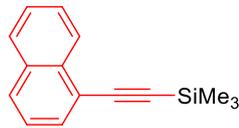
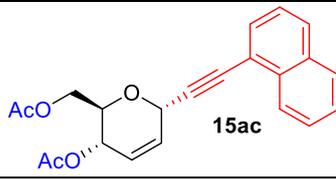
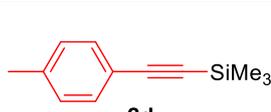
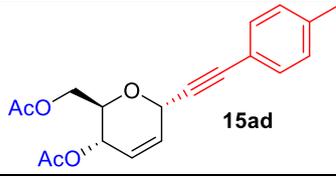
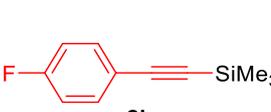
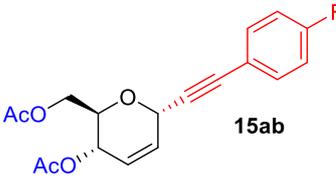
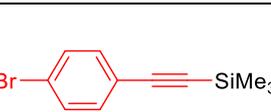
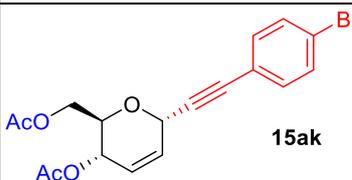
²²⁸ E. Larsen, P. T. Jorgensen, M. A. Sofan, E. B. Pedersen, *Synthesis*, **1994**, 1037.

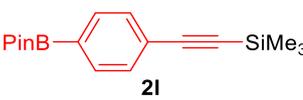
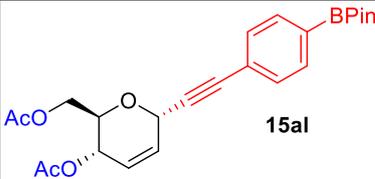
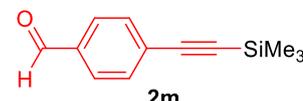
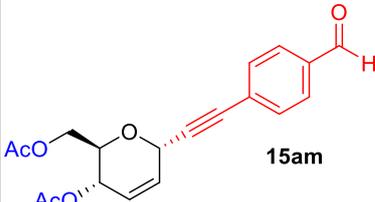
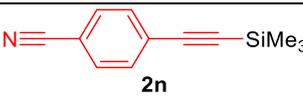
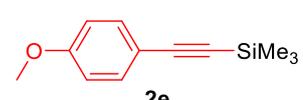
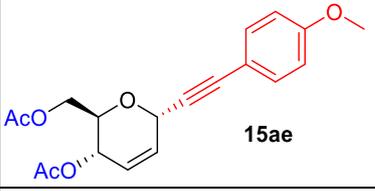
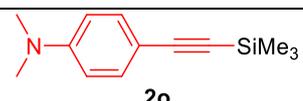
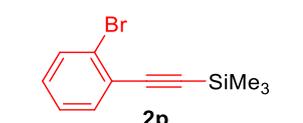
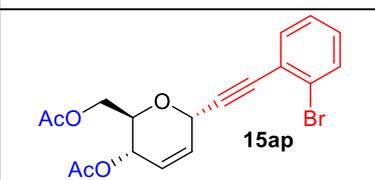
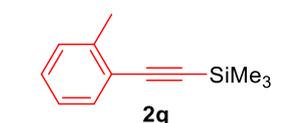
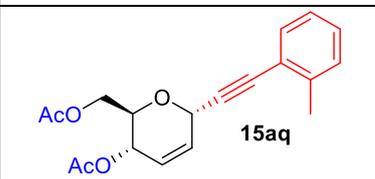
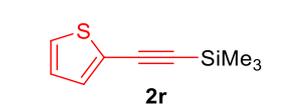
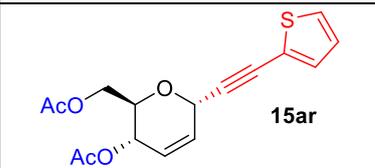
V.4. Extension des conditions optimisées à d'autres alcyne

Après avoir montré l'excellente réactivité intrinsèque de la catalyse or/silicium sur une variété relativement importante de substrats glycols à de faibles charges de catalyseur, nous avons poursuivi l'extension du champ d'application de notre méthodologie par la diversification de l'alcyne employé (tableau 28). Nous avons commencé cette étude par une variation des substituants présents sur le motif arylique, au travers de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.

Tableau 28.



Entrée	Alcyne	T °C	Tps	Produit	Rdt	α/β
1	 2a	t.a	10 min	 15aa	93 %	96/4
2	 2c	t.a	10 min	 15ac	92 %	95/5
3	 2d	t.a	15 min	 15ad	92 %	91/9
4	 2b	t.a	10 min	 15ab	88 %	95/5
5	 2k	t.a	10 min	 15ak	90 %	93/7

6	 2l	t.a	10 min	 15al	81 %	95/5
7	 2m	t.a	30 min	 15am	73 %	96/4
8	 2n	80 °C	4 j	-	-	-
9	 2e	35 °C	24 h	 15ae	83 %	96/4
10	 2o	80 °C	4 j	-	-	-
11	 2p	t.a	10 min	 15ap	93 %	97/3
12	 2q	80 °C	4 j	 15aq	75 %	95/5
13	 2r	35 °C	24 h	 15ar	71 %	90/10

Le remplacement d'un noyau benzène par un groupement *p*-tolyle ou naphthyle n'a engendré aucune modification en termes de temps de réaction et de rendement (entrées 1 vs 2, 3). Dans la perspective d'une possible post-fonctionnalisation par couplage de type Suzuki-Miyaura, nous avons jugé intéressant d'évaluer le partenaire TMS-alkyne présentant un groupement Bpin (pinacolate de bore) **2l** (entrée 6). Une excellente réactivité a été observée ; en plus des perspectives synthétiques, ce résultat est particulièrement intéressant dans la mesure où

l'interconversion aryl-B + [LAu]⁺ → aryl-AuL est décrite,²²⁹ car il montre une nouvelle fois la tolérance fonctionnelle de notre méthode. Les aryl-alcynes halogénés ont donné d'excellents résultats indépendamment de la position *para* ou *ortho* des halogènes (entrées 4, 5 et 11). Cependant, avec un partenaire alcyne *ortho*-tolyl **2q** (entrée 12), nous observons une chute drastique de la réactivité qui contraste avec celle des analogues *p*-tolyl **2d** (entrée 3) et *o*-bromo (entrée 4). Aucune conversion du substrat glucal n'est observée durant les premières 24 heures de réaction même à 80 °C. Le produit désiré finit par se former de manière relativement efficace après 4 jours de chauffage. Une des raisons plausibles de ce long temps d'induction observé, même si elle n'est certainement pas la seule, est que l'atome d'or dans le complexe π η²-[LAu--alcyneTMS]NTf₂ établit une interaction agostique avec un hydrogène du groupement méthyle,²³⁰ ce qui emprisonnerait le catalyseur et bloquerait la réactivité de l'alcyne (figure 11). L'aurodésilylation serait alors inhibée dans ce cas, et un autre chemin catalytique entrerait en jeu après un certain temps d'induction.

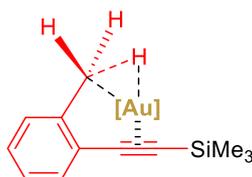


Figure 11. Complexation π de l'or avec l'alcyne et liaison agostique

Concernant les aryl-alcynes portant des hétéroatomes *endo*- (cas du thiophène **2r**, entrée 13) ou *exocyclique* (cas du *p*-méthoxyphényl **2e**, entrée 9) présentant des propriétés de base de Lewis ainsi qu'une aptitude à stabiliser les lacunes électroniques, il est nécessaire de chauffer la réaction à 35 °C pendant 24 heures pour aboutir à une conversion complète du substrat. Cela marque une différence notable avec les alcynes les plus réactifs tels que le 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a** référent. Des tendances similaires sont régulièrement observées dans diverses transformations cationiques impliquant des motifs *p*-MeO-phényl.²³¹ Une raison possible est que les doublets non liants des hétéroatomes, en se coordonnant aux espèces

²²⁹ (a) D. V. Partyka, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 8188 ; (b) A. Gómez-Suárez, S. Dupuy, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 938.

²³⁰ (a) F. Rekhroukh, L. Estévez, C. Bijani, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 3414 ; (b) A. Ilie, C. I. Rat, S. Scheutzwow, C. Kiske, K. Lux, T. M. Klapçtke, C. Silvestru, K. Karaghiosoff, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 2675 ; (c) W. He, D. D. Beattie, H. Zhou, E. G. Bowes, L. L. Schafer, J. A. Love, P. Kennepohl, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 15298.

²³¹ (a) D. Bézier, S. Park, M. Brookhart, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 493 ; (b) P.-W. Long, T. He, M. Oestreich, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 7383 ; (c) S. T. Fard, K. Sekine, K. Farshadfar, F. Rominger, M. Rudolph, A. Ariafard, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 3552.

électrophiles catalytiquement actives, le complexe d'or et/ou le TMSNTf₂ postulé, provoquent une diminution de la réactivité de ces derniers, ce qui pourrait expliquer également l'absence complète de réactivité du *p*-diméthylaminophényl **2o** (entrée 10). Cependant, l'excellente réactivité affichée par l'alcynylsilane dérivé du benzaldéhyde (entrée 7) n'abonde pas dans le sens de cette proposition dans la mesure où la fonction aldéhyde est connue pour établir facilement des complexes de Lewis avec les triflimidates de silyle. Une autre explication plus plausible, en lien avec l'effet électrodonneur de ces groupements, s'appuie sur la stabilisation par effet mésomère du complexe $\pi \eta^2$ -[LAu---alcyneTMS]X (**K1**, schéma 85) électrodéficient donnant lieu à une forme canonique non réactive **K2**, qui contrecarrerait la libération de l'entité silylé "SiMe₃⁺" et ainsi ralentirait, voire inhiberait comme dans le cas du substituant *p*-NMe₂, l'alcynylation du glucal (schéma 85, (1)). Des structures de ce type ont notamment été isolées et caractérisées du fait des propriétés électrodonneurs du ruthénium, lors de complexations entre des alcynures de ruthénium et des sels cationiques d'Au(I) (schéma 85, (2)).²³²

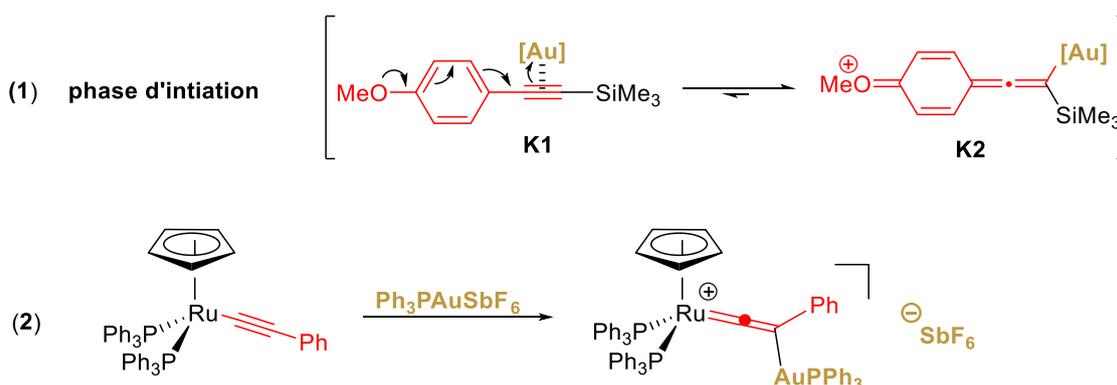


Schéma 85. Effets mésomères donneurs retardant la libération des espèces catalytiques actives Me₃Si⁺ / [LAu]⁺

Un effet néfaste similaire pour la cinétique de la réaction pourrait survenir au niveau du primo-produit d'alkylation formé (le cation vinylique **L1**), suite au piégeage de l'intermédiaire oxonium conjugué par π -addition du partenaire alcyne actif, via la contribution d'une forme de résonance **L2**, qui affecterait la cinétique de relargage de l'entité [LAu]⁺ (ou [Me₃Si]⁺) (schéma 86).

²³² L. Ciano, N. Fey, C. J. V. Halliday, J. M. Lynam, L. M. Milner, N. Mistry, N.E. Pridmore, N. S. Townsend, A. C. Whitwood, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 9702.

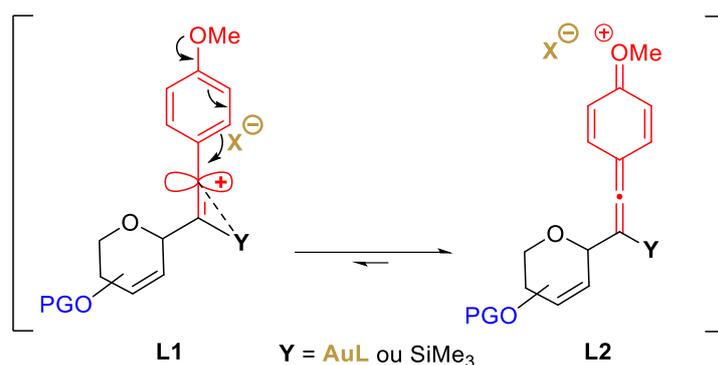


Schéma 86. Stabilisation du primo-adduit formé de l'addition de l'alcyne sur l'oxonium

Pour revenir au cas de l'alcyne silylé intégrant une fonction aldéhyde **2m** exerçant un effet mésomère attracteur, la rapidité de la réaction et le rendement satisfaisant du produit désiré témoignent du maintien d'une nucléophilie suffisante (entrée 7), comme l'avaient déjà observé Shi et ses collaborateurs dans leur méthode de catalyse à l'or à partir des alcynes terminaux (*cf.* schéma 76). Cette forte réactivité atteste également d'une libération rapide des entités $\text{LAu}^+/\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ responsables du cycle catalytique due à des formes **K1** et **L1** réactives car non stabilisées électroniquement (en référence aux schémas 85 (**1**) et 86 ci-dessus). En outre, alors que dans un contexte de catalyse or/silicium les alcynes peuvent s'additionner sur des aldéhydes aromatiques pour conduire aux diynes benzyliques issus d'une bis-alcynylation (*cf.* Chapitre 1, les travaux de Gonzalès et Ballesteros),²³³ nous n'avons détecté aucun produit de ce type. Cela montre de nouveau la chimiosélectivité de la réaction d'alcynylation des glycols, et de plus appuie la supposition énoncée précédemment : la complexation du sel d'or et/ou de l'entité silylée catalytiquement active par l'oxygène de l'aldéhyde, si elle a lieu, n'est pas pénalisante dans cette réaction. On peut même concevoir qu'un complexe [siloxycarboxonium triflimidate] de la fonction aldéhyde, dont la force d'acidité de Lewis est approximativement connue au travers de la valeur du déplacement chimique du ^{29}Si (de l'ordre de 50 ppm pour des espèces apparentées,²³⁴ et positionnée entre celle du TMSOTf $\delta^{29}\text{Si} = 43.7$ ppm et du TMSNTf_2 $\delta^{29}\text{Si} = 57.2$ ppm), pourrait être une forme catalytiquement active capable de transférer le " Me_3Si^+ " au glycol et d'ioniser ce dernier.

Pour terminer, l'absence de réactivité observée lorsque la fonction aldéhyde en *para* de l'alcyne silylé a été remplacée par une autre fonction désactivante, un nitrile **2n** (entrée 8), mérite

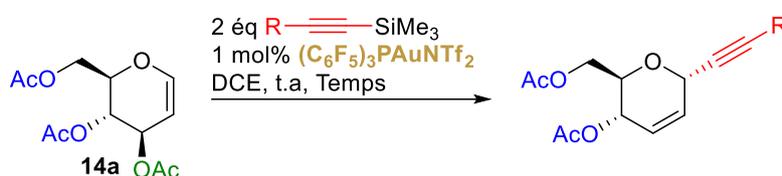
²³³ B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. Gonzales, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 3337 (ref 80).

²³⁴ (a) G. K. S. Prakash, C. Bae, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1297 ; (b) B. Mathieu, L. de Fays, L. Ghosez, *Tetrahedron. Lett.*, **2000**, 41, 9561.

quelques commentaires. En premier lieu, le groupement cyano est un excellent ligand pour l'or, suggérant que la formation compétitive d'un complexe nitrile-or potentiellement stable et inhibant pour ce couplage, est à envisager. Ensuite, le groupe nitrile est plus désactivant qu'une fonction aldéhyde et par conséquent pourrait induire une faible complexation alcyne-AuL ne permettant pas le phénomène d'aurodésilylation. Finalement, si toutefois celui-ci survenait, cette forte désactivation électronique pourrait rendre insuffisamment nucléophile l'alcyne d'or formé *in situ* (ainsi que l'alcyne silane lui-même) empêchant ainsi la capture de l'oxocarbenium et provoquant sa décomposition.

Par la suite, dans le but de démontrer l'entière portée de la méthode catalytique, des alcynes silylés présentant une chaîne aliphatique ont été testés (tableau 29).

Tableau 29.



Entrée	Alcyne	Temps	Produit	Rdt	α/β
1		10 min		95 %	98/2
2		10 min		96 %	98/2
3		24 h		46 % ^a	- ^b
4		1 h		80 %	100/0
5		30 min		89 %	100/0

6		1 h	Dégradation du substrat 14a	-	-
7		2 h		42 %	97/3
8		50 min		10 %	90/10

^a déterminé par RMN ¹H ; ^b indéterminable par RMN ¹H

La présence d'un groupe désactivant directement conjugué à l'alkyne, comme illustrée par l'évaluation du propiolate de méthyle, empêche la réaction et conduit à la dégradation du substrat glucal **14a** (entrée 6). À l'instar de l'arylalkyne portant une fonction nitrile **2n**, cette absence de réactivité peut résulter d'une complexation trop faible, voire de l'absence complète de complexation pour l'or de la triple liaison fortement appauvrie en électrons, et également d'une nucléophilie insuffisante pour piéger l'intermédiaire oxonium qui peut toutefois se former par activation directe du glycal (voir **V.6. Réactions de contrôle et de compréhension du mécanisme** à la fin du chapitre). Autrement, les alcynes aliphatiques linéaires fonctionnalisés ou non que nous avons testés ont globalement répondu de manière favorable et ont conduit à de très bons rendements (entrées 1, 2 et 4, 5). Cette excellente réactivité marque un véritable bénéfice de notre méthodologie sur celle développée précédemment avec de l'Au(I) par Shi à partir d'alcynes vrais (*cf.* schéma 76), et permet ainsi, de valider le second objectif fixé vis-à-vis de la diversité du champ d'application. Cependant, des rendements moyens voire faibles ont été obtenus dans quelques cas particuliers. La réaction du BTMSA **2w** (entrée 7) conduit à un rendement de 42 % du produit d'alcynylation **15aw**, accompagné de 4 % du produit d'alcynylation désilylé (sous forme C_{sp}-H), isolé dans une seconde fraction chromatographique lors de la purification sur gel de silice. Cette performance s'aligne avec celle de Meyer et Cossy qui ont obtenu le même produit avec un rendement de 36 % en présence de 10 mol% de Tf₂NH à -78 °C,^{211a} et suggère que c'est exclusivement la réactivité intrinsèque du BTMSA qui est à l'origine de ce comportement poussif en conditions catalytiques. Par ailleurs, l'éthynyltriméthylsilane **2x**, qui a réagi de façon encore bien moins satisfaisante, en générant une forte dégradation du substrat glucal et en ne conduisant qu'à 10 % du produit attendu (entrée

8), a permis de toucher les limites du système catalytique qui est incompatible avec la présence d'un alcyne vrai et devient alors incontrôlable. Plus précisément, ce résultat pourrait être expliqué par une π -complexation rapide et quantitative du sel d'or par l'alcyne, suivie par une désilylation lente qui serait en compétition avec la déprotonation de l'alcyne terminal. Celles-ci généreraient un mélange d'acide triflimidique Tf_2NH et de triflimidate de triméthylsilyle (TMSNTf_2) qui tous deux favorisent la décomposition du glucal en l'absence d'un nucléophile suffisamment réactif. Cette hypothèse pose donc également la question de la nucléophilie des différentes espèces dérivées du triméthylsilylacétylène ($\text{HC}\equiv\text{CAuP}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CAuP}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$), y compris le triméthylsilylacétylène lui-même, en comparaison de celles des analogues issus des alcynes silylés aromatiques et aliphatiques.

La synthèse d'un dimère de glycal a été également envisagée sur la base des travaux de Yadav et son équipe.^{211c} Cette méthode, basée sur l'utilisation d'un couple BTMSA/iode moléculaire (10 mol%), correspond à l'unique méthode catalytique permettant l'obtention de C-glycosides dimériques de glycals. La prise en compte de ces restrictions, du résultat moyen obtenu avec le BTMSA **2w** dans nos tests (entrée 7 du tableau 29 précédent), et notamment l'absence de la formation de produits dimériques dans ces conditions, alliées à la bonne réactivité des alcynes aliphatiques linéaires à chaîne longue, nous ont amené à faire le choix du 1,8-bis(triméthylsilyl)octa-1,7-diyne **2y** pour tenter la synthèse d'un dimère du tri-*O*-acétyl-D-glucal standard. Ce choix s'est avéré payant puisque le composé dimérique a pu être obtenu à hauteur de 57 % de rendement isolé (schéma 87). Or, ce disaccharide **15ay** n'avait jusqu'alors été synthétisé que par l'équipe de Lubin-Germain au cours de travaux utilisant des alcynes iodés et une quantité stœchiométrique d'indium(0),^{209b} donnant un rendement final de 36 % après 16 heures de réaction à reflux du dichlorométhane. Nous avons donc au travers de ce résultat réalisé la première méthode catalytique d'alcynylation pour la synthèse de ce composé dans des conditions douces.

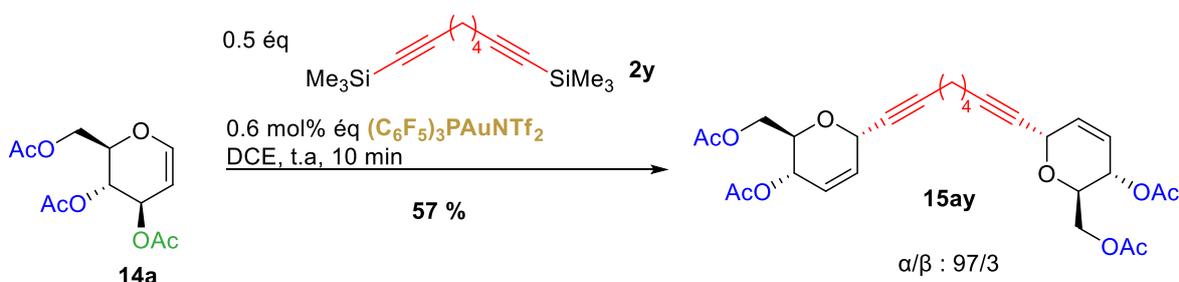


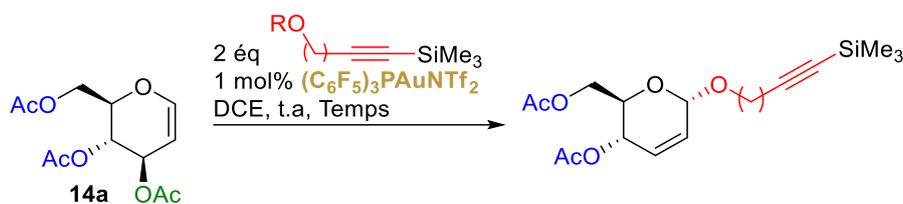
Schéma 87. Synthèse d'un disaccharide

Initialement, nous souhaitions conserver le rapport molaire entre la quantité d'alcyne et la charge de catalyseur introduite par groupement silylé présent sur l'alcyne, pour rester dans les conditions standard employées jusqu'à maintenant, ce qui impliquait d'engager 0.5 mol% de charge de catalyseur. Cependant, à cette charge de catalyseur on détecte notamment la formation du produit issu du réarrangement allylique du groupement -OAc en position C3 vers la position C1 anomérique du glycal (voir **V.6. Réactions de contrôle et de compréhension du mécanisme**). Etant, à l'instar des analogues de la série per-benzyloxy, moins réactif que le régioisomère glycal, ce composé intermédiaire ralentit la réaction. Le produit a tout de même pu être obtenu avec un rendement identique, mais après 4 heures de réaction. Finalement, le fait d'augmenter légèrement la charge de catalyseur à 0.6 mol% permet d'accélérer grandement la réaction et ainsi d'obtenir le produit dimérique **15ay** en seulement 10 min. À noter que le produit issu de la mono-addition de l'alcyne sur le glycal a été isolé à hauteur de 2 % de rendement, accompagné de 13 % de son analogue alcyne vrai désilylé, dont la formation, *de facto*, empêche la seconde alcynylation. Ceci confirme la tendance entrevue lors de la réaction précédente du BTMSA, qui pointe une légère faille de notre système catalytique au travers de son incapacité à empêcher la désilylation partielle indésirable des diynes triméthylsilylés.

Pour terminer notre étude sur les alcynes, différents alcynylsilanes présentant une fonction alcool non protégée en bout de chaîne ou protégée par un groupement -SiMe₃ ont été testés, dans le but d'étudier la compétition des deux nucléophiles, avec l'ambition de pouvoir favoriser la réaction d'alcynylation (tableau 30). Des complexes d'Au(I) ou Au(III) ont déjà été employés pour la synthèse d'*O*-glycosides en présence de divers alcools comme nucléophiles,²³⁵ mais seuls les complexes d'Au(III) ont été utilisés pour la formation de produits de Ferrier 2,3-insaturés.^{235a-c} Par conséquent les tests que nous envisageons sont susceptibles de pouvoir mener à la formation de pseudo-disaccharides hybrides (*C*-,*O*-) en une étape suite à l'enchaînement d'une *C*- puis d'une *O*-glycosylation.

²³⁵ (a) S. Kashyap, S. Hotha, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2021 (ref 6a) ; (b) R. Balamurugan, S. R. Koppolu, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8139 (ref 182e) ; (c) R. Roy, P. Rajasekaran, A. Mallick, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 5564 (ref 182c) ; (d) C. Palo-Nieto, A. Sau, M. Carmen Galan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 14041.

Tableau 30.



Entrée	Alcyne	Temps	Produits	Rdt	α/β
1	 42a	10 min	 43aa 43aa'	80 % 10 %	90/10 90/10
2	 42b	20 min	 43ab	80 %	92/8
3	 42c	24 h	 43ac	89 %	92/8
4	 42c'	3 j	32 % de conversion du glycal	-	-
5	 42d	24 h	Conversion incomplète + Sous-produits	-	-

Cependant, dans nos conditions standards de réaction, le produit majoritaire isolé a été à chaque fois attribué à la formation du produit de *O*-glycosylation pour l'ensemble des essais ayant amené à un produit d'addition. En effet, plusieurs arguments nous ont permis de déduire ce résultat, notamment grâce aux analyses IR des produits obtenus, pour lesquelles la bande caractéristique d'une fonction alcool n'est pas présente. De plus, l'analyse RMN 2D HMBC des produits a montré une corrélation entre un pic du carbone de l'alkyne et le pic des protons méthyles portés par le silicium, facilement attribuable en RMN ^1H . Aucun produit issu de la *C*-glycosylation, ni de produit correspondant au pseudo-disaccharide n'a été observé et identifié au cours de la réaction. Par ailleurs, l'étude de la réactivité du 5-triméthylsilyloxy-1-triméthylsilylpent-1-yne **42c'**, (entrée 4) s'est manifestée par une nette diminution de la conversion du substrat glycal, qui peut s'expliquer à la fois par une addition nucléophile lente de l'éther silylé, mais également par une désilylation partielle de l'oxygène, suivie par la

réaction de l'alcool ou alcoolate d'or ainsi généré conduisant au produit de *O*-glycosylation. Ces résultats (entrées 1 à 4) contrastent avec celui de l'entrée 5, où l'alcool benzylique séparé d'un alcyne TMS par un noyau phényl et situé en *para*, ne donne, après 24 heures d'agitation à température ambiante, qu'une très faible conversion, qui ne nous a pas permis d'identifier la nature du produit, *O*- ou *C*-glycoside, formé dans ce cas.

Ces résultats d'ensemble obtenus méritent quelques commentaires. En premier lieu, le processus de glycosylation est complètement chimiosélectif pour la fonction alcool, dont la nucléophilie intrinsèque est significativement supérieure à celle des alcynylsilanes et très vraisemblablement à celle des alcynures d'or.

Ensuite, à l'évidence, le complexe d'or n'active pas ou peu l'alcyne silylé en présence d'un alcool comme en atteste la rétention du TMS dans les résultats des entrées 2 et 3 et l'absence de réactivité.

D'autre part, notre méthodologie semble ne pas être compatible avec la présence d'éthers OTMS, qui à la fois apparaissent suffisamment interférants pour bloquer l'alcynylation, et en même temps, trop peu nucléophiles et trop sensibles au phénomène de désilylation dans les conditions hautement électrophiles générées par le système catalytique pour permettre une *O*-glycosylation efficace. À ce titre il est intéressant de comparer la réactivité capricieuse du dérivé $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3\text{-OSiMe}_3$ (tableau 30, entrée 4) avec celle entièrement satisfaisante préalablement décrite pour l'analogue $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3\text{-OSiTBDPS}$ plus volumineux et robuste (tableau 30, entrée 5).

Une observation notable qui apparait de cette micro-étude est le temps de réaction court avec lequel les alcools propargyliques C-TMS, même encombrés, participent à la glycosylation (10-20 minutes, tableau 30 entrées 1 et 2) par contraste aux homologues supérieurs où les deux fonctions sont plus distantes (24-72 heures, entrées 3 et 5). Il est intéressant de noter que ces temps courts sont comparables avec ceux classiquement observés pour les alcynylations. Manifestement, la *O*-glycosylation des nucléophiles propargyliques bénéficie grandement de la proximité de l'alcynylsilane, et cette particularité amène à une réflexion mécanistique intéressante. Sur la base de précédents travaux, ayant traités à l'activation électrophile d'alcools propargyliques dans des réactions d'alkylation vis-à-vis de partenaires nucléophiles étudiés

dans l'équipe de J. M. Campagne (schéma 88, (1)),²³⁶ nous pouvons proposer une hypothèse de mécanisme qui illustrerait la spécificité du couple alcools propargyliques C-TMS/R₃PAuNTf₂ dans la chimie que nous présentons (schéma 88. (2)). Le complexe $\pi \eta^2$ -[LAu---alcyneTMS]⁺ serait stabilisé par une interaction intramoléculaire avec l'oxygène de l'alcool propargylique. Ce complexe bidentate bloquerait la permutation or-silicium au niveau de l'alcyne qui constitue le socle de notre méthodologie, et parallèlement augmenterait l'acidité de l'hydrogène hydroxylique à un niveau suffisant pour promouvoir l'ionisation du glycal. Par ailleurs, un mode de chélation bidentate apparenté a été proposé par le laboratoire du LASYROC lors d'études s'intéressant à l'activation et aux transformations d'époxydes propargyliques par des complexes cationiques d'Au(I).²³⁷

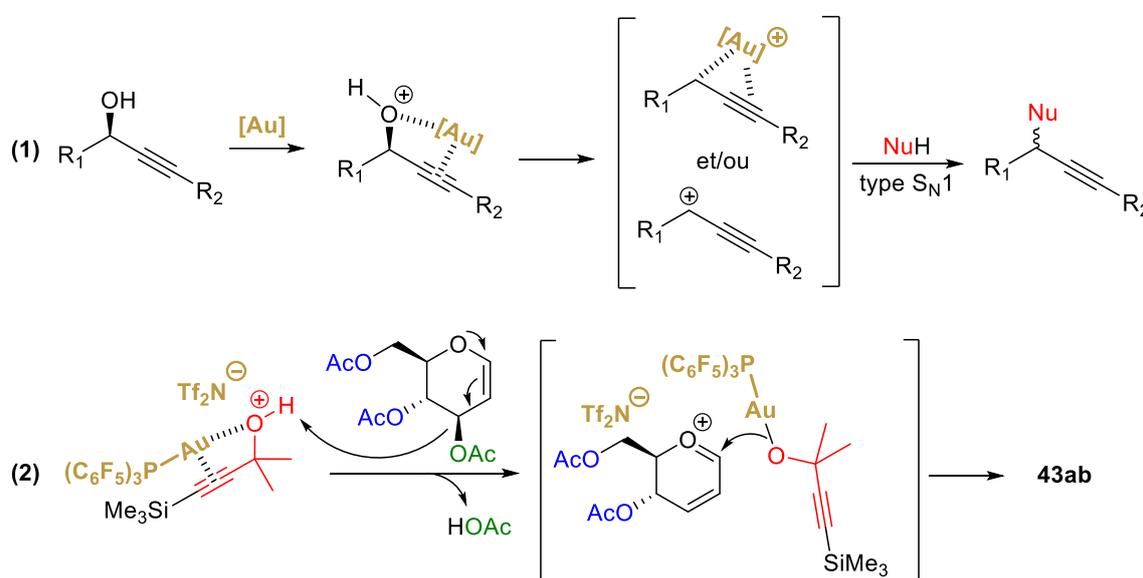


Schéma 88. Hypothèse de la chimiosélectivité observée

Notons que cette réactivité exacerbée semble davantage dépendre de la relation propargylique des deux fonctions que résulter d'un effet du ligand (C₆F₅)₃P, puisque des résultats similaires ont été obtenus avec le catalyseur de Gagosz Ph₃PAuNTf₂ qui a montré une conversion aussi rapide vers le produit d'*O*-glycosylation, dont le rendement n'a pas été déterminé pour cet essai.

Le même modèle pourrait également s'étendre au cas des alcynols C-TMS homologues tels que le pentynol de l'entrée 3, dont la cinétique nettement plus lente affichée pourrait être d'origine

²³⁶ (a) M. Georgy, V. Boucard, J. M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14180 ; (b) M. Georgy, V. Boucard, O. Debleds, C. Dal Zotto, J. M. Campagne, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1758 ; (c) O. Debleds, E. Gayon, E. vranken, J. M. Campagne, *Beilstein. J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 866.

²³⁷ A. Blanc, K. Tenbrink, J.-M. Weibel, P. Pale, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342 (ref 156d).

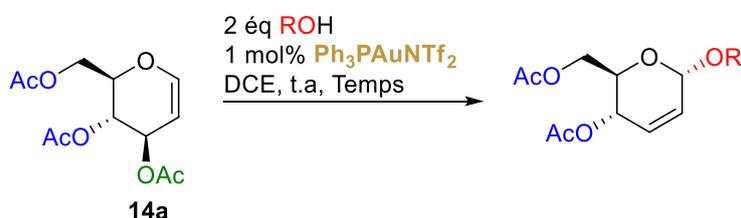
entropique, du fait d'une chélation par l'alcool moins rapide, et/ou de résulter de la moins forte acidité intrinsèque de la fonction OH des systèmes non propargyliques,²³⁸ ce qui entrainerait une cinétique d'ionisation plus lente du glycal.

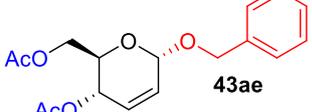
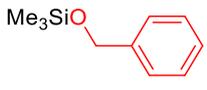
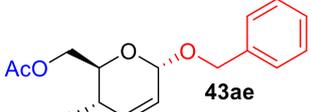
Ce modèle de chélation intramoléculaire est également supporté par l'absence de réactivité manifestée par l'alcynol **42d** de l'entrée 5, dont la structure ne permet pas cette participation simultanée et synergique de l'alcyne et de l'hydroxyle.

V.5. O-glycosylation de glycals

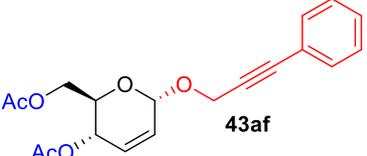
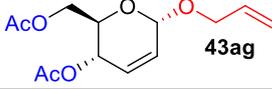
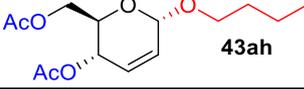
Ces différents résultats ayant montré une O-glycosylation chimiospécifique par rapport à la réaction de C-glycosylation, quelques essais de O-glycosylation via un nucléophile alcool libre ou silylé ont été réalisés, dans le but de démarrer une étude spécifique de la O-glycosylation de Ferrier catalysée par de faibles charges d'Au(I). Le catalyseur commercial de Gagosz Ph₃PAuNTf₂ ayant montré une efficacité très semblable à celle de l'analogue perfluoré lors de l'étude préliminaire décrite ci-dessus, il a été retenu pour mener la suite de l'étude dont les résultats sont consignés dans le tableau 31.

Tableau 31.



Entrée	ROH	Temps	Produits	Rdt	α/β
1	 42e	53 h	 43ae	85 %	84/16
2	 42e'	9 j	 43ae	82 %	90/10

²³⁸ (a) J. T. Muckerman, J. H. Skone, M. Ning, Y. Wasada-Tsutsui, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2013**, 1827, 882 ; (b) A. S. Tracey, B. Galeffi, S. Mahjour, *Can. J. Chem.*, **1988**, 66, 2294.

3	 42f	24 h	 43af	81 %	85/15
4	 42g	20 h	 43ag	93 %	89/11
5	 42h	5 j	 43ah	84 %	87/13

La comparaison entre l'alcool libre et l'alcool protégé en série benzylique (entrées 1 vs 2), a confirmé une conversion nettement plus lente des éthers silylés qui sont donc inadaptés à l'atteinte de nos objectifs.

Il est intéressant de noter la cinétique beaucoup plus lente de la réaction de l'alcool propargylique *C*-phényl **42f** de l'entrée 3 du tableau 31 (24 heures), en comparaison de celle de l'analogue alcyne-TMS étudié précédemment (tableau 30, entrée 1, 10 minutes). Cette différence semble liée à un effet hautement bénéfique du TMS dans le cas précédent, mais nous pouvons également envisager un effet retardant du groupement phényl dans le cas présent.

Pour affiner la compréhension de ces effets subtils, il sera intéressant d'évaluer quelques autres alcools propargyliques, particulièrement des représentants substitués par des chaînes alkyles à demande stérique variable (Me, *t*Bu) se rapprochant davantage de la topologie du TMS.

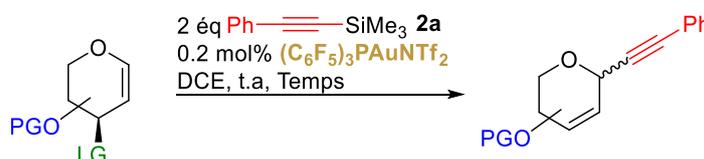
Cette étude préliminaire a par la suite été poursuivie par mon collègue doctorant Eliot Starck qui a développé la méthode autour de la *O*-glycosylation de divers glycals en conservant le catalyseur simple de Gagosz comme catalyseur standard. Les temps de réaction ont pu notamment être nettement abaissés sur des durées inférieures à 24 heures, en pratiquant un léger chauffage à 40 °C.

V.6. Réactions de contrôle et de compréhension du mécanisme

V.6.1. Diminution de la charge de catalyseur

Avec comme référence un système catalytique globalement très performant même avec une charge de 1 mol% de complexe d'or, des essais à de plus basses charges de catalyseurs ont été réalisés pour établir le seuil catalytique nécessaire pour des conversions complètes du substrat. Ces essais ont été effectués sur le tri-*O*-acétyl-D-glucal (hexose) mais également sur le 3,4-di-*O*-acétyl-L-arabinal (pentose), réputé comme étant davantage réactif, avec le 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a**, comme nucléophile modèle. En utilisant le complexe $(C_6F_5)_3PAuNTf_2$ identifié comme le plus performant de la série du contre-ion NTf_2 dans cette réaction d'alcynylation des glycols, le seuil catalytique a été atteint avec 0.2 mol% de charge de catalyseur à température ambiante, dans des temps de réactions toujours excellents (tableau 32). Comme attendu, une plus grande réactivité a été obtenue dans le cas du 3,4-di-*O*-acétyl-L-arabinal qui a permis d'obtenir une conversion complète du substrat en seulement 10 minutes (entrée 2), contre 4 heures dans le cas du tri-*O*-acétyl-D-glucal (entrée 1).

Tableau 32.



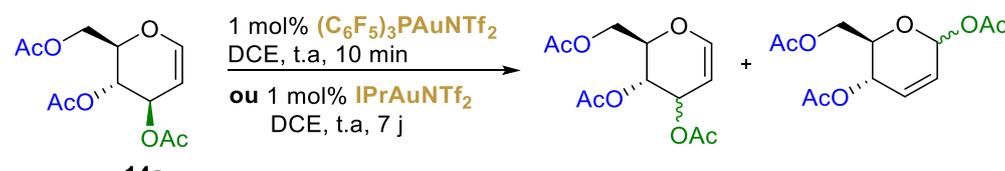
Entrée	Substrat	Temps	Produit	Rdt	α/β
1	14a (500 mg)	4 h	15aa	84 %	94/6
2	31b	10 min	32ba	81 %	91/9

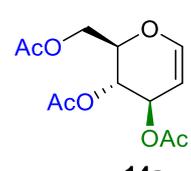
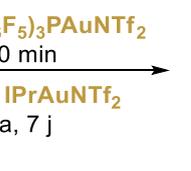
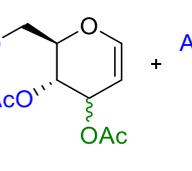
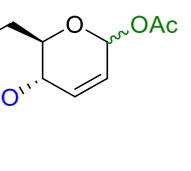
Ces résultats démontrent de façon encore plus marquée, la plus grande performance de ce système catalytique par rapport aux méthodes précédentes de la littérature, dont la charge de catalyseur ne descendait pas en dessous des 3 mol% dans les meilleurs cas. Par ailleurs, l'exemple présenté dans l'entrée 1 du tableau 32 ci-dessus décrit les résultats d'une réaction

effectuée à partir de 500 mg de glucal, ce qui illustre également le potentiel de ces conditions opératoires pour des échelles préparatives.

En dessous de cette charge seuil de 0.2 mol% dans le cas du tri-*O*-acétyl-D-glucal **14a**, la conversion n'est plus complète et cela même après plusieurs jours de réaction à température ambiante. Un suivi minutieux par RMN ¹H de la réaction catalysée par 0.1 mol% du complexe d'or montre la nette apparition à un stade précoce de plusieurs jeux de signaux n'appartenant ni aux protons du substrat glucal, ni à ceux du produit attendu. Une diminution progressive de ces signaux au profit de ceux du produit désiré s'ensuit, laissant penser, comme dans le cas du tri-*O*-benzyl-D-glucal qu'un ou plusieurs intermédiaire(s) se forme(nt) au cours de la réaction. Cette supposition a pu être confirmée lors d'une expérience de contrôle réalisée sans alcyne silylé en présence de 1 mol % du catalyseur d'Au(I). En effet, lors du suivi RMN ¹H réalisé après 10 minutes de réaction, plusieurs produits se sont formés rapidement et ont pu être identifiés sur la base de travaux de la littérature, ce qui démontre l'isomérisation (en plus du réarrangement allylique) du tri-*O*-acétyl-D-glucal **14a** (tableau 33).²³⁹

Tableau 33.



				
	14a	14c	44a	44b
(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	14 %	17 %	55 %	14 %
IPrAuNTf ₂	52 %	4 %	37 %	7 %

La faible nucléophilie de l'acétate libéré (nucléophile mou), en comparaison avec l'alcoolate benzylique (nucléophile dur), engendre la formation supplémentaire de l'isomère en position C3 du substrat, le tri-*O*-acétyl-D-allal **14c**, non observée dans le cas de la réaction sur le tri-*O*-benzyl-D-glucal **16**. Ces différents isomères en équilibre correspondent bien à des intermédiaires du produit *C*-alcynyl glycosyde attendu, puisqu'après 10 minutes de réaction, le

²³⁹ (a) N. Prasad, R. J. Ferrier, *Chem. Soc. C*, **1969**, 581 ; I. Kiyoshi, M. Shuichi, Y. Sadao, *Chem. Lett.*, **1991**, 20, 485 ; (b) B. Klaič, Z. Raza, M. Sankovič, V. Šunjič, *Helvetica Chimica Acta*, **1987**, 70, 59.

1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a** (2 équivalents) a été ajouté et a donné le produit de C-alcynylation **15aa** avec un rendement de 79 %. Ce rendement est plus faible que les rendements habituels avoisinant 90 % dans les conditions standards, montrant que dans le DCE et en l'absence d'alcyne, le substrat se dégrade relativement rapidement au contact du catalyseur. Cela souligne ainsi, l'importance de l'ordre d'addition des différents partenaires de réactions, et notamment la nécessité d'introduire le catalyseur d'or en dernier.

Cet essai sans alcyne silylé a également été réalisé avec le complexe IPrAuNTf₂ dans les mêmes conditions (tableau 33). Après 7 jours de réaction à température ambiante, aucune dégradation n'est apparente et la proportion des trois isomères du tri-*O*-acétyl-D-glucal est nettement différente de celle obtenue en seulement 10 minutes avec le catalyseur (C₆F₅)₃PAuNTf₂: 52 % du D-glucal résiduel **14a**; 4 % de D-allal **14c** et respectivement 37 % et 7 % des isomères α **44a** et β **44b** issus du réarrangement de l'OAc en position C3 vers la position C1. Le résultat obtenu est cohérent avec la réactivité nettement inférieure qu'avait montré ce complexe lors de l'étude d'évaluation des catalyseurs pour la réaction d'alcynylation (*cf.* tableau 25, entrée 5), avec une phase d'initiation lente liée à la plus faible acidité de Lewis du complexe d'or, elle-même la conséquence de l'effet donneur stabilisant du ligand IPr. Nous proposons que cela pourrait être due à la contribution significative d'une forme canonique de résonance du complexe π alcyne-[AuIPr], qui à température ambiante ralentirait fortement l'évolution du complexe et par conséquent la libération du TMSNTf₂ (schéma 89).

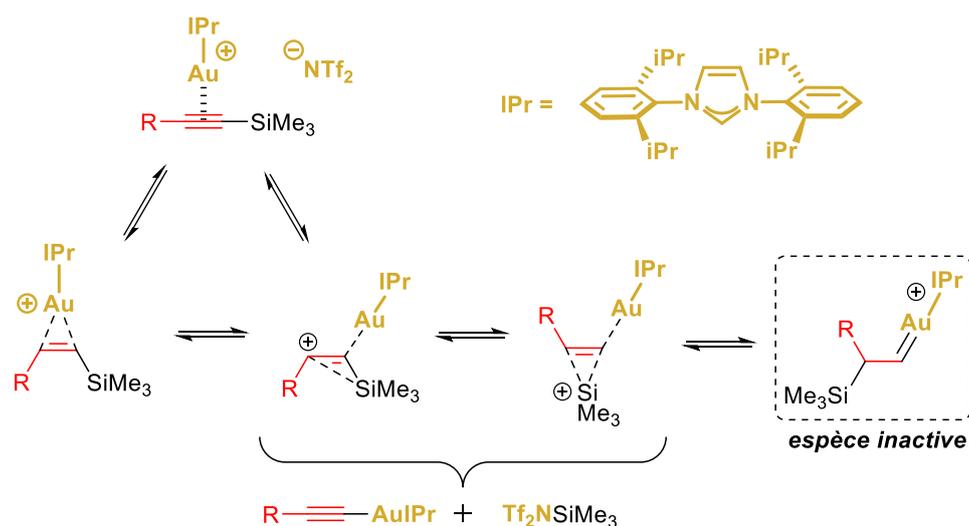


Schéma 89. Aurodésilylation ralentie par la contribution d'une forme [IPrAu]carbénolide

Il est important de mentionner qu'aucune méthode catalytique d'alcynylation présentée en introduction de ce chapitre ne fait part de la formation au cours de la réaction de ces isomères que nous avons pu observer dans différents tests, notamment, plus nettement dans des exemples où le produit d'alcynylation n'a pas été obtenu mais où le substrat glucal a tout de même réagi (*cf.* entrée 7, tableau 24 ; entrée 8, tableau 28) et également dans les cas d'utilisation de faible charge de catalyseur (expériences à 0.2-0.1 mol%). Ainsi, de nouveaux éléments sur la compréhension fine de la manière dont fonctionne l'alcynylation de type Ferrier des glycols sont apportés.

En conclusion de cette partie, les études initialement dirigées vers la détermination du seuil catalytique se sont finalement également avérées utiles pour comprendre finement le comportement chimique des substrats glycols dans notre méthodologie. Cela permet d'affirmer une réactivité uniforme de la chimie des glycols (du moins ceux dénués de contraintes conformationnelles), indépendamment de la nature des groupes protecteurs (OBn, OTIPS et OAc), dans les réactions de C-alcynylation catalytiques, particulièrement à faible charge catalytique. Ce profil de réactivité met en jeu des isomérisations compétitives au processus de formation de la liaison C-C, probablement en réponse à la faible nucléophilie intrinsèque des espèces alcynes mises en jeu ici. Il est fort probable que les mêmes phénomènes s'appliquent également pour tous types de partenaires qui présenteraient une nucléophilie relativement faible et de force comparable.

V.6.2. Réaction de contrôle : rôle du silicium et de l'or

Silicium - Dans le but de vérifier le rôle et l'importance du partenaire alcynylsilane dans la réaction, un essai en remplaçant le 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a** par son équivalent non silylé, : le phénylacétylène (alcyne vrai), a été appliqué en utilisant le catalyseur Ph₃PAuNTf₂ dans les mêmes conditions que précédemment. À différentes charges de catalyseur (1, 3, 5 mol%) et différentes températures de réactions (de l'ambiante à 80 °C), le réactif glucal **14a** a montré sur l'ensemble de ces essais une conversion moyenne entre 50 et 70 % sur 24 heures de réaction, en formant notamment les produits issus de l'isomérisation du substrat mais également de très nombreux sous-produits non identifiés. Finalement le produit d'alcynylation a pu tout de même être isolé en mélange avec un produit inconnu de type Ferrier avec un rendement inférieur à 8 %. Ce résultat montre la nécessité d'utiliser des alcynes silylés, du fait

des complications que peuvent engendrer les alcynes vrais (*cf.* entrée 8, tableau 29). Ce résultat valide aussi le probable fonctionnement de notre système catalytique notamment pour la génération de TMSNTf_2 *in situ*.

[Au] - Le rôle de l'or dans notre réaction a également été étudié et pose question. Historiquement, des expériences mécanistiques et de contrôle ont permis de soutenir l'idée que les résultats produits lors des travaux pionniers du laboratoire portant sur l'alcynylation des *N,O*-acétals,^{5a} et ceux publiés par l'équipe de Gonzales, Ballesteros sur une bis-alcynylation d'aldéhydes aromatiques,⁸⁰ reposaient sur la participation d'alcynures d'or et d'acides de Lewis silylés Me_3SiX ($\text{X} = \text{OTf}$ ou NTf_2), conformément à notre proposition mécanistique. Des expériences complémentaires du même type ont été menées et présentées dans le cadre de l'alcynylation des glycosides saturés classiques décrits dans le chapitre 2 et ont conduit aux mêmes conclusions. Ce résultat, ainsi qu'un certain nombre d'autres constatations faites au fil du déroulement de ce travail sur les glycols : le ralentissement de la cinétique des réactions au départ des alcynylsilanes aromatiques porteurs de groupes mésomères donneurs, et l'absence complète de réactivité avec certains alcynes silylés aromatiques suspectés de séquestrer le complexe d'or, constituent un faisceau d'éléments qui étayent la proposition de cycle catalytique basé sur le concept de catalyse synergique or/silicium proposé pour l'alcynylation des donneurs de glycosides saturés du chapitre 2, et schématisée de nouveau ci-dessous de façon adaptée au cas des glycols (schéma 90). Ce modèle de réactivité rend implicitement indispensables l'utilisation d'un sel d'or et la participation d'un alcynure d'or comme nucléophile actif.

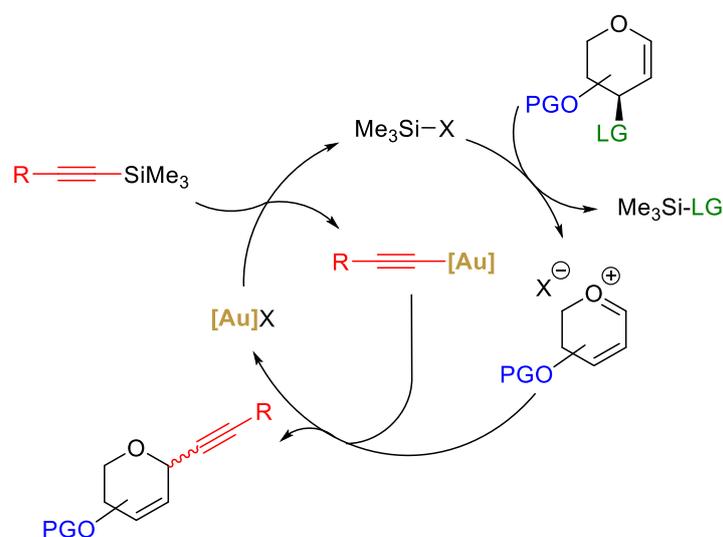


Schéma 90. Cycle catalytique d'alcynylation des glycols

Cependant, lorsque l'équipe de Gonzalès et Ballesteros ont étendu leurs travaux portant initialement sur la bis-alcynylation des aldéhydes aromatiques, à des alkylations de 2-bromo-1-méthoxyéthyl)arènes et d'acétates benzylques (schéma 91),²⁴⁰ ils ont observé que le *bis*-trifluorométhanesulfonimide (HNTf₂) et son analogue silylé le *bis*-1,1,1-trifluoro-*N*-(trifluorométhylsulfonyl)-*N*-triméthylsilyl-méthanesulfonamide (TMSNTf₂) étaient capables d'approcher (cas des 2-bromo-1-méthoxyéthyl)arènes)^{240a} et même de dépasser (cas des acétates de benzyle)^{240b} la performance de la catalyse synergique or/silicium initiée par leur complexe d'or standard habituel, le *t*BuJohnPhosAuNTf₂.

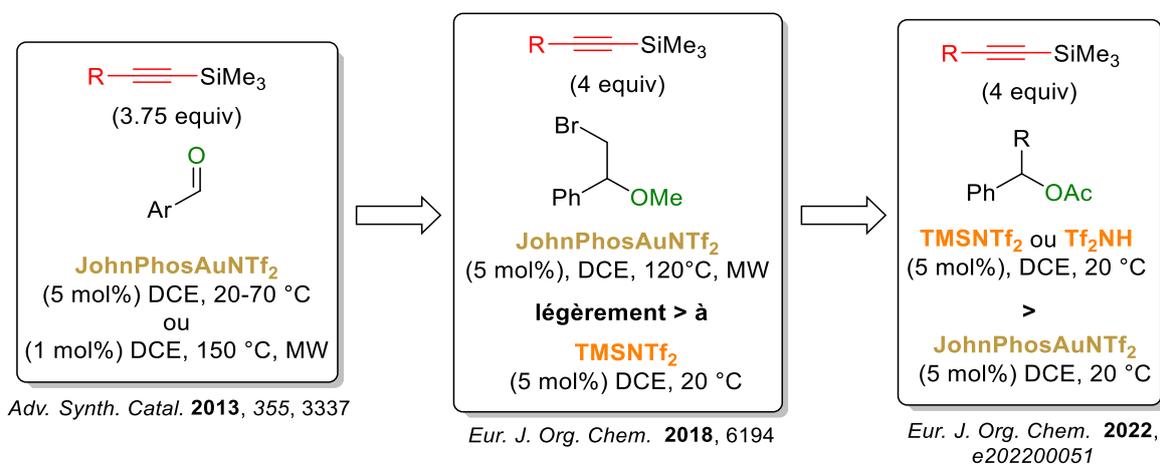


Schéma 91. Travaux de Gonzales et Ballesteros sur l'alcynylation de divers substrats

Ces résultats montrent que le recours à la catalyse synergique or/silicium n'est pas toujours indispensable, en d'autres termes, à partir de certains substrats pro-électrophiles l'alcynylsilane est parfaitement capable de rivaliser avec l'alcynure d'or pour piéger efficacement l'intermédiaire carbocationique précurseur du produit d'alcynylation visé, dans le contexte d'un mécanisme qui devient alors uniquement une catalyse par acide de Lewis silylé.

Par soucis de comparaison et de compréhension, ces catalyseurs ont également été testés pour l'alcynylation des glycols. Pour rappel, les travaux de Cossy et de son équipe,^{211a} ont déjà montré que le trifluorométhanesulfonimide (HNTf₂) pouvait être employé comme catalyseur dans un exemple d'alcynylation du BTMSA **2w** sur le tri-*O*-acétyl-D-glucal **14a** (schéma 92), avec l'utilisation de 10 mol% de charge catalyseur pour un rendement de 36 %.

²⁴⁰ (a) B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. González, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 6194 ; (b) B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. González, *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202200051.

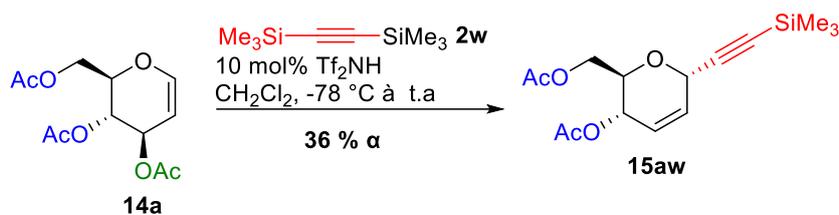
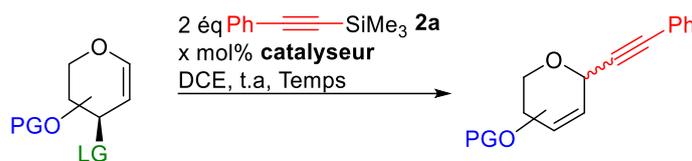


Schéma 92. Réaction d'alkynylation avec HNTf_2^{211a}

En comparaison de celui obtenu dans nos conditions opératoires avec le catalyseur $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ à une charge 10 fois inférieure (*cf.* tableau 29, entrée 7) pour un rendement isolé de 42 % (plus 4% du produit analogue désilylé **15aw'**), ce résultat laissait présager que les catalyseurs d'Au(I) seraient, de manière générale, davantage performants dans l'alkynylation des glycols. Cependant, les tests effectués avec HNTf_2 comme catalyseur ont systématiquement montré de meilleurs résultats que ceux obtenus avec le catalyseur d'Au(I) le plus performant de la série avec NTf_2 comme contre-ion. Pour exemple sur le substrat modèle avec l'alkyne 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène standard **2a**, à 0.2 mol% de charge de Tf_2NH , une conversion complète du substrat glycol **14a** a été obtenue en seulement 10 minutes contre 4 heures dans le cas du catalyseur $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$, avec un excellent rendement isolé de 90 % (α/β : 94/6). De la même manière, l'alkynylation du tri-*O*-benzyl-D-glucal **16**, catalysée par 1 mol% de Tf_2NH a conduit au produit attendu à hauteur de 66 % de rendement, en mélange avec 5 % du produit issu de l'isomérisation, en seulement 1 heure de réaction à température ambiante, contre 24 heures avec $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ pour un résultat quasi identique à cette température (tableau 34).

Tableau 34.



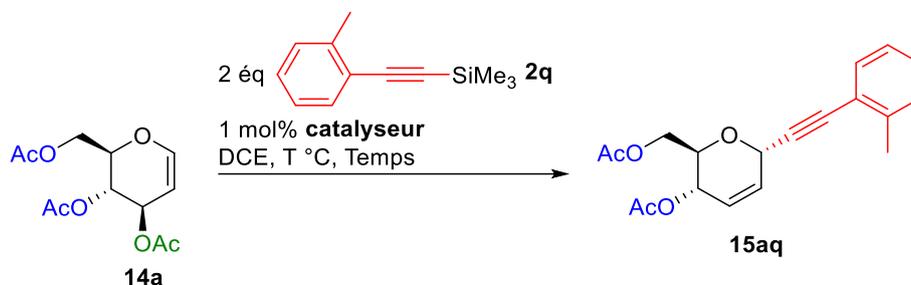
Entrée	Substrat	x mol%	Catalyseur	Temp s	Pdt	Rdt	α/β
1	 14a	0.2	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	4 h	15aa	84 %	96/4
		0.2	HNTf ₂	10 min		90 %	94/6
2	 16	1	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	24 h	18	65 % + 3 % (17)	100/0
		1	HNTf ₂	1 h		66 % + 5 % (17)	100/0

Les différences de cinétiques de conversion observées entre les deux systèmes catalytiques dans la réactivité d'alcynylation des glycols sont indéniables et pourraient avoir plusieurs origines. Une première raison pourrait être en lien avec les concentrations respectives des espèces catalytiques actives, que l'on attend raisonnablement supérieures dans le cas de Tf₂NH, à cause d'une aurodésilylation vraisemblablement non quantitative à partir du complexe- π , η^2 -[(C₆F₅)₃PAu---alcyneTMS]⁺. Il est également possible que le sel d'or soit partiellement mobilisé dans une complexation réversible avec la triple liaison du produit de C-glycosylation, contribuant également à une diminution de la concentration des espèces catalytiques actives directement impliquées dans la catalyse.

Enfin, dans le cas de l'évaluation de la réaction du triméthyl(*o*-tolyléthynyl)silane **2q** catalysée par 1 mol % de Tf₂NH, et la comparaison du résultat obtenu avec celui de la variante catalysée par la même charge du complexe d'or (tableau 35) est sans équivoque. Alors que les partenaires de réaction restent intacts en présence du sel d'or à température ambiante (tableau 35, entrée 1) l'alcynylation s'effectue rapidement et de manière efficace dans les mêmes conditions en présence de l'acide de Brønsted (tableau 35, entrée 2). Ces observations ont permis de confirmer notre perception que la version d'alcynylation catalysée par le complexe d'or est strictement initiée par une pré-activation de l'alcyne silylé aromatique via la formation chimiospécifique d'un complexe η^2 , et non pas par une activation directe du glycol en dépit de l'ionisation possible de ce dernier par le catalyseur (C₆F₅)₃PAuNTf₂ très électrophile. Comme certains essais l'ont montré, notamment celui discuté ici, ce scénario implique qu'avec certains alcynes

aromatiques le complexe $\pi \eta^2$ -[LAu-(alcyneTMS)] peut, pour différentes raisons, s'avérer extrêmement stable et retenir voire séquestrer le fragment [LAu]⁺, bloquant de ce fait le processus catalytique.

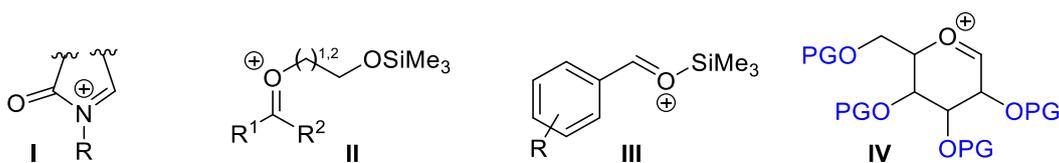
Tableau 35.



Entrée	Catalyseur	T °C	Temps	Rdt	α/β
1	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	80 °C	4 j	74 %	94/6
2	HNTf ₂	t.a	30 min	83 %	95/5

Cet ensemble de résultats nous amène donc à réviser notre vision initiale. Pour certains substrats pro-électrophiles la catalyse synergique or/silicium est indispensable pour atteindre les bonnes performances catalytiques recherchées, ce qui laisse à penser que les alcynylsilanes piègent peu efficacement les intermédiaires cationiques associés et que les alcynures d'or supposés plus nucléophiles sont requis. Cela semble être le cas pour les ions *N*-acyliminiums **I** dérivés de *N,O*-acétals,^{5a} les ions oxocarbéniums dérivés de cétals et d'acétals cycliques **II**,^{5b} des cations silyloxocarbéniums dérivés d'aldéhydes aromatiques **III**,⁸⁰ ainsi que les ions oxocarbéniums dérivés de donneurs de glycosides saturés **IV** que nous avons étudiés dans le chapitre 2 (schéma 93, partie haute). En revanche pour d'autres systèmes, l'utilisation d'un sel d'Au(I) comme pré-catalyseur n'est pas nécessaire, et un simple mécanisme de type silylé est suffisant pour atteindre la réactivité recherchée, grâce à la nucléophilie suffisante des alcynes silylés. C'est le cas pour les cations benzyliques **V**,^{240b} et pour les oxocarbéniums vinylogues issus des glycols **VI** (schéma 93, partie basse).

Catalyse synergique or/silicium essentielle



Catalyse acide de Lewis silylé efficace



Schéma 93. Répartition des structures d'ions (oxo)carbéniums selon leur mode de réactivité

L'ensemble des résultats obtenus suite à ces expériences complémentaires catalysées par Tf_2NH nous permet donc d'avoir une vision plus affinée de la façon dont fonctionne notre méthodologie avec néanmoins la subsistance de quelques zones d'ombre. Ainsi pour résumer, même si le complexe d'or $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ a montré sa capacité à pouvoir réagir rapidement avec le glycol **14a** pour conduire à une isomérisation en C3 et à des réarrangements allyliques (cf. tableau 33), il ne fait aucun doute qu'il préfère largement s'associer spontanément aux partenaires alcynylsilanes pour conduire, à la libération instantanée d'un alcynure d'or et d'un acide de Lewis silylé ($\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ dans cette étude) par aurodésilylation. Celui-ci interagit avec le glycol et provoque son ionisation pour conduire à l'intermédiaire oxocarbénium vinylogue. À faibles charges catalytiques, l'alcynylation de ce dernier est concurrencée par la formation des différents isomères du glucal que nous avons préalablement mentionnés, mais qui finissent par converger vers la formation du produit de C-glycosylation désiré. À ce stade, il n'y a aucune raison apparente pour que l'alcynure d'or, sous réserve qu'il ne soit pas consommé rapidement, ne puisse pas attaquer l'intermédiaire oxocarbénium conjugué, mais à l'évidence l'alcynylsilane est capable de piéger cet intermédiaire très efficacement. Au mécanisme initialement postulé de catalyse synergique (partie gauche du schéma 94) peut donc être adossée une variante dans laquelle les complexes d'Au(I) ne joueraient qu'un rôle de précurseurs pour la génération de TMSNTf_2 , et par la suite le cycle catalytique tournerait uniquement en catalyse silylée (partie droite du schéma 94).

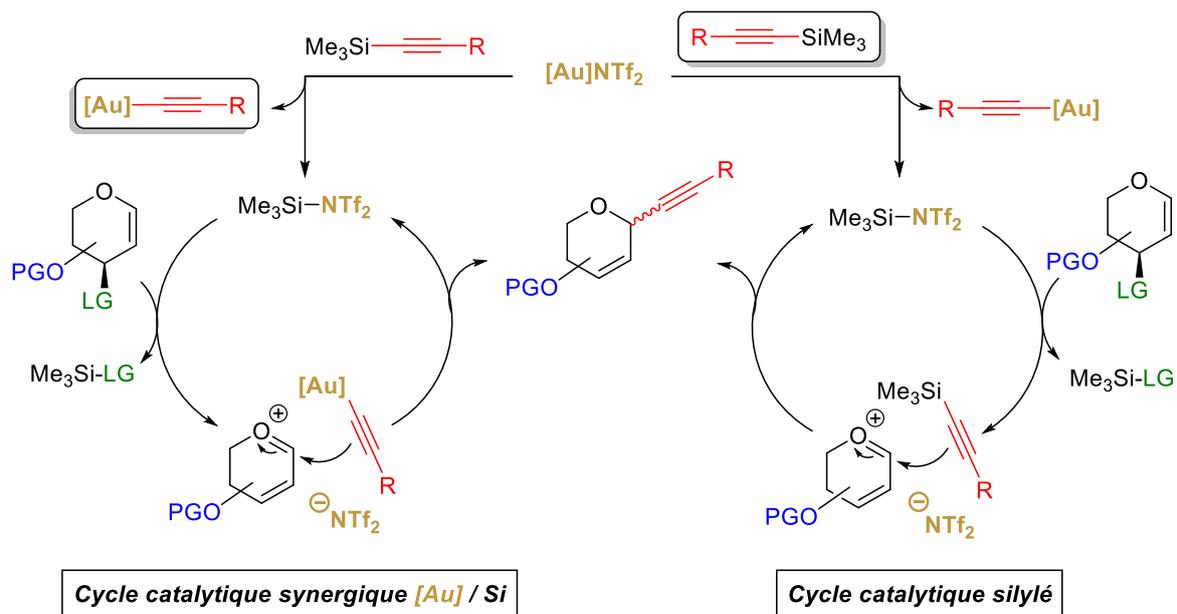


Schéma 94. Les deux cycles catalytiques possibles pour la C-glycosylation des alcynylsilanes

Comme cela vient d'être évoqué, la catalyse or/silicium ayant fait ses preuves, il n'y a *a priori* aucune raison que les alcynures d'or ne soient pas capables d'attaquer l'intermédiaire oxocarbénium. Par conséquent il est concevable de proposer que les deux mécanismes puissent coexister parallèlement, dans des proportions qui pourraient varier selon la nature du substrat mis en jeu.

VI. Conclusion

Dans ce travail, l'identification d'un effet phosphine très spectaculaire nous a permis d'étendre la réactivité et la portée de la catalyse synergique or/silicium, et également d'améliorer sensiblement les travaux de la littérature sur l'alcynylation des glycols.

Ceci s'est traduit par le développement de conditions opératoires très performantes atteintes des objectifs initiaux avec un champ d'application large à de très faibles charges de catalyseur.

La recherche du seuil de réactivité nous a permis de conduire une série d'expériences à faible charge catalytique (0.2 mol%) qui se sont avérées discriminantes et nous ont permis d'identifier un certain nombre de subtilités qui jalonnent ces réactions d'alcynylation.

Nous sommes conscients que certaines des hypothèses que nous avons formulées devront être consolidées par des expériences physico-chimiques et sans doute des études computationnelles complémentaires. Parmi celles-ci la paramétrisation de la nucléophilie d'un ensemble élargi et représentatif de TMS alcynes, ainsi que d'une série judicieusement sélectionnée d'alcynures d'or, constitue une perspective importante que nous ambitionnons de conduire dans un futur proche au travers d'une collaboration avec le Pr. Berionni.

En outre, bien que l'apport de l'or dans cette réaction d'alcynylation des glycols est limité en comparaison de la réactivité délivrée par son équivalent protique non auré HNTf₂, le complexe d'or a pour net avantage d'être un réactif sous forme solide, facile de manipulation et stable dans le temps. Par le biais du catalyseur (C₆F₅)₃PAuNTf₂ optimisé dans cette étude, nous avons une méthode simple et efficace de génération de TMSNTf₂ *in situ* qui surpasse celle mettant en jeu les catalyseurs plus classiques et moins électrophiles LAuNTf₂. D'un point de vue pratique, notre méthode est avantageuse comparée au HNTf₂, lequel nécessite d'être employé après avoir préalablement préparé une solution, généralement dans le CH₂Cl₂ anhydre sous condition d'atmosphère inerte stricte.

De plus, l'identification de catalyseurs métalliques polyvalents capables d'afficher d'excellentes propriétés d'acidité de Lewis σ et π est recherchée par la communauté scientifique dans la perspective de développer des processus cascades combinant des alkylations (activation σ) et des cyclisations (activation π). Cette dualité acidité de Lewis σ et π caractérise le catalyseur (C₆F₅)₃PAuNTf₂ et à ce titre offre un certain nombre de perspectives que notre laboratoire espère pouvoir explorer.

Dans le prochain et dernier chapitre ce manuscrit, nous allons décrire la façon dont nous avons mis à profit cet effet de ligand pour développer une catalyse innovante TMSSbF₆ dans diverses réactions impliquant une variété d'organosilanes.

Chapitre 4 :
**Vers une catalyse silylée $\text{Me}_3\text{SiSbF}_6$
hautement performante**

I. Introduction

La possibilité de moduler la force de l'acide de Lewis silylé, passer de TMSOTf à TMSNTf₂ par exemple, simplement en choisissant le contre-ion du complexe d'Au(I) adapté ; associée à l'utilisation de ligands phosphines désactivés découverts dans les deux chapitres précédents (via, (*p*-CF₃Ph)₃PAuOTf et (C₆F₅)₃PAuNTf₂, respectivement) comme facteur d'amélioration significative de la réactivité des complexes d'Au(I) dans les réactions d'alcynylation de glycosides, devrait nous donner l'opportunité de réaliser une catalyse silylée TMSsBf₆ de façon simple et performante. Pour ce faire, nous misons sur le fait que les faibles propriétés coordinantes et nucléophiles de l'anion ⁻SbF₆ puissent être stimulées par l'effet de cette phosphine, ce qui pourrait aller de concert avec une ou deux interactions entre un/deux atomes de fluor de l'anion SbF₆⁻ et le silicium du complexe π alcyne-[Au] proposé par G. A. Olah,²⁴¹ lesquelles pourraient contribuer à un degré de silaphilie suffisant pour permettre une aurodésilylation raisonnablement rapide (schéma 95).

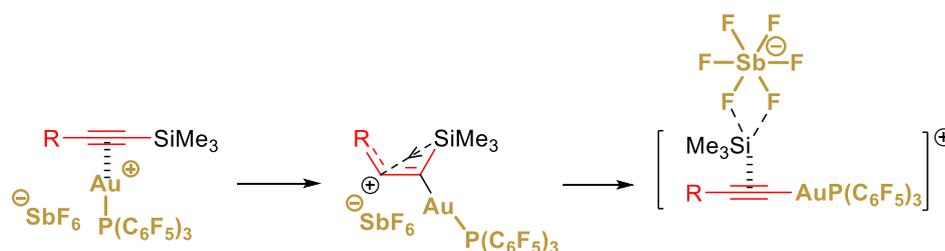


Schéma 95. Activation d'alcynylsilanes par (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ : génération rapide de Me₃SiSbF₆ ?

Nous envisageons de rendre la méthode applicable à d'autres types de substrats que les glycols et de la rendre extensible à diverses transformations impliquant des nucléophiles silylés, ce qui à notre connaissance n'a jamais été exploité. L'association d'un contre-ion ⁻SbF₆ devrait en effet permettre une meilleure réactivité des réactions d'alcynylation de glycols où comme nous le suspectons une catalyse majoritairement silylée est à l'œuvre. En effet, comme discuté au Chapitre 1, la force de l'acidité de Lewis des composés TMSX est directement corrélée au déplacement chimique en RMN du silicium (²⁹Si) de ces espèces. Nous avons déjà remarqué une nette différence de réactivité entre le catalyseur Ph₃PAuNTf₂ et Ph₃PAuOTf sur la réaction modèle d'alcynylation de glycol, alors que "seulement" 10 ppm séparent les espèces TMSNTf₂

²⁴¹ G. A. Olah, L. Heiliger, X.-Y. Li, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5991. (ref 79)

et TMSOTf (tableau 36). Bien qu'il ne s'agisse pas du seul facteur d'influence, et en dépit du fait que la valeur du déplacement chimique en RMN ^{29}Si du "TMSSbF₆" a été enregistrée dans des conditions de solvants bien différentes de celles de nos catalyses, l'évolution vers une catalyse médiée par TMSSbF₆, avec un écart de près de 50 ppm devrait permettre d'améliorer de façon remarquable les cinétiques de ces réactions.

Tableau 36.

Entrée	TMSX	$\delta^{29}\text{Si}$ ppm (solvant)	Acidité de Lewis
1	TMSSbF ₆	102 (<i>SO₂ClF</i>)	↑
2	TMSNTf ₂	57.2 (<i>sans solvant</i>)	
3	TMSOTf	43.7 (<i>CH₂Cl₂</i>)	
4	TMSCl	31.1 (<i>CH₂Cl₂</i>)	
5	TMSOAc	21.5 (<i>non spécifié</i>)	

Par ailleurs, le fait que le contre-ion SbF_6^- soit moins coordinant que le contre-ion NTf_2^- devrait également augmenter la réactivité de l'intermédiaire oxonium conjugué, qui sera par conséquent moins en interaction avec le contre-ion et donc davantage disponible pour réagir avec l'alcyne silylé (schéma 96).

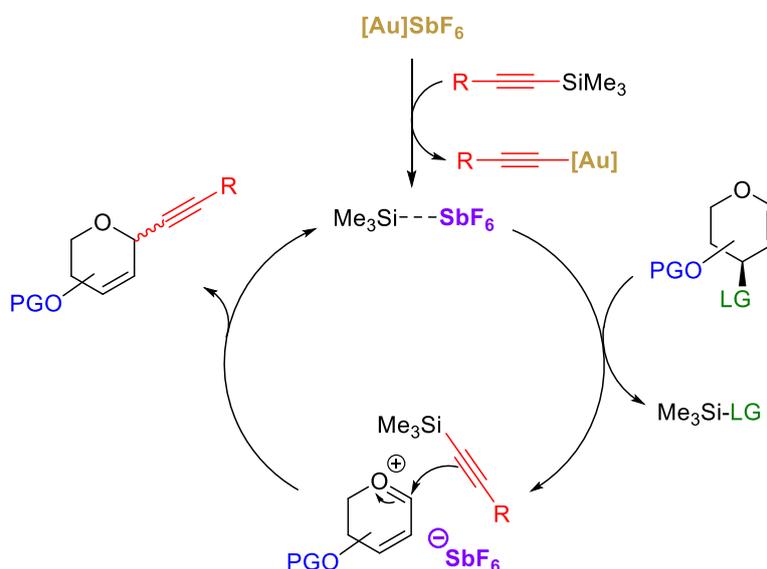


Schéma 96. Cycle catalytique proposé pour la réaction d'alcynylation des glycols par des complexes $\text{LAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$

Cette possibilité d'exploiter la catalyse TMSSbF_6 la plus performante possible, tient néanmoins, en tout premier lieu, au succès de la synthèse du catalyseur équivalent de $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ (le plus efficace dans l'alcynylation des glycols présentée précédemment au chapitre 3) en version SbF_6 , à savoir le complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$, jamais synthétisé ou utilisé sous cette forme définie. À notre connaissance, le seul complexe similaire a été préparé par A. M. Echavarren et ses collaborateurs (figure 12), mais non utilisé par la suite en catalyse.²⁴² Il serait intéressant de comparer, à terme, la réactivité et la stabilité entre ces deux complexes d'Or(I) pour étudier l'influence du groupement nitrile complexé à l'or.

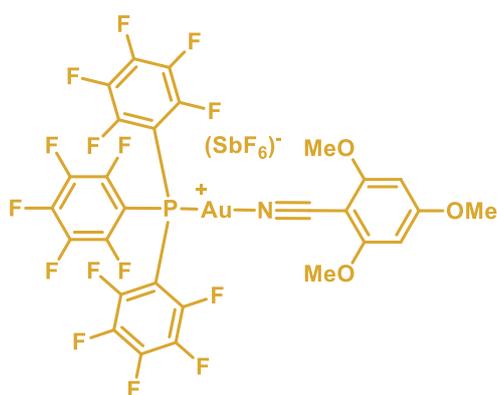


Figure 12. Complexe synthétisé par Echavarren et son équipe

De façon générale, le complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuSbF}_6$ a été utilisé en catalyse après génération *in situ* par métathèse avec le sel d'argent correspondant. Il a été largement employé comme catalyseur dans divers processus de cyclisation/cycloisomérisation (carboalkoxylation, hydroamination, réarrangement de Petasis-Ferrier, ...).²⁴³

Cependant, au regard des charges de catalyseur employées dans nos précédents tests catalytiques (≤ 1 mol%), il est nettement souhaitable d'utiliser le catalyseur d'Or(I) sous forme définie, ce qui permet ainsi de réduire le degré d'incertitude sur les quantités exactes de catalyseur introduites, et d'éviter également une manipulation du sel d'argent AgSbF_6 très hygroscopique en faible quantité, qui comme nous l'avons constaté ne permet pas toujours une

²⁴² M. Raducan, C. Rodriguez-Esrich, X. C. Cambeiro, E. C. Escudero-Adan, M. A. Perica, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4893.

²⁴³ (a) H. J. Bae, W. Jeong, J. H. Lee, Y. H. Rhee, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 1433 ; (b) J. H. Lee, C. Kim, Y. H. Rhee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, 32, 2867 ; (c) X.-L. Lu, M.-Y. Lyu, X.-S. Peng, H. N.C. Wong, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 11365 ; (d) C.-D. Wang, Y.-F. Hsieh, R.-S. Liu, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 144 ; (e) J.-E. Kang, H.-B. Kim, J.-W. Lee, S. Shin, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3537 ; (f) J.-E. Kang, S. Shin, *Synlett*, **2006**, 5, 717 (ref 200b) ; (g) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Munoz, S. Lopez, E. Jimenez-Nunez, C. Nevado, E. Herrero-Gomez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 1677 ; (h) C. Lim, J.-E. Kang, J.-E. Lee, S. Shin, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3539 ; (i) J. Kim, W. Jeong, Y. H. Rhee, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 242 ; (j) J. Schiebl, J. Schulmeister, A. Doppiu, E. Worner, M. Rudolph, R. Karch, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 2493 (ref 55).

bonne reproductibilité des expériences lorsqu'il est utilisé pour générer les complexes LAuSbF_6 *in situ*. En outre, l'utilisation d'un complexe d'au(I) solide comme pré-catalyseur permettrait d'avoir une source stable pour la génération de TMSSbF_6 , ce qui ne serait pas le cas avec l'utilisation de son équivalent protique HSbF_6 très hygroscopique.

En effet, ce dernier est vendu par les fournisseurs de produits chimiques, soit sous forme hexahydratée (CAS : 72121-43-8), ou anhydre mais après triple distillation (CAS : 16950-06-4). L'acide hexafluoroantimonate (HSbF_6) est préparé le plus généralement en mélangeant du fluorure d'hydrogène (HF) et du fluorure d'antimoine(V) (SbF_5) à basse température.²⁴⁴ La réaction étant exothermique doit être effectuée avec un contrôle minutieux de la température. Le réactif est extrêmement corrosif, toxique et sensible à l'humidité, il dégage des fumées lorsqu'il est exposé à l'air, il doit donc être stocké dans des conditions anhydres dans une bouteille en téflon et manipulé avec précaution. Ce composé peut également être préparé *in situ* via ce mélange, mais également à partir d'hexafluoroantimonate d'argent(I) (AgSbF_6) dans le DCE. Initialement, cette seconde méthode était employée pour la génération *in situ* d'acide triflique (HOTf) à partir de triflate d'argent(I) (AgOTf) dans le DCE, selon le mécanisme décrit ci-après (schéma 97).²⁴⁵

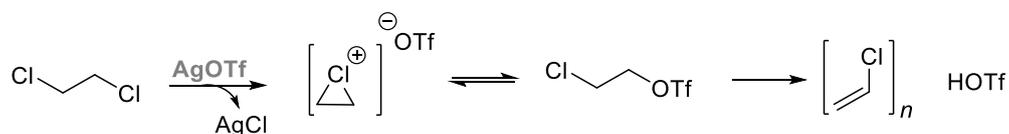


Schéma 97. Génération de HOTf par réaction d' AgOTf dans le DCE

Cette méthode de génération *in situ* du réactif HSbF_6 a été uniquement appliquée dans le cadre d'un exemple de dimérisation de vinylamide (schéma 98).²⁴⁶

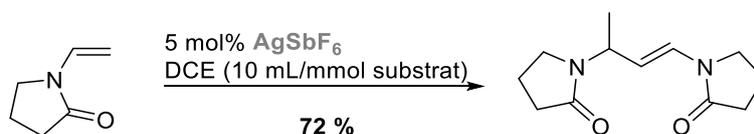


Schéma 98. Dimérisation du vinylamide

²⁴⁴ G. A. Olah, G. K. S. Prakash, Q. Wang, X.-Y. Li, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2001**, 1.

²⁴⁵ T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9353.

²⁴⁶ N. Iqbal, G. Blakstad, A. Fiksdahl, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1317.

En outre, l'acide hexafluoroantimonate s'est montré efficace de façon générale dans des réactions de type Friedel-Crafts, de cycloaddition, de polymérisation et d'isomérisation.^{244,247} Dans le cadre spécifique de la thématique de C-glycosylation de glycols, il est important de mentionner que le mélange HF/SbF₅ (HSbF₆) a été employé comme réactif et solvant pour générer et caractériser plusieurs cations glycosyles en phase condensée, et en particulier la formation du cation glycosyle stabilisé dans la réaction du réarrangement de Ferrier.²⁴⁸ Cet intermédiaire cationique a pu être caractérisé par RMN basse température dans les cas du tri-*O*-acétyl-D-glucal et du tri-*O*-méthoxy-D-glucal (schéma 99).

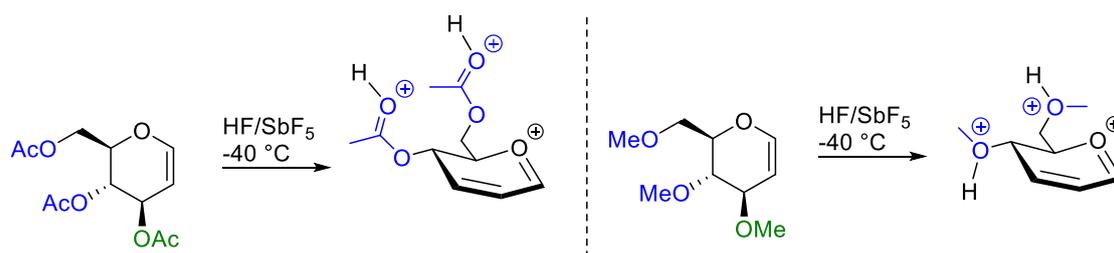


Schéma 99. Génération de l'intermédiaire oxonium en solution HSbF₆

Par ailleurs, dans de la continuité de ces travaux effectués dans l'équipe de S. Thibaudeau et de ses collaborateurs, le mélange HF/SbF₅ a été également impliqué dans un processus de réaction de C-glycosylation à partir d'un donneur de 2-désoxyglucosyle qui a conduit à une série de pseudo-glycols 2,3 insaturés C-aryles (schéma 100).

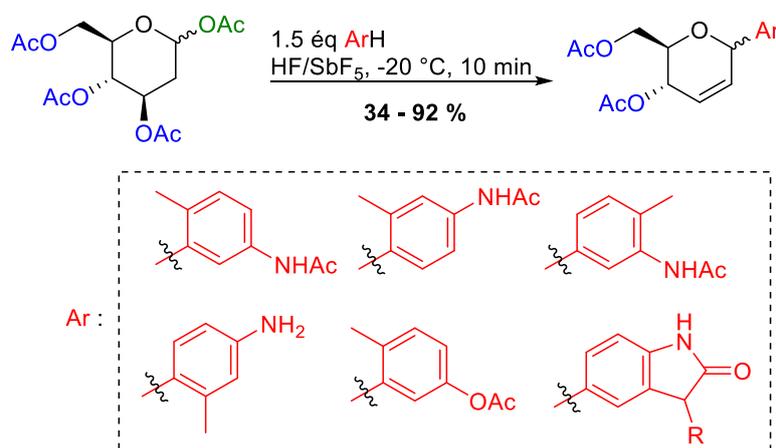


Schéma 100. Synthèse de pseudo-glycols 2,3 insaturés C-aryles à partir de désoxyglycosyle

²⁴⁷ (a) G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, *Superacids*, Wiley: New York, 1985 ; (b) M.-B. Zhou, R.-J. Song, J.-H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 4196 ; (c) K.-G. Ji, J. Chen, H.-T. Zhu, F. Yang, A. Shaukat, Y.-M. Liang, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 305 ; (d) K.-K. Tremblay-Parrado, L. Averous, *ChemSusChem*, **2019**, 12, 1.

²⁴⁸ N. Bhuma, L. Lebedel, H. Yamashita, Y. Shimizu, Z. Abada, A. Ardá, J. Désiré, B. Michelet, A. Martin-Mingot, A. Abou-Hassan, M. Takumi, J. Marrot, J. Jiménez-Barbero, A. Nagaki, Y. Blériot, S. Thibaudeau, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 2036.

Ainsi, les composés $(C_6F_5)_3PAuSbF_6$ et $HSbF_6$ n'ont jamais été employés comme activateurs catalytiques d'alcynes silylés, ni même de nucléophiles silylés de manière plus générale pour $HSbF_6$, ce qui contraste fortement avec Tf_2NH . Nous avons dans le premier chapitre souligné une observation faite au laboratoire de l'URCOM en 2014 qui, recoupée avec quelques données de la littérature, nous rend optimiste sur la capacité à adapter notre méthode au développement d'une nouvelle catalyse Me_3SiSbF_6 . Pour rappel, il s'agit d'une conversion prometteuse dans l'étude des catalyseurs potentiels pour l'alcynylation des *N,O*-acétals à partir de $Ph_3PAuSbF_6$.²⁴⁹ Par ailleurs, Corma et ses collaborateurs ont montré la formation du complexe- σ,π à partir du complexe d'Au(I) $tBuJohnPhosAu(MeCN)SbF_6$ qui interagit avec l'éthynylsilane et entraîne la libération de $TMSSbF_6$. Cette synthèse stœchiométrique a été réalisée dans un but de compréhension du rôle que pouvait jouer les complexes d'or $LAuSbF_6$ vis-à-vis des trois partenaires de réaction lors du développement d'une réaction de couplage multi-composants de type A^3 (aldéhyde, alcynylsilane, amine).²⁵⁰ En réaction catalytique, ces complexes- σ,π seraient des intermédiaires présumés qui subissent un échange rapide lié à la présence de l'amine dans cette réaction multi-composants (schéma 101). Aucun rôle particulier n'est attribué à l'acide de Lewis silylé, qui est juste mentionné comme un sous-produit de l'aurodésilylation conduisant au complexe diauré.

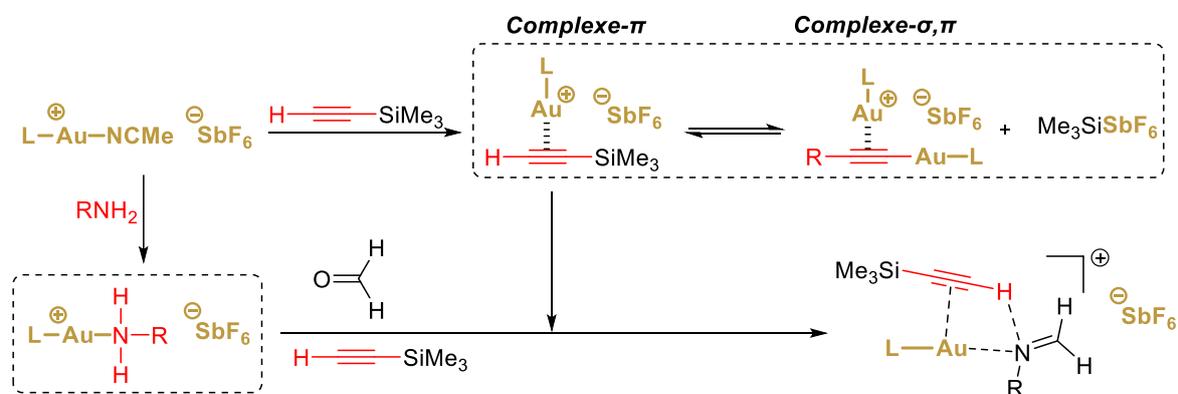


Schéma 101. Début du mécanisme proposé dans la réaction de type A^3 développé par Corma

Par conséquent, la génération de $TMSSbF_6$ par activation d'un alcyne silylé par des complexes $LAuSbF_6$ a déjà été suspectée,²⁴⁹ et réalisée,²⁵⁰ mais à ce jour n'a jamais été exploitée en catalyse de façon générale dans une étude. Comme nous l'avons proposé dans le schéma 95, nous pensons que l'association des effets de ligands phosphines désactivés du complexe d'Au(I)

²⁴⁹ M. Michalska, O. Songis, C. Taillier, S. P. Bew, V. Dalla, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2040 (ref 5a).

²⁵⁰ (a) A. Grirrane, E. Alvarez, Hermenegildo Garcia, A. Corma, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 2792 (ref 84b) ; (b) A. Grirrane, E. Alvarez, Hermenegildo Garcia, A. Corma, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 16356.

et du contre-ion SbF_6^- nous permettra de formaliser ce potentiel nouvel outil catalytique puissant, et ainsi nous permettra de repousser les limites actuelles du système $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ dans la chimie des glycols, mais également des limites rencontrées avec d'autres substrats et d'autres types de réaction mettant en jeu des nucléophiles silylés. Nous ambitionnons également à travers ce travail focalisé sur le contre-ion SbF_6^- , de démocratiser notre méthode en démontrant qu'elle serait capable d'activer d'autres nucléophiles silylés que les alcynylsilanes.

II. Résultats et discussion

II.1. Synthèse du complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$

Pour permettre la réalisation d'une catalyse TMSSbF_6 *in situ* performante et facile à mettre en œuvre, il était crucial de réaliser dans un premier temps la synthèse du complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ de façon simple et reproductible. Le complexe correspondant a pu être obtenu en adaptant le protocole de synthèse développé par S. P. Nolan et ses collaborateurs pour d'autres types de complexes d'Au(I) (schéma 102).²⁵¹ L'analyse en RMN du phosphore ^{31}P a montré un pic unique obtenu à un déplacement chimique de -40.4 ppm, proche de celui obtenu pour le complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ (-39.4 ppm) et de la valeur obtenue par Echavarren (-37.1 ppm) pour le complexe d'or similaire (*cf.* figure 12). Après plusieurs tentatives de cristallisation, la structure a finalement pu être confirmée par diffraction aux rayons X. En moyenne, un rendement de 81 % sur sept lots réalisés, a été obtenu pour la synthèse de ce complexe.

²⁵¹ P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 551. (ref 51a)

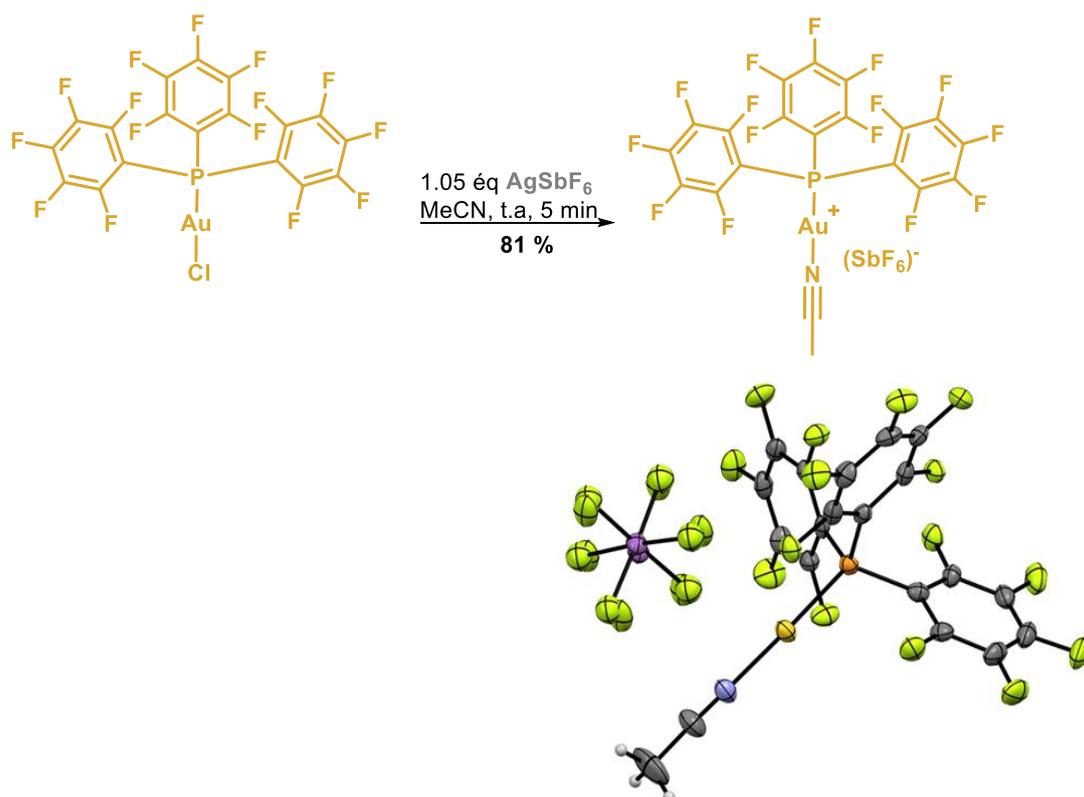
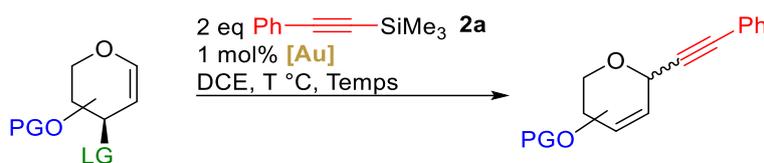


Schéma 102. Synthèse du complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ et structure obtenue par diffraction au rayon X

II.2. Test du complexe synthétisé en catalyse d'alcynylation de glycols

Le complexe ainsi synthétisé a été dans un premier temps testé dans les conditions standards de catalyse d'alcynylation, pour s'assurer de la bonne réactivité de ce dernier dans la réaction modèle (tableau 37, entrée 1). Comme attendu, un très bon rendement isolé de 92 % a été obtenu en 10 minutes de réaction à la charge catalytique de 1 mol%. Dans un second temps, ce complexe a été testé à la même charge sur des substrats (tableau 37) et alcynes (tableau 38) ayant montrés une cinétique de réaction plus lente avec le catalyseur $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ par rapport à la réaction modèle. Les résultats déjà présentés au chapitre 3 pour ce catalyseur sont à nouveau inclus dans les tableaux pour illustrer la comparaison des performances de chacun des complexes d'Au(I).

Tableau 37.



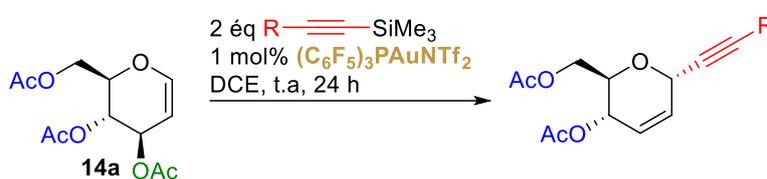
Entrée	Substrat	[Au]	T °C	Temps	Pdt	Rdt	α/β
1	 14a OAc	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	t.a	10 min	15aa	93 %	96/4
		(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	t.a	10 min		92 %	94/6
2	 16 OBn	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	35 °C	24 h	18	67 %	100/0
		(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	t.a	1 h		77 %	100/0
3	 19 OBz	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	35 °C	24 h	20	84 %	93/7
		(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	t.a	10 min		84 %	94/6
4	 27a OAc	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	t.a	10 h	28aa	75 %	100/0
		(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	t.a	10 min		93 %	100/0
5	 27b OH	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	t.a	1 h	28aa	29 %	100/0
		(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	t.a	30 min		66 %	100/0
6	 40	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	t.a	< 1 h	41	73 %	-
		(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	t.a	10 min		73 %	-

Dans le cas des réactions avec le tri-*O*-benzyl-D-glucal **16**, le tri-*O*-benzoyl-D-glucal **19** ou encore le 3-*O*-Acétyl-4,6-*O*-di-tert-butylsilylene-D-glucal **27a**, un gain spectaculaire en termes de réactivité et de rendement a été obtenu en passant du catalyseur (C₆F₅)₃PAuNTf₂ à (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ (respectivement entrées 2, 3 et 4). De plus, dans le cadre d'un test d'alcylation sur le glycal : 4,6-*O*-di-tert-butylsilylene-D-glucal **27b**, avec en position C3 un groupement -OH libre (non préalablement transformé en bon groupe partant) le produit d'alcylation **28aa** a pu également être obtenu en seulement 30 minutes avec un rendement acceptable de 66 % avec (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆, contre 29 % dans le cas du catalyseur (C₆F₅)₃PAuNTf₂ sur 1 heure de réaction. Néanmoins, dans le cas du glycal furanoside **40**, de nouveau, le produit d'alcylation n'a pas été obtenu. La réaction a conduit uniquement au

produit issu de l'élimination du proton en H-4 et donc à l'aromatisation du substrat, avec un rendement identique à celui obtenu avec le catalyseur $(C_6F_5)_3PAuNTf_2$ (Entrée 5).

Dans le cas de la réactivité des alcynes présentant un groupement électrodonneur (-OMe, -NMe₂, respectivement entrée 1 et 2, tableau 38), aucune amélioration nette n'a été observée en termes de cinétique de réaction. Une conversion incomplète, autour de 50 % après 24 heures de réaction dans le cas du (4-méthoxyphényléthynyl)triméthylsilane **2e** (entrée 1), et aucune conversion du glycal dans le cas de l'alcyne *N,N*-diméthyl-4-((triméthylsilyl)éthynyl)aniline **2o** (entrée 2), quel que soit le catalyseur d' Au(I) employé, ont été obtenues.

Tableau 38.



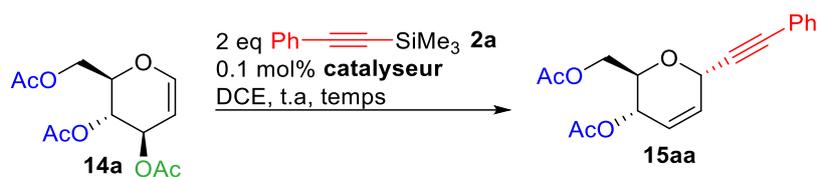
Entrée	alcyne	[Au]	Conversion	Pdt	Rdt
1	 2e	$(C_6F_5)_3PAuNTf_2$	50 %	15ae	n.d ^a
		$(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$	52 %	15ae	n.d ^a
2	 2o	$(C_6F_5)_3PAuNTf_2$	0 %	-	-
		$(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$	0 %	-	-

^an.d : non déterminé

Ces résultats semblent montrer que le catalyseur d'or possède une forte influence sur la réactivité du glycal, en lien avec la génération de l'espèce TMSX (X = NTf₂ ou SbF₆) plus ou moins acide de Lewis. À contrario, aucune différence notable n'a été remarquée entre les catalyseurs $(C_6F_5)_3PAuX$ sur la réactivité des alcynes présentant un groupe électrodonneur.

Au regard de l'augmentation importante sur la réactivité obtenue avec ce nouveau complexe, la limite en termes de charge catalytique a été recherchée sur la réaction modèle, et comparée à d'autres catalyseurs apparentés (tableau 39).

Tableau 39.



Entrée	Catalyseur	Temps	Conversion ^a	Rdt ^b
1	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	2 h	100 %	92 % ^c
2	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	24 h	59 %	57 %
3	HNT ₂	24 h	72 %	62 %
4	Ph ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	6 h	100 %	90 %
5	(<i>p</i> -CF ₃ Ph) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	6 h	100 %	94 %
6	(3,5-diCF ₃ Ph) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	6 h	100 %	92 %
7	Me ₃ SiCl, AgSbF ₆ (TMSSbF ₆)	24 h	100 %	84 %

^a calculé sur l'ensemble des isomères de **14a** ; ^b déterminé par RMN ; ^c 85 % isolé

Ainsi dans le but de déterminer le facteur possédant la plus forte influence sur la réactivité, entre l'effet du ligand et l'effet du contre-ion, d'autres complexes d'Au(I) avec un contre-ion SbF₆⁻ ont été synthétisés sous forme définie et testés en catalyse : Ph₃PAu(MeCN)SbF₆,²⁵² (*p*-CF₃Ph)₃PAu(MeCN)SbF₆ et (3,5-diCF₃Ph)₃PAu(MeCN)SbF₆ (figure 13). Les deux derniers complexes sont, comme leur analogue (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆, synthétisés pour la première fois sous cette forme.

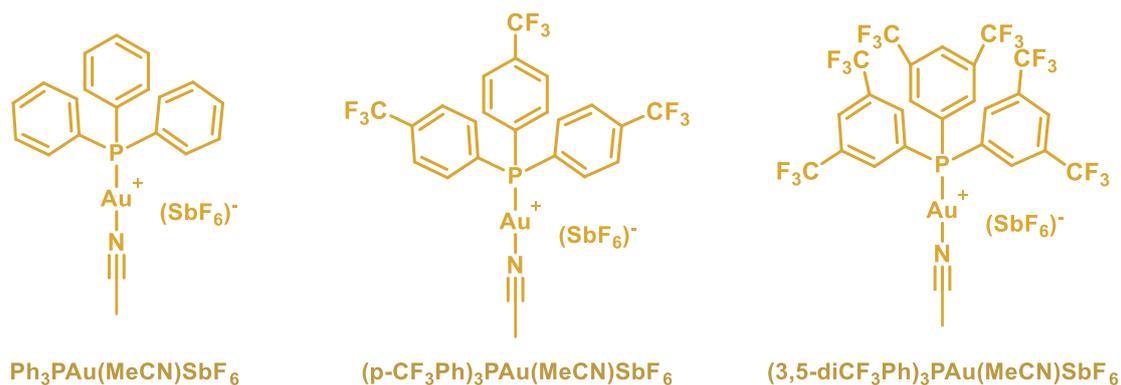


Figure 13. Les complexes d'Au(I) synthétisés avec un contre-ion ⁻SbF₆

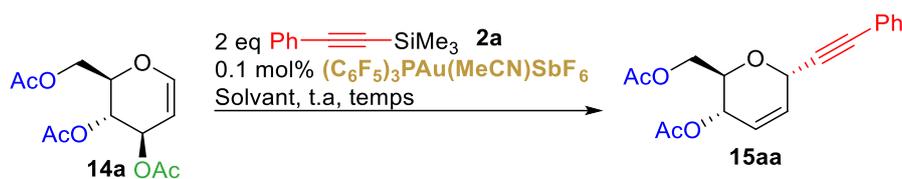
²⁵² C. Nieto-Oberhuber, M. P. Munoz, S. Lopez, E. Jimenez-Nunez, C. Nevado, E. Herrero-Gomez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1677 (ref 243g).

Le seuil catalytique a pu être atteint à 0.1 mol% de charge de catalyseur où le complexe $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ s'est révélé être le plus actif, en conduisant au produit d'alcynylation en seulement 2 heures de réaction avec un excellent rendement (entrée 1). Alors que les catalyseurs avec un contre-ion NTf_2^- : $(C_6F_5)_3PAuNTf_2$ et $HNTf_2$ ont mené à une conversion incomplète même après 24 heures de réaction (entrées 2 et 3), les autres catalyseurs d'Au(I) avec un contre-ion SbF_6^- ont conduit à une conversion complète du glucal et de ses isomères en 6 heures de réaction, quel que soit le ligand de l'or associé, et avec d'excellents rendements (entrées 4, 5 et 6). Ces résultats montrent un effet plus important lié au contre-ion de l'or par rapport au ligand, même si un effet du ligand tris-pentafluorophénylphosphine est également observé sur la cinétique de la réaction par rapport aux autres ligands testés (entrée 1 vs 4, 5, 6).

Enfin, une catalyse par $TMSSbF_6$ généré *in situ* par métathèse entre Me_3SiCl et $AgSbF_6$ a conduit au produit d'alcynylation avec une conversion totale, seulement, après 24 heures de réaction et un rendement de 84 % (entrée 7), validant ainsi l'intérêt d'employer des catalyseurs d'Au(I) comme pré-catalyseur de génération de $TMSSbF_6$ *in situ*.

Dans le cadre de cette réaction modèle réalisée à température ambiante, le dernier paramètre que nous n'avions pas encore étudié pour essayer de diminuer davantage la charge de catalyseur, est le solvant de la réaction (tableau 40). L'acétonitrile n'a pas été inclus comme solvant de réaction dans cette étude à basse charge de catalyseur. En effet, la réaction d'alcynylation avec le complexe $Ph_3PAuNTf_2$ (1 mol%) avait montré qu'un mois de réaction était nécessaire pour mener à une conversion complète du substrat, pour un rendement de 81 %, contre 92 % en 10 minutes dans le DCE (*cf.* tableau 25, entrée 1).

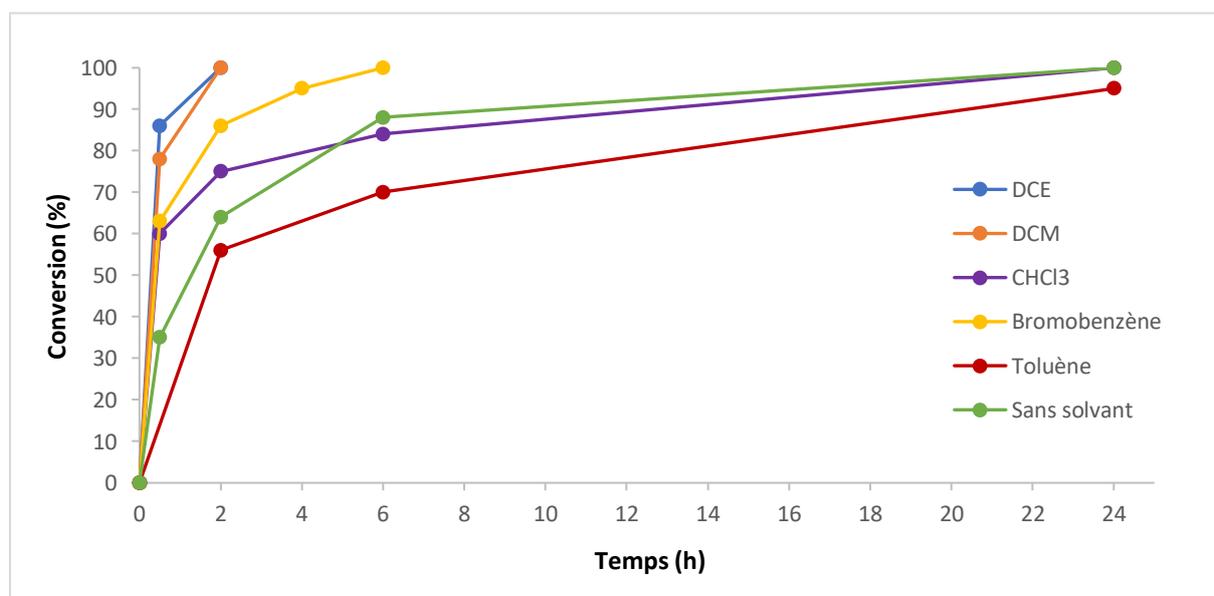
Tableau 40.



Entrée	Solvant	Temps	Conversion	Rdt ^a
1	DCE	2 h	100 %	92 %
2	CH ₂ Cl ₂	2 h	100 %	92 %
3	CHCl ₃	24 h	100 %	87 %
4	Bromobenzène	6 h	100 %	84 %
5	Toluène	24 h	95 %	81 %
6	-	24 h	100 %	80 %

^a calculé sur l'ensemble des isomères de **14a** ; ^b déterminé par RMN

Aucun des solvants testés dans cette étude n'a montré une amélioration par rapport au DCE sélectionné initialement. Seule la réaction réalisée dans le dichlorométhane a montré un résultat équivalent à celui obtenu dans le DCE (Entrée 2 vs 1). Néanmoins, lors du suivi des expériences par RMN ¹H, la réaction réalisée dans le dichlorométhane avait montré une plus faible conversion à hauteur de 78 % sur une durée de 30 minutes de réaction, contre 86 % dans le 1,2-dichloroéthane (graphique 3).

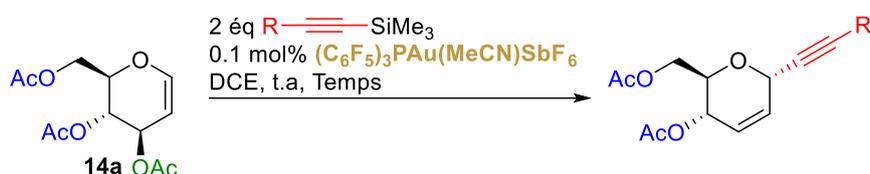


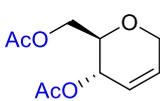
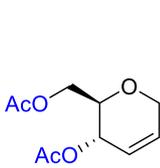
Graphique 3. Conversion du substrat au cours du temps par suivi RMN ¹H

On peut noter que l'essai sans solvant a tout de même mené à une conversion complète du substrat en 24 heures de réactions. L'état liquide de l'alcyne **2a** introduit en excès a permis de réaliser la réaction en gardant une agitation suffisante.

Par la suite, les alcynes aliphatiques 1-(triméthylsilyl)propyne **2s** et 1-triméthylsilyl-1-hexyne **2h**, ont été testés à une charge de catalyseur de 0.1 mol% du complexe $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ (tableau 41). Dans le cas de l'alcyne **2s**, une conversion de 93 % a été obtenue en 48 heures seulement de réaction (entrée 1), tandis qu'avec l'alcyne **2h** une conversion complète a été obtenue en seulement 30 minutes (entrée 2) mais avec un rendement plus faible (déterminé par RMN 1H) que celui obtenu avec l'alcyne de référence **2a** (81% vs 92%).

Tableau 41.



Entrée	Alcyne	Temps	Conversion ^a	Produit	Rdt ^b
1	 2s	48 h	93 %	 15as	70 %
2	 2h	30 min	100 %	 15ah	81 %

^a calculé sur l'ensemble des isomères de **14a** ; ^b déterminé par RMN 1H

Par conséquent, le complexe $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ synthétisé a montré une excellente réactivité dans l'alcynylation des glycols sur de nombreux exemples. Ce nouveau complexe testé en catalyse d'alcynylation a montré une nette supériorité par rapport à son homologue $(C_6F_5)_3PAuNTf_2$, et également vis-à-vis des autres catalyseurs $LAu(MeCN)SbF_6$, y compris des analogues perfluorés, testés. De plus, le complexe possède une très bonne stabilité dans le temps puisque des essais avec un même lot de ce catalyseur ont été réalisés sur plusieurs mois d'intervalles, et n'ont montré aucune altération de la réactivité ou des rendements obtenus. Par conséquent, les complexes $LAu(MeCN)SbF_6$ en présence d'un nucléophile silylé peuvent être considérés comme une source stable pour la génération de $TMSSbF_6$.

II.3. Extension à d'autres substrats

II.3.1. Alcynylation de l'acétyldiphénylméthane

Dans le but de montrer la portée de la catalyse TMSSbF_6 par l'intermédiaire de ce nouveau complexe d'Au(I) synthétisé et de l'étendre au-delà du champ des C-glycosylations, une comparaison entre les catalyseurs HNTf_2 , $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ et $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ a été menée pour l'alcynylation de divers substrats "standards" dans la chimie carbocationique. Tout d'abord en commençant par l'alcynylation de l'acétyldiphénylméthane issue des travaux de Gonzales et son équipe,^{240b} qui nous ont amenés à développer cette nouvelle catalyse "SbF₆". Dans l'étude de cette équipe, l'acétyldiphénylméthane **45a** peut être alcynylé en présence de 4 équivalents de 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a** en 45 minutes à 0 °C, à une charge de catalyseur de 5 mol% de HNTf_2 , pour un rendement isolé de 79 % (schéma 103).

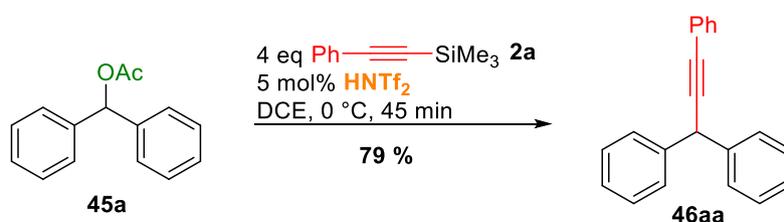
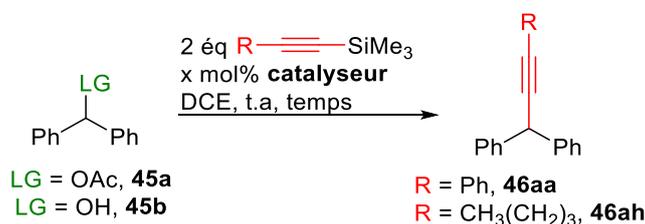


Schéma 103. Alcynylation de l'acétyldiphénylméthane par catalyse HNTf_2

Les conditions établies pour l'alcynylation des glycols : 2 équivalents d'alcyne silylé ; 1 mol% de charge de catalyseur ; dans le DCE comme solvant ; à température ambiante, ont été appliquées à ce substrat préalablement synthétisé à partir du benzhydrol (tableau 42).

Tableau 42.



Entrée	LG	R	x mol%	Catalyseur	Tps	Conv.	Rdt
1	OAc	Ph (2a)	1	HNTf_2	1 h	54 %	n.d ^a
2	OAc	Ph (2a)	1	$(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$	1 h	25 %	n.d ^a
3	OAc	Ph (2a)	1	$(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$	10 min	100 %	70 %

4	OAc	Ph (2a)	0.1	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	2 h	100 %	72 % ^b
5	OH	Ph (2a)	1	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	24 h	76 %	n.d. ^a
6	OAc	CH ₃ (CH ₂) ₃ (2h)	1	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	24 h	90 %	60 %

^an.d = non déterminé ; ^bdéterminé par RMN

L'expérience réalisée en catalyse HNTf₂ a montré une conversion incomplète vers le produit d'alcynylation **46aa**, bloquant à 54 % au bout d'une heure de réaction et n'évoluant pas après ce temps (entrée 1). Ce résultat confirme que l'utilisation de 5 mol% de charge de catalyseur employée dans les travaux de Gonzales et son équipe sont nécessaires pour permettre une conversion complète du substrat. Par ailleurs, à l'instar de la réactivité observée pour l'alcynylation de glycols, le catalyseur d'Au(I) équivalent, avec un contre-ion NTf₂ s'est montré moins réactif que le catalyseur HNTf₂ (entrée 2 vs 1). Toutefois, comme nous l'attendions et l'espérons, le nouveau complexe d'or synthétisé a conduit à une conversion rapide du substrat en seulement 10 minutes avec un rendement isolé de 70 % (entrée 3). Ainsi, sur la base de ce très bon résultat en termes de cinétique de réaction, un test à 0.1 mol% (une charge 50 fois plus faible que celle nécessaire avec HNTf₂) a été réalisé et a conduit à une conversion complète du substrat en 2 heures de réaction, donnant le produit d'alcynylation avec un rendement similaire à celui obtenu à 1 mol% de charge de catalyseur (entrée 4). Par ailleurs, sur la base d'une étude récente,²⁵³ et du résultat prometteur obtenu pour l'alcynylation du 4,6-*O*-di-tert-butylsilylene-D-glucal **27b** (LG = OH, cf. tableau 37, entrée 5), le benzhydrol **45b** a été testé comme substrat et soumis aux mêmes conditions d'alcynylation avec le catalyseur (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ (entrée 5, tableau 42). Une conversion de 76 % du réactif a été obtenue après 24 heures de réaction, mais ne formant cependant que 3 % du produit d'alcynylation visé, et 73 % du produit issu de l'autocondensation du substrat : l'(oxybis(méthanetriyl))tetrabenzène **47**. L'alcyne silylé ni même l'alcyne d'or présumé se former n'étant pas suffisamment nucléophiles pour surpasser la formation de ce composé (figure 14).

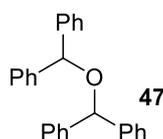


Figure 14. Produit (oxybis(méthanetriyl))tetrabenzène majoritairement formé dans les conditions d'alcynylation du benzhydrol

²⁵³ M. Almaghrabi, Y. Bolshan, *ChemistrySelect*, **2022**, e202103928.

Enfin, le 1-triméthylsilyl-1-hexyne **2h** a été testé comme nucléophile de la réaction, s'inscrivant dans la continuité de la comparaison de réactivité par rapport à l'alcyne silylé de référence **2a**. Contrairement aux résultats observés dans le cadre de la réactivité du tri-*O*-acétyl-D-glucal, la réaction menée avec cet alcyne sur l'acétoxydiphénylméthane **45a** a conduit à une plus faible réactivité. Une conversion incomplète à hauteur de 90 % a été obtenue après 24 heures de réaction pour un rendement isolé de 60 % (entrée 6). Cette tendance est plus conforme à la norme des réactions d'alcyne-catalytiques. La différence des cinétiques relatives entre alcynes silylés aromatiques et aliphatiques vis-à-vis des oxoniums conjugués de glycols et du carbocation benzhydrylique, suggère soit que des mécanismes différents peuvent être opérants, ou alors que des cinétiques des étapes élémentaires mises en jeu dans les deux systèmes diffèrent sensiblement.

II.3.1. Alcyne-catalytique de l'acétate de cyclohex-2-ène-1-yl

Par la suite, dans le but de d'évaluer l'importance de l'oxygène endocyclique dans l'excellente réactivité des glycols observée dans nos précédentes expériences, des dérivés de types cyclohexène présentant un groupement partant en position allylique ont été testés. Ainsi, nous avons appliqué les conditions opératoires d'alcyne-catalytique à un composé pour lequel l'oxygène endocyclique n'est pas présent (figure 15).

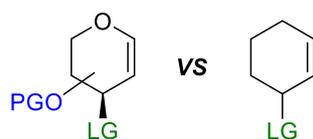


Figure 15. Comparaison de la réactivité des glycols avec des dérivés de type cyclohexène

Par ailleurs, une publication récente fait état de l'alcyne-catalytique du composé 3-bromocyclohex-1-ène **48b** (LG = Br) par l'utilisation de l'alcyne silylé et d'une quantité stœchiométrique de triflate d'argent (schéma 104).²⁵⁴

²⁵⁴ X. Xiong, J. Wong, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 6974.

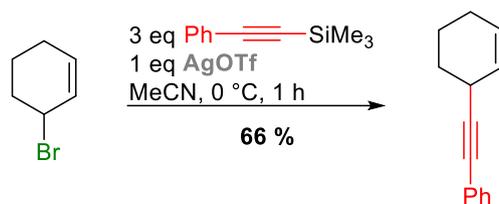
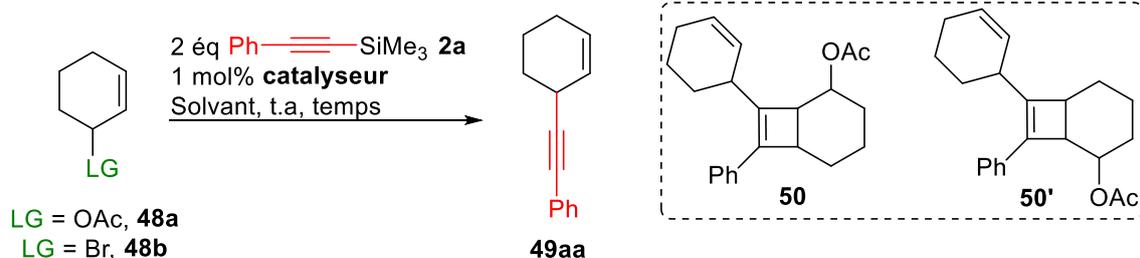


Schéma 104. Alcynylation du 3-bromocyclohex-1-ene par le triflate d'argent

Au regard de ce résultat, les complexes d'Au(I) devraient permettre l'alkynylation catalytique de ce type de substrat efficacement. Ainsi, les conditions expérimentales classiques appliquées aux glycols et précédemment étendues à l'acétyldiphénylméthane ont été répétées sur des substrats présentant dans un premier temps un groupement -OAc comme groupe partant par analogie avec le tri-*O*-acétyl-D-glucal, puis également un atome de brome (-Br) dans un second temps (tableau 43).

Tableau 43.



Entrée	LG	Catalyseur	Solvant	Temps	Conv.	Rdt 49aa	Rdt 50,50'
1	OAc	HNTf ₂	DCE	4 h	50 %	n.d ^a	n.d ^a
2	OAc	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	DCE	4 h	36 %	n.d ^a	n.d ^a
3	OAc	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	DCE	10 min	100 %	54 %	36 %
4	OAc	Ph ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	DCE	4 h	100 %	57 % ^b	32 % ^b
5	OAc	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	MeCN	24 h	ε %	n.d ^a	-
6	Br	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	DCE	4 h	18 %	n.d ^a	-

^an.d. = non déterminé ; ^bdéterminé par RMN

De la même manière que pour l'alkynylation de l'acétyldiphénylméthane, le catalyseur (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ est le seul des trois catalyseurs de référence testés à avoir conduit à une conversion complète du substrat (entrée 3 vs 1 et 2). Par ailleurs, contrairement aux résultats obtenus dans le cadre de la réactivité des glycols, les catalyseurs (C₆F₅)₃PAuNTf₂ et HNTf₂ n'ont montré qu'une conversion partielle, et cela même après 24 heures de réaction, montrant l'impact du système glycol davantage favorable à la séquence ionisation - alkylation. De son

côté, le complexe SbF_6 a permis de surpasser cette plus faible réactivité du substrat, en le convertissant entièrement en seulement 10 minutes de réaction à la charge standard de 1 mol% (entrée 3). Cependant, un rendement isolé moyen a été obtenu pour le produit d'alcynylation visé, à hauteur de 54 %. Ce résultat s'explique par le fait qu'un autre produit se forme de manière conséquente au cours de la réaction. Ce second produit de réaction, non stable après purification par chromatographie sur gel de silice, n'a par conséquent pas pu être caractérisé dans son intégralité. Néanmoins, sur la base des différentes analyses RMN effectuées sur le brut de la réaction, et sur la base de travaux de la littérature,²⁵⁵ nous avons proposé deux structures probables, issues de la cycloaddition du produit d'alcynylation **49aa** visé et du substrat **48a**, les composés **50** et/ou **50'** (cf. tableau 43). Un échantillon du brut de la réaction a été analysé en spectroscopie de masse haute résolution, calculée sur la formule $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ de masse attendue 345.1831 m/z des composés **50** et **50'**, et ces analyses ont fourni une valeur proche de 345.1822 m/z. À noter que ce produit non désiré était également visible dans les réactions conduites en présence des autres catalyseurs testés dans cette série d'expériences. Par ailleurs, le complexe non fluoré $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ a également permis de conduire à une conversion complète du substrat (entrée 4), mais en 4 heures de réaction permettant de montrer une nouvelle fois la nette supériorité du catalyseur $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ induite par l'effet de la phosphine désactivée, et de la plus grande réactivité de la catalyse SbF_6 par rapport à NTf_2 de façon plus générale. Néanmoins, les réactions menées dans l'acétonitrile comme solvant (entrée 5) ou avec la présence d'un atome de brome comme groupement partant (entrée 6)²⁵⁴ n'ont conduit qu'à une conversion très faible du substrat.

Au travers de l'ensemble de ces exemples d'alcynylation, que ce soit de glycols ou de substrats plus ou moins facilement ionisables présentant un groupement -OAc comme groupe partant, le nouveau complexe synthétisé $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ a montré une réactivité des plus intéressantes. Ce complexe employé à basse charge de catalyseur permet, en présence d'alcynylsilane, de réaliser une catalyse TMSSbF_6 nouvelle et performante que nous souhaitons exploiter au-delà de l'alcynylation de substrats présentant un groupement partant -OAc. En effet, l'extension de la catalyse SbF_6 à l'activation de dérivés carbonylés, l'un des groupements électrophiles les plus communs en chimie organique, serait pertinente, dans un premier temps, en s'appuyant sur un résultat connu, mettant en œuvre la catalyse or/silicium : la bis-alcynylation d'aldéhydes développée par Gonzales et son équipe (présentée au chapitre 1 et

²⁵⁵ A. Gritti, H. Garcia, A. Corma, E. Álvarez, *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 1647 (ref 87).

rediscutée brièvement au chapitre 3) ; puis dans un second temps, en étendant le concept de la catalyse synergique à activation simultanée de dérivés carbonylés et d'autres nucléophiles silylés que les alcynes : tels que les acétals de cétènes silylés, ou le triéthylsilane, pour dans ce dernier cas réaliser des hydrosilylations réductrices de carbonyle. Ces trois réactions : bis-alcynylation, réaction de Mukaiyama et réduction de dérivés carbonylés seront présentées dans la suite de ce chapitre et clôtureront l'étude menée à ce jour sur la réactivité de ce complexe en catalyse.

II.4. Activation de dérivé carbonylé par divers NuTMS

II.4.1. Réaction de bis-alcynylation du benzaldéhyde

Pour rappel, Gonzalès et son équipe ont mené la première réaction d'alcynylation catalysée par l'Au(I) d'aldéhydes aryliques avec des triméthyl(aryléthynyl)silanes, pour obtenir des dérivés bis-alcynylés. Une catalyse or/silicium est à l'œuvre, avec l'alcynure d'or (généralisé *in situ*) comme nucléophile de la réaction.²⁵⁶ Cette méthode a été développée avec l'utilisation du catalyseur JohnPhosAuNTf₂ pour réaliser notamment, la bis-alcynylation du benzaldéhyde à 1 mol% de charge de catalyseur avec assistance Micro-ondes, et à 5 mol% en condition classique de laboratoire (schéma 105).

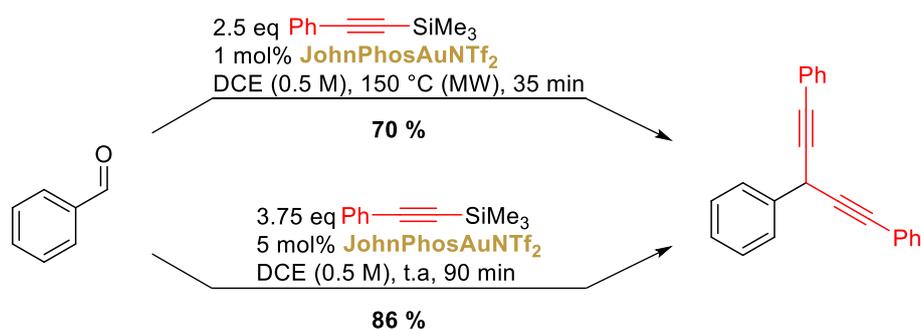


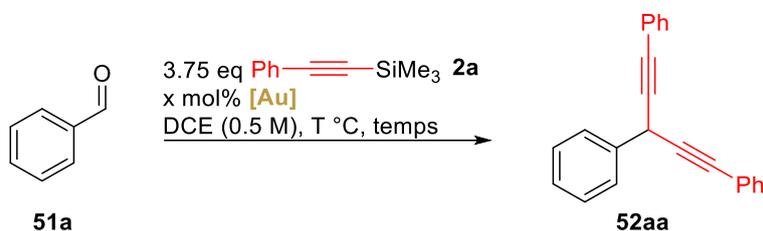
Schéma 105. Travaux de Gonzales et Ballesteros sur la bis-alcynylation du benzaldéhyde

Le laboratoire de l'URCOM au Havre ne possédant pas de réacteur micro-ondes, l'étude de la bis-alcynylation du benzaldéhyde a démarré avec la verrerie classique de laboratoire à température ambiante, où le complexe (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ a été comparé au catalyseur

²⁵⁶ B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. Gonzalez, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 3337 (ref 80).

standard *t*BuJohnPosAuNTf₂ utilisé par l'équipe espagnole, à différentes charges de catalyseur (tableau 44).

Tableau 44.



Entrée	[Au]	x mol%	T °C	Temps	Conversion	Rdt 52aa
1	<i>t</i> BuJohnPhosAuNTf ₂	5	t.a	90 min	100 %	86 %
2	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	5	t.a	10 min	100 %	70 %
3	<i>t</i> BuJohnPhosAuNTf ₂	3	t.a	24 h	45 % ^a	36 % ^a
4	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	3	t.a	1 h	100 %	66 %
5	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	1	t.a	24 h	52 % ^a	36 % ^a
6	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	1	80 °C	24 h	20 % ^a	15 % ^a

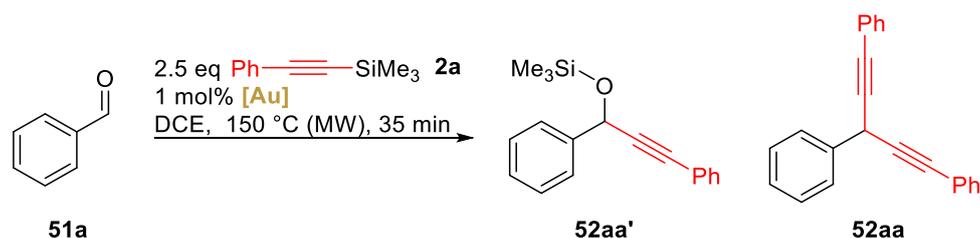
^a déterminé par RMN ¹H

À 5 mol% de charge de catalyseur, le complexe (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ a montré une excellente réactivité avec une conversion complète du substrat en seulement 10 minutes mais un rendement isolé, bien que bon, plus faible que dans le cadre de la réactivité du catalyseur *t*BuJohnPhosAuNTf₂ (entrées 2 vs 1). Ce résultat montre la performance de la catalyse SbF₆ en termes de conversion mais montre également son côté plus agressif, dû à une acidité supérieure davantage dégradante dans ces conditions opératoires, et qui fait écho aux résultats obtenus pour l'alcynylation de l'acétate de cyclohex-2-èn-1-yl (cf. tableau 43). La diminution de la charge de catalyseur à 3 mol% a de nouveau permis d'atteindre une conversion totale mais n'a pas permis d'améliorer le rendement pour le produit de bis-alcynylation **52aa** (entrée 4). Toutefois, on peut noter une nette différence de réactivité par rapport au complexe *t*BuJohnPhosAuNTf₂ qui est loin de conduire à une conversion complète du substrat dans ces conditions, même après 24 heures de réaction (entrée 3). La limite de la réactivité du complexe (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ s'est finalement trouvée à 1 mol% de charge de catalyseur, où une conversion incomplète du substrat même après 24 heures de réaction à température ambiante a conduit à un rendement similaire à celui obtenu avec le complexe JohnPhosAuNTf₂ à 3 mol% de charge (entrée 5 vs 3). Dans le but d'améliorer la conversion du substrat à 1 mol% de charge

de catalyseur, une expérience menée à une température de 80 °C a finalement conduit à une moins bonne conversion du substrat à hauteur de 20 % (entrée 6), ce qui laisse penser que le complexe possède une limite de stabilité, et qu'il se dégrade avec une augmentation trop importante de la température du milieu réactionnel.

Ceci a été confirmé par la suite lors d'un court séjour au laboratoire du LASYROC à Strasbourg où la comparaison de la réactivité de ces deux complexes d'Au(I) en catalyse de bis-alcynylation du benzaldéhyde avec assistance micro-ondes a pu être menée (tableau 45).

Tableau 45.



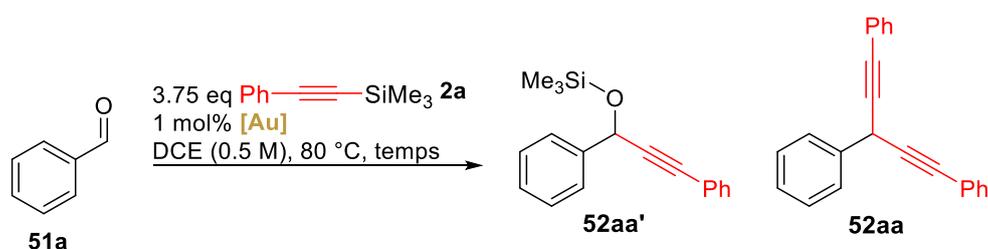
Entrée	[Au]	Ratio (%)		
		51a	52aa'	52aa
1	JohnPhosAuNTf ₂	0 %	28 %	72 %
2	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	86 %	0 %	14 %
3	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆	92 %	5 %	3 %

Ces expériences sont dans la lignée de ce que laissait présager la réaction menée et présentée précédemment à 80 °C. Le complexe (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ n'a conduit qu'à une faible conversion du substrat à hauteur de 14 % tandis que le complexe JohnPhosAuNTf₂ a mené à une conversion complète du substrat dans les mêmes conditions (entrée 2 vs 1). A noter que le produit **52aa'** issu de la mono-addition de l'alcyne a également été obtenu dans ce dernier cas et n'a donc pas totalement réagi pour conduire au produit bis-alcynylé **52aa**. Dans le but de déterminer s'il s'agit d'une instabilité du complexe (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ à haute température due à la phosphine désactivée, ou de manière plus générale liée à la catalyse SbF₆ générée par des complexes LAu(I) (L = phosphine), le complexe *t*BuJohnPhosAu(MeCN)SbF₆ a été testé dans les mêmes conditions expérimentales. Une très faible réactivité avec une conversion de seulement 8 % du substrat **51a** et la synthèse majoritaire du produit issu de la mono-addition par rapport au produit bis-alcynylé a été obtenue (entrée 4). Ce résultat semble montrer que les catalyseurs PhosphineAu(MeCN)SbF₆ et/ou que le dérivé silylé Me₃SiSbF₆ auxiliaire sont instables thermiquement, très vraisemblablement du fait de l'instabilité de

l'anions SbF_6 dans les conditions de chauffage employées. Cette hypothèse très plausible marquerait la limite d'applicabilité du système TMSSbF_6 via des complexes PhosphineAu(MeCN)SbF₆, beaucoup plus réactif mais moins robuste, par rapport à l'analogue triflimidate.

Un bénéfice de réactivité en faveur de la phosphine désactivée $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{P}$ par rapport au ligand *t*BuJohnPhos étant toutefois observé dans cette série SbF_6 (entrée 3 vs 4), les complexes d'or avec une phosphine désactivée et un contre-ion triflimidate (NTf_2) devraient permettre une meilleure réactivité que le catalyseur *t*BuJohnPhosAuNTf₂ dans ces conditions thermiques. Ces tests n'ont pas pu être menés avec assistance micro-ondes lors de mon séjour à Strasbourg et ont été par conséquent réalisés à 1 mol% de charge de catalyseur à 80 °C dans les conditions classiques de laboratoire (tableau 46).

Tableau 46.



Entrée	[Au]	Temps	Ratio			Rdt 52aa
			51a	52aa'	52aa	
1	<i>t</i> BuJohnPhosAuNTf ₂	24 h	5 %	77 %	18 %	15 % ^a
2	$(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$	24 h	68 %	0 %	32 %	26 % ^a
3	$(p\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{PAuNTf}_2$	24 h	0 %	67 %	33 %	27 % ^a

^a déterminé par RMN ¹H

Dans ces conditions, le complexe *t*BuJohnPhosAuNTf₂ a conduit à une conversion du substrat très avancée à hauteur de 95 % en 24 heures de réaction mais en formant principalement du produit issu de la mono-addition **52aa'**. Un rendement de 15 % a été déterminé par RMN via l'utilisation d'un étalon interne pour la synthèse du produit de bis-alcynylation **52aa** (entrée 1). Au contraire, à l'instar de la réactivité observée pour le complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ lors des essais précédemment présentés, le complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ conduit uniquement au produit de bis-alcynylation (entrée 2), un effet du ligand $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ est donc une nouvelle fois remarqué. La phosphine désactivée doit faciliter grandement la deuxième addition de l'alcyne à partir de l'éther silylé π -activé intermédiaire **52aa'**. Bien que dans ce cas, une conversion très

incomplète du substrat est observée (32 %), le rendement de l'obtention du produit de bis-alcynylation (26 %) est meilleur que ceux obtenus avec les complexes *t*BuJohnPhosAuNTf₂ (15 %) et (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ à cette température de 80 °C (14%, cf. tableau 44, entrée 6). Dans le cas du complexe (*p*-CF₃Ph)₃PAuNTf₂ (entrée 3), une conversion complète du substrat a cette fois été obtenue avec un mélange de produit de mono- et bis-alcynylation en faveur du premier (rapport **52aa'**/**52aa** : 2/1), conduisant à un rendement en produit de bi-alcynylation **52aa** (27 %) identique à celui obtenu avec (C₆F₅)₃PAuNTf₂, et donc de nouveau supérieur à celui de la réaction réalisée avec le catalyseur *t*BuJohnPhosAuNTf₂.

Par conséquent, ces deux complexes d'Au(I) avec des phosphines désactivées sont attendus pour être de bons candidats pour réaliser la bis-alcynylation d'aldéhydes aryliques à de faible charge de catalyseur dans les conditions Micro-ondes avec de meilleurs résultats que ceux atteints avec le complexe *t*BuJohnPhosAuNTf₂.

II.4.2. Réaction d'acétals de cétènes silylés sur des dérivés carbonylés

Dans le but d'étendre de manière inédite à ce jour le concept de la catalyse or/silicium et plus particulièrement de la catalyse TMSSbF₆ générée par activation de nucléophiles silylés par des complexes d'Au(I) avec un contre-ion ⁻SbF₆, divers organosilanes silylés, autres que des alcynes, ont été testés dans des réactions catalytiques à faible charge de catalyseur (1 mol%), notamment des acétals de cétènes silylés, engagés pour réaliser une réaction de Mukaiyama sur des dérivés carbonylés. Les acétals de cétènes silylés sont intrinsèquement plus nucléophiles que les alcynes silylés et constituent les organosilanes silylés présentant la plus grande nucléophilie selon l'échelle de Mayr (N = 9-12).²⁵⁷

L'activation d'acétals de cétènes silylés par des complexes d'or(I) pourrait se produire de façon similaire à celle des alcynes silylés générant l'alcynure d'or. Le processus proposé se décomposant de nouveau en deux étapes, dans un premier temps une complexation π de l'Au(I) au niveau de la double liaison de l'éther d'énol silylé polarise la liaison O-Si, puis dans un second temps l'aurodésilylation prend place pour générer, de façon concomitante à la formation d'un énolate d'or, l'espèce électrophile R₃SiX activatrice du carbonyle et inductrice de la catalyse (schéma 106).

²⁵⁷ <https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>

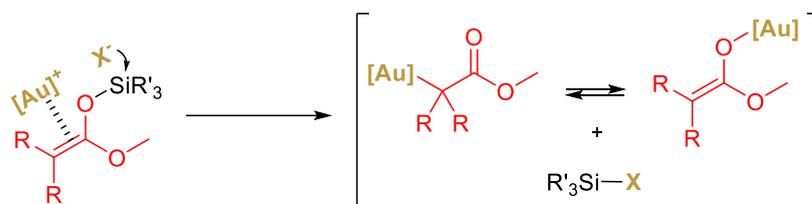
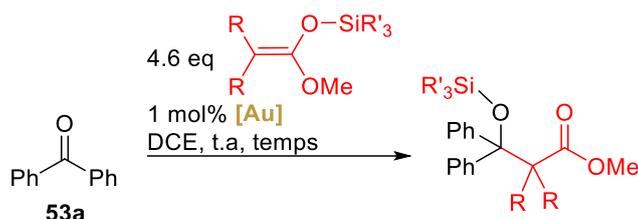


Schéma 106. Etape d'aurodésilylation avec génération des espèces catalytiques clés

Sur la base de travaux réalisés par B. List et ses collaborateurs,²⁵⁸ la réaction de Mukaiyama de la benzophénone **53a** avec l'acétal de cétène silylé dérivé de l'acétate de méthyle protégé par un groupement TBS (*tert*-butyldiméthylsilyle) **54a** (4.6 équivalents) a été choisie comme réaction modèle (tableau 47, entrées 1 à 3). Cette réaction est difficile pour deux raisons : d'une part les cétones sont généralement moins réactives que les aldéhydes, et d'autre part nous savons de l'expérience acquise par le laboratoire sur la chimie des alcynes que les transferts de groupes silylés plus encombrés qu'un triméthylsilyle, en l'occurrence celui d'un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle (nécessaire pour conduire à l'éther silylé visé **55aa** dans ce cas), sont peu opérants. Trois complexes d'Au(I) avec un contre-ion SbF_6^- et avec un ligand différent ont été sélectionnés pour cette étude : $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$; $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ et $\text{IPrAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$, permettant de balayer la gamme de ligands plus ou moins désactivants. La réaction a été réalisée comme dans le cadre des études précédemment présentées, dans le DCE comme solvant à température ambiante.

²⁵⁸ (a) D. Hofler, M. van Gemmeren, P. Wedemann, K. Kaupmees, I. Leito, M. Leutzsch, J. B. Lingnau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 1411 (ref 75b) ; (b) L. Ratjen, M. van Gemmeren, F. Pesciaioli, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 1.

Tableau 47.



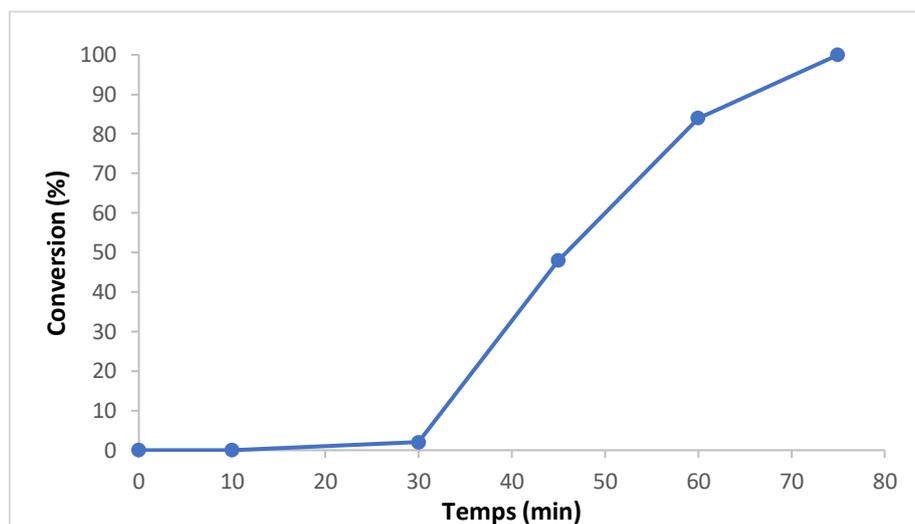
Entrée	Nu	[Au]	Tps	Conv.	Produit	Rdt ^a
1	54a	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	75 min	100 %	55aa	99 %
2	54a	Ph ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	75 min	100 %	55aa	98 %
3	54a	IPrAu(MeCN)SbF ₆	24 h	3 %	55aa	n.d ^b
4	54b	(C ₆ F ₅) ₃ PAu(MeCN)SbF ₆	5 h	100 %	55ab	97 %

^a déterminé par RMN ¹H; ^b n.d = non déterminé

Les complexes (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ et Ph₃PAu(MeCN)SbF₆ ont montré une similitude en termes de conversion et de rendement obtenus (entrées 1 et 2). Dans ces conditions opératoires testées, la réaction est quantitative et conduit comme attendu, au composé **55aa**. A contrario, dans le cas du complexe IPrAu(MeCN)SbF₆, une nette diminution de la réactivité a été observée, avec seulement 3 % de conversion au bout de 24 heures de réaction (entrée 3). Cette baisse de réactivité dans le cas de ce complexe est une nouvelle fois attribuée à l'effet σ donneur du ligand IPr qui induit une baisse d'acidité de Lewis qui conduirait à une forme stabilisée du complexe π de coordination, établi entre le catalyseur d'Au(I) et l'éther d'énol silylé, ne permettant pas l'aurodésilylation.

Une observation importante a été faite lors des suivis réalisés par RMN et CCM de ces réactions. La conversion du substrat ne commence qu'après un certain temps d'induction. Un suivi

régulier réalisé dans le cas de la réaction en présence du complexe $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ a montré que le substrat ne commençait à réagir qu'après 30 minutes d'agitation. Une fois la catalyse enclenchée, le substrat est converti en peu de temps (45 min environ, graphique 4).



Graphique 4. Suivi RMN 1H de la conversion de la réaction au cours du temps

Ce temps d'induction pourrait s'expliquer par une aurodésilylation relativement lente conséquence d'un complexe π significativement plus stable que celui des alcynes, et/ou par une complexation concurrente de l'atome d'or par les doublets non liants de la benzophénone, séquestrant ainsi le complexe d'or et diminuant la concentration de l'espèce libre en solution devant interagir avec le nucléophile silylé conformément à notre hypothèse mécanistique (schéma 107).

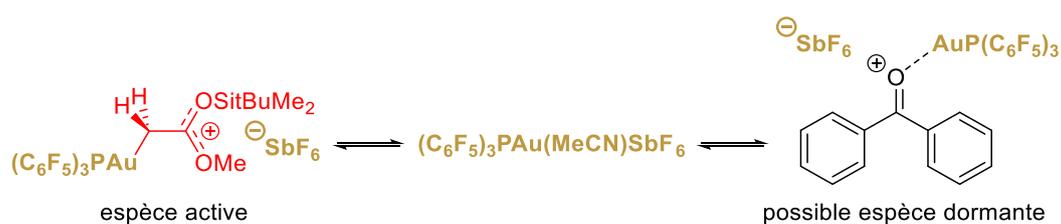


Schéma 107. Hypothèse sur la raison du temps d'induction observé

Cette observation a également été mise en évidence mais de façon encore plus marquée dans le cas de l'utilisation d'un second acétal de cétène silylé plus encombré **54b** dérivé de l'isobutyrate de méthyle comme nucléophile, où cette fois-ci aucune conversion n'a été remarquée durant les trois premières heures de la réaction, puis une fois démarrée, la conversion devient complète dans les deux heures suivantes (entrée 4). Ce temps d'induction supérieur par rapport au premier

éther d'énol silylé testé est imputable à la présence des deux méthyles qui peuvent gêner la complexation de l'Au(I) au niveau de la double liaison, mais également stabiliser le complexe π par leurs effets inductifs donneurs et d'hyperconjugaison.

Pour terminer cette étude, dans le but de supprimer le temps d'induction des réactions de Mukaiyama aldol dans le cadre de la réactivité de la benzophénone, le complexe d'Au(I) (1 mol%) a été mis sous agitation en présence de 2 mol% de 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a** durant 5 minutes d'agitation avant d'être injecté dans le milieu réactionnel contenant la benzophénone **53a** et l'acétal de cétène silylé de référence **54a** (schéma 108). Le choix de cet essai découle des observations précédentes liées à l'activation instantanée des alcynes silylés par le sel d'or optimal $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$.

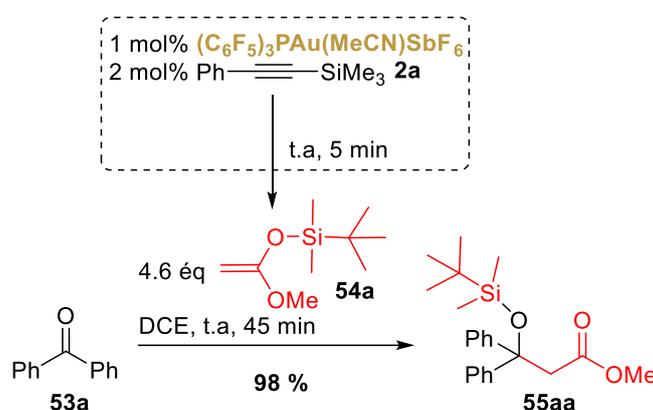


Schéma 108. Expérience avec pré-activation pour générer l'espèce active $TMSSbF_6$

Conformément à nos attentes, le produit de Mukaiyama aldol **55aa** a alors pu être obtenu de façon quantitative en seulement 45 minutes de réaction. Une conversion, bien que faible (< 5 %), a été observée dès 10 minutes de réaction lors du suivi RMN 1H réalisé. Le même résultat a été obtenu lorsque l'on remplace le 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène **2a** par le 1-triméthylsilyl-1-hexyne **2h**. Par conséquent, la génération de $TMSSbF_6$ par pré-activation en présence du complexe d'or et d'un alcyne silylé permet de supprimer le temps d'induction. Ce test de pré-activation, entre l'alcyne silylé et le complexe d'or, avait préalablement été validé dans le cadre de la réactivité des glycols sur la réaction de référence et n'avait engendré aucune altération de la conversion et du rendement de la réaction. L'astuce mise en œuvre ici est un outil qui devrait pouvoir être généralisé à toutes réactions d'un organosilane nucléophile pré-catalysées par $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ voire par $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)NTf_2$ pour lesquelles une phase d'induction un peu longue serait mise en jeu.

Le complexe $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ au travers de ces différents exemples a montré une réactivité supérieure, voire spectaculaire, dans l'activation de divers organosilanes, comme les alcynes silylés dans le cadre de la réactivité des glycols, de l'acétyldiphénylméthane **45a**, ou encore dans celle du benzaldéhyde **51a**. Il a également permis des réactions de type Mukaiyama aldol par activation d'acétals de cétène silylés avec de très bons rendements, à faible charge de catalyseur.

Par ailleurs, des réactions non présentées dans le cadre de ce manuscrit, mettant en jeu l'allyltriméthylsilane comme nucléophile ont également permis d'étendre notre méthode d'activation à un organosilane supplémentaire, avec l'allylation de quelques substrats référence tels que l'acétyldiphénylméthane **45a** et le tri-*O*-acétyl-D-glucal **14a** réalisées avec d'excellentes performances (charge catalytique, cinétique et rendements).

II.5. Désoxygénation réductrice de dérivés carbonylés

II.5.1. Introduction

Nous avons fait le choix de privilégier la présentation des résultats les plus récents qui sortent du contexte de l'activation de nucléophiles carbonés de type organosilanes. Dans une approche de concept assez similaires aux travaux présentés précédemment, l'activation d'hydrosilanes pour la réduction de dérivés carbonylés qui va être discutée dans cette section, s'inscrit une nouvelle fois dans le cadre de la catalyse or/silicium. En effet, comme pour l'activation d'alcynes silylés, (et présumément pour celles des autres organosilanes précédemment invoqués) le complexe d'Au(I) très électrophile devrait interagir rapidement avec l'hydrosilane (ici dans cet exemple avec le triéthylsilane) pour générer une espèce $[Au]-H$ et un électrophile silylé (Et_3SiX) (schéma 109, **a**). Par la suite, l'électrophile formé doit permettre l'activation du carbonyle et l'addition d'un premier hydrure soit via l'espèce $[Au]-H$ générée, soit par le triéthylsilane directement, et former l'intermédiaire issu de la première addition de l'hydrure (**b** puis **c**). L'intermédiaire formé peut alors, en présence d'une quantité suffisante de triéthylsilane dans le milieu réactionnel (**d**), subir un second cycle catalytique pour conduire au produit désoxygéné complètement réduit (**e**), dans une séquence qui peut être comparée à la bis-alcynylation des aldéhydes aryliques préalablement présentée et étudiée.

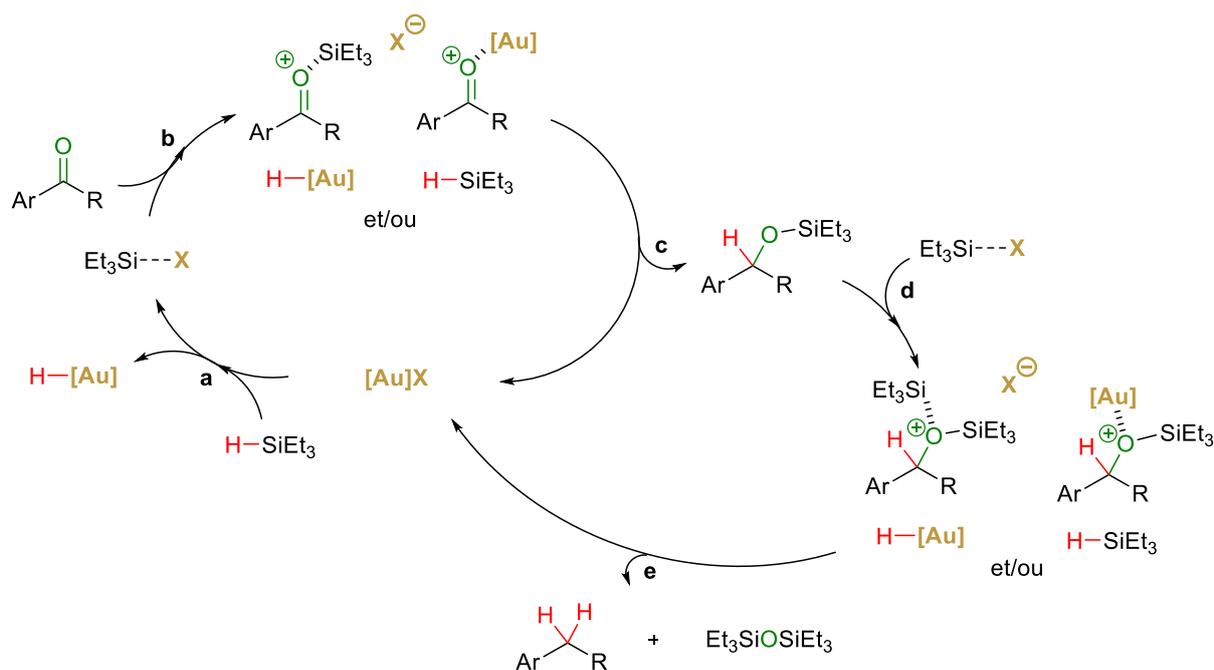


Schéma 109. Cycle catalytique proposé pour la réduction de carbonyle par catalyse synergique or/silicium

Dans la littérature, les complexes d'Au(I) (mais aussi d'Au(III))²⁵⁹ ont déjà été employés comme pré-catalyseurs d'hydrosilylation, dont il a été supposé qu'ils donnent lieu à des intermédiaires d'hydruure d'or LAuH générés *in situ*. Les couples constitués de complexes d'Au(I) en quantité catalytique et hydrosilanes ont été spécifiquement employés dans le cadre de réduction d'alcools propargyliques,²⁶⁰ silylation d'alcools,²⁶¹ hydrosilylation et réduction d'aldéhydes,²⁶² ainsi que dans des réactions de désoxygénation/cyclisation,²⁶³ mais pas n'ont pas encore été exploités pour la réduction de cétones. Il est important de noter que dans un certain nombre de ces contributions ni la formation et ni l'implication d'un hydruure d'or n'a été mentionnée, les

²⁵⁹ (a) L. Rocchigiani, M. Bochmann, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 8364 (ref 28) ; (b) A. Pintus, L. Rocchigiani, J. Fernandez-Cestau, P. H. M. Budzelaar, M. Bochmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 12321 ; (c) D.-A. Rosca, J. A. Wright, D. L. Hughes, M. Bochmann, *Nat Commun.*, **2013**, *4*, 2167.

²⁶⁰ M. Georgy, V. Boucard, O. Debleds, C. Dal Zotto, J.-M. Campagne, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1758 (ref 236b).

²⁶¹ (a) H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3001 ; (b) H. Ito, T. Saito, T. Miyahara, C. Zhong, M. Sawamura, *Organometallics*, **2009**, *28*, 4829 ; Y. Satoh, M. Igarashi, K. Sato, S. Shimada, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 1836.

²⁶² (a) D. Lantos, M. Contel, S. Sanz, A. Bodor, I. T. Horvath, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, 1799 ; (b) B. M. Wile, R. McDonald, M. J. Ferguson, M. Stradiotto, *Organometallics*, **2007**, *26*, 1069 ; (c) N. Debono, M. Iglesias, F. Sanchez, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 2470 ; (d) H. Ito, T. Yajima, J.-I. Tateiwa, A. Hosomi, *Chem. Commun.*, **2000**, 981.

²⁶³ (a) C.-C. Lin, T.-M. Teng, C.-C. Tsai, H.-Y. Liao, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16417 ; (b) C.-C. Lin, T.-M. Teng, A. Odedra, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3798.

auteurs proposant simplement deux rôles distincts d'acide de Lewis σ pour le complexe d'or et de donneur d'hydruure vis-à-vis du substrat activé pour l'hydrosilane.^{259,262}

Par ailleurs, il a fallu attendre 26 ans après les travaux pionniers de Venanzi et de son équipe dans l'étude et la préparation de complexes stables contenant des liaisons Au-H par formation d'espèces du type LAuHML' (réaction d'un cation (LAu⁺) avec un hydruure métallique neutre (HML')) (schéma 110),²⁶⁴ pour que le premier complexe d'hydruure d'Au(I) (LAuH) soit synthétisé et caractérisé.²⁶⁵

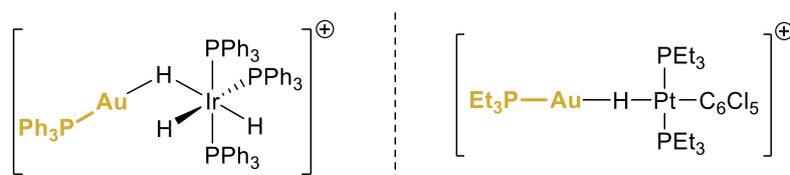


Schéma 110 Travaux de Venanzi sur la synthèse de complexes présentant une liaison Au-H

Ce sont les travaux de Tsui et de ses collaborateurs en 2008 qui ont mené pour la première fois à la synthèse de l'IPrAuH par réaction du complexe IPrAuOt-Bu en présence de triméthoxysilane (schéma 111). La structure cristalline du complexe, analysée aux rayons X, a confirmé la présence de la liaison [Au]-H.

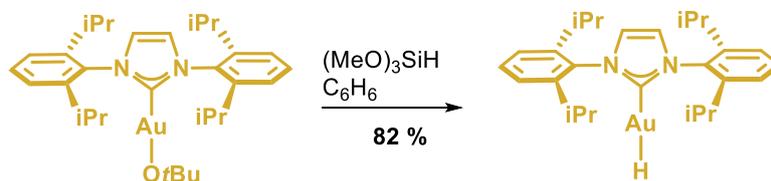


Schéma 111. Synthèse du premier complexe d'hydruure d'Au(I)

Lors de l'étude du clivage hétérolytique de la liaison Au-H dans ce complexe IPrAuH en utilisant [Ph₃C⁺BF₄⁻] comme réactif d'abstraction d'hydruure,²⁶⁵ (pour information : l'énergie de dissociation de la liaison H-Au(I) se situe entre 291 et 329 kJ.mol⁻¹,²⁶⁶ semblable à l'énergie de liaison Si-H de 318 kJ.mol⁻¹, à titre de comparaison celle de la liaison C-H est de 411 kJ.mol⁻¹),²⁶⁷ un nouveau complexe d'or s'est formé. Le complexe produit a été identifié et caractérisé par diffraction au rayon X comme étant un complexe à pont hydruure [(IPrAu)₂(μ-H)]⁺. Ce

²⁶⁴ H. Lehner, D. Matt, P. S. Pregosin, L. M. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6825.

²⁶⁵ (a) E. Y. Tsui, P. Müller, J. P. Sadighi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8937 ; (b) S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2742.

²⁶⁶ A. J. Jordan, G. Lalic, J. P. Sadighi, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 8318.

²⁶⁷ K. Kucinski, H. Stachowiak-Dłuzynska, G. Hreczycho, *Coordin. Chem. Rev.*, **2022**, *459*, 214456.

complexe a été également facilement préparé par la combinaison de IPrAuH et IPrAuOTf (schéma 112),²⁶⁵ faisant écho aux travaux de Venanzi qui mettent en évidence la formation d'un complexe bimétallique avec un hydrogène ponté.²⁶⁸

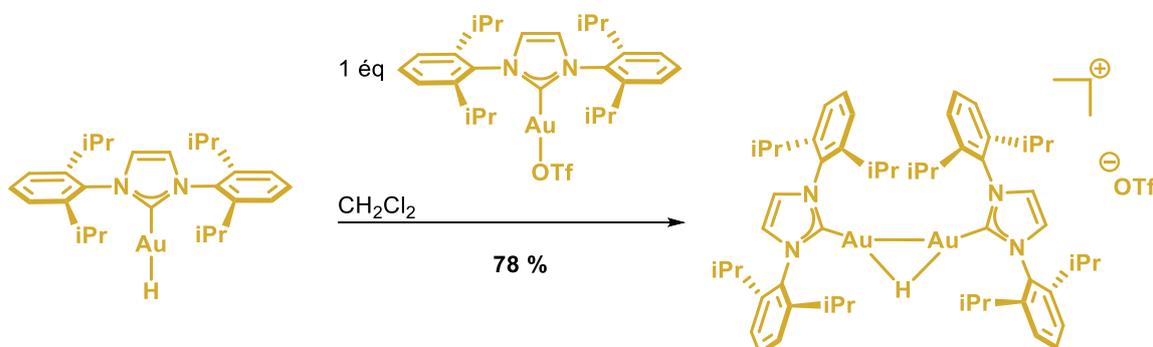


Schéma 112. Synthèse du complexe à pont hydruure $[(\text{IPrAu})_2(\mu\text{-H})]^+$

De la même manière, dans le cas des hydrures d'or supportés par des ligands phosphines, Le Floch et ses collaborateurs ont rapporté la formation d'un cation $(\mu\text{-hydrido})$ diauré supporté par une structure Xantphos portant des donneurs 2,5-diphényl phosphole.²⁶⁹ Ce complexe a été synthétisé par abstraction d'hydruure à partir de diméthyl(phényl)silane ($\text{PhSi}(\text{Me})_2\text{H}$) par le $[(\text{Xantphos-Phosphole})\text{AuOTf}]$ stable et caractérisé par diffraction au rayon X (schéma 113).

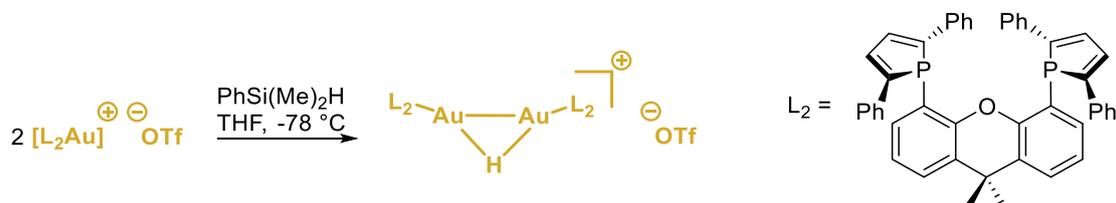


Schéma 113. Formation d'un cation $(\mu\text{-hydrido})$ diauré supporté par une structure Xantphos portant des donneurs 2,5-diphényl phosphole

Les cations diaurés à pont hydruure sont par conséquent des intermédiaires importants dans les réactions de transferts d'hydrures impliquant des hydrosilanes et un catalyseur d'or. En effet, des études mécanistiques poussées réalisées dans un premier temps par Ito et ses collaborateurs utilisant $(\text{Xantphos})\text{AuCl}$ comme pré-catalyseur, puis affinées par l'équipe de Le Floch à partir d'analogues cationiques $(\text{Xantphos-phosphole})\text{Au}^+\text{X}^-$ ($\text{X} = \text{BF}_4$ et TfO) dans la réaction de

²⁶⁸ A. Albinati, C. Anklin, P. Janser, H. Lehner, D. Matt, P. S. Pregosin, L. M. Venanzi, *Inorg. Chem.*, **1989**, 28, 1105.

²⁶⁹ A. Escalle, G. Mora, F. Gagosz, N. Mezailles, X. F. Le Goff, Y. Jean, P. Le Floch, *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 8415.

silylation déshydrogénante des alcools,^{261a} ont révélé l'intermédiarité d'un cation diauré à pont hydrure.²⁷⁰ Le mécanisme proposé (schéma 114), commence par une transmétallation entre un silane R_3Si-H et un précurseur d'Au(I) $(Xantphos)Au-X$ pour former le complexe $(Xantphos)Au-H$ qui en présence d'un second complexe $(Xantphos)Au-X$, forme le complexe diauré ponté ($\mu-H$). L'étape de transmétallation initiale produit également une espèce silylée R'_3Si-X qui réagit avec l'alcool, fournissant le produit éther silylé attendu et un acide $(H-X)$. La protonolyse du complexe diauré ponté ($\mu-H$) par l'acide $H-X$, régénère le catalyseur $(Xantphos)Au-X$ avec une libération concomitante de dihydrogène. En contrôlant la réaction par RMN ^{31}P , les auteurs ont révélé que le cation diauré à pont hydrure constitue l'état de repos du catalyseur.^{270b} Une analogie peut être faite avec l'activation des alcynes silylés par des complexes d'Au(I) qui conduit à la formation du complexe- σ,π , qui jouerait sensiblement le même rôle que les cations diaurés ponté ($\mu-H$) dans cette réactivité d'activation d'hydrosilane.

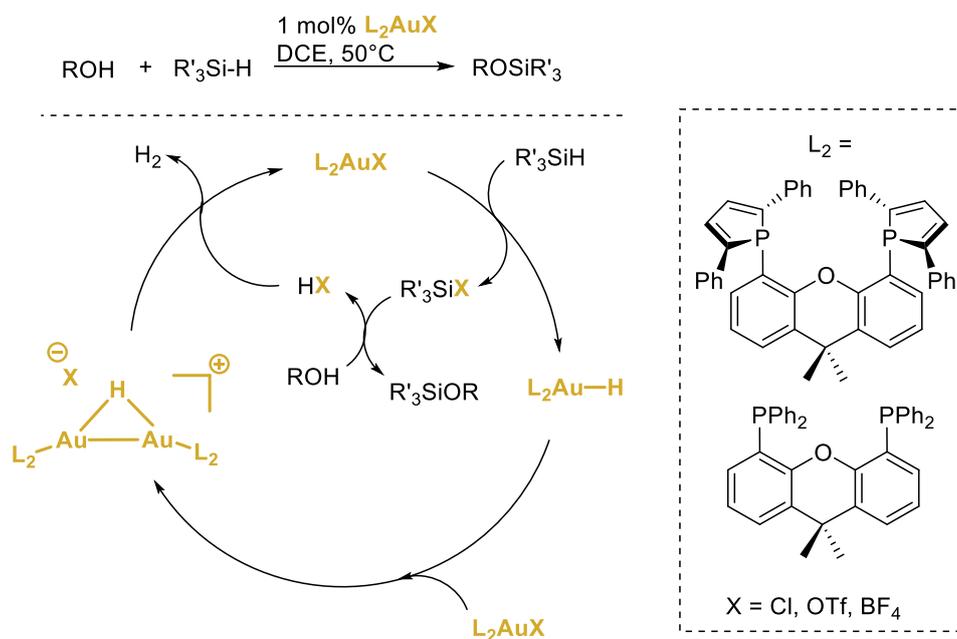


Schéma 114. Cycle catalytique supposé dans la réaction de silylation déshydrogénante des alcools

Il est pertinent de mentionner que dans tous les travaux de méthodologies catalytiques combinant complexes d'or et hydrosilanes, des charges catalytiques relativement élevées en complexes d'or (2.5 – 5 mol%)^{259,262} sont souvent requises, ou alors des conditions thermiques doivent être appliquées à faible charge catalytique (1 mol%).²⁶⁰ Ainsi, forts des excellentes

²⁷⁰ (a) H. Ito, T. Saito, T. Miyahara, C. Zhong, M. Sawamura, *Organometallics*, **2009**, 28, 4829 (ref 261b) ; (b) S. Labouille, A. Escalle-Lewis, Y. Jean, N. Mezailles, P. Le Floch, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 2256.

performances catalytiques observées jusqu' alors avec nos complexe $(C_6F_5)_3PAuX$ ($X = NTf_2$ et $(MeCN)SbF_6$) en plus de développer la première réduction de cétone catalysée par un complexe d'or, nous nous efforcerons de poursuivre nos objectifs de développements de variantes à faibles charges catalytiques et à température ambiante.

N' existant pas de précédent pour la réduction de cétone à partir de complexe d' Au(I), nos travaux se sont plus particulièrement inspirés de ceux de Piers employant un catalyseur $B(C_6F_5)_3$.²⁷¹ L'acide de Lewis organoborane catalyse l'hydrosilylation et également la réduction complète (désoxygénante) des fonctions carbonyles (aldéhyde, cétone, ester) aromatiques et aliphatiques à des charges de 1 à 4 mol%. Des études mécanistiques approfondies indiquent un mécanisme d'activation inhabituel du silane plutôt qu'un mécanisme impliquant l'activation par le borane de la fonction carbonyle (schéma 115).

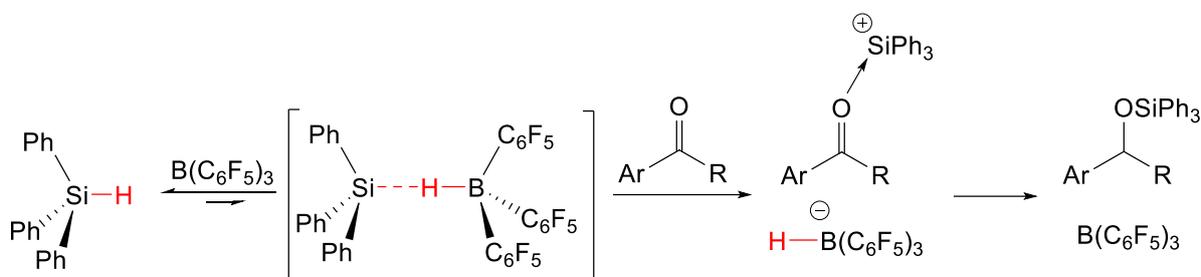


Schéma 115. Travaux de Piers sur la réduction de cétone par un hydruure de bore

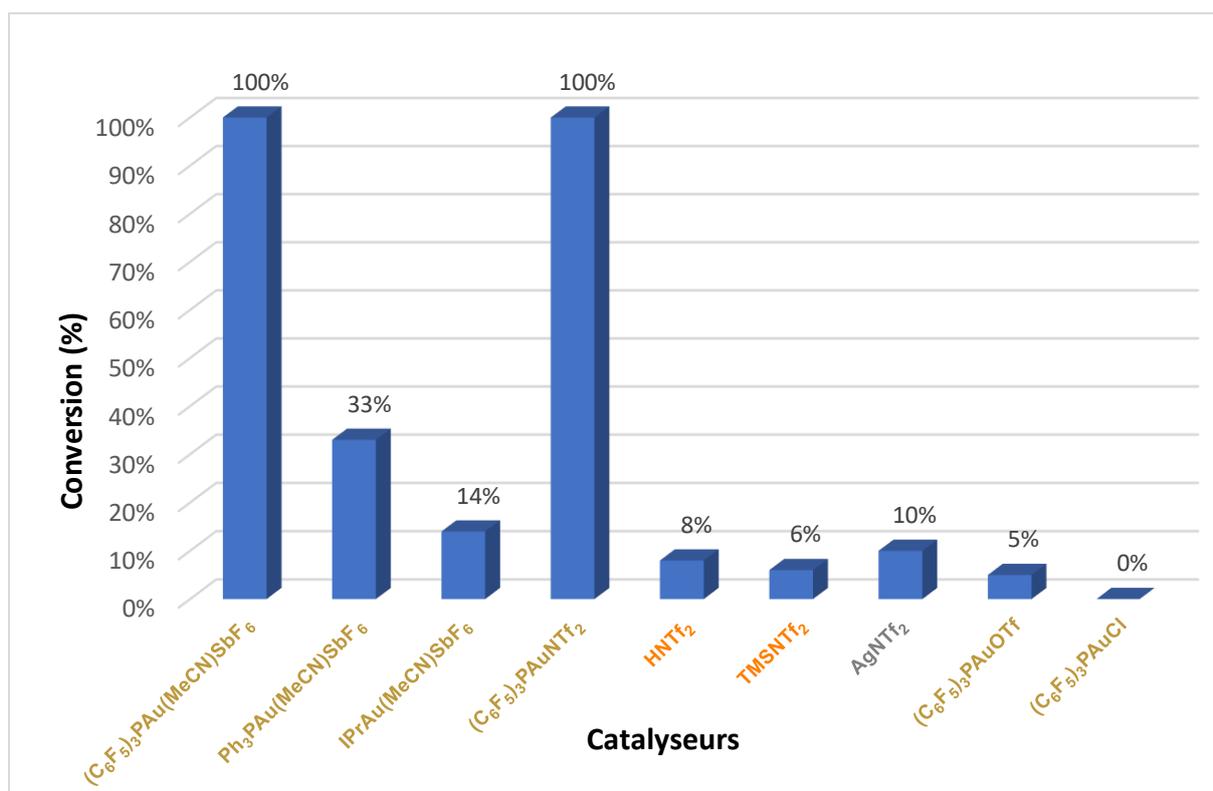
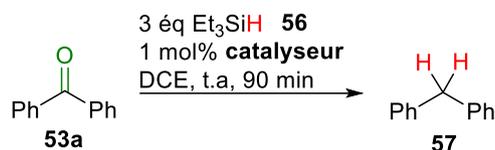
Ce mécanisme d'action fait écho à l'activation d'hydrosilane par des complexes d' Au(I) et la formation intermédiaire du donneur d'hydruure $LAuH$, ainsi qu'aux travaux pionniers de Venanzi présentés précédemment.

II.5.2. Résultats et discussion

La benzophénone a été choisie comme substrat modèle pour la réactivité des différents catalyseurs testés à 1 mol% de charge de catalyseur, en présence de 3 équivalents de triéthylsilane, sur une durée de 90 minutes (temps nécessaire pour une conversion complète du substrat dans le cas de la réaction effectuée avec le complexe de référence de ce chapitre : $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$).

²⁷¹ D. J. Parks, J. M. Blackwell, W. E. Piers, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3090.

Ainsi, dans un premier temps, différents catalyseurs ont été testés pour évaluer leurs réactivités dans cette réaction modèle. Les résultats obtenus sont prometteurs et mettent à nouveau en avant le système catalytique or/silicium au travers des complexes d'or $(C_6F_5)_3PAuX$ ($X = SbF_6, NTf_2$) (graphique 5). La conversion du substrat dans chacune des réactions présentées a été déterminée par RMN 1H sur cette durée de réaction.



Graphique 5. Comparaison de la réactivité de différents catalyseurs pour la réduction de la benzophénone **53a**

En effet, les complexes d'Au(I) $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ et $(C_6F_5)_3PAuNTf_2$ ont tous deux conduit à une conversion complète du substrat vers le produit **57** de réduction avec un rendement quantitatif déterminé par RMN 1H via l'utilisation d'un étalon interne. Comme dans le cadre de la réactivité des glycols le complexe $(C_6F_5)_3PAuOTf$ a conduit à une faible conversion du substrat, due une nouvelle fois à la plus faible acidité de Lewis de l'espèce TMSOTf, en cohérence également avec la conversion nulle obtenue avec le catalyseur $(C_6F_5)_3PAuCl$. Un rendement tout de même de 50 % pour le produit réduit **57** en 24 heures de

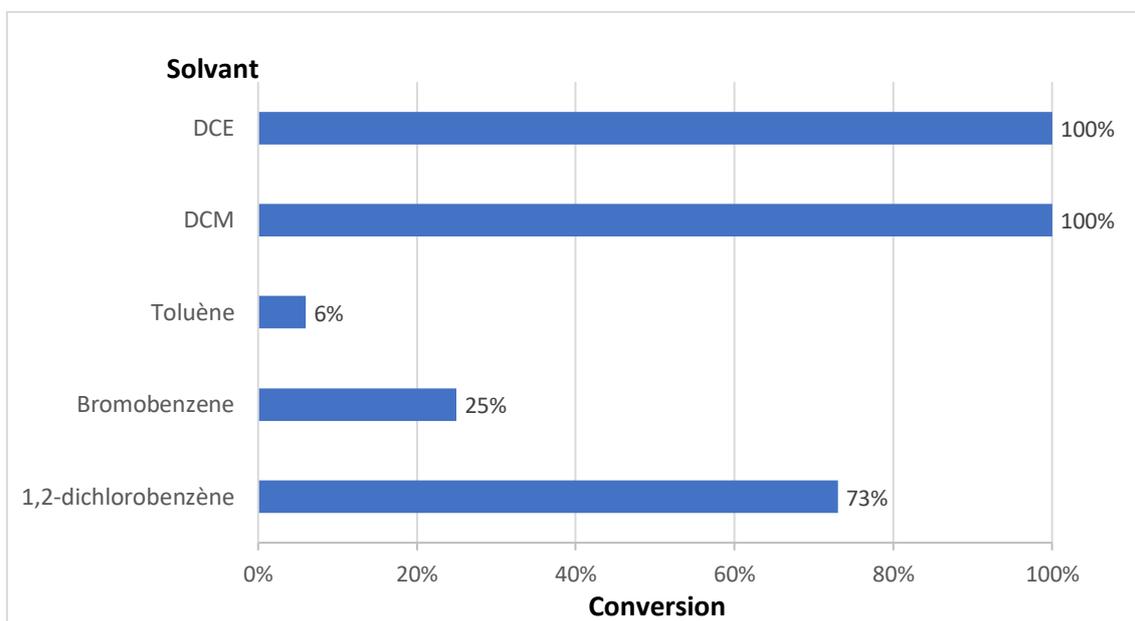
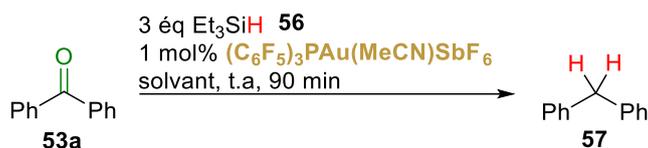
réaction a finalement été obtenu avec le complexe $(C_6F_5)_3PAuOTf$. Par ailleurs, une autre tendance apparait à la lumière des autres catalyseurs testés mais cette fois ci vis-à-vis du ligand. Lorsque le ligand de l'or est de moins en moins désactivant une diminution remarquable de la réactivité a été observée ($((C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6 \gg Ph_3PAu(MeCN)SbF_6 > IPrAu(MeCN)SbF_6)$), appuyant une nouvelle fois l'effet positif de la phosphine désactivée $P(C_6F_5)_3$ en catalyse synergique or/silicium. De plus, un aspect décisif dans l'avancée de la compréhension mécanistique de cette réaction a pu être observé lors de la comparaison des catalyseurs équivalents non aurés de $(C_6F_5)_3PAuNTf_2$: HNT_2 et $TMSNTf_2$ qui dans l'alcynylation des glycols avaient montré une meilleure réactivité que le catalyseur d'Au(I) équivalent. Dans le cas de cette réduction de la benzophénone, les deux catalyseurs triflimidiques non aurés ont conduit à une conversion faible ($< 10\%$) sur cette durée de réaction de 90 minutes. La conversion du substrat en produit réduit **57** se poursuit lentement pour arriver à conversion totale du substrat en une semaine de réaction et un rendement quasi-quantitatif. Ce résultat montre l'effet déterminant et bénéfique de la présence d'or désactivé par le ligand dans cette réaction de désoxygénation, traduisant sans doute du passage vers une espèce $LAuH$ active qui permet d'augmenter de façon spectaculaire la cinétique des réactions.

Bien que le sel d'argent $AgNTf_2$ ait récemment montré une réactivité intéressante dans le cas des aldéhydes,²⁷² où une espèce Ag-H est postulée comme donneur d'hydrure, son utilisation n'a engendré qu'une faible conversion sur ce temps de réaction pour la réduction de la benzophénone. Finalement un rendement de 79 % en produit réduit avec toujours une conversion incomplète en 24 heures de réaction a été obtenu.

Il est important de mentionner que l'intermédiaire de réaction issu de la première addition de l'hydrure sur le carbonyle (l'éther TES du benzhydrol) n'a pas été observé lors des suivis de ces différentes expériences, signifiant comme l'a supposé Piers,²⁷¹ que la deuxième addition de l'hydrure est plus rapide due à la perte probablement assez facile et irréversible d' $Et_3SiOSiEt_3$, qui forme un carbocation et absorbe rapidement l'hydrure du silane pour compléter la désoxygénation totale de la cétone (*cf.* schéma 109, **d** puis **e**).

Par la suite, le solvant de la réaction a été modifié et a montré tout comme dans la réactivité d'alcynylation des glycols une meilleure conversion dans les solvants chlorés : DCE et DCM, par rapport aux autres solvants testés à ce jour (graphique 6).

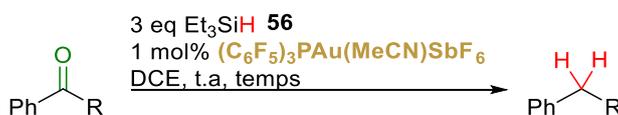
²⁷² T. Liang, G. Dong, C. Li, X. Xu, Z. Xu, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 1817.



Graphique 6. Tests de différents solvant dans la réaction modèle de réduction

Les meilleures conditions opératoires observées à la fois sur le catalyseur et le solvant de la réaction ont été par la suite appliqué à d'autres dérivés carbonyles. Cette étude étant toujours en cours, nous présentons ci-dessous les résultats préliminaires des quelques substrats ayant déjà été testés en catalyse de réduction dans les mêmes conditions que celles précédemment employées (tableau 48)

Tableau 48.



Entrée	Substrat	Tps	Conversion	Produit	Rdt
1	<chem>Ph-C(=O)-Ph</chem> 53a	90 min	100 %	<chem>Ph-CH2-Ph</chem> 57	97 % ^a
2	<chem>Ph-C(=O)-Me</chem> 53b	30 min	100 %	<chem>Ph-CH2-Me</chem> 58	96 % ^a
3	<chem>Ph-C(=O)-CF3</chem> 53c	24 h	ε %	-	-
4	<chem>Ph-C(=O)-H</chem> 51a	30 min	100 %	<chem>Ph-CH2-O-CH2-Ph</chem> 59	91 %

^adéterminé par RMN ¹H

L'acétophénone **53b** a montré une plus grande réactivité que la benzophénone **53a** avec une conversion complète du substrat en seulement 30 minutes d'agitation et avec un rendement quantitatif obtenu (entrée 2 vs 1). Avec l'objectif de borner la réactivité du complexe $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ dans ces conditions expérimentales, la 2,2,2-trifluoroacétophénone **53c** : un substrat présentant un groupement $-CF_3$ en alpha du carbonyle, fortement désactivant, a été testée.

Cette cétone a été transformée avec succès, partiellement (hydrosilylation) ou complètement (désoxygénation et défluoration) lors d'une étude menée dans l'équipe de D. W. Stephan,^{273b} au moyen du catalyseur tri-pentafluorophénylfluoro phosphonium (catalyseur **M**)²⁷⁴ et d'un analogue dicationique de type imidazolium-fluorophosphonium (catalyseur **N**)²⁷⁵ appariés au contre-ion barfate, dotés d'une acidité de Lewis puissante localisée dans l'orbitale σ^* de la liaison C-F.^{273,276} Ces deux acides de Lewis sont ceux avec lesquels la réduction hydrosilylante des cétones a été la plus explorée, et la réduction difficile de cette cétone fortement désactivée est à notre connaissance le seul exemple connu (schéma 116).

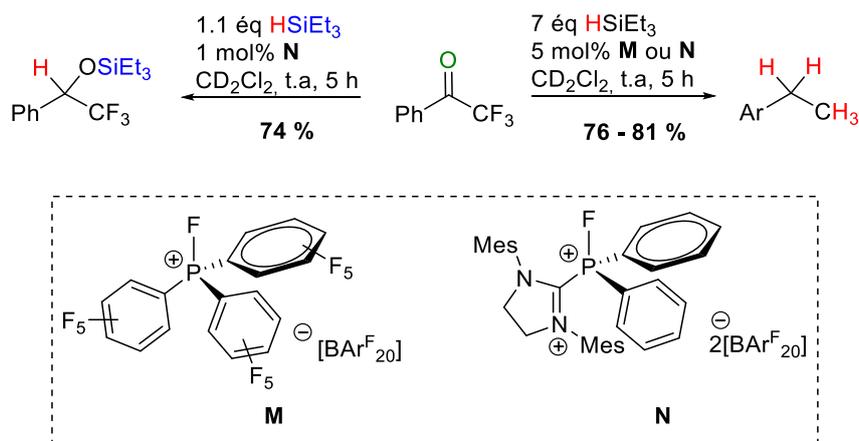


Schéma 116. Travaux de Stephan sur le dérivé 2,2,2-trifluoroacétophénone

Dans notre cas cette cétone n'a conduit qu'à une très faible conversion, montrant ainsi les limites de l'influence du contre-ion SbF_6^- , en comparaison de celle du barfate $[B(C_6F_5)_4]^-$, vis-à-vis de l'activation de cétones hautement désactivées.

²⁷³ (a) M. Pérez, Z.-W. Qu, C. B. Caputo, V. Podgorny, L. J. Hounjet, A. Hansen, S. Grimme, R. Dobrovetsky, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 6491 ; (b) M. Mehta, M. H. Holthausen, I. Malloy, M. Pérez, Z.-W. Qu, S. Grimme, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 8250.

²⁷⁴ C. B. Caputo, L. J. Hounjet, R. Dobrovetsky, D. W. Stephan, *Science*, **2013**, *341*, 1374.

²⁷⁵ M. H. Holthausen, M. Mehta, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6538.

²⁷⁶ J. H. W. La Fortune, T. C. Johnstone, M. Pérez, D. Winkelhaus, V. Podgorny, D. W. Stephan, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 18156.

Enfin, dans le cas de la réactivité du benzaldéhyde, le produit de la réduction complète du carbonyle qui aurait conduit à la formation de toluène n'a pas été obtenu (entrée 4). C'est le produit dimérique **59** qui s'est formé de façon quasi-quantitative avec un rendement isolé obtenu de 91 %. Ce résultat n'est finalement que peu surprenant car ce type de dimérisation réductrice est bien connu et a été introduit à la fin des années 60 par Bakalova et ses collaborateurs via l'utilisation de quantités stœchiométriques d'acide trifluoroacétique.²⁷⁷ Les premières versions catalytiques ont été reportées par les équipes de Mukaiyama et de Olah, au moyen de trityl perchloate $[\text{Ph}_3\text{C}]^+[\text{ClO}_4]^-$ (5 mol%)²⁷⁸ et de TMSOTf ou TMSI (10 mol%),²⁷⁹ respectivement. Récemment, une version moderne de cette transformation employant de nouveaux superacides de Lewis silylés à structures spiraniques a été reportée (schéma 117); la forte acidité de Lewis de ces spiro-silicates permet l'abaissement des charges catalytiques à des niveaux de l'ordre de 1 mol%.²⁸⁰

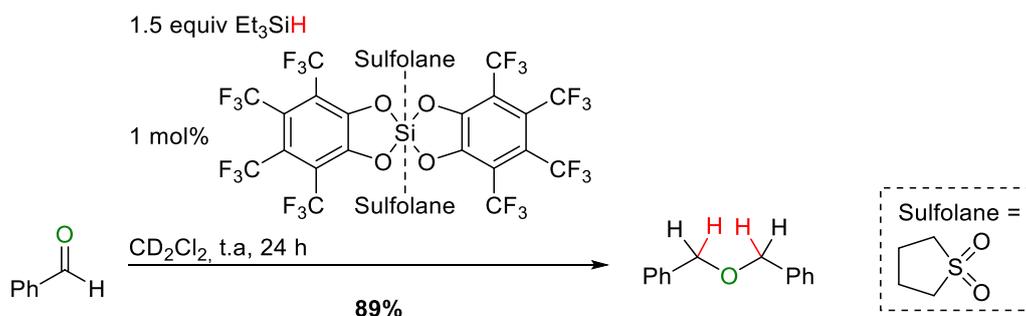


Schéma 117. Travaux de Greb sur la réduction du benzaldéhyde en dialcyle éther

Enfin, très récemment et davantage en lien avec notre étude, Xu et son équipe ont mis au point une méthode de couplage intra- et intermoléculaire réductrice de dialdéhydes ou de deux monoaldéhydes différents pour obtenir des éthers cycliques ou acycliques dissymétriques, avec AgNTf_2 (0.5 mol%) comme catalyseur (dans le cas de l'emploi d'un seul aldéhyde c'est l'éther dimérique qui est obtenu) (schéma 118).²⁷²

²⁷⁷ (a) D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, G. V. Bakalova, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1968**, 179, 1106 ; (b) D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, *Synthesis*, **1974**, 633.

²⁷⁸ J.-I. Kato, N. Iwasawa, T. Mukayama, *Chem. Lett.*, **1985**, 743.

²⁷⁹ M. B. Sassaman, K. D. Kotian, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4314.

²⁸⁰ (a) F. S. Tschernuth, T. Thorwart, L. Greb, F. Hanusch, S. Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 25799 ; (b) T. Thorwart, D. Roth, L. Greb, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 10422.

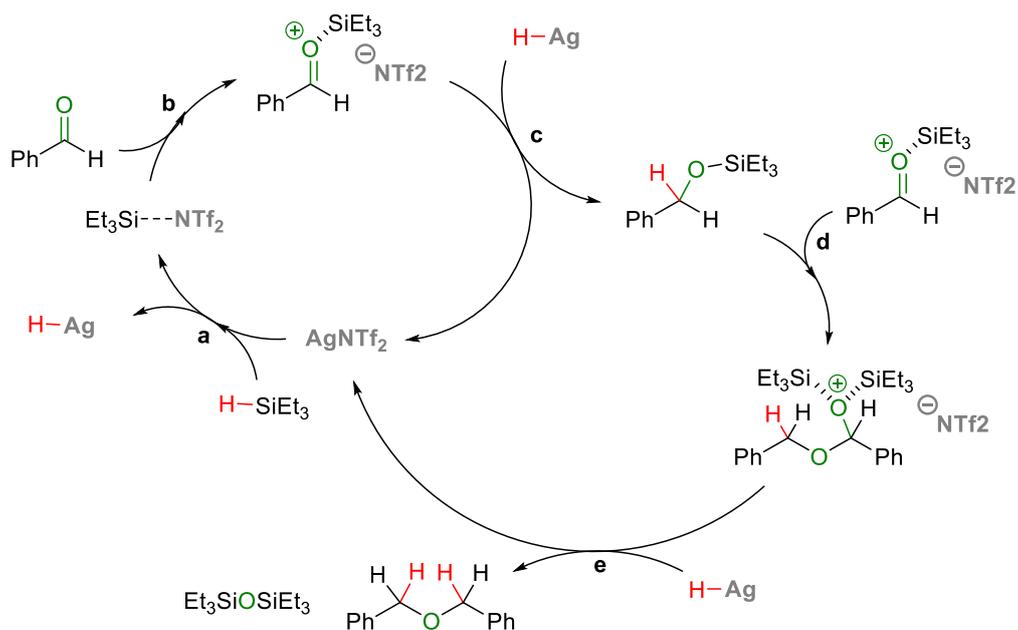


Schéma 118. Cycle catalytique proposé pour la formation d'un éther dimérique par réduction du benzaldéhyde

Rappelons qu' AgNTf_2 , bien qu'efficace ici à une très faible charge catalytique de 0.5 mol%, n'est opérant qu'avec les aldéhydes puisqu'il s'est révélé inactif pour la réduction de la benzophénone comme mentionné précédemment (cf. graphique 5). Les complexes d'or pouvant tout à fait remplacer AgNTf_2 dans ce cycle catalytique de la dimérisation réductrice des aldéhydes, nous anticipons que les complexes $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuX}$ (SbF_6 et NTf_2) sont de bons candidats pour réaliser la formation d'éthers dissymétriques par réduction d'aldéhydes, ce que nous prévoyons de démontrer très prochainement.

III. Conclusion

Dans ce dernier chapitre nous avons continué à tirer profit de l'effet très bénéfique de la phosphine fortement désactivante $(C_6F_5)_3P$ pour améliorer et étendre la portée du concept de catalyse synergique or/silicium. Dans le chapitre précédent (chapitre 3), cette phosphine sous la forme d'un sel d'or cationique apparié à l'anion triflimidate $((C_6F_5)_3PAuNTf_2)$ a provoqué une nette accélération du processus d'aurodésilylation découlant de la complexation du sel d'or avec un partenaire alcyne silylé, permettant ainsi la libération rapide de plus grandes quantités de $TMSNTf_2$ en comparaison des cas utilisant des complexes d'or stabilisés par des ligands plus classiques. Cet effet a permis le développement d'une variante hautement performante et très générale de la réaction de *C*-alcynylation des glycols.

Dans le cadre de cette étude spécifique il a été montré que la catalyse synergique n'était pas fondamentale au succès de la réaction, et donc que finalement, l'utilisation de $((C_6F_5)_3PAuNTf_2)$ devait être simplement vue comme une manière plus efficace (en comparaison des autres sels d'or apparentés $LAuNTf_2$) de générer catalytiquement *in situ* l'acide de Lewis silylé puissant $TMSNTf_2$, avec des avantages sur le plan pratique, en comparaison de la version classique effectuée par protodésilylation à partir de l'acide de Brønsted Tf_2NH , sensible et fumant.

Dans ce travail, nous avons mis en lumière le fait que la puissance de cet effet de ligand est telle qu'elle permet d'outrepasser la nucléophilie/silaphilie moindre de l'anion $^-SbF_6$, et favorise la génération de l'analogue $TMSSbF_6$, attendu pour être nettement plus acide de Lewis que son analogue triflimidate sur la base de la résonance du ^{29}Si ; en d'autres termes nous avons développé et formalisé une nouvelle approche pour une catalyse silylée inédite et hautement performante en proposant un mode de génération facile et fiable de $TMSSbF_6$. Par rapport à la comparaison avec la série triflimidate, l'avantage pratique vis-à-vis de la protodéauration est nettement plus marqué au regard de l'extrême hygroscopie et sensibilité caractérisant $HSbF_6$.

La preuve de concept a été démontrée sur un panel de *C*-alcynylation de glycols où des charges catalytiques inférieures du pré-catalyseur $(C_6F_5)_3PAuX$ ($X = (MeCN)SbF_6$) et des temps de réactions significativement plus courts ont pu être obtenus par rapport à la version initiale du chapitre 3 précédent ($X = NTf_2$).

Le potentiel catalytique supérieur de cet outil a ensuite été confirmé dans d'autres réactions d'alcynylation S_N1 hors du champ des glycosides, à partir de pro-électrophiles allyliques et benzyliques classiques, puis en démontrant l'amélioration de la performance catalytique seuil connue pour la bis-alcynylation des aldéhydes aromatiques.

L'extension du potentiel synthétique de la méthode a ensuite été illustré par une série de transformations dans lesquelles l'activation d'autres nucléophiles carbonés silylés que les alcynes silylés, tels que l'allyltriméthylsilane (alkylations S_N1) et deux acétals de cétène silylés (aldolisation de Mukaiyama non triviale de la benzophénone), a été effectuée efficacement à des charges catalytiques de 1 mol%.

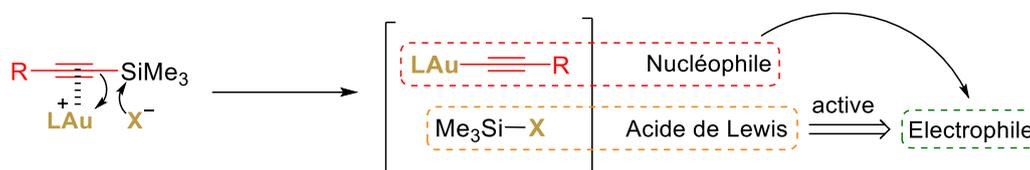
Enfin, les premiers jalons d'une contribution que nous estimons originale et prometteuse ont été posés, avec l'introduction d'une approche réductrice dans laquelle le ligand perfluoré $(C_6F_5)_3P$ s'est une nouvelle fois montré très supérieur à ses analogues moins électro-déficients pour l'activation *in situ* d'hydrosilanes. La formation présumée du couple catalytique $(C_6F_5)_3PAu-H / Et_3Si---SbF_6$ a été mise à profit dans des processus réducteurs catalytiquement efficaces (1 mol%, température ambiante, temps de réaction courts) de substrats carbonylés tels que les cétones et les aldéhydes.

Plusieurs incertitudes mécanistiques subsistent à ce stade de l'étude et elles seront commentées dans la conclusion générale qui suit et clôturera ce manuscrit.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

Ce projet de thèse s'appuie sur le socle d'une méthodologie de synthèse développée au laboratoire URCOM suite à des échanges de longue date entre les différents porteurs partenaires. Cette méthodologie repose sur un concept différenciant en catalyse à l'or visant l'activation d'alcynes silylés par un complexe cationique d'Au(I). L'hypothèse de travail suggère que la formation d'un complexe π de coordination entre l'alcyne silylé et le sel d'or LAuX soit évolutif pour générer de façon concomitante, selon un processus de métathèse, une quantité catalytique d'alcyne d'or et de l'acide de Lewis silylé auxiliaire R_3SiX . Ces deux espèces clés ont vocation à agir de concert en activant un substrat pro-électrophile et en réalisant son alcynylation.

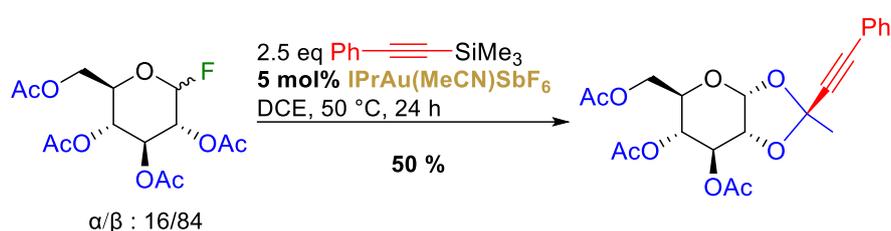


Ainsi, l'objectif global de la thèse était d'appliquer et de valoriser cette méthode de transfert catalytique d'alcynes en glycochimie, afin d'étendre son potentiel et sa portée.

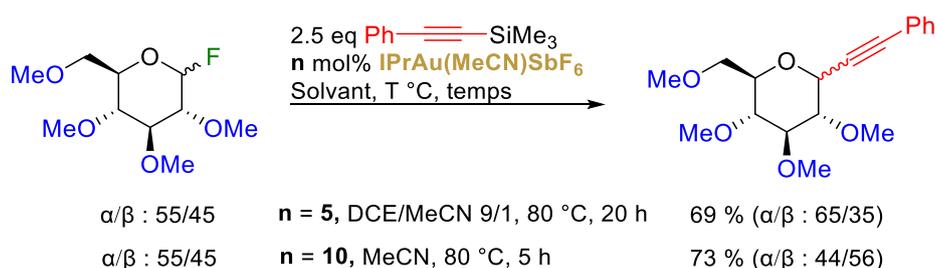
Ce manuscrit de thèse s'est donc décomposé en quatre chapitres. **Le premier chapitre** a recensé et décrit des données bibliographiques assez générales et fondamentales que nous avons jugées utiles à la bonne compréhension de la chimie décrite dans les trois chapitres suivants. Celles-ci ont d'abord porté sur la catalyse à l'or avec un focus particulier sur l'influence exercée par les ligands et les ions sur les propriétés de réactivité des complexes d'or et les implications que ces effets entraînent dans les transformations catalytiques. Puis ensuite nous avons discuté sur la catalyse par les acides de Lewis silylés puissants de structure générale Me_3Si-X , en insistant ici également sur l'influence induite par l'anion faiblement coordonnant X sur la force d'acidité et sur la réactivité de ces espèces. Le dernier volet de ce premier chapitre a été consacré à un état des lieux de l'état de l'art des réactions d'alcynylation faisant intervenir la catalyse synergique or/silicium, de manière à familiariser le lecteur aux subtilités de cette méthodologie.

La première mission qui m'avait été fixée conjointement à un collègue doctorant du LASYROC, Eliot Starck, était de trouver les conditions opératoires optimales permettant de réaliser la première C-alcynylation catalytique et possiblement hautement stéréosélective de

sucres donneurs désarmés et armés, puis d'exemplifier la méthode : un objectif motivant et complexe. Cette optimisation conjointe a été réalisée selon une répartition par type de nucléofuge anomérique : les donneurs de glycosides portant un nucléofuge anomérique OAc pour E. Starck, et ceux équipés d'un F me revenant. **Le second chapitre** décrit le cheminement de ce travail commun d'optimisation méthodologique. Nous avons montré que l'alcynylation des dérivés de glucose et de mannose désarmés per-acétylés est un réel défi : les différents essais que nous avons effectués ont dans les meilleurs des cas conduit au sous-produit acétalique, résultant de l'alcynylation de la forme acyloxonium pontée stabilisée de l'intermédiaire oxocarbénium, avec des rendements moyens (40-50 %).

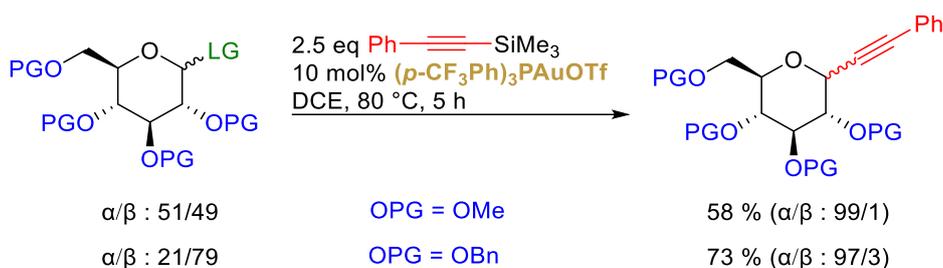


L'examen de deux donneurs armés modèles 1-OAc 2,3,4,6-tétraméthoxy et 1-F 2,3,4,6-tétraméthoxy dans la série glucose a ensuite été entrepris, et un premier jeu de conditions catalytiques satisfaisantes de couplage a pu être déterminé à reflux de mélanges de solvants DCE et acétonitrile ou acétonitrile seul, sous l'action de 5-10 mol% du sel d'or IPrAu(MeCN)SbF₆ conduisant au C-glycoside recherché avec des rendements très satisfaisants avoisinant 70%. Néanmoins ce couplage est malheureusement non stéréo-contrôlé et conduit à des mélanges quasi-équimolaires des deux anomères α et β .



Mon collègue E. Starck a poursuivi ce travail d'optimisation et a finalement pu résoudre ce problème par le biais de l'utilisation du contre-ion triflate. Une évaluation méticuleuse de la structure des ligands a permis l'identification d'une procédure optimale consistant en l'utilisation de 10 mol% du complexe d'or (*p*-CF₃Ph)₃PAuOTf dans le DCE à 50-80 °C. Une étude mécanistique multi-paramètres à l'aide de différentes sondes physico-chimiques (RMN ³¹P et ¹H, HRMS) réalisée par E. Starck au LASYROC, ainsi que des réactions de contrôle que

j'ai mené ont permis de confirmer la mise en œuvre du mécanisme de catalyse synergique or/silicium proposé, médiée par ce complexe d'or. Ce système catalytique optimal a pu être appliqué à une gamme relativement exhaustive de donneurs de glycosides armés y compris des furanoses, et de façon importante s'est montré compatible aux alcynes aliphatiques. Ces conditions ont pu être appliquées avec succès au substrat 1-fluoroglycoside per-méthylé modèle ainsi qu'à un analogue per-benzylé plus classique et plus utile sur un plan synthétique.



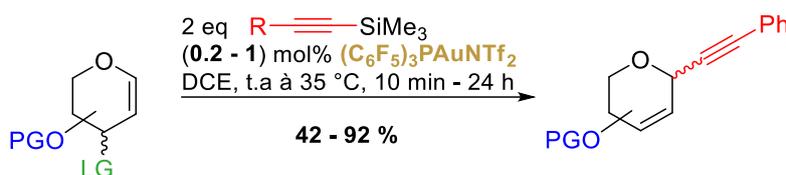
Pour conclure, ce second chapitre décrit la première C-alkynylation catalytique, totalement stéréocontrôlée et largement applicable de sucres donneurs armés. Les objectifs que nous nous étions fixés ont été atteints et la publication ayant trait à cette étude est en cours de finalisation et sera soumise prochainement.

Le second objectif de mon travail de recherche était de développer une variante catalytique de la version vinylogue (réarrangement de Ferrier) de la C-alkynylation à partir des glycols. Quelques méthodes catalytiques existaient déjà pour ce couplage et le seuil catalytique décrit plafonnait à 3 mol %. Prenant pour acquis le très haut niveau de stéréocontrôle α associé à toutes les versions de cette réaction reportées dans la littérature, l'objectif de cette seconde tâche était de nature différente, et ambitionnait de développer une variante « hautement performante », en dédiant nos efforts à l'efficacité catalytique dans un premier temps, puis au domaine d'applicabilité ensuite. Le *troisième chapitre* décrit cette étude.

Après un travail d'optimisation en deux phases, l'identification d'un effet phosphine très spectaculaire, se situant dans le prolongement de celui découvert durant l'alkynylation des donneurs saturés décrite dans le chapitre précédent, nous a permis d'atteindre le cahier des charges dépeint ci-dessus, et par conséquent de bonifier la réactivité et la portée de la catalyse synergique or/silicium.

Ainsi, en associant le ligand phosphine très électro-déficient $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{P}$ et le contre-ion triflimidate Tf_2N^- très peu coordinant dans un complexe d'or $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ facilement synthétisable et stable, un large éventail de glycols diversement protégés, y compris certains

représentants géométriquement contraints, dans les séries hexoses et pentoses, ont été alcynylés dans un protocole standard utilisant 1 mol% du catalyseur et opérant à température ambiante. La méthode s'est également montrée tolérante d'une large variété d'alcynes silylés aromatiques diversement substitués, dont certains par des fonctions qui pouvaient potentiellement altérer la catalyse. Les alcynes aliphatiques ont également été très bien acceptés et ont réagi aussi efficacement que leurs analogues aromatiques, ce qui n'est pas fréquent en méthodologie catalytique de transfert d'alcynes. Dans les conditions standards, les réactions les plus favorables ont évoluées très rapidement (≤ 10 minutes).



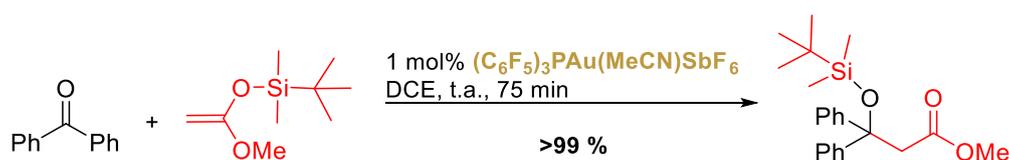
Outre son apport sur le plan synthétique, l'étude réalisée a permis d'apporter des éléments de compréhension mécanistique de ces réactions de C-alcynylation à faibles charges catalytiques. Ainsi, une réactivité uniforme des glycols monocycliques non contraints indépendante de la nature des groupes protecteurs (OBn, OTIPS et OAc) a pu être démontrée.

D'autres études de contrôle d'ordre mécanistique réalisées durant l'étude de l'alcynylation des glycols, effectuées en présence de faibles quantités de Tf_2NH comme pré-catalyseur à la place de $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$, ont montré qu'en réalité l'implication d'un alcynure d'or n'était pas indispensable puisque ce couplage de Ferrier particulier pouvait fonctionner de manière très efficace selon un mécanisme strictement de type "silylé". Le complexe d'or optimal $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ n'agirait, dans cette version, que comme simple générateur de $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ mais de façon nettement plus efficace que les complexes analogues supportés par des ligands plus classiques. Ce constat nous a amené à envisager de tirer un plein avantage de cette caractéristique en visant le développement et l'intronisation d'un mode de génération facile et fiable du superacide de Lewis $\text{Me}_3\text{SiSbF}_6$, jusqu'alors jamais valorisé en synthèse organique. Sur la base de la résonance extrêmement élevée en ^{29}Si du silicium de $\text{Me}_3\text{SiSbF}_6$ l'acidité de Lewis de ce composé était attendue pour surpasser celle de $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$. **Le chapitre 4** décrit les avancées qui ont été réalisées pour concrétiser et formaliser cette hypothèse de travail.

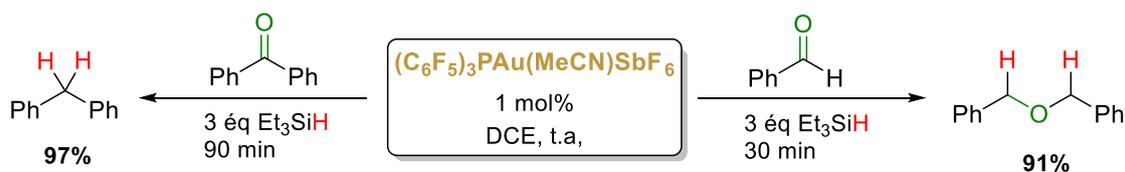
La preuve de concept a été démontrée sur un panel de *C*-alcynylations de glycols où des charges catalytiques inférieures du pré-catalyseur $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ et/ou des temps de réactions significativement plus courts ont pu être obtenus par rapport au catalyseur employé au chapitre précédent ($(C_6F_5)_3PAuNTf_2$). Ce travail a pu être réalisé parce que le complexe d'or $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ introduit dans ce travail a pu être facilement synthétisé, caractérisé et s'est avéré stable et facile à manipuler.

Le potentiel catalytique supérieur de cet outil a ensuite été confirmé dans d'autres réactions d'alcynylation hors du champ des glycosides, à partir de pro-électrophiles allyliques et benzyliques classiques, puis en démontrant l'amélioration de la performance catalytique seuil connue pour la bis-alcynylation des aldéhydes aromatiques.

L'extension du potentiel synthétique de la méthode a ensuite été illustré par une série de transformations dans lesquelles l'activation d'autres nucléophiles carbonés silylés que les alcynes silylés, tels que l'allyltriméthylsilane (alkylations) et deux acétals de cétène silylés (aldolisation de Mukaiyama non triviale de la benzophénone), a été effectuée efficacement à des charges catalytiques ≤ 1 mol%.



Enfin, les premiers jalons d'une contribution que nous estimons originale et prometteuse ont été posés, avec l'introduction d'une approche réductrice dans laquelle le ligand perfluoré $(C_6F_5)_3P$ s'est une nouvelle fois montré très supérieur à ses analogues moins électro-déficients pour l'activation in situ de Et_3Si-H . La formation présumée du couple catalytique $(C_6F_5)_3PAu-H / Et_3Si---SbF_6$ a été mise à profit dans des processus réducteurs catalytiquement efficaces (1 mol%, température ambiante, temps de réaction courts) de substrats carbonylés tels que les cétones et les aldéhydes.



L'ensemble de ce travail de thèse a permis d'étendre le concept de catalyse synergique or/silicium qui se sont manifestées au travers de trois effets notables.

- En premier lieu, deux rôles plutôt inattendus pour *l'ion triflate de stabilisant d'oxocarbénium de sucres fortement oxygénés et de paramètre stéréo-contrôleur* ont été découverts.
- En second lieu, un *effet de ligand marqué* a été observé lors de l'utilisation de sels d'or LAuNTf_2 , se traduisant par une augmentation très significative de l'efficacité de l'aurodésilylation et donc de la quantité d'acide de Lewis silylé TMSNTf_2 lorsque le ligand est *une phosphine très électroattractrice* $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{P}$.
- Enfin, cet effet phosphine permettant de galvaniser les cinétiques d'alcynylation a pu être magnifié en permettant la conception et la formalisation *d'une catalyse* $\text{Me}_3\text{SiSbF}_6$ inédite au départ du *sel d'or* $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$.

Perspectives

Chacune de ces avancées suscite soit certaines questions d'ordres mécanistiques, ou alors ouvre des perspectives d'études attrayantes, voire les deux en même temps, dont quelques-unes sont décrites ci-dessous.

1- Afin de mieux quantifier l'effet $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{P}$ et $(p\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{P}$, un certain nombre d'études physico-chimiques sont souhaitables. En premier lieu la paramétrisation de l'acidité de Lewis des complexes leadeurs dans nos réactions d'alcynylation $(p\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{PAuOTf}$, $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ et de $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ (Childs, G.B., FIA) en comparaison de quelques analogues classiques LAuX de référence (L davantage σ -donneurs) est envisagée.

2- Toujours dans un objectif de compréhension mais sur un registre plus synthétique, nous souhaiterions vérifier par des études RMN l'aurodésilylation de l'allyltriméthylsilane, de quelques éthers d'énol silylés et acétals de cétènes silylés médiée par nos deux sels d'or (études RMN stœchiométriques), et de nouveau comparer avec d'autres complexes $\text{LAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ plus classiques et donneurs. Cet objectif est particulièrement intéressant pour nous aider à comprendre la phase d'induction lente observée dans le cas de la réaction de Mukaiyama aldol

des acétals de cétones silylés, où la formation d'un complexe de Lewis benzophénone-[Au] soit actif soit séquestrant vis-à-vis du sel d'or est également envisageable et à ce jour pas clarifiée.

3- La question centrale et commune aux trois chapitres de cette thèse et à quasiment tous les points d'intérêts concerne la paramétrisation de la nucléophilie d'une série stratégique et représentative d'alcynures d'or et d'alcynylsilanes. Cette thématique intéresse grandement le professeur G. Berionni. Des discussions entre nos deux équipes ont eu lieu récemment et nous ambitionnons d'étudier cette question de façon collaborative ; nous sommes particulièrement curieux de pouvoir appréhender et quantifier l'influence des ligands perfluorés sur la nucléophilie des alcynures d'or associés, et notamment l'impact de $(C_6F_5)_3P$ par rapport à celui de $(p-CF_3Ph)_3P$. Dans la même lignée, l'observation d'une catalyse strictement silylée dans la variante *C*-glycosylation de Ferrier nous amène à nous interroger sur la nucléophilie comparative des alcynures d'or supportés par le ligand $(C_6F_5)_3P$ en comparaison de leurs précurseurs TMS.

4- Finalement, parmi les perspectives d'ordre méthodologique et synthétiques le développement de la portée applicative de notre méthode d'activation des hydrosilanes pour la chimie réductrice des cétones et des aldéhydes et l'extension à l'hydrodéfluoruration des fluoroalcanes constitue notre axe prioritaire dans la poursuite du projet. Dans ce contexte l'évaluation d'autres hydrosilanes que Et_3SiH est prévue. Cette étude implique également des aspects mécanistiques et notamment une clarification de la formation et du rôle joué par $(C_6F_5)_3PAu-H$ (formation ou pas d'une espèce pontée, et si oui le devenir de cette espèce ?) ; Selon les éléments qui ressortiront de ces études le paramétrage de la nucléophilie de $(C_6F_5)_3PAu-H$ sera éventuellement un objectif important.

Experimental section

General information

Proton ($^1\text{H NMR}$), carbon ($^{13}\text{C NMR}$) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on Brüker Advance Spectrometers at 300, 400 or 500 MHz. The chemical shifts are given in part per million (ppm) relative to residual solvent as internal standard (for $^1\text{H NMR}$: $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm and for $^{13}\text{C NMR}$: $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) on the δ scale. Data are presented as follow: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentuplet, sex = sextuplet, hept = heptuplet, m = multiplet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, dq = doublet of quadruplet, ddd = doublet of doublet of doublet, brs = broad singlet), coupling constants (J in Hz), integration and assignment). Assignments were determined either based on unambiguous chemical shifts or coupling patterns, COSY, HSQC and HMBC experiments to fully interpreted spectra for related compounds.

LASYROC laboratory: Infrared spectra (**IR**) were obtained using a Brüker Alpha ATR Diamant and were recorded neat. Wavenumbers of maximum absorbance are given in cm^{-1} (umax). High resolution mass spectra (**HRMS**) data were recorded on a Thermo TSQ Quantum and on a Brüker Micro TOF (I or II) respectively; the parent ions $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ or $[\text{M}+\text{K}]^+$ are quoted. **X-ray diffraction** data collection was carried out on a Bruker PHOTON III DUO CPAD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N_2 device, using $\text{Mo-K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The crystal-detector distance was 37mm. The cell parameters were determined (APEX4 software)²⁸¹ from reflections taken from 1 set of 180 frames at 1s exposure. Flash chromatography was carried out using silica gel 60 (40-63 μm) and the procedure included the subsequent evaporation of solvents in vacuo. Anhydrous DCM, MeCN and MeOH were dried by passing through activated alumina under a positive pressure of argon using GlassTechnology GTS100 devices.

URCOM laboratory: **IR** spectra were collected on a Perkin-Elmer Frontier operating in ATR mode. **Optical rotations** were measured on a JASCO PTC-262 polarimeter at 568.6 nm with a path length of 10cm. $[\alpha]$ is expressed in $\text{deg}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$, and c is expressed in $\text{g}/100 \text{ cm}^3$. **HRMS** were measured on an Agilent 6530 QTOF-LC/MS or an Orbitrap explores 120 thermoScientific mass-analyser in ESI+. LiCl was dissolved in some samples to improve the ionisation.

²⁸¹ "M86-EXX278V1 APEX4 User Manual", Bruker Corporation, 2021.

The solvents were purchased from commercial sources and purified according to the standard procedure and freshly distilled under argon prior to use. Anhydrous reactions were carried out in flame-dried glassware and under argon atmosphere. All starting materials were commercially available and were used without further purification or were prepared according to known procedures. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on silica plates (silica gel 60 F254, Merck) using UV light, KMnO₄ solution, CAM solution or acidic solution as stains for visualization; and/or monitored by NMR analysis. Yields of products were calculated after purification by flash chromatography or determined by ¹H NMR using 1-bromo-4-nitrobenzene as internal standard in CDCl₃.²⁸² To simplify the interpretation of the analytical data, glycosyl is named α when the aglycon part of the structure is in axial position on the anomeric carbon, and β when the aglycon part is in equatorial position.

²⁸² T. Rundlöf, M. Mathiassona, S. Bekiroglu, B. Hakkarainen, T. Bowdenc, T. Arvidsson, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2010**, 52, 645.

I. Gold (I) complex

General procedure A

To a solution of $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1 eq.) in water (6 mL), 2,2'-thiodiethanol (3 eq.) was added dropwise at 0 °C over a period of 45 min, followed by a solution of phosphine (1 eq.) in EtOH (6 mL). Then, ice bath was removed, and the solution was stirred for 30 min at room temperature. The white suspension was then filtered, and the resulting solid was recrystallized by slow diffusion of n-pentane in a saturated solution of the complex in DCM.²⁸³

General procedure B

To a solution of Me_2SAuCl (1 eq.) in 5 mL of dry DCM at 0 °C, was slowly added a solution of ligand (1 eq.) in 5 mL of dry DCM. Then, ice bath was removed, and the solution was stirred for 4 h at room temperature. The volume of the solution was reduced to approximately 1 mL and 5 mL of n-pentane was added to the solution. Solvents were removed under vacuum to give the complex as a powder.²⁸⁴

General procedure C

To a solution of LAuCl (1 eq.) in DCM (3 mL), was added AgNTf_2 (1 eq.). AgCl was directly formed and precipitated. The solution was stirred for 10 min at room temperature. Then, the solution was filtered over celite and washed with DCM (3 x 5 mL). The filtrate was concentrated under vacuum to give the complex as a powder.²⁸⁴

General procedure D

To a solution of LAuCl (1 eq.) in MeCN (3 mL), was added AgSbF_6 (1.05 eq.). AgCl was directly formed and precipitated. The solution was stirred for 10 min at room temperature. Acetonitrile was removed under vacuum and DCM (2 mL) was added. The solution was filtered over celite and washed with DCM (3 x 5 mL). The filtrate was concentrated under vacuum to give the complex as a powder.²⁸⁵

²⁸³ S. Nonaka, K. Sugimoto, H. Ueda, H. Tokuyama, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 380.

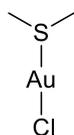
²⁸⁴ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133.

²⁸⁵ P. de Fremont, N. Marion, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 551.

I.1. LAuCl complex

Chloro(dimethylsulfide)gold (I)

Me₂SAuCl



Chemical Formula: C₂H₆AuClS
Molecular Weight: 294,55 g.mol⁻¹

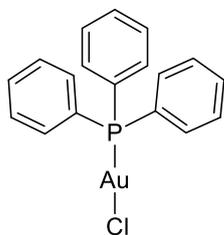
To a solution of NaAuCl₄·2H₂O (542 mg, 1.36 mmol, 1 eq.) in MeOH (6 mL), was added dropwise over a period of 30 min at room temperature dimethylsulfide (259 μL, 3.54 mmol, 2.6 eq.). The formation of a white solid was observed, and the solution was stirred for 30 min. The suspension was filtered, and the solid residue was washed with a minimum of MeOH, Et₂O and n-pentane respectively. White crystals were obtained and were dried under vacuum (360 mg, 1.22 mmol, 90 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁸⁶

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2.75 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 24.9 (CH₃).

Chloro(triphenylphosphine)gold (I)

Ph₃PAuCl



Chemical Formula: C₁₈H₁₅AuClP
Molecular Weight: 494,71 g.mol⁻¹

Obtained as a colorless crystal (685 mg, 1.38 mmol, 68 %) following General procedure A from H₂AuCl₄·3H₂O (796 mg, 2.02 mmol), thiodiethanol (607 μL, 6.06 mmol) and triphenylphosphine (530 mg, 2.02 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁸⁷

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.59-7.43 (m, 15H, ^{Ar}CH).

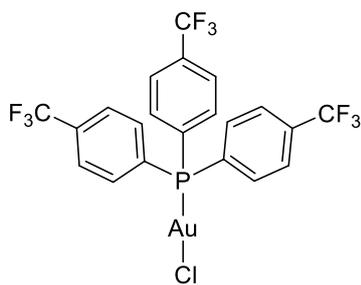
³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm) 33.18.

²⁸⁶ F. Sánchez-Cantalejo, J. D. Priest, P. W. Davies, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 17215.

²⁸⁷ S. Borsley, E. R. Kay, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 9117.

Chloro[tris(4-trifluoromethylphenyl)phosphine]gold (I)

(*p*-CF₃Ph)₃PAuCl



Chemical Formula: C₂₁H₁₂AuClF₉P

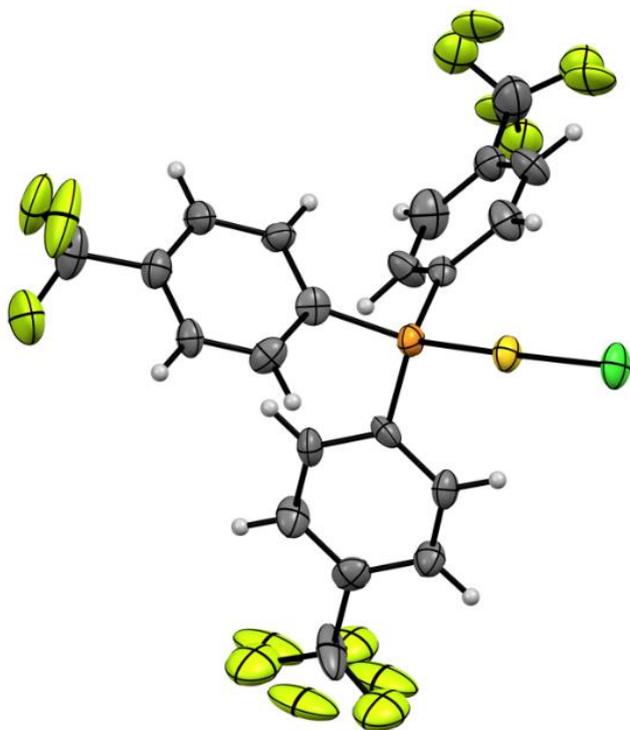
Molecular Weight: 698,70 g.mol⁻¹

Obtained as a white powder (194 mg, 0.28 mmol, 87 %) following General procedure **B** from Me₂SAuCl (95 mg, 0.32 mmol) and tris(4-trifluoromethylphenyl)phosphine (150 mg, 0.32 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁸⁸

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.83-7.76 (m, 6H, ^{Ar}CH), 7.72-7.63 (m, 6H, ^{Ar}CH).

³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm) 32.95.

XRay- Structure



d(P-Au) = 2.232 Å

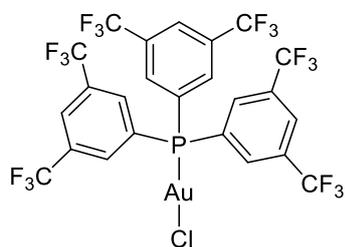
d(Au-Cl) = 2.278 Å

∠PAuCl = 173.50 °

²⁸⁸ T. Hirai, A. Hamasaki, A. Nakamura, M. Tokunaga, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5510.

Chloro[tris(3,5-di-trifluoromethylphenyl)phosphine]gold (I)

(3,5-diCF₃Ph)₃PAuCl



Chemical Formula: C₂₄H₉AuClF₁₈P

Molecular Weight: 902,70 g.mol⁻¹

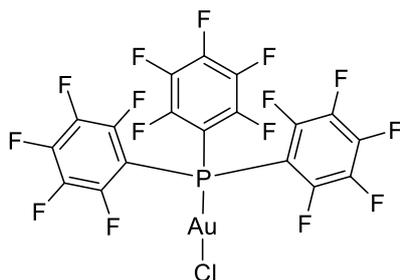
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.21 (s, 3H), 7.13 (d, *J* = 13 Hz, 6H).

³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm) 35.23.

Obtained as a white powder (550 mg, 0.61 mmol, 90 %) following General procedure **B** from Me₂SAuCl (200 mg, 0.68 mmol) and tris(3,5-di-trifluoromethylphenyl)phosphine (455 mg, 0.68 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁸⁹

Chloro[tris(2,3,4,5,6-pentafluorophenylphosphine)]gold (I)

(C₆F₅)₃PAuCl



Chemical Formula: C₁₈AuClF₁₅P

Molecular Weight: 764,56 g.mol⁻¹

³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm) -33.65.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ (ppm) -127.62 (t, *J* = 22.4 Hz), -140.89 (brs), -156.12 (t, *J* = 22.4 Hz).

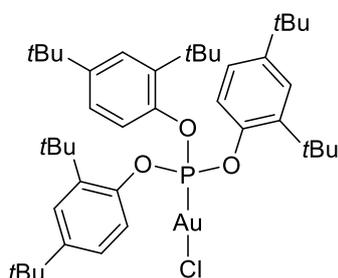
Obtained as a white powder (339 mg, 0.44 mmol, 89 %) following General procedure **B** from Me₂SAuCl (147 mg, 0.50 mmol) and tris(2,3,4,5,6-pentafluorophenylphosphine) (266 mg, 0.50 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹⁰

²⁸⁹ D. Zuccaccia, L. Belpassi, L. Rocchigiani, F. Tarantelli, A. Macchioni, *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 3080.

²⁹⁰ S. Nejrotti, S. Ghinato, E. C. Gini, D. Scarpi, E. G. Occhiato, A. Maranzana, C. Prandi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*, 646

Chloro[tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphite]gold (I)

(2,4-*t*BuPhO)₃PAuCl



Chemical Formula: C₄₂H₆₃AuClO₃P
Molecular Weight: 879,35 g.mol⁻¹

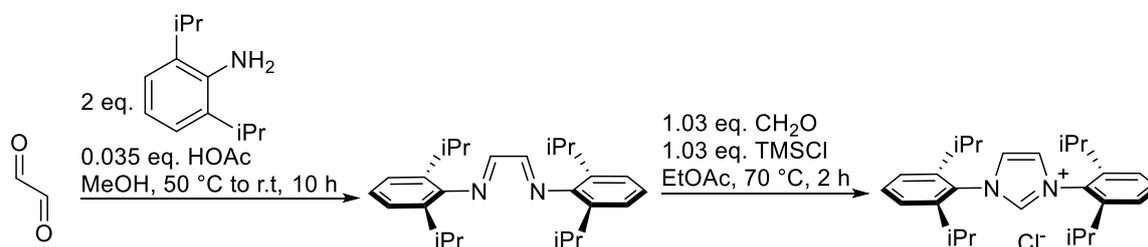
Obtained as a white powder (809 mg, 0.92 mmol, 91 %) following General procedure **B** from Me₂SAuCl (300 mg, 1.01 mmol) and tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphite (658.9 mg, 1.01 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.44-7.38 (m, 6H, ^{Ar}CH), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 3H, ^{Ar}CH), 1.44 (s, 27H, CH₃), 1.29 (s, 27H, CH₃).

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 100.66.

Chloro[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl-imidazol-2-ylidene)]gold (I)

IPrAuCl



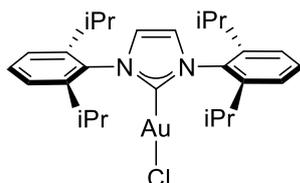
To a solution of 2,6-diisopropylaniline (5 g, 28.20 mmol) and HOAc (28 μL, 0.49 mmol) in MeOH (7 mL) at 50 °C in a flask was added a solution of glyoxal (2.05 g, 40% in water, 14.10 mmol) in 7 mL of MeOH. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 15 min and then stirred at room temperature for 10 h. The reaction mixture was filtered. The filter cake was washed with MeOH and dried in vacuo to afford *N,N'*-1,4-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,4-diazabutadiene as a yellow solid (4.420 g, 11.74 mmol, 83 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹²

To *N,N'*-1,4-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,4-diazabutadiene (4.420 g, 11.74 mmol) and paraformaldehyde (0.363 g, 12.09 mol) in 115 mL of EtOAc in a flask at 70 °C was added a

²⁹¹ P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6348.

²⁹² P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 11482.

solution of TMSCl (1.53 mL, 12.09 mol) in 5 mL of EtOAc dropwise over 45 min with vigorous stirring. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 2 h. After cooling to 10 °C with stirring, the reaction mixture was filtered. The filter cake was washed with EtOAc and dried in vacuo to afford *N,N'*-1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride as a colorless solid (4.560 g, 10.73 mmol, 91 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹²



Chemical Formula: C₂₇H₃₆AuClN₂
Molecular Weight: 621,02 g.mol⁻¹

To a solution of *N,N'*-1,4-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride (506 mg, 1.19 mmol) and finely ground K₂CO₃ (165 mg, 1.19 mmol) in acetone (5 mL), was added Me₂SAuCl (350 mg, 1.19 mmol). The solution was stirred for 1 hour at reflux. Then, acetone was evaporated under vacuum and DCM was added (10 mL). The suspension was filtered over a pad of silica and the pad was washed with DCM (3 x 5 mL). The filtrate was concentrated under vacuum. The gold complex was obtained as a white solid (614 mg, 0.99 mmol, 83 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹³

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, ^{Ar}CH), 7.17 (s, 2H, CH), 2.55 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH₃), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 175.4 (C-Au), 145.7 (2 x ^{Ar}Cq), 134.0 (4 x ^{Ar}Cq), 130.8 (4 x ^{Ar}CH), 124.4 (2 x ^{Ar}CH), 123.1 (2 x CH), 28.9 (4 x CH), 24.6 (4 x CH₃), 24.1 (4 x CH₃).

²⁹³ A. Collado, A. Gómez-Suárez, A. R. Martín, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5541.

I.2. LAuNTf₂ complex

Silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide

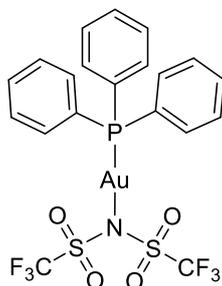
AgNTf₂

A slight excess of Ag₂CO₃ (620 mg, 2.25 mmol) is added, with stirring, to a solution of HNTf₂ (1.252 g, 4.45 mmol) in 15 mL of distilled water in a 50 mL round bottom flask with aluminum foil. The reaction mixture is heated to 65 °C and stirred during 10 minutes. A white solid is isolated upon removing excess water under vacuum and is dried at 70 °C for 6 h. This compound is dissolved in about 12 mL of dry diethyl ether, stirred for 2 hours, and filtered to remove solid impurities. Removal of the solvent under vacuum gives AgNTf₂ as a white powder in 99 % yield. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹⁴

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ (ppm) -75.96 ppm

[Bis(trifluoromethanesulfonyl)imidate](triphenylphosphine)gold (I)

Ph₃PAuNTf₂



Chemical Formula: C₂₀H₁₅AuF₆NO₄PS₂

Molecular Weight: 739,39 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.62 – 7.44 (m, 15H, ^{Ar}CH).

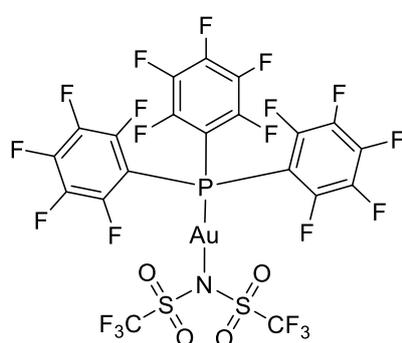
³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm) 30.37.

Obtained as a white powder (141 mg, 0.19 mmol, 94 %) following General procedure C from Ph₃PAuCl (100 mg, 0.20 mmol) and AgNTf₂ (78 mg, 0.20 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹⁵

²⁹⁴ A. Viji, Y. Y. Zheng, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 3281.

²⁹⁵ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133.

[Bis(trifluoromethanesulfonyl)imidate](2,3,4,5,6-pentafluorophenylphosphine)gold (I)
(C₆F₅)₃PAuNTf₂



Obtained as a white powder that turns pale violet, with no change in activity (220 mg, 0.218 mmol, 83 %) following General procedure **C** from (C₆F₅)₃PAuCl (200 mg, 0.262 mmol) and AgNTf₂ (101.5 mg, 0.262 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹⁶

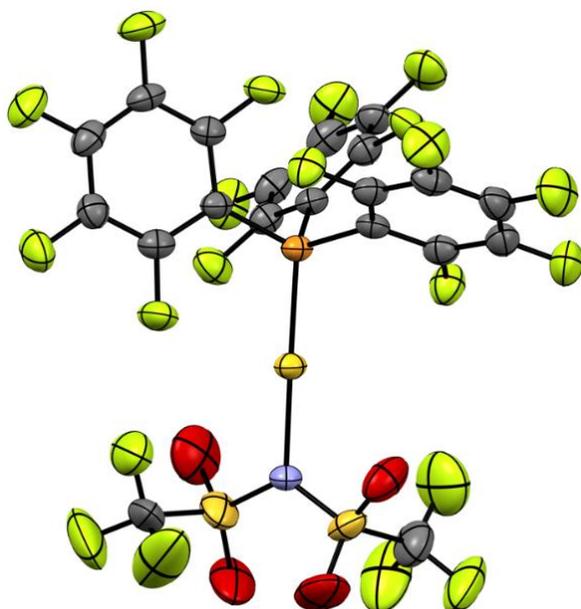
Chemical Formula: C₂₀AuF₂₁NO₄PS₂
Molecular Weight: 1009,25 g.mol⁻¹

³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm) -39.4.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ (ppm) -75.08 (s), -127.57 (t, *J* = 24.7 Hz), -139.06 (s), -155.19 (t, *J* = 19.8 Hz).

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₂₀AuF₂₁NO₄PSK [M+K]⁺ 1047.7974; found: 1047.7968.

XRay- Structure



d(P-Au) = 2.224 Å

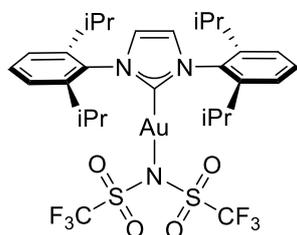
d(Au-N) = 2.103 Å

∠PAuN = 179.26 °

²⁹⁶ S. Shin, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2005**, 26, 1925.

[1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazole-2-ylidene][bis(trifluoromethanesulfonyl)imide]gold(I)

IPrAuNTf₂



Chemical Formula: C₂₉H₃₆AuF₆N₃O₄S₂

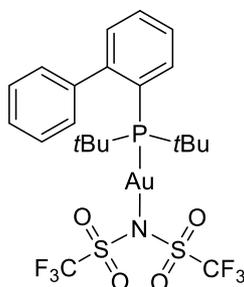
Molecular Weight: 865,71 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, ^{Ar}CH), 7.28 (s, 2H, CH), 2.49 (hept, *J* = 7.1 Hz, 4H, CH), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, CH₃), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, CH₃).

Obtained as a white powder (264 mg, 0.30 mmol, 94 %) following General procedure C from IPrAuCl (200 mg, 0.32 mmol) and AgNTf₂ (125 mg, 0.32 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹⁷

[(1,1'-Biphenyl-2-yl)di-*tert*-butylphosphine][bis(trifluoromethanesulfonyl)imide]gold(I)

***t*BuJohnPhosAuNTf₂**



Chemical Formula: C₂₂H₂₇AuF₆NO₄PS₂

Molecular Weight: 775,51 g.mol⁻¹

¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm) 7.95 – 7.86 (m, 1H, ^{Ar}CH), 7.62 – 7.42 (m, 5H, ^{Ar}CH), 7.32 – 7.25 (m, 1H, ^{Ar}CH), 7.22 – 7.15 (m, 2H, ^{Ar}CH), 1.43 (s, 9H, CH₃), 1.38 (s, 9H, CH₃).
³¹P NMR (CD₂Cl₂, 121 MHz) δ (ppm) 58.00.

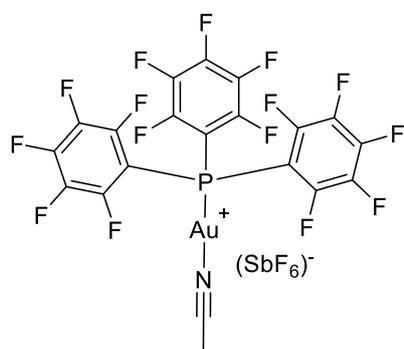
Obtained as a white powder (108 mg, 0.14 mmol, 82 %) following General procedure C from *t*BuJohnPhosAuCl (100 mg, 0.20 mmol) and AgNTf₂ (78 mg, 0.20 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹⁸

²⁹⁷ L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics*, **2007**, 26, 4704.

²⁹⁸ A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5782.

I.3. LAu(MeCN)SbF₆ complex

(Acetonitrile)(2,3,4,5,6-pentafluorophenylphosphine)gold(I) hexafluoroantimonate (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆



Obtained as a white powder, that turns pale violet with no change in activity, (122 mg, 0.121 mmol, 81 %) following General procedure **D** from (C₆F₅)₃PAuCl (114 mg, 0.149 mmol) and AgSbF₆ (54 mg, 0.157 mmol).

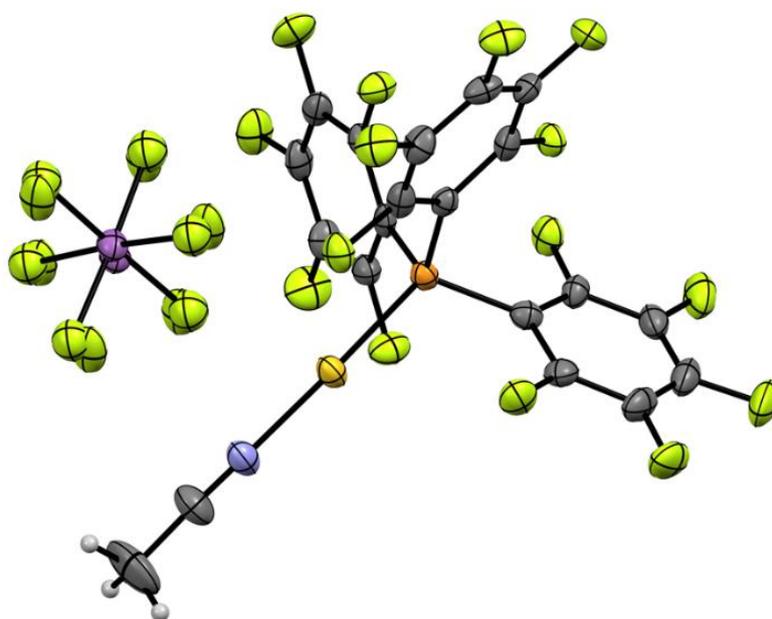
Chemical Formula: C₂₀H₃AuF₂₁NPSb
Molecular Weight: 1005,92 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2.48 (s, 3H, CH₃).

³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm) -40.4.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₂₀H₃AuF₁₅NP [M-SbF₆]⁺ 769.9429; found: 769.9424.

XRay- Structure

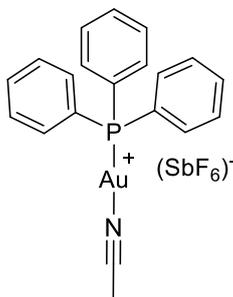


$$d(\text{P-Au}) = 2.221 \text{ \AA}$$

$$d(\text{Au-N}) = 2.026 \text{ \AA}$$

$$\widehat{\text{PAuN}} = 175.18^\circ$$

(Acetonitrile)(triphenylphosphine)gold(I) hexafluoroantimonate



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{AuF}_6\text{NPSb}$

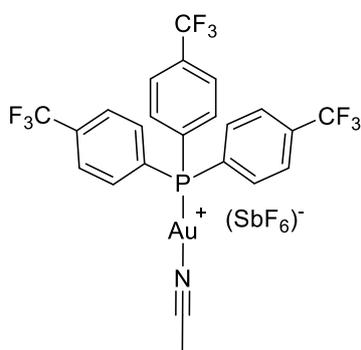
Molecular Weight: $736,06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.63 – 7.44 (m, 15H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 2.49 (s, 3H, CH_3).

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz) δ (ppm) 28.98.

Obtained as a white powder that turns pale violet, with no change in activity (130 mg, 0.177 mmol, 84 %) following General procedure **D** from Ph_3PAuCl (104 mg, 0.210 mmol) and AgSbF_6 (76 mg, 0.221 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.²⁹⁹

(Acetonitrile)(4-trifluoromethylphenyl)phosphine)gold(I) hexafluoroantimonate



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{AuF}_{15}\text{NPSb}$

Molecular Weight: $940,06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7.89 – 7.79 (m, 6H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.75 – 7.62 (m, 6H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 2.49 (s, 3H, CH_3).

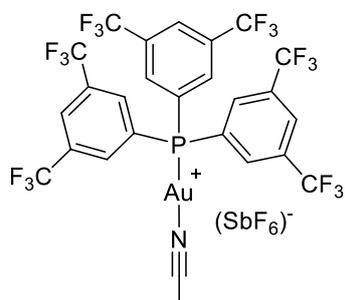
$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz): δ (ppm) 28.86.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{AuF}_9\text{NP} [\text{M-SbF}_6]^+$ 704.0464; found: 704.0459.

Obtained as a white powder, that turns pale violet with no change in activity, (113 mg, 0.120 mmol, 83 %) following General procedure **D** from $(p\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{PAuCl}$ (100 mg, 0.143 mmol) and AgSbF_6 (52 mg, 0.151 mmol).

²⁹⁹ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Munoz, S. Lopez, E. Jimenez-Nunez, C. Nevado, E. Herrero-Gomez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1677.

(Acetonitrile)(4-trifluoromethylphenyl)phosphine)gold(I) hexafluoroantimonate
(4,5-diCF₃Ph)₃PAu(MeCN)SbF₆



Chemical Formula: C₂₆H₁₂AuF₂₄NPSb
Molecular Weight: 1144,05 g.mol⁻¹

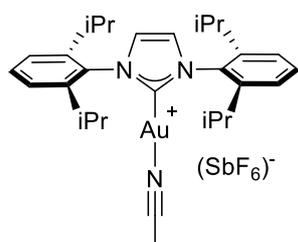
Obtained as a white powder, that turns pale violet with no change in activity, (108 mg, 0.0944 mmol, 85 %) following General procedure **D** from (4,5-diCF₃Ph)₃PAuCl (100 mg, 0.111 mmol) and AgSbF₆ (40 mg, 0.116 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8.19 (s, 3H, ^{Ar}CH), 7.98 (d, *J* = 13.5 Hz, 6H, ^{Ar}CH), 2.48 (s, 3H, CH₃).

³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz): δ (ppm) 31.82.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₂₆H₁₂AuF₁₈NP [M-SbF₆]⁺ 908.0086; found: 908.0080.

(Acetonitrile)[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]gold(I)
hexafluoroantimonate
IPrAu(MeCN)SbF₆



Chemical Formula: C₂₉H₄₀AuF₆N₃Sb
Molecular Weight: 863,38 g.mol⁻¹

A mixture of IPrAuCl (400 mg, 0.64 mmol, 1 eq.) and AgSbF₆ (400 mg, 0.64 mmol, 1 eq.) was suspended in MeCN (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 min and was then filtered over celite. The pad was washed with MeCN and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Then, the solid was solubilized in a minimum of DCM and the solution was filtered over celite. The filtrate was concentrated

under vacuum to give the complex (547 mg, 0.63 mmol, 99 %) as a white powder. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁰⁰

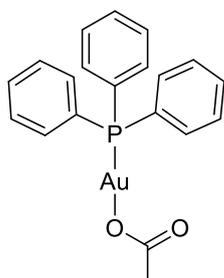
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H, ^{Ar}CH), 7.33 (s, 2H, CH), 2.44 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH₃), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH₃).

³⁰⁰ P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 551.

I.4. LAuOAc complex

Triphenylphosphinegold(I) acetate

Ph₃PAuOAc



Chemical Formula: C₂₀H₁₈AuO₂P
Molecular Weight: 518,30 g.mol⁻¹

The gold chloride complex Ph₃PAuCl (100 mg, 0.2 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL), and AgOAc (33.4 mg, 0.2 mmol) was added. AgCl was directly formed and precipitated. The mixture was stirred for an additional 10 minutes, and the ³¹P NMR spectrum of the crude revealed the formation of a single complex. Then, the solution was filtered over celite and washed with DCM (3 x 5 mL). The filtrate was concentrated under vacuum to give the complex as a white powder (94 mg, 0.18 mmol, 90 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁰¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.59-7.43 (m, 15H, ^{Ar}CH).

³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm) 27.70.

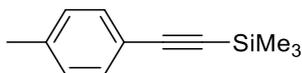
II. Silylated nucleophile

General Procedure E for the silylation of terminal alkynes:

A round-bottom flask was charged with zinc triflate (0.05 mmol) and sealed with a septum under an atmosphere of argon. An argon inlet was attached followed by the sequential addition of dry CH₂Cl₂ (4.2 mL), dry triethylamine (1.5 mmol), the alkyne (1 mmol), and TMSOTf (1.5 mmol). The reaction was stirred until complete as judged by TLC (approximately 12 h) then quenched with saturated NH₄Cl. The mixture was extracted with ether; the aqueous layer was back extracted with ether, and the combined organics were dried, filtered over a pad of silica, and concentrated.

³⁰¹ A. Iglesias, K. Muçiz, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 10563.

Trimethyl(*p*-tolylethynyl)silane (2d)

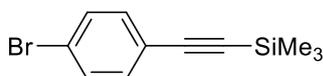


Chemical Formula: C₁₂H₁₆Si
Molecular Weight: 188,35 g.mol⁻¹

the data previously reported.³⁰²

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 2.34 (s, 3H, CH₃), 0.25 (s, 9H, CH₃).

((4-Bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane (2k)

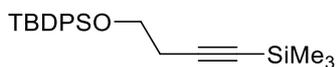


Chemical Formula: C₁₁H₁₃BrSi
Molecular Weight: 253,21 g.mol⁻¹

agreement with the data previously reported.³⁰²

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 0.24 (s, 9H, CH₃).

4-*tert*-butyldiphenylsiloxy-1-trimethylsilylbut-1-yne (2t)



Chemical Formula: C₂₃H₃₂OSi₂
Molecular Weight: 380,68 g.mol⁻¹

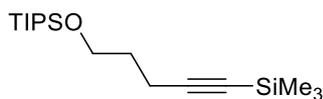
To a stirred solution of 4-(trimethylsilyl)-3-butyn-1-ol (330 mg, 2.3 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added DMAP (10 mg, 0.082 mmol), Et₃N (0.48 mL, 3.45 mmol), and *tert*-butylchloro diphenylsilane (0.47 mL, 1.8 mmol) at 0 °C. After 24 hours at room temperature, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous solution of NaHCO₃ at 0 °C, and aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under vacuum. Purification by flash column chromatography on silica gel afforded **2t** as a colorless oil (840 mg, 2.2 mmol, 87 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁰³

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H, ^{Ar}CH), 7.43 – 7.38 (m, 6H, ^{Ar}CH), 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 2.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 1.05 (s, 9H, CH₃), 0.15 (s, 9H, CH₃).

³⁰² R. J. Rahaim, J. T. Shaw, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2912.

³⁰³ M. Takimoto, S. Usami, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18266.

5-triisopropylsiloxy-1-trimethylsilylpent-1-yne (2u)



Chemical Formula: $C_{17}H_{36}OSi_2$
Molecular Weight: $312,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of 5-trimethylsilylpent-4-yn-1-ol (500 mg, 3.2 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) at room temperature was added triethylamine (532 μL , 3.84 mmol) and DMAP (78 mg, 0.64 mmol) followed by triisopropylsilyl chloride (821 μL , 3.84 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction. Methanol was then added to quench the excess of triisopropylsilyl chloride, and after 30 min a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous layer was separated, extracted three times with ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography on silica gel afforded **2u** (715 mg, 2.29 mmol, 72 %) as a colorless oil.

R_f : 0.52 (Cyclohexane/AcOEt : 96/4).

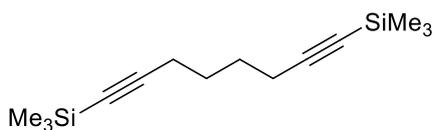
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 3.77 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.73 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.11 – 1.02 (m, 14H, CH, CH_3), 0.14 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 107.4 (Cq), 84.6 (Cq), 61.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 18.2 (CH_2), 16.4 (6 x CH_3), 12.1 (3 x CH), 0.3 (3 x CH_3).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}) 2944, 2867, 2177, 1464, 1249, 1107, 839.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for $C_{17}H_{37}OSi_2$ $[M+H]^+$ 313.2382; found: 313.2377.

1,8-Bis(trimethylsilyl)-1,7-octadiyne (2y)



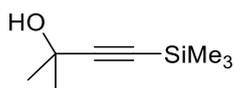
Chemical Formula: $C_{14}H_{26}Si_2$
Molecular Weight: $250,53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

A solution of 1,7-octadiyne (400 mg, 3.76 mmol) in THF (5.6 mL) was added dropwise over 1 hour to a solution of methyl magnesium chloride (5.3 mL, 3M in diethyl ether, 15.9 mmol) in THF (2 mL) at 60 °C. The solution was stirred at 65 °C for 3 hours and was allowed to cool down to room temperature. Trimethylsilyl chloride (2.22 g, 20.4 mmol) was then added slowly and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The cloudy, white mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution (2 mL) and water was added until complete dissolution of the white precipitate. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with cyclohexane (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to give a colorless oil. Purification of the crude material by flash chromatography using cyclohexane as eluent, afforded **2y** (858

mg, 3.42 mmol, 91 %) as a white low melting point solid. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁰⁴

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2.26 – 2.2 (m, 4H, CH₂), 1.63 – 1.57 (m, 4H, CH₂), 0.13 (s, 18H, CH₃).

2-Methyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol (42b)

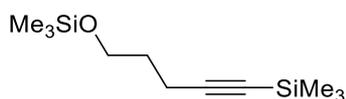


Chemical Formula: C₈H₁₆OSi
Molecular Weight: 156,30 g.mol⁻¹

n-BuLi (7.7 mL, 10 mmol, 1.3 M) was slowly added to a solution of ethynyltrimethylsilane (1.4 mL, 10 mmol) in dry THF (20 mL) at -78 °C. After 1 h, acetone (1.1 mL, 15 mmol) was added at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and quenched with water (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5 mL) and the combined organic layers were then washed with water (10 mL) and brine (10 mL). After drying over MgSO₄ and evaporation of the solvents, crude product **42b** was obtained as a white solid (1.433 g, 9.168 mmol, 92 %) and used without further purification. Spectroscopic data are in agreement with the literature values.³⁰⁵

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 1.90 (s, 1H, OH), 1.51 (s, 6H, CH₃), 0.16 (s, 9H, CH₃).

5-trimethylsiloxy-1-trimethylsilylpent-1-yne (42c')



Chemical Formula: C₁₁H₂₄OSi₂
Molecular Weight: 228,48 g.mol⁻¹

To a solution of 5-trimethylsilylpent-4-yn-1-ol (497 mg, 3.18 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) at room temperature was added triethylamine (529 μL, 3.82 mmol) and DMAP (78 mg, 0.64 mmol) followed by trimethylsilyl chloride (484 μL, 3.82 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction. Methanol was then added to quench the excess of trimethylsilyl chloride, and after 30 min a saturated aqueous NH₄Cl solution was added. The aqueous layer was separated, extracted three times with ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash column

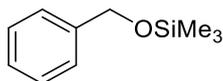
³⁰⁴ T. N. Plank, J. L. Drake, D. K. Kim, T. W. Funk, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 597.

³⁰⁵ Q. Wang, M. Lubcke, M. Biosca, M. Hedberg, L. Eriksson, F. Himo, K. J. Szabo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 20048.

chromatography on silica gel afforded product **42c'** as a colorless oil (520 mg, 2.28 mmol, 72 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁰⁶

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 3.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.71 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.14 (s, 9H, CH₃), 0.11 (s, 9H, CH₃).

(Benzyloxy)trimethylsilane (**42e'**)



Chemical Formula: C₁₀H₁₆OSi
Molecular Weight: 180,32 g.mol⁻¹

To a solution of benzyl alcohol (1.0 g, 9.2 mmol) in THF (5 mL) was added triethylamine (2.6 mL, 18.4 mmol) and trimethylsilyl chloride (1.4 mL, 11.04 mmol). The suspension was stirred for 5 hours at room temperature. Subsequently, water (5 mL) was added, and the organic layer was separated. The aqueous layer was washed with ethyl acetate (5 mL) three times. Combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under high vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford **42e'** (1.462 g, 88 %) as a colorless oil. Spectroscopic data are in agreement with the literature values.³⁰⁷

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.38 – 7.31 (m, 4H, ^{Ar}CH), 7.29 – 7.23 (m, 1H, ^{Ar}CH), 4.71 (s, 2H, CH₂), 0.16 (s, 9H, CH₃).

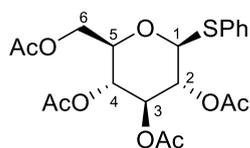
³⁰⁶ S. Seo, X. Yu, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 263.

³⁰⁷ G. Rajagopal, H. Lee, S. S. Kim, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4735.

III. Chapter 2

III.1. Chapter 2 substrates

Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (**1b**)



Chemical Formula: C₂₀H₂₄O₉S
Molecular Weight: 440,46 g.mol⁻¹

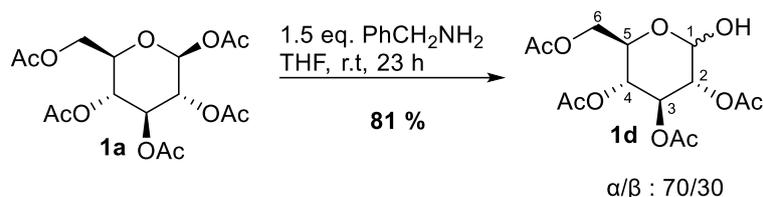
Thiophenol (1.55 mL, 15.2 mmol) was added under argon to a stirred solution of pentaacetate **1a** (5.002 g, 12.8 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL), followed by the dropwise addition of BF₃-OEt₂ (8.1 mL, 65.6 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 6 hours. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (125 mL), washed with water (35 mL) followed by a solution of saturated aqueous NaHCO₃ (35 mL) and water (3 × 35 mL). The organic layer was dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography to afford compound **1b** (4.314 g, 9.79 mmol, 76 %) as a white solid. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁰⁸

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.52 – 7.48 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.32 (dt, $J = 5.2, 2.5$ Hz, 3H ^{Ar}CH), 5.22 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-3), 5.04 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-4), 4.98 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-2), 4.71 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-1), 4.22 (dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H, H-6), 4.18 (dd, $J = 12.3, 2.5$ Hz, 1H, H-6'), 3.73 (ddd, $J = 10.1, 5.1, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 170.7 (C=O), 170.3 (C=O), 169.5 (C=O), 169.4 (C=O), 133.2 (2 x ^{Ar}CH), 131.7 (^{Ar}Cq), 129.1 (2 x ^{Ar}CH), 128.6 (^{Ar}CH), 85.9 (CH-1), 75.9 (CH-5), 74.1 (CH-3), 70.0 (CH-2), 68.3 (CH-4), 62.3 (CH₂-6), 20.9 (2 x CH₃), 20.8 (2 x CH₃).

³⁰⁸ M. Heuckendorff, L. T. Poulsen, H. H. Jensen, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 4988.

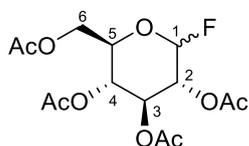
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranosyl fluoride (**1c**)



The 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl-D-glucopyranoside (2.500 g, 6.40 mmol) and benzylamine (1.033 g, 9.64 mmol) in THF (25 mL) were stirred for 23 hours at room temperature. The solvent was evaporated and the crude product was taken into dichloromethane (40 mL) and washed with 1.0 M HCl solution (2 x 15 mL), saturated aqueous solution of NaHCO₃ (15 mL) and deionised water (15 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography to afford 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranoside **1d** (1.808 g, 5.19 mmol, 81 %, α/β : 70/30) as a yellow-orange oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁰⁹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.54 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H-3 α), 5.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1 α), 5.26 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H-3 β), 5.13 – 5.07 (m, 1H, H-4 β), 5.09 (td, J = 9.6, 1.4 Hz, 1H, H-4 α), 4.95 – 4.87 (m, 2H, H-2 α , H-2 β), 4.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-1 β), 4.30 – 4.09 (m, 5H, H-5 α , H-6 α , H-6 β), 3.75 (ddd, J = 10.1, 4.8, 2.4 Hz, 1H, H-5 β), 2.11 – 2.08 (m, 12H, CH₃), 2.05 – 2.02 (m, 12H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (2 x C=O), 170.9 (C=O), 170.3 (3 x C=O), 169.8 (C=O), 169.7 (C=O), 95.7 (CH-1 β), 90.3 (CH-1 α), 73.3 (CH-2 β), 72.4 (CH-3 β), 72.2 (CH-5 β), 71.2 (CH-2 α), 70.0 (CH-3 α), 68.6 (CH-4 α , 4 β), 67.3 (CH-5 α), 62.1 (CH₂-6 β , CH₂-6 α), 20.9 (2 x CH₃), 20.8 (3 x CH₃), 20.7 (3 x CH₃).



Chemical Formula: C₁₄H₁₉FO₉
Molecular Weight: 350,30 g.mol⁻¹

Procedure 1: Xtalfluor-M (364 mg, 1.5 mmol) was added to a solution of thioglycoside **1b** (440 mg, 1.0 mmol) in (ClCH₂)₂ (10 mL). The mixture was refluxed for 20 minutes, then cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), and the organic phase was washed with brine (50 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified by flash column chromatography to

³⁰⁹ V. Santosh, J. Gopinath, P. V. Babu, A.V. S. Sainath, A. V. R. Reddy, *Sep. Purif. Technol.*, **2018**, *191*, 134.

give glycosyl fluoride **1c** (316 mg, 0.90 mmol, 90 %, α/β : 100/0) as a yellow oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹⁰

Procedure 2: To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranoside **1d** (0.9941 g, 2.85 mmol) and DBU (0.54 mL, 4.28 mmol) in dichloromethane (8.6 mL) was added XtalFluor-M (1.040 g, 4.28 mmol). After 4 hours, 0.5 eq of DBU and 0.5 eq of XtalFluor-M were added and the reaction was stirred overnight. Then, the reaction mixture was quenched with a 5 % aqueous sodium bicarbonate solution, stirred for 15 minutes, and the resulting mixture was extracted twice using dichloromethane. The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and filtered through a pad of silica gel. Solvent was evaporated and the resulting crude material was purified by silica gel flash chromatography provided compound **1c** (0.8399 g, 2.398 mmol, 84 %, α/β : 60/40) as pale yellow oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 5.75 (dd, $J = 52.9, 2.8$ Hz, 1H, H-1 α), 5.49 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-3 α), 5.36 (dd, $J = 52.0, 6.0$ Hz, 1H, H-1 β), 5.22 – 5.18 (m, 2H, H-3 β , H-4 β) 5.15 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-4 α), 5.12 – 5.05 (m, 1H, H-2 β), 4.95 (ddd, $J = 24.2, 10.2, 2.8$ Hz, 1H, H-2 α), 4.32– 4.10 (m, 5H, H-5 α , H-6 α , H-6 β), 3.92 – 3.86 (m, 1H, H-5 β), 2.10 – 2.08 (m, 9H, CH₃), 2.04 – 2.01 (m, 9H, CH₃).

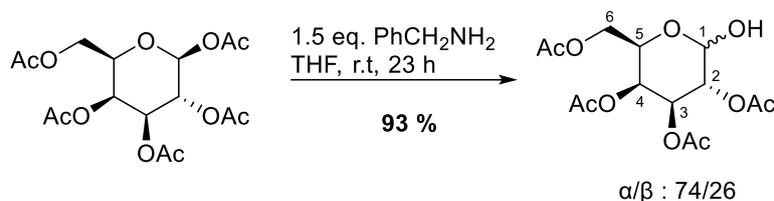
¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 170.7 (2 x C=O), 170.2 (C=O), 170.1 (2 x C=O), 169.6 (C=O), 169.4 (C=O), 169.3 (C=O), 106.3 (d, $J = 219.6$ Hz, CH-1 β), 103.9 (d, $J = 229.6$ Hz, CH-1 α), 72.2 (d, $J = 3.7$ Hz, CH-5 β), 71.9 (d, $J = 8.3$ Hz, CH-3 β), 71.3 (d, $J = 29.0$ Hz, CH-2 β), 70.3 (d, $J = 24.6$ Hz, CH-2 α), 69.9 (d, $J = 4.3$ Hz, CH-5 α), 69.5 (CH-3 α), 67.5 (CH-4 β , CH-4 α), 61.9 (CH₂-6 β), 61.3 (CH₂-6 α), 20.8, 20.7 (8 x CH₃).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 471 MHz) δ (ppm) -137.09 (β -anomer), -149.77 (α -anomer).

³¹⁰ S. Tsegay, R. J. Williams, S. J. Williams, *Carbohydr. Research*, **2012**, 357, 16.

³¹¹ S. Kim, Y. Khomutnyk, A. Bannykh, P. Nagorny, *Org. Lett.*, **2021**, 23, 190.

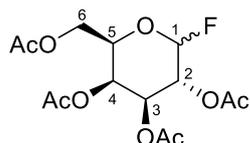
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-galactopyranosyl fluoride (1e)



The 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl-D-galactopyranoside (5.00 g, 12.8 mmol) and benzylamine (1.511 g, 14.1 mmol) in THF (50 mL) were stirred for 23 hours at room temperature. The solvent was evaporated and the crude product was taken into dichloromethane (50 mL) and washed with 1.0 M HCl solution (2 x 30 mL), saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) and deionised water (30 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography to afford 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-galactopyranoside (4.1675 g, 11.97 mmol, 93 %, α/β : 74/26) as a white foam. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹²

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 5.53 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1α), 5.48 (dd, *J* = 3.4, 1.4 Hz, 1H, H-4α), 5.43 – 5.39 (m, 2H, H-3α, H-4β), 5.18 (ddd, *J* = 10.9, 3.6, 1.3 Hz, 1H, H-2α), 5.09 – 5.07 (m, 2H, H-2β, H-3β), 4.69 (ddd, *J* = 9.2, 4.5, 3.3 Hz, 1H, H-1β), 4.48 (td, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 1H, H-5α), 4.17 – 4.06 (m, 2H, H-6α, H-6β), 3.96 (td, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 1H, H-5β), 3.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, OH-β), 2.73 (dd, *J* = 3.4, 1.3 Hz, 1H, OH-α), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 171.0 (2 x C=O), 170.8 (C=O), 170.7 (C=O), 170.6 (C=O), 170.4 (2 x C=O), 170.3 (C=O), 96.0 (CH-1β), 90.7 (CH-1α), 71.1 (CH-2α), 70.7 (CH-2β), 68.6 (CH-3α), 68.4 (CH-3β), 67.5 (CH-5α), 67.4 (CH-5β), 66.2 (CH-4α), 66.0 (CH-4β), 61.9 (CH₂-6α), 61.6 (CH₂-6β), 20.9 (CH₃), 20.8 (2 x CH₃), 20.7 (4 x CH₃), 20.6 (CH₃).



Chemical Formula: C₁₄H₁₉FO₉
Molecular Weight: 350,30 g.mol⁻¹

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-galactopyranoside (0.9941 g, 2.854 mmol) and DBU (0.54 mL, 4.281 mmol) in dichloromethane (8.6 mL) was added XtalFluor-M (1.040 g, 4.281 mmol). After 4 hours, 0.5 eq of DBU and 0.5 eq of

³¹² Y.-L. Yan, J.-R. Guo, C.-F. Liang, *Chemistry - An Asian Journal*, **2017**, *12*, 2471.

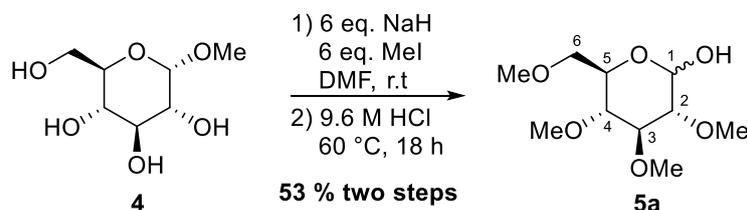
XtalFluor-M were added and the reaction was stirred overnight. Then, the reaction mixture was quenched with a 5 % aqueous sodium bicarbonate solution, stirred for 15 minutes, and the resulting mixture was extracted twice using dichloromethane. The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and filtered through a pad of silica gel. Solvent was evaporated and the resulting crude material was purified by silica gel flash chromatography, providing compound **1e** (0.8399 g, 2.398 mmol, 84 %, α/β : 60/40) as pale yellow oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹³

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 5.79 (dd, $J = 53.3, 2.7$ Hz, 1H, H-1 α), 5.51 (dd, $J = 3.2, 1.4$ Hz, 1H, H-4 α), 5.40 (ddd, $J = 3.7, 2.4, 1.5$ Hz, 1H, H-4 β), 5.35 (dd, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H, H-3 α), 5.32 – 5.26 (m, 1H, H-2 β), 5.25 (dd, $J = 52.4, 7.1$ Hz, 1H, H-1 β), 5.17 (ddd, $J = 23.6, 10.9, 2.7$ Hz, 1H, H-2 α), 5.06 – 5.00 (m, 1H, H-3 β), 4.39 (td, $J = 6.5, 0.8$ Hz, 1H, H-5 α), 4.23 – 4.08 (m, 4H, H-6 β , H-6 α), 4.04 (tt, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H, H-5 β), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.06 – 2.04 (m, 6H, 2 x CH₃), 2.01 – 2.00 (m, 6H, 2 x CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 170.5 (2 x C=O), 170.3 (C=O), 170.2 (C=O), 170.1 (2 x C=O), 170.0 (C=O), 169.4 (C=O), 107.2 (d, $J = 218.4$ Hz, CH-1 β), 104.4 (d, $J = 228.7$ Hz, CH-1 α), 71.3 (d, $J = 4.7$ Hz, H-5 β), 70.01 (d, $J = 10.7$ Hz, H-3 β), 69.0 (d, $J = 3.8$ Hz, H-5 α), 68.9 (d, $J = 24.8$ Hz, H-2 β), 67.5 (d, $J = 24.0$ Hz, CH-2 α), 67.4 (CH-4 α), 67.1 (CH-3 α), 66.5 (CH-4 β), 61.4 (CH₂-6 β , CH₂-6 α), 20.8, 20.7, 20.6 (8 x CH₃).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 471 MHz) δ (ppm) -141.4 (β -anomer), -150.8 (α -anomer).

2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucopyranosyl fluoride (**5b**)



To a stirring solution of the starting material **4** (7.5 g, 38.62 mmol) in anhydrous DMF (380 mL) was added sodium hydride (6.95 g, 289.68 mmol) at 0 °C. After 1 hour, MeI (18 mL, 289.68 mmol) was added at 0 °C, and the mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 15 hours. Subsequently, the reaction was quenched by addition of methanol (100 mL), the

³¹³ S. Kim, Y. Khomutnyk, A. Bannykh, P. Nagorny, *Org. Lett.*, **2021**, 23, 190.

solvents were removed under reduced pressure and the residue was taken up in H₂O/DCM (1:1) (200 mL). The product in the aqueous layer was extracted twice with DCM (2 x 100 mL). The organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to afford Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-glucopyranoside **5c** (9.397 g, 37.55 mmol, 97 %) used without further purification. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹⁴

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 4.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.62 (s, 3H, CH₃), 3.60 – 3.55 (m, 3H, H-5, H-6), 3.54 (s, 3H, CH₃), 3.50 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.50 (s, 3H, CH₃), 3.41 (s, 3H, CH₃), 3.40 (s, 3H, CH₃), 3.21 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H, H-2), 3.22 – 3.14 (m, 1H, H-4).
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 97.6 (CH-1), 83.5 (CH-3), 81.7 (CH-2), 79.4 (CH-4), 71.1 (CH-6), 69.9 (CH-5), 60.8 (CH₃), 60.4 (CH₃), 59.2 (CH₃), 59.0 (CH₃), 55.1 (CH₃).

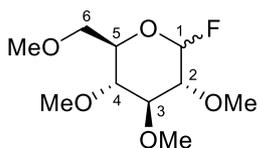
In a round-bottomed flask, above intermediate product **5c** (8.336 g, 33.31 mmol) and aqueous HCl (9.6 M, 128 mL) was added. The mixture was stirred at 60 °C for 16 hours. After cooling to room temperature, the crude product was obtained by evaporation of the reaction mixture. The crude residue was purified by flash column chromatography to give 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucopyranose **5a** (653.5 mg, 2.8 mmol, 55 %, α/β : 68/32) as a white solid. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹⁵

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 5.34 (t, J = 3.1 Hz, 1H, H-1 α), 4.58 (dd, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H, H-1 β), 3.88 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H, H-5 α), 3.64 – 3.60 (m, 11H, H-6 β , CH₃), 3.58 – 3.56 (m, 2H, H-6 α), 3.53 (s, 3H, CH₃), 3.52 (s, 3H, CH₃), 3.51 (s, 3H, CH₃), 3.49 (t, J = 9.2 Hz, 1H, 3 α), 3.40 (s, 6H, CH₃), 3.36 (ddd, J = 9.5, 5.5, 2.1 Hz, 1H, H-5 β), 3.22 – 3.07 (m, 4H, H-2 α , H-4 α , H-3 β , H-4 β), 2.95 (dd, J = 8.9, 7.7 Hz, 1H, H-2 β).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 97.3 (CH-1 β), 90.9 (CH-1 α), 86.5 (CH-3 β), 85.0 (CH-2 β), 83.2 (CH-3 α), 82.1 (CH-2 α), 79.7 (CH-4 β), 79.6 (CH-4 α), 74.6 (CH-5 β), 71.7 (CH₂-6 β), 71.4 (CH₂-6 α), 70.1 (CH-5 α), 61.0 (CH₃), 60.9 (CH₃), 60.6 (3 x CH₃), 59.4 (CH₃), 59.3 (CH₃), 59.0 (CH₃).

³¹⁴ M. Matwiejuk, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5860.

³¹⁵ C.-W. Chang, C.-H. Wu, M.-H. Lin, P.-H. Liao, C.-C. Chang, H.-H. Chuang, S.-C. Lin, S. Lam, V. P. Verma, C.-P. Hsu, C.-C. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58,16775.



Chemical Formula: C₁₀H₁₉FO₅
Molecular Weight: 238,26 g.mol⁻¹

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucopyranose **5a** (550 mg, 2.33 mmol) and DBU (521 μL, 1.5 eq.) in dichloromethane (8.0 mL) was added XtalFluor-M (848 mg, 1.5 eq.). After 4 hours, 0.5 eq of DBU and 0.5 eq of XtalFluor-M were added and the reaction was stirred overnight. Then, the reaction mixture was

quenched with a 5 % aqueous sodium bicarbonate solution, stirred for 15 min, and the resulting mixture was extracted twice using dichloromethane. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate and filtered through a pad of silica gel. Solvent was evaporated and the resulting crude material was purified by silica gel flash chromatography provided compound **5b** (58 % to 65 %, α/β : 47/53 to 45/55) as pale yellow oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹⁶

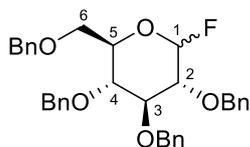
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 5.67 (dd, *J* = 53.2, 2.7 Hz, 1H, H-1α), 5.11 (dd, *J* = 53.0, 6.5 Hz, 1H, H-1β), 3.78 (dt, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H, H-5α), 3.64 (s, 3H, CH₃) 3.64 – 3.60 (m, 7H, H-6α, H-6β, CH₃), 3.56 (d, *J* = 1.1 Hz, CH₃), 3.55 (s, 3H, CH₃), 3.54 (s, 3H, CH₃), 3.53 (s, 3H, CH₃), 3.49 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3α), 3.44 – 3.41 (m, 1H, 5β), 3.41 (s, 6H, CH₃), 3.31 – 3.24 (m, 2H, H-4α, H-4β), 3.24 – 3.13 (m, 3H, H-2α, H-3β, H-2β).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 109.6 (d, *J* = 216.0 Hz, CH-1β), 105.2 (d, *J* = 226.5 Hz, CH-1α), 85.3 (d, *J* = 10.8 Hz, CH-3β), 83.2 (d, *J* = 22.1 Hz, CH-2β), 83.0 (CH-3α), 81.5 (d, *J* = 24.8 Hz, CH-2α), 78.6 (CH-4β), 78.5 (CH-4α), 74.6 (d, *J* = 4.9 Hz, CH-5β), 72.6 (d, *J* = 4.1 Hz, CH-5α), 71.1 (CH₂-6β), 70.5 (CH₂-6α), 61.1 (CH₃), 60.8 (2 x CH₃), 60.5 (CH₃), 60.2 (CH₃), 59.5 (CH₃), 59.4 (CH₃), 59.3 (CH₃).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 471 MHz) δ (ppm) -138.0 (β-anomer), -149.3 (α-anomer).

³¹⁶ G. L. Trainor, *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **1985**, 4, 545 ; R. Miethchen, G. Kolp, *Journal of Fluorine Chemistry*, **1993**, 60, 49.

2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl fluoride (**8a**)



Chemical Formula: $C_{34}H_{35}FO_5$
Molecular Weight: $542,65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (1.00 g, 1.85 mmol) and DBU (414 μL , 1.5 eq.) in dichloromethane (8.0 mL) was added XtalFluor-M (674 mg, 1.5 eq.). The resulting mixture was stirred under argon over 90 min at room temperature. Upon reaction completion, the reaction mixture was quenched with a 5 % aqueous sodium bicarbonate solution, stirred for 15 min, and the resulting mixture was extracted twice using dichloromethane. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate and filtered through a pad of silica gel. Solvents were evaporated and the resulting crude material was purified by silica gel flash chromatography provided pure **8a** (75 % to 85 %, α/β : 48/52 to 29/71) as pale yellow oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹⁷

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.38 – 7.24 (m, 36H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.17 – 7.12 (m, 4H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 5.55 (dd, $J = 53.2, 2.6 \text{ Hz}$, H-1 α), 5.26 (dd, $J = 52.8, 6.7 \text{ Hz}$, H-1 β), 4.99 – 4.44 (m, 16H, CH_2 , Bn), 3.98 (t, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, H-3 α), 3.94 (ddd, $J = 10.1, 3.3, 2.1 \text{ Hz}$, 1H, H-5 α), 3.76 – 3.64 (m, 7H, H-4 α , H-6 α , H-3 β , H-4 β , H-6 β), 3.62 – 3.52 (m, 3H, H-2 α , H-2 β , H-5 β).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 138.6 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 138.4 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 138.1 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 138.0 (2 x $^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 137.8 (3 x $^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9 (40 x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 110.0 (d, $J = 215.9 \text{ Hz}$, CH-1 β), 105.7 (d, $J = 226.7 \text{ Hz}$, CH-1 α), 83.6 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, CH-3 β), 81.6 (d, $J = 21.5 \text{ Hz}$ CH-2 β , CH-3 α), 79.4 (d, $J = 24.8 \text{ Hz}$, CH-2 α), 77.1 (CH-4 β), 76.8 (CH-4 α), 76.0 (CH_2), 75.6 (CH_2), 75.3 (CH_2), 75.1 (CH_2), 75.0 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH-5 β), 74.6 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, CH_2), 73.7 (3 x CH_2), 72.8 (d, $J = 4.1 \text{ Hz}$, CH-5 α), 68.5 (CH_2 -6 β), 68.0 (CH_2 -6 α).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ (ppm) -138.0 (dd, $J = 52.8, 11.5 \text{ Hz}$) (β -anomer), -149.5 (dd, $J = 53.1, 25.5 \text{ Hz}$) (α -anomer).

³¹⁷ A. L'Heureux, F. Beaulieu, C. Bennett, D. R. Bill, S. Clayton, F. Laflamme, M. Mirmehrabi, S. Tadayon, D. Tovell, M. Couturier, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3401.

III.2. Chapter 2 products

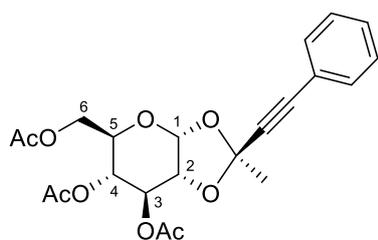
General Procedure F

To a solution of glucopyranosyl fluoride (1 eq.) and alkyne (2.5 eq.) in anhydrous DCE or MeCN (1 mL) was added IPrAu(MeCN)SbF₆ (5 mol%, 10 mol% or 20 mol%) under argon in a sealed tube. The resulting mixture was stirred at 80 °C until completion of the reaction. Finally, the crude mixture was directly purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc gradient).

General Procedure G

To a solution of AgOTf (0.1 eq.) in anhydrous DCE (1 mL), was added (*p*-CF₃Ph)₃PAuCl (0.1 equiv.). The suspension was stirred for 10 min in the dark and was then added upon filtration (AgCl removal) using a 0.2 μm filter in PTFE, to a sealed tube containing the glycosyl donor (1 eq.) and alkyne (2.5 eq.). The filter was washed with a minimum of fresh anhydrous DCE and then, the resulting solution was stirred at 80 °C during five hours. Finally, the product was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc gradient).

1,2-*O*-(1-phenylbut-1-yn-3-ylidene)-3,4,6-tri-*O*-acetyl- α -D-glucopyranoside (3ca')



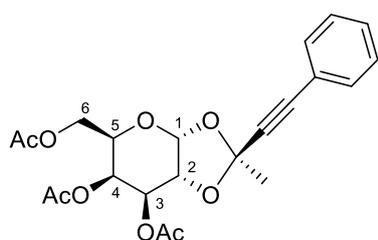
Chemical Formula: C₂₂H₂₄O₉
Molecular Weight: 432,43 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 5.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1), 5.24 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-3), 4.92 (dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 1H, H-4), 4.42 (dt, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H, H-2), 4.23 (dd, *J* = 12.3, 5.2 Hz, 1H, H-6'), 4.19 (dd, *J* = 12.2, 2.9 Hz, 1H, H-6), 4.04 (ddd, *J* = 8.8, 5.2, 2.9 Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 6H, 2 x CH₃), 1.92 (s, CH₃).

³¹⁸ N. Lubin-Germain, J.-P. Baltaze, A. Coste, A. Hallonet, H. Laureano, G. Legrave, J. Uziel, J. Auge, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 725.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 169.8 (C=O), 169.3 (C=O), 132.0 (2 x ArCH), 129.2 (ArCH), 128.5 (2 x ArCH), 121.5 (ArCq), 101.4 (Cq), 97.1 (CH-1), 86.3 (Cq), 84.0 (Cq), 73.7 (CH-2), 70.2 (CH-3), 68.5 (CH-4), 66.8 (CH-5), 63.2 (CH_2 -6), 26.6 (CH_3), 21.0 (2 x CH_3), 20.9 (CH_3).

1,2-*O*-(1-phenylbut-1-yn-3-ylidene)-3,4,6-tri-*O*-acetyl- α -D-galactopyranoside (3ea')



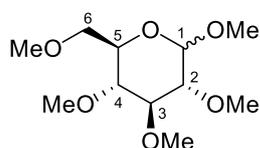
Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_9$
Molecular Weight: 432,43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Obtained as white crystals, 14 % yield, following general procedure **F** in anhydrous DCE with 5 mol% catalyst loading and stirred during 24 hours. The obtained analytical data for the α -anomer were in full agreement with the data previously reported.³¹⁸

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.45 – 7.40 (m, 2H, ArCH), 7.36 – 7.29 (m, 3H, ArCH), 5.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-1), 5.42 (dd, $J = 3.5, 2.1$ Hz, 1H, H-4), 5.07 (dd, $J = 6.8, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.38 (td, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 2H, H-5), 4.30 (dd, $J = 6.8, 4.9$ Hz, 1H, H-2), 4.22 – 4.10 (m, 2H, H-6), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 170.7 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 131.9 (2 x ArCH), 129.1 (ArCH), 128.5 (2 x ArCH), 121.5 (ArCq), 100.0 (Cq), 98.4 (CH-1), 86.9 (Cq), 83.9 (Cq), 72.1 (CH-2), 71.8 (CH-3), 69.3 (CH-5), 66.0 (CH-4), 61.8 (CH_2 -6), 28.2 (CH_3), 20.9 (2 x CH_3), 20.7 (CH_3).

Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-glucopyranoside (5c)



Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6$
Molecular Weight: 250,29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Obtained as by-product to the reaction of 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucopyranosyl fluoride **5b** following general procedure **F** in anhydrous DCE. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³¹⁹

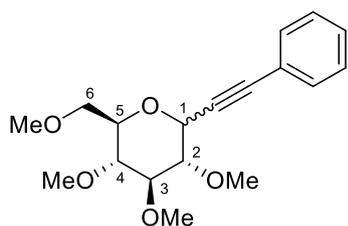
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 4.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1 α), 4.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-1 β), 3.67 – 3.61 (m, 7H, CH_3 , H-3 β), 3.60 – 3.55 (m, 7H, CH_3 , H-5 α , H-6 α , H-2 β), 3.54 (s, 3H, CH_3), 3.53 (s, 3H, CH_3), 3.52 (s, 3H, CH_3), 3.50 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-3 α), 3.50 (s, 3H,

³¹⁹ (a) Y. Tamura, K. Kanomata, Takuya Kitaoka, *Scientific Reports*, 2018, 8, 1 ; (b) G. L. Trainor, *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 1985, 4, 545 ; R. Miethchen, G. Kolp, *Journal of Fluorine Chemistry*, 1993, 60, 49.

CH₃), 3.41 (s, 6H, CH₃), 3.40 (s, 3H, CH₃), 3.30 – 3.24 (m, 1H, H-5β), 3.22 – 3.14 (m, 4H, H-2α, H-4α, H-6β), 3.00 – 2.95 (m, 1H, H-4β).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 104.4 (CH-1β), 97.6 (CH-1α), 86.6 (CH-3β), 83.8 (CH-2β), 83.5 (CH-3α), 81.7 (CH-2α), 79.5 (CH-4β), 79.4 (CH-4α), 74.7 (CH-5β), 71.1 (CH-6α), 71.4 (CH-6β), 69.9 (CH-5α), 61.0 (CH₃), 60.8 (CH₃), 60.6 (2 x CH₃), 60.4 (CH₃), 59.5 (CH₃), 59.2 (CH₃), 59.0 (CH₃), 57.2 (CH₃), 55.1 (CH₃).

1-(2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucopyranos-1-yl)-2-phenylacetylene (6ba)



Chemical Formula: C₁₈H₂₄O₅
Molecular Weight: 320,39 g.mol⁻¹

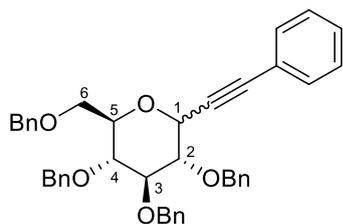
Obtained as a yellowish oil, 58 % yield, α/β : 99/1, following general procedure G, or 73 % yield, α/β : 44/56, following general procedure F in anhydrous MeCN, with 10 mol% of catalyst loading and stirred during 5 hours. The obtained analytical data for the α-anomer were in full agreement with the data previously reported.³²⁰

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.51 – 7.43 (m, 4H, ^{Ar}CH), 7.35 – 7.27 (m, 6H, ^{Ar}CH), 5.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-1α), 4.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-1β), 3.92 (dt, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H, H-5α), 3.70 (s, 3H, CH₃), 3.67 (s, 6H, CH₃), 3.66 – 3.56 (m, 4H, H-6β, H-6α), 3.55 (s, 6H, CH₃), 3.56 – 3.53 (m, 1H, H-3α), 3.52 (s, 3H, CH₃), 3.41 (s, 6H, CH₃), 3.35 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H, H-2α), 3.31 (ddd, *J* = 9.3, 4.4, 1.9 Hz, 1H, H-5β), 3.27 – 3.15 (m, 4H, H-2β, H-3β, H-4β, H-4α).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 132.2 (2 x ^{Ar}CH), 132.0 (2 x ^{Ar}CH), 128.8 (^{Ar}CH), 128.7 (^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 128.3 (2 x ^{Ar}CH), 122.6 (^{Ar}Cq), 122.4 (^{Ar}Cq), 89.5 (Cq-α), 87.9 (CH-4β), 86.15 (Cq-β), 85.8 (Cq-β), 84.7 (CH-3α) 84.3 (CH-2β), 83.5 (Cq-α), 81.1 (CH-2α), 79.4 (CH-4α), 79.31 (CH-3β), 78.86 (CH-5β), 73.5 (CH-5α), 71.4 (CH₂-6β, CH₂-6α), 70.4 (CH-1β), 66.7 (CH-1α), 61.1 (3 x CH₃), 60.7 (2 x CH₃), 59.4 (2 x CH₃), 58.8 (CH₃).

³²⁰ D. Alvarez-Dorta, E. I. León, A. R. Kennedy, A. Martín, I. Pérez-Martín, C. Riesco-Fagundo, E. Suárez, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 10312.

1-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-2-phenylacetylene (**9aa**)



Chemical Formula: $C_{42}H_{40}O_5$
Molecular Weight: $624,78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Obtained as a yellowish oil, 73 % yield, α/β : 97/3, following general procedure **F**, or 51 % yield, α/β : 32/68, following general procedure **G** in anhydrous MeCN with 20 mol% of catalyst loading and stirred during 15 hours. The obtained analytical data for the α -anomer were in full agreement with the data previously reported.³¹⁸

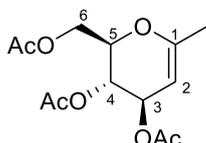
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 7.51 – 7.10 (m, 50H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 5.07 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, Bn), 5.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-1 α), 5.01 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, Bn), 4.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Bn), 4.88 – 4.82 (m, 5H, Bn), 4.74 (s, 2H, Bn), 4.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, Bn), 4.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, Bn), 4.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Bn), 4.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Bn), 4.52 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, Bn), 4.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, Bn), 4.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-1 β), 4.06 (dt, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 1H, H-5 α), 4.01 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3 α), 3.80 – 3.64 (m, 9H, H-2 α , H-4 α , H-6 α , H-2 β , H-3 β , H-4 β , H-6 β), 3.54 – 3.47 (m, 1H, H-5 β).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 138.9 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 138.7 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 138.3 (2 x $^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 138.2 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 138.1 (2 x $^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 138.0 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 132.1, 131.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (50 x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 122.5 (2 x $^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 89.5 (Cq- α), 86.5 (Cq- β), 86.2 (CH-3 β), 86.1 (Cq- β), 84.0 (Cq- α), 83.2 (CH-3 α), 82.6 (CH-2 β), 79.4 (CH-2 α), 79.3 (CH-5 β), 77.9 (CH-4 β), 77.6 (CH-4 α), 75.9 (CH₂), 75.8 (CH₂), 75.7 (CH₂), 75.4 (CH₂), 75.3 (CH₂), 73.8 (CH-5 α), 73.7 (2 x CH₂), 72.9 (CH₂), 70.6 (CH-1 β), 68.9 (CH₂-6 β), 68.8 (CH₂-6 α), 67.3 (CH-1 α).

V. Chapter 3

IV.1 Chapter 3 substrates

4,5,6-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro-1,3-deoxy-D-arabino-hept-2-enitol (**14c**)



Chemical Formula: $C_{13}H_{18}O_7$
Molecular Weight: 286,28 $g \cdot mol^{-1}$

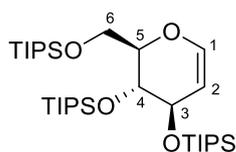
To a stirred solution of 3,4,6-tri-*O*-(triisopropylsilyl)-D-glucal **21** (2.66 g, 4.32 mmol) in dry THF (2.5 mL) under nitrogen was added dropwise a solution of *tert*-butyllithium (5.0 mL, 1.5 M in pentane, 7.5 mmol, 1.7 equiv) at -78 °C. The mixture was then stirred at 0 °C for 90 min, and cooled down again to -78 °C. A solution of methyl iodide (0.67 mL, 10.75 mmol, 2.5 equiv) in dry THF (2.0 mL) was added dropwise, and stirring was continued for 30 min at -78 °C and for 3 h at room temperature. The reaction mixture was poured into cold brine (25 mL) and extracted four times with diethyl ether. The combined extracts were dried with $MgSO_4$, and the solvents were removed in vacuo. The remaining yellowish oil (1.11 g) was used for the following deprotection procedure without purification. The crude methylated glucal was dissolved in THF (25 mL). After addition of a tetra-*n*-butylammonium fluoride solution (13.6 mL, 1.0 M in THF, 13.6 mmol, 3.15 equiv) the mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting brown residue was immediately used for the acetylation procedure. To a solution of the crude 1-*C*-methyl-D-glycals in dry pyridine (50 mL), cooled to 0 °C, was added acetic anhydride (12.5 mL), and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. After this time, the mixture was evaporated in vacuo. Traces of pyridine and acetic anhydride were removed by repeated co-distillation with toluene, yielding a brown residue, which was purified by column chromatography on silica gel twice to give the compound **14c** as a colorless oil (704 mg, 2,46 mmol, 57 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²¹

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 5.31 – 5.25 (m, 1H, H-3), 5.17 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 1H, H-4), 4.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-2), 4.42 (dd, $J = 12.0, 5.8$ Hz, 1H, H-6'), 4.30 – 4.21 (m, 1H, H-5), 4.15 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.80 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH_3).

³²¹ T. Linker, D. Schanzenbach, E. Elamparuthi, T. Sommermann, W. Fudickar, V. Gyollai, L. Somsak, W. Demuth, M. Schmittl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16003.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.7 (C=O), 169.8 (C=O), 154.3 (Cq-1), 94.6 (CH-2), 74.1 (CH-5), 68.5 (CH-3), 67.3 (CH-4), 61.6 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 19.7 (CH₃).

3,4,6-Tri-*O*-triisopropylsilyl-D-glucal (**21**)

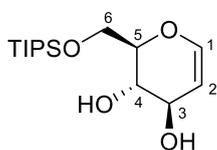


Chemical Formula: C₃₃H₇₀O₄Si₃
Molecular Weight: 615,17 g.mol⁻¹

D-Glucal (**33**) (1.00 g, 6.84 mmol) was dissolved in DMF (20 mL), then imidazole (3.35 g, 49.2 mmol) and TIPSCl (7.12 g, 36.9 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at 90 °C for 2 days. After this time, water (50 mL) was added to the cooled reaction mixture, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The product was purified by flash column chromatography to afford tris-silylated product **21** (2.861 g, 4.65 mmol, 68 %) as a white solid. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²²

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 6.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-1), 4.80 (ddd, *J* = 6.6, 5.2, 1.8 Hz, 1H, H-2), 4.24 (ddt, *J* = 7.7, 3.8, 1.9 Hz, 1H, H-5), 4.10 – 4.03 (m, 2H, H-4, H-6), 3.95 (dt, *J* = 4.6, 2.1 Hz, 1H, H-3), 3.83 (dd, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H, H-6'), 1.14 – 0.99 (m, 63H, CH, CH₃).
¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 143.0 (CH-1), 100.5 (CH-2), 80.9 (CH-5), 70.4 (CH, 65.1 (CH-, 62.2 (CH₂-6), 18.3 – 18.1 (18 x CH₃), 12.6 (3 x CH), 12.4 (3 x CH), 12.2 (3 x CH).

6-*O*-triisopropylsilyl-D-glucal (**25'**)



Chemical Formula: C₁₅H₃₀O₄Si
Molecular Weight: 302,49 g.mol⁻¹

D-Glucal (**33**) (3.00 g, 20 mmol) was dissolved in DMF (100 mL) and cooled to -5 °C. 2,6-lutidine (7.0 mL, 60 mmol) and *t*Bu₂SiOTf₂ (7.2 mL, 22 mmol) were added. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous of NaHCO₃ (180 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, concentrated and the residue was purified by flash chromatography to yield the

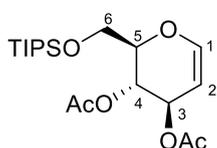
³²² (a) R. W. Friesen, C. F. Sturino, A. K. Daljeet, A. Kolaczewska, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1944 ; (b) T. Shinozuka, *ACS Omega*, **2020**, *5*, 33196.

6-silylated product **25'** (442 g, 19 mmol, 95 %) as a white solid. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²³

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 6.31 (dd, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.74 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1H, H-2), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H, H-6), 4.02 – 3.94 (m, 1H, H-6'), 3.87 – 3.79 (m, 2H, H-4, H-5), 3.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, OH), 2.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 1.19 – 1.03 (m, 21H, CH, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 144.2 (CH-1), 102.7 (CH-2), 76.2 (CH-5), 73.3 (CH-4), 69.5 (CH-3), 64.8 (CH₂-6), 18.0 (6 x CH₃), 12.0 (3 x CH).

3,4-di-*O*-acetyl-6-*O*-triisopropylsilyl-D-glucal (**25**)



Chemical Formula: C₁₉H₃₄O₆Si
Molecular Weight: 386,56 g.mol⁻¹

6-*O*-triisopropylsilyl-D-glucal **25'** (500 mg, 1.65 mmol) was dissolved in 10 mL of pyridine and cooled to 0 °C. Acetic anhydride (1.56 mL, 16.5 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to warm to room temperature over 3 hours. After this time, the reaction was poured into 200 mL of a 1 M HCl solution and extracted 3 times with 50 mL of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed again with 1 M HCl, a saturated solution of NaHCO₃ and brine. The organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography to yield the compound **25** (526 mg, 1.36 mmol, 82 %) as a clear oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²⁴

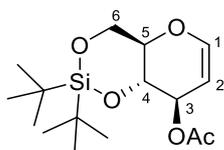
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 6.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-1), 5.32 – 5.28 (m, 2H, H-3, H-4), 4.79 (ddd, *J* = 6.2, 2.7, 1.3 Hz, 1H, H-2), 4.13 (qd, *J* = 4.8, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H-6), 2.1 (s, 3H, CH₃), 2.0 (s, 3H, CH₃), 1.12 – 1.03 (m, 21H, CH, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 170.7 (Cq), 169.6 (Cq), 146.2 (CH-1), 98.2 (CH-2), 76.9 (CH-5), 67.7 (CH-3), 67.5 (CH-4), 61.6 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 18.0 (6 x CH₃), 12.0 (3 x CH).

³²³ E. I. Balmond, D. Benito-Alifonso, D. M. Coe, R. W. Alder, E. M. McGarrigle, M. C. Galan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 8190.

³²⁴ A. S. Balijepallil, J. H. McNeely, A. Hamoud, M. W. Grinstaff, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 12044.

3-*O*-Acetyl-4,6-*O*-di-*tert*-butylsilylidene-D-glucal (**27a**)



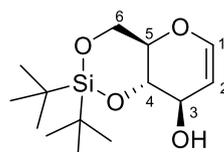
Chemical Formula: C₁₆H₂₈O₅Si
Molecular Weight: 328,48 g.mol⁻¹

To a room-temperature solution of di-*tert*butylsilylene-protected D-glucal **27b** (500 mg, 1.746 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) were added, sequentially, pyridine (562 μL, 6.98 mmol), acetic anhydride (330 μL, 3.49 mmol), and 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (23.5 mg, 0.19 mmol). After 3 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL) and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated and the residue was purified by flash chromatography to yield the compound **27a** (551.6 mg, 1.679 mmol, 96 %) as a white solid. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²⁵

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 6.31 (dd, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.38 (dt, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H, H-3), 4.72 (dd, *J* = 6.1, 2.1 Hz, 1H, H-2), 4.22 – 4.12 (m, 2H, H-4, H-6), 4.02 – 3.86 (m, 2H, H-5, H-6), 2.10 (s, 3H, CH₃), 1.06 (s, 9H, CH₃), 0.98 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.1 (C=O), 145.1 (CH-1), 100.8 (CH-2), 73.8 (CH-4), 73.1 (CH-5), 72.4 (CH-3), 65.9 (CH₂-6), 27.5 (CH₃), 27.0 (CH₃), 22.9 (Cq), 21.3 (CH₃), 20.0 (Cq).

4,6-*O*-di-*tert*-butylsilylidene-D-glucal (**27b**)



Chemical Formula: C₁₄H₂₆O₄Si
Molecular Weight: 286,44 g.mol⁻¹

D-Glucal **33** (3.00 g, 20 mmol) was dissolved in DMF/CH₂Cl₂ 1:1 (100 mL) and cooled to -5 °C. 2,6-lutidine (7.0 mL, 60 mmol) and *t*Bu₂SiOTf₂ (7.2 mL, 22 mmol) were added. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous of NaHCO₃ (180 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, concentrated and the residue was purified by flash chromatography to yield the 4,6-disilylated product **27b** (5.442 g, 19 mmol, 95 %) as a white solid. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²⁶

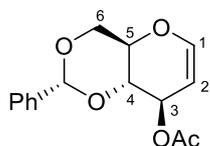
³²⁵ B. Hurlocker, N. C. Abascal, L. M. Repka, E. Santizo-Deleon, A. L. Smenton, V. Baranov, R. Gupta, S. E. Bernard, S. Chowdhury, C. M. Rojas, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2240.

³²⁶ S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4745.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz,) δ (ppm) 6.27 (dd, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H-1), 4.76 (dd, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H-2), 4.30 (ddt, *J* = 7.3, 3.6, 1.9 Hz, 1H, H-3), 4.18 (dd, *J* = 9.9, 4.7 Hz, 1H, H-6), 3.96 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-6'), 3.92 (dd, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 1H, H-4), 3.83 (td, *J* = 10.1, 4.7 Hz, 1H, H-5), 2.42–2.38 (m, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, CH₃), 0.99 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 143.8 (CH-1), 103.1 (CH-2), 77.5 (CH-4), 72.4 (CH-5), 70.4 (CH-3), 65.9 (CH₂-6), 27.6 (3 x CH₃), 27.1 (3 x CH₃), 22.9 (Cq), 20.0 (Cq).

3-*O*-Acetyl-1,5-anhydro-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enitol (**29**)



Chemical Formula: C₁₅H₁₆O₅
Molecular Weight: 276.29 g.mol⁻¹

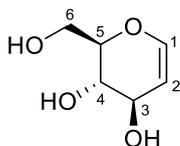
A mixture of commercially available 4,6-*O*-benzylidene-D-glucal (500 mg, 2.13 mmol) and acetic anhydride (2.00 ml, 21.3 mmol) in pyridine (1.72 ml, 21.3 mmol) was stirred at room temperature for 1 hour. Water (10 ml) was then added to the reaction mixture and the volatiles were removed in vacuo. The resulting residue was dissolved in dichloromethane (30 ml), washed with water (2 × 20 ml), dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The product was purified by flash column chromatography to afford acetate **29** (529.3 mg, 1.91 mmol, 90 %) as a white solid which was used immediately for alkynylation due to rapid hydration. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²⁷

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.53 – 7.46 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.42 – 7.34 (m, 3H, ^{Ar}CH), 6.39 (dd, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.60 (s, 1H, H-7), 5.53 (dt, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H-3), 4.81 (dd, *J* = 6.1, 2.1 Hz, 1H, H-2), 4.43 – 4.35 (m, 1H, H-6'), 4.08 – 3.95 (m, 2H, H-4, H-5), 3.90 – 3.80 (m, 1H, H-6), 2.09 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 145.6 (CH-1), 137.0 (^{Ar}Cq), 129.4 (^{Ar}CH), 128.5 (2 x ^{Ar}CH), 126.3 (2 x ^{Ar}CH), 101.8 (CH-7), 100.9 (CH-2), 77.1 (CH-4), 69.0 (CH-3, CH-5), 68.4 (CH-6), 21.4 (CH₃).

³²⁷ H. Y. Godage, D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3772.

D-glucal (33)



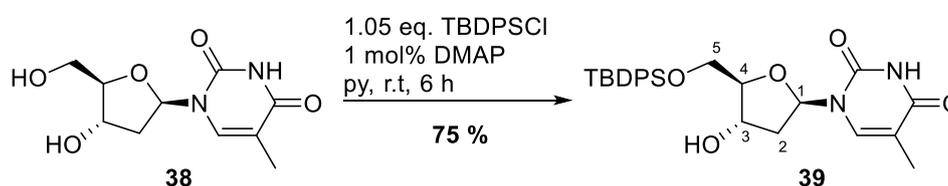
Chemical Formula: $C_6H_{10}O_4$
Molecular Weight: $146,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal **14a** (1.08 g, 4.0 mmol) in MeOH (8 mL) was added a solution of MeONa in MeOH (0.2 mL, 0.1 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 2 h, the residue was concentrated under reduced pressure to give product **33** as white crystals (539 mg, 3.69 mmol, 93 %). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²⁸

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 6.28 (dd, $J = 6.0, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 5.10 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, OH), 4.86 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, OH), 4.60 – 4.54 (m, 2H, OH, H-2), 3.96 – 3.89 (m, 1H, H-3), 3.73 – 3.65 (m, 1H, H-6'), 3.63 – 3.52 (m, 2H, H-5, H-6), 3.36 (ddd, $J = 9.5, 7.1, 4.9 \text{ Hz}$, 1H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, 101 MHz) δ (ppm) 142.8 (CH-1), 104.4 (CH-2), 79.4 (CH-5), 69.1 (CH-4), 68.4 (CH-3), 60.3 (CH₂-6).

1,4-Anhydro-5-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2-deoxy-3-*O*-(trimethylsilyl)-D-erythro-pent-1-enitol (40)



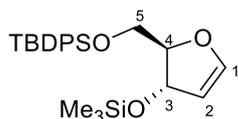
To a solution of thymidine **38** (1.938 g, 8.00 mmol) in dry pyridine (4 mL) was added 4-dimethylaminopyridine (9.8 mg, 0.08 mmol) and *tert*-butylchloro diphenylsilane (2.2 mL, 8.4 mmol). After the reaction had been stirred at room temperature for 6 hours, the mixture was quenched with methanol (0.5 mL) and the solvents were removed in vacuo. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (40 mL), washed with saturated aqueous NaHCO_3 (40 mL) and dried with Na_2SO_4 . The solvent was removed in vacuo and the 5'-*O*-(*ter*-Butyldiphenylsilyl)thymidine intermediate compound **39** (2.884 g, 6.00 mmol, 75 %) was obtained as a white solid and used

³²⁸ W. Xu, H. Yang, Y. Liu, Y. Hua, B. He, X. Ning, Z. Qin, H.-M. Liu, F.-W. Liu, *Synthesis*, **2017**, *49*, 3686.

without further purification. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²⁹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 9.24 (br s, 1H, NH), 7.68–7.63 (m, 4H, ^{Ar}CH), 7.50–7.35 (m, 7H, ^{Ar}CH, CH), 6.42 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H, H-1), 4.57 (dt, $J = 5.3, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 4.04 (q, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-4), 3.98 (dd, $J = 11.5, 2.9$ Hz, 1H, H-5'), 3.86 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 2.89 (br s, 1H, OH), 2.42 (ddd, $J = 13.5, 5.6, 2.4$ Hz, 1H, H-2'), 2.19 (ddd, $J = 13.4, 8.4, 6.1$ Hz, 1H, H-2), 1.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.09 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 164.0 (C=O), 150.7 (C=O), 135.7 (2 x ^{Ar}CH), 135.4 (2 x ^{Ar}CH, CH), 133.0 (^{Ar}Cq), 132.5 (^{Ar}Cq), 130.3 (^{Ar}CH), 130.2 (^{Ar}CH), 128.2 (2 x ^{Ar}CH), 128.1 (2 x ^{Ar}CH), 111.4 (Cq), 87.3 (CH-4), 84.9 (CH-1), 72.4 (CH-3), 64.3 (CH₂-5), 41.1 (CH₂-2), 27.1 (3 x CH₃), 19.5 (Cq), 12.2 (CH₃).



Chemical Formula: C₂₄H₃₄O₃Si₂
Molecular Weight: 426,70 g.mol⁻¹

A mixture of 5'-*O*-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)thymidine **39** (1.00 g, 2.08 mmol), (NH₄)₂SO₄ (55 mg, 0.42 mmol) and HMDS (5 mL) was refluxed (140 °C) with stirring for 2 hours under argon. After evaporation of the residual HMDS in vacuo, the mixture was diluted with cyclohexane (20 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography to yield the compound **40** (550 mg, 1.29 mmol, 62 %) as a yellow oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³²⁹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.72–7.63 (m, 4H, ^{Ar}CH), 7.48–7.34 (m, 6H, ^{Ar}CH), 6.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-1), 5.03 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-2), 4.95 (td, $J = 2.8, 1.1$ Hz, 1H, H-3), 4.36 (td, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H, H-4), 3.72 (dd, $J = 10.9, 5.3$ Hz, 1H, H-5), 3.62 (dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, 1H, H-5'), 1.06 (s, 9H, CH₃), 0.13 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 149.5 (CH-1), 135.8 (4 x ^{Ar}CH), 133.5 (2 x ^{Ar}Cq), 129.8 (2 x ^{Ar}CH), 127.8 (4 x ^{Ar}CH), 103.4 (CH-2), 88.9 (CH-4), 75.8 (CH-3), 63.7 (CH-5), 26.9 (3 x CH₃), 19.4 (Cq), 0.6 (3 x CH₃).

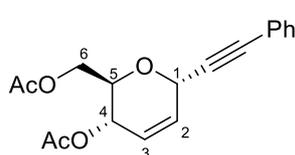
³²⁹ E. Larsen, P. T. Jorgensen, M. A. Sofan, E. B. Pedersen, *Synthesis*, **1994**, 10, 1037.

IV.2. Chapter 3 products

General Procedure H

To a solution of glycal (1 eq.) and alkyne (or alcohol) (2 eq.) in anhydrous DCE (1 mL) was added $(C_6F_5)_3PAuNTf_2$ (1 mol%) under argon in a sealed tube. The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction. Finally, the product was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc gradient).

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-*D*-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (15aa)



Chemical Formula: $C_{18}H_{18}O_5$
Molecular Weight: 314,34 g.mol⁻¹

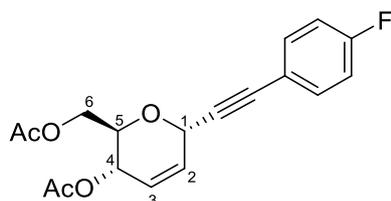
Obtained as a white semi-solid, 93 % yield, α/β : 96/4, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³⁰

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.48 – 7.43 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.37 – 7.29 (m, 3H, ^{Ar}CH), 5.99 (ddd, $J = 10.2, 3.5, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 5.35 (dq, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 5.21 (dt, $J = 3.8, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 4.27 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H, H-6), 4.24 – 4.16 (m, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.4 (C=O), 131.9 (2 x ^{Ar}CH), 129.3 (CH-2), 128.9 (^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 125.6 (CH-3), 122.3 (^{Ar}Cq), 86.8 (Cq), 84.8 (Cq), 70.1 (CH-5), 64.9 (CH-4), 64.6 (CH-1), 63.2 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

³³⁰ A. S. Vieira, P. F. Fiorante, T. L. S. Hough, F. P. Ferreira, D. S. Lüdtke, H. A. Stefani, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5215.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosyl)-2-(4-fluorophenyl)ethyne
(15ab)



Obtained as a white solid (88 % yield, α/β : 95/5) following General procedure **H** Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³¹

Chemical Formula: C₁₈H₁₇FO₅
Molecular Weight: 332.33 g.mol⁻¹

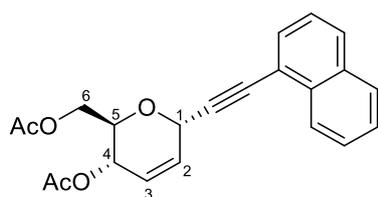
MP: 65 – 69 °C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.46 – 7.41 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.05 – 6.99 (m, 2H, ^{Ar}CH), 5.97 (ddd, J = 10.2, 3.5, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.34 (dq, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.19 (dt, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.27 (d, J = 3.9 Hz, 2H, H-6), 4.18 (dt, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.4 (C=O), 162.9 (^{Ar}Cq, J_{C-F} = 250.3 Hz), 133.9 (2 x ^{Ar}CH, J_{C-F} = 8.5 Hz), 129.2 (CH-2), 125.7 (CH-3), 118.4 (^{Ar}Cq, J_{C-F} = 3.6 Hz), 115.8 (2 x ^{Ar}CH, J_{C-F} = 22.1 Hz), 85.7 (Cq), 84.6 (Cq, J_{C-F} = 1.5 Hz), 70.2 (CH-5), 64.9 (CH-4), 64.5 (CH-1), 63.2 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm) -110.07 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.6 Hz).

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosyl)-2-(naphth-2-yl)ethyne
(15ac)



Obtained as an orange semi-solid, 92 % yield, α/β : 95/5, following General procedure **H**.

Chemical Formula: C₂₂H₂₀O₅
Molecular Weight: 364.40 g.mol⁻¹

R_f: 0.30 (Cyclohexane/AcOEt : 8/2).

[α]_D²⁰ = -26.4 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.70 (dd, J = 6.0 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 7.56 (dtt, J = 13.1, 6.8, 3.5 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.44 (t, J =

³³¹S. Hosseyni, C. A. Smith, X. Shi, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 6336.

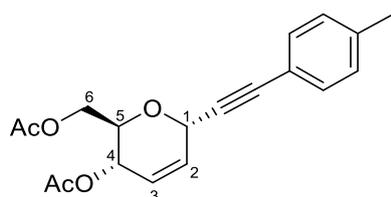
7.7 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 6.09 (ddd, *J* = 10.3, 3.6, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.88 (dt, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H, H-3), 5.43 – 5.33 (m, 2H, H-4, H-1), 4.36 – 4.27 (m, 3H, H-5, H-6), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.1 (C=O), 170.5 (C=O), 133.4 (^{Ar}Cq), 133.3 (^{Ar}Cq), 131.0 (^{Ar}CH), 129.4 (^{Ar}CH, CH-2), 128.5 (^{Ar}CH), 127.1 (^{Ar}CH), 126.6 (^{Ar}CH), 126.0 (^{Ar}CH), 125.8 (CH-3), 125.3 (^{Ar}CH), 119.9 (^{Ar}Cq), 89.7 (Cq), 85.0 (Cq), 70.3 (CH-5), 65.0 (CH-4), 64.9 (CH-1), 63.3 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 3058, 2955, 2889, 2219, 1737, 1369, 1221, 1047, 800, 773.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₂₂H₂₀O₅Na [M+Na]⁺ 387.1208; found: 387.1227.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosyl)-2-(4-methylphenyl)ethyne (15ad)



Obtained as a yellow visqueous oil, 92 % yield, α/β : 91/9, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³²

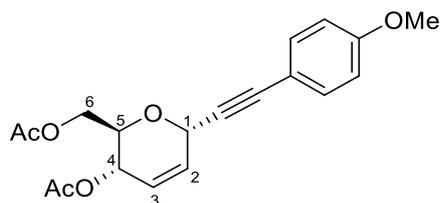
Chemical Formula: C₁₉H₂₀O₅
Molecular Weight: 328,36 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 5.98 (dddd, *J* = 10.1, 3.6, 1.9, 0.7 Hz, 1H, H-2), 5.82 (dt, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, H-3), 5.34 (dq, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H, H-4), 5.19 (dt, *J* = 3.9, 2.1 Hz, 1H, H-1), 4.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, H-6), 4.20 (dt, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 1H, H-5), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.3 (C=O), 139.0 (^{Ar}Cq), 131.7 (2 x ^{Ar}CH), 129.4 (CH-2), 129.1 (2 x ^{Ar}CH), 125.4 (CH-3), 119.1 (^{Ar}Cq), 86.8 (Cq), 84.0 (Cq), 70.0 (CH-5), 64.8 (CH-4), 64.5 (CH-1), 63.1 (CH₂-6), 21.5 (CH₃), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃).

³³²S. Devari, M. Kumar, R. Deshidi, M. Rizvi, B. A. Shah, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 2649.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyne (15ae)



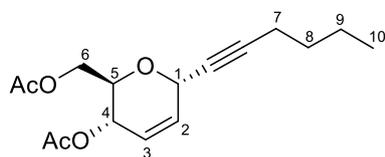
Chemical Formula: C₁₉H₂₀O₆
Molecular Weight: 344,36 g.mol⁻¹

Obtained as a white-violet semi-solid, 83 % yield, α/β : 96/4, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³³

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 5.98 (ddd, J = 10.1, 3.5, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.81 (dt, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.34 (dq, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.19 (dt, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.26 (d, J = 3.8 Hz, 2H, H-6), 4.24 – 4.17 (m, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.4 (C=O), 160.0 (^{Ar}Cq), 133.4 (2 x ^{Ar}CH), 129.5 (CH-2), 125.3 (CH-3), 114.2 (^{Ar}Cq), 114.0 (2 x ^{Ar}CH), 86.7 (Cq), 83.3 (Cq), 69.9 (CH-5), 64.9 (CH-4), 64.5 (CH-1), 63.1 (CH₂-6), 55.3 (CH₃), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃).

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosyl) hex-1-yne (15ah)



Chemical Formula: C₁₆H₂₂O₅
Molecular Weight: 294,35 g.mol⁻¹

Obtained as a colorless oil, 96 % yield, α/β : 98/2, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³⁴

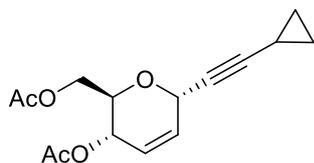
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.88 (ddd, J = 10.1, 3.4, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.73 (dt, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.28 (dq, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.95 (dt, J = 3.9, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.22 (d, J = 3.9 Hz, 2H, H-6), 4.10 (dt, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H, H-5), 2.23 (td, J = 6.9, 2.1 Hz, 2H, H-7), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 1.55 – 1.34 (m, 4H, H-8, H-9), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.5 (C=O), 130.2 (CH-2), 124.9 (CH-3), 87.9 (Cq), 75.9 (Cq), 69.8 (CH-5), 65.1 (CH-4), 64.4 (CH-1), 63.3 (CH₂-6), 30.7 (CH₂-8), 22.0 (CH₂-9), 21.2 (CH₃), 20.9 (CH₃), 18.6 (CH₂-7), 13.7 (CH₃-10).

³³³ A. R. Yeager, G. K. Min, J. A. Porco, Jr., S. E. Schaus, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5065.

³³⁴ J. S. Yadav, A. Krishnam Raju, V. Sunitha, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5269.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-cyclopropylethyne
(15ai)

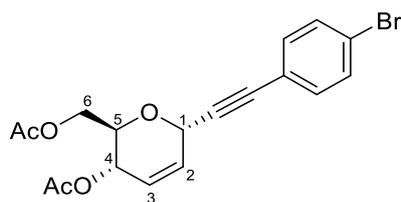


Chemical Formula: C₁₅H₁₈O₅
Molecular Weight: 278,30 g.mol⁻¹

Obtained following General procedure **H**, 46 % yield determined by ¹H NMR using 1-bromo-4-nitrobenzene as internal standard in CDCl₃. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³⁵

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.85 (ddd, $J = 10.2, 3.5, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 5.72 (dt, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, H-3), 5.27 (dq, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 4.92 (dq, $J = 3.8, 1.9$ Hz, 1H, H-1), 4.22 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H, H-6), 4.08 (dt, $J = 9.0, 3.9$ Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.29 – 1.23 (m, 1H, H-7), 0.80 – 0.66 (m, 4H, H-8, H-9).

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosyl)-2-(4-bromophenyl)ethyne
(15ak)



Chemical Formula: C₁₈H₁₇BrO₅
Molecular Weight: 393,23 g.mol⁻¹

Obtained as a pale yellow visqueous oil, 90 % yield, α/β : 93/7, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³⁶

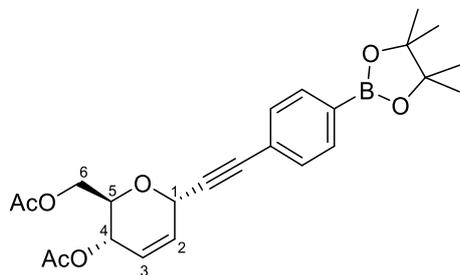
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.50 – 7.43 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.33 – 7.28 (m, 2H, ^{Ar}CH), 5.96 (ddd, $J = 10.1, 3.5, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 5.34 (dq, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 5.18 (dt, $J = 3.8, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 4.28 – 4.25 (m, 2H, H-6), 4.17 (dt, $J = 9.0, 3.9$ Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.4 (C=O), 133.4 (2 x ^{Ar}CH), 131.8 (2 x ^{Ar}CH), 129.0 (CH-2), 125.8 (CH-3), 123.2 (^{Ar}Cq), 121.2 (^{Ar}Cq), 86.0 (Cq), 85.7 (Cq), 70.3 (CH-5), 64.9 (CH-4), 64.5 (CH-1), 63.2 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

³³⁵ A. S. Vieira, P. F. Fiorante, T. L. S. Hough, F. P. Ferreira, D. S. Lüdtkke, H. A. Stefani, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5215.

³³⁶ A. R. Yeager, G. K. Min, J. A. Porco, Jr., S. E. Schaus, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5065.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosyl)-2-[4-(4,5-tetramethyl-1,3-dioxo-2-borol-2-yl)phenyl]ethyne (15al)



Chemical Formula: $C_{19}H_{20}O_5$
Molecular Weight: 328,36 g.mol⁻¹

Obtained as a white semi-solid, 81 % yield, α/β : 95/5, following General procedure **H**.

R_f: 0.31 (Cyclohexane/AcOEt : 8/2).

$[\alpha]_D^{20} = -62.6$ ($c = 1.0$ g/100 mL, CH_2Cl_2).

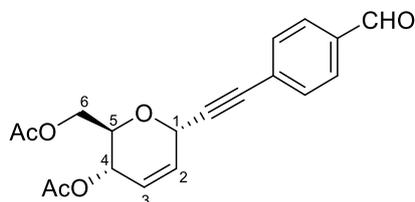
¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, ^{Ar}CH), 5.98 (ddd, $J = 10.1, 3.5, 1.8$ Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, H-3), 5.34 (dq, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 5.21 (dt, $J = 3.6, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 4.27 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, H-6), 4.19 (dt, $J = 8.0, 3.9$ Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 6H, CH₃), 1.34 (s, 12H, CH₃).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 171.1 (C=O), 170.5 (C=O), 134.7 (2 x ^{Ar}CH), 131.1 (2 x ^{Ar}CH), 129.2 (CH-2), 125.7 (CH-3), 124.9 (2 x ^{Ar}Cq), 86.9 (Cq), 86.0 (Cq), 84.2 (2 x Cq), 70.2 (CH-5), 64.9 (CH-4), 64.6 (CH-1), 63.2 (CH₂-6), 25.0 (4 x CH₃), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 2978, 2933, 2223, 1740, 1607, 1450, 1356, 1233, 1146, 1084, 1020, 859, 835, 765, 654.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for $C_{24}H_{30}BO_7$ [M+H]⁺ 441.2085; found: 441.2072.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosyl)-2-(4-formylphenyl)ethyne (15am)



Chemical Formula: $C_{19}H_{18}O_6$
Molecular Weight: 342,35 g.mol⁻¹

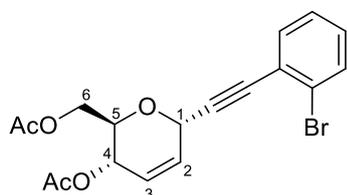
Obtained as an orange visqueous oil, 73 % yield, α/β : 96/4, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³⁷

³³⁷ S. Hosseyini, C. A. Smith, X. Shi, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 6336.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 10.01 (s, 1H, CHO), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ^{Ar}CH), 5.98 (ddd, *J* = 10.2, 3.5, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.86 (dt, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.35 (dq, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.23 (dt, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.28 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, H-6), 4.18 (dt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 191.5 (CH), 171.0 (C=O), 170.4 (C=O), 136.0 (^{Ar}Cq), 132.5 (2 x ^{Ar}CH), 129.7 (2 x ^{Ar}CH), 128.7 (CH-2), 128.5 (^{Ar}Cq), 126.2 (CH-3), 88.8 (Cq), 85.8 (Cq), 70.4 (CH-5), 64.8 (CH-4), 64.5 (CH-1), 63.1 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

**1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosyl)-2-(2-bromophenyl)ethyne
(15ap)**



Obtained as an orange oil, 93 % yield, α/β : 97/3, following General procedure **H**.

Chemical Formula: C₁₈H₁₇BrO₅
Molecular Weight: 393,23 g.mol⁻¹

R_f: 0.45 (Cyclohexane/AcOEt : 70/30).

[α]_D²⁰ = -10.6 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.59 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 7.47 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 7.19 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 6.00 (ddd, *J* = 10.2, 3.6, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.84 (dt, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.35 (ddd, *J* = 8.6, 3.9, 1.9 Hz, 1H, H-4), 5.23 (dt, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.32 – 4.23 (m, 3H, H-5, H-6), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃).

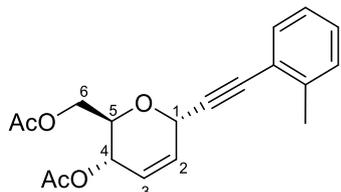
¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 171.1 (C=O), 170.5 (C=O), 133.5 (^{Ar}CH), 132.6 (^{Ar}CH), 130.0 (^{Ar}CH), 128.9 (CH-2), 127.2 (^{Ar}CH), 125.9 (CH-3), 125.8 (^{Ar}Cq), 124.5 (^{Ar}Cq), 89.5 (Cq), 85.4 (Cq), 70.3 (CH-5), 64.9 (CH-4), 64.7 (CH-1), 63.2 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 3056, 2954, 2891, 1736, 1468, 1368, 1220, 1049, 1024, 930, 754.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₁₈H₁₈BrO₅ [M+H]⁺ 393.0338; found: 393.0332.

C₁₈H₁₇BrO₅Na [M+Na]⁺ 415.0152.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosyl)-2-(2-methylphenyl)ethyne (15aq)



Chemical Formula: C₁₉H₂₀O₅
Molecular Weight: 328,36 g.mol⁻¹

R_f: 0.33 (Cyclohexane/AcOEt : 8/2).

[α]_D²⁰ = -64.7 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

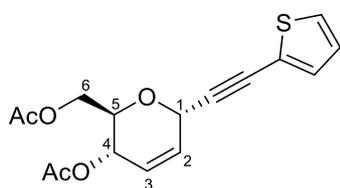
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.45 – 7.38 (m, 1H, ^{Ar}CH), 7.25 – 7.19 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.14 (td, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 6.00 (ddd, *J* = 10.1, 3.5, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.82 (dt, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.34 (dq, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.24 (dt, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.30 – 4.24 (m, 2H, H-6), 4.24 – 4.19 (m, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.5 (C=O), 140.5 (^{Ar}Cq), 132.1 (^{Ar}CH), 129.6 (^{Ar}CH), 129.5 (^{Ar}CH), 128.9 (CH-2), 125.7 (^{Ar}CH), 125.6 (CH-3), 122.1 (^{Ar}Cq), 88.7 (Cq), 85.8 (Cq), 70.2 (CH-5), 65.0 (CH-4), 64.8 (CH-1), 63.3 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 20.8 (CH₃).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 3058, 2952, 2889, 2219, 1738, 1369, 1221, 1045, 757.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₁₉H₂₄O₅N [M+NH₄]⁺ 346.1654; found: 346.1670.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosyl)-2-(thiophen-2-yl)ethyne (15ar)



Chemical Formula: C₁₆H₁₆O₅S
Molecular Weight: 320,36 g.mol⁻¹

R_f: 0.24 (Cyclohexane/AcOEt : 8/2).

[α]_D²⁰ = -114.0 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

Obtained as a white-violet semi-solid, 75 % yield, α/β : 95/5, following General procedure **H**, stirred at 80 °C.

Obtained as a white-violet semi-solid, 71 % yield, α/β : 90/10, following General procedure **H**.

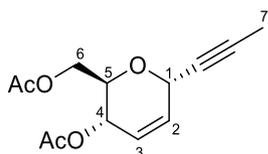
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.31 – 7.22 (m, 2H, ^{Ar}CH), 6.98 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H, ^{Ar}CH), 5.97 (ddd, *J* = 10.2, 3.5, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.84 (dt, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.34 (dq, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.22 (dt, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.26 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, H-6), 4.16 (dt, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.5 (C=O), 133.0 (^{Ar}CH), 128.9 (H-2), 127.9 (^{Ar}CH), 127.1 (^{Ar}CH), 125.9 (H-3), 122.2 (^{Ar}Cq), 88.7 (Cq), 80.1 (Cq), 70.2 (CH-5), 64.8 (CH-4), 64.7 (CH-1), 63.1 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 3110, 3091, 2933, 2904, 2216, 2185, 1734, 1425, 1369, 1221, 1036, 974, 709.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₁₆H₁₆O₅Na [M+Na]⁺ 343.0616; found: 343.0611.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)prop-1-yne (15as)



Obtained as a pale yellow semi-solid, 95 % yield, α/β : 98/2, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³⁸

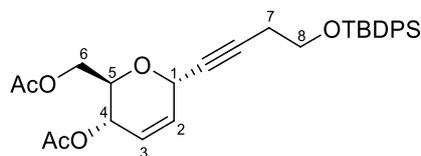
Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₅
Molecular Weight: 252,27 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.88 (ddd, *J* = 10.2, 3.4, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.74 (dt, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.29 (dq, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.94 (dq, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 1H, H-1), 4.29 – 4.18 (m, 2H, H-6), 4.11 (ddd, *J* = 7.9, 4.7, 2.9 Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 1.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.4 (C=O), 130.1 (CH-2), 124.9 (CH-3), 83.4 (Cq), 75.2 (Cq), 69.8 (CH-5), 65.0 (CH-4), 64.3 (CH-1), 63.2 (CH₂-6), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), 3.8 (CH₃-7).

³³⁸ A. Procopio, R. Dalpozzo, A. De Nino, M. Nardi, B. Russo, A. Tagarelli, *Synthesis*, **2006**, 2, 332

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxybut-1-yne (15at)



Chemical Formula: $C_{30}H_{36}O_6Si$
Molecular Weight: $520,70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Obtained as a colorless oil, 80 % yield, α/β : 100/0, following General procedure **H**.

R_f : 0.52 (Cyclohexane/AcOEt : 7/3).

$[\alpha]_D^{20} = -27.2$ ($c = 1.0 \text{ g}/100 \text{ mL}$, CH_2Cl_2).

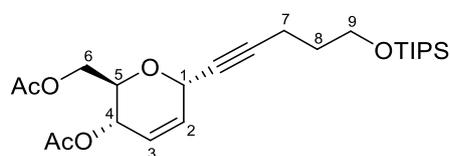
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.71 – 7.64 (m, 4H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.46 – 7.34 (m, 6H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 5.85 (ddd, $J = 10.2, 3.4, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.74 (dt, $J = 10.2, 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.29 (dq, $J = 8.9, 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.95 (dt, $J = 3.8, 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.26 – 4.14 (m, 2H, H-6), 4.10 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.76 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, H-8), 2.50 (td, $J = 6.9, 2.0 \text{ Hz}$, 2H, H-7), 2.06 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.5 (C=O), 135.7, 133.6 (2 x $^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 129.9, 129.8, 127.8, 125.0, 84.9 (Cq), 77.0 (Cq), 69.8 (CH-5), 64.9 (CH-4), 64.3 (CH-1), 63.1 (CH₂-6), 62.3 (CH₂-8), 26.9 (3 x CH₃), 23.1 (CH₂-7), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 19.3 (Cq).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}) 3071, 3052, 2956, 2932, 2858, 2218, 1741, 1428, 1369, 1224, 1105, 1052, 822, 738, 700.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for $C_{30}H_{36}O_6SiNa$ $[M+Na]^+$ 543.2179; found: 541.2173.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-5-triisopropylsilyloxybut-1-yne (15au)



Chemical Formula: $C_{24}H_{40}O_6Si$
Molecular Weight: $452,66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Obtained as a yellow-orange oil, 89 % yield, α/β : 100/0, following General procedure **H**.

R_f : (Cyclohexane/AcOEt : 9/1) 0.24.

$[\alpha]_D^{20} = -30.1$ ($c = 1.0 \text{ g}/100 \text{ mL}$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 5.87 (ddd, $J = 10.2, 3.5, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.73 (dt, $J = 10.1, 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.29 (dq, $J = 9.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.95 (dt, $J = 3.8, 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.28 – 4.17 (m, 2H, H-6), 4.10 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.76 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, H-

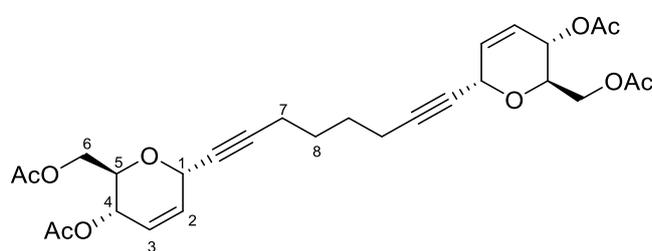
9), 2.35 (td, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 2H, H-7), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 1.73 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-8), 1.11 – 1.00 (m, 21H, CH, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.1 (C=O), 170.5 (C=O), 130.1 (CH-2), 124.9 (CH-3), 87.6 (Cq), 76.0 (Cq), 69.8 (CH-5), 64.50 (CH-4), 64.4 (CH-1), 63.2 (CH₂-6), 61.8 (CH₂-9), 31.9 (CH₂-7), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 18.2 (6 x CH₃), 15.4 (CH₂-8), 12.1 (3 x CH).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 2943, 2893, 2866, 2223, 1743, 1463, 1369, 1225, 1104, 1054, 882, 679.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₂₄H₄₀O₆SiNa [M+Na]⁺ 475.2492; found: 475.2486.

1,8-bis(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D- erythro -hex-2-enopyranosyl)oct-1,7-diyne (15ay)



Chemical Formula: C₂₈H₃₄O₁₀
Molecular Weight: 530,57 g.mol⁻¹

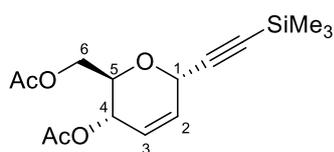
Obtained as a pale yellow oil, 57 % yield, α/β : 97/3, following General procedure **H** but using 0.5 eq of alkyne and 0.6 mol% of catalyst loading. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³⁹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.87 (ddd, $J = 10.2, 3.5, 1.8$ Hz, 1H, H-2), 5.74 (dt, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, H-3), 5.28 (dq, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 4.96 (dt, $J = 3.8, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 4.23 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H, H-6), 4.09 (dt, $J = 8.2, 3.9$ Hz, 1H, H-5), 2.31 – 2.22 (m, 2H, H-7), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.68 – 1.57 (m, 2H, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.4 (C=O), 130.0 (CH-2), 125.0 (CH-3), 87.1 (Cq), 76.4 (Cq), 69.8 (CH-5), 65.0 (CH-4), 64.3 (CH-1), 63.2 (CH₂-6), 27.6 (CH₂-8), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 18.4 (CH₂-7).

³³⁹ N. Lubin-Germain, A. Hallonet, F. Huguenot, S. Palmier, J. Uziel, J. Augé, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3679.

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-trimethylsilylethyne (15aw)



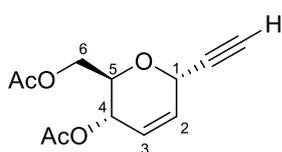
Obtained as a colorless oil, 42 % yield, α/β : 97/3, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³³⁹

Chemical Formula: C₁₅H₂₂O₅Si
Molecular Weight: 310,42 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.88 (ddd, J = 10.2, 3.5, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.77 (dt, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.28 (dq, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.96 (dt, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.30 – 4.16 (m, 2H, H-6), 4.10 (ddd, J = 8.3, 5.0, 2.9 Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 6H, CH₃), 0.18 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 171.8 (C=O), 170.2 (C=O), 129.1 (H-2), 125.4 (H-3), 100.8 (Cq), 91.7 (Cq), 70.0 (CH-5), 64.8 (CH-4), 64.4 (CH-1), 63.0 (CH₂-6), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃), 0.3 (3 x CH₃).

1-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)ethyne (15aw')



Obtained as a colorless oil, 10 % yield, α/β : 90/10, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴⁰

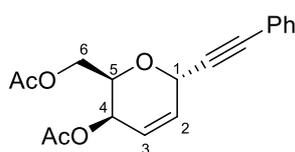
Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₅
Molecular Weight: 238,24 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 5.90 (ddd, J = 10.1, 3.5, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.81 (dt, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H, H-3), 5.30 (dq, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.98 (dq, J = 4.1, 2.1 Hz, 1H, H-1), 4.25 – 4.22 (m, 2H, H-6), 4.11 (ddd, J = 9.1, 4.7, 3.1 Hz, 1H, H-5), 2.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 171.1 (C=O), 170.5 (C=O), 128.9 (CH-2), 125.9 (CH-3), 79.7 (Cq), 75.1 (CH), 70.1 (CH-5), 64.7 (CH-4), 63.9 (CH-1), 63.1 (CH₂-6), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

³⁴⁰ C. Yenjai, M. Isobe, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 2509.

1-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (15ba)



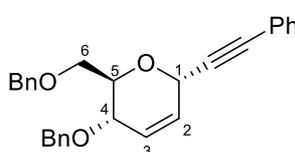
Chemical Formula: $C_{18}H_{18}O_5$
Molecular Weight: 314,34 g.mol⁻¹

Obtained as a white oil, 81 % yield, α/β : 100/0, following General procedure H. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴¹

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.46 – 7.41 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.36 – 7.29 (m, 3H, ^{Ar}CH), 6.15 (dd, J = 10.0, 3.8 Hz, 1H, H-2), 6.06 (ddd, J = 10.0, 5.4, 2.0 Hz, 1H, H-3), 5.27 (dd, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 5.12 (dd, J = 5.5, 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.44 (ddd, J = 7.5, 5.2, 2.4 Hz, 1H, H-5), 4.32 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H, H-6), 4.22 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1H, H-6'), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.6 (C=O), 132.1 (CH-2), 132.0 (2 x ^{Ar}CH), 128.9 (^{Ar}CH), 128.5 (2 x ^{Ar}CH), 122.6 (CH-3), 122.2 (^{Ar}Cq), 87.0 (Cq), 84.2 (Cq), 69.8 (CH-5), 64.5 (CH-1), 63.5 (CH-4), 63.0 (CH₂-6), 21.1 (CH₃), 21.0 (CH₃).

1-(4,6-di-O-benzyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (18)



Chemical Formula: $C_{28}H_{26}O_3$
Molecular Weight: 410,51 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 67 % yield, α/β : 100/0, following General procedure H, stirred at 35 °C. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴²

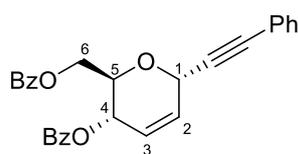
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.45 – 7.39 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.37 – 7.26 (m, 13H, ^{Ar}CH), 6.00 (dt, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.90 (ddd, J = 10.1, 3.6, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.19 (dt, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.68 – 4.45 (m, 4H, Bn), 4.22 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.09 – 4.04 (m, 1H, H-5), 3.81 – 3.75 (m, 2H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 138.2 (^{Ar}Cq), 138.1 (^{Ar}Cq), 132.0 (2 x ^{Ar}CH), 128.6 (3 x ^{Ar}CH), 128.5 (2 x ^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 128.1 (4 x ^{Ar}CH), 128.0 (CH-2), 127.9 (^{Ar}CH), 127.8 (^{Ar}CH), 127.1 (CH-3), 122.6 (^{Ar}Cq), 86.2 (Cq), 85.8 (Cq), 73.5 (CH₂), 72.4 (CH-5), 71.5 (CH₂), 70.0 (CH-4), 69.0 (CH₂-6), 64.7 (CH-1).

³⁴¹ A. R. Yeager, G. K. Min, J. A. Porco, S. E. Schaus, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5065.

³⁴² M. Tatina, A. K. Kusunuru, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 7900.

1-(4,6-di-O-benzoyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (20)



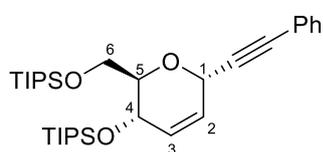
Chemical Formula: $C_{28}H_{22}O_5$
Molecular Weight: 438,48 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 84 % yield, α/β : 94/6, following General procedure **H**, stirred at 35 °C. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴³

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 8.14 – 7.99 (m, 4H, ^{Ar}CH), 7.61 – 7.29 (m, 11H, ^{Ar}CH), 6.06 (ddd, $J = 10.2, 3.0, 1.7$ Hz, 1H, H-2), 5.99 (dt, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H, H-3), 5.71 (dq, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 5.27 (dt, $J = 3.7, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 4.69 – 4.69 (m, 1H, H-6'), 4.55 – 4.46 (m, 2H, H-5, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 166.5 (C=O), 166.0 (C=O), 133.5 (^{Ar}CH), 133.2 (^{Ar}CH), 131.9 (2 x ^{Ar}CH), 129.9 (4 x ^{Ar}CH), 129.6 (2 x ^{Ar}Cq), 129.5 (CH-2), 128.9 (^{Ar}CH), 128.6 (2 x ^{Ar}CH), 128.5 (2 x ^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 126.0 (CH-3), 122.3 (^{Ar}Cq), 86.7 (Cq), 85.0 (Cq), 70.5 (CH-5), 65.9 (CH-4), 64.8 (CH-1), 64.0 (CH₂-6).

1-(4,6-di-O-triisopropyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (22)



Chemical Formula: $C_{32}H_{54}O_3Si_2$
Molecular Weight: 542,95 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 62 % yield, α/β : 100/0, following General procedure **H**.

R_f: 0.10 (Petroleum ether/Et₂O : 99/1).

$[\alpha]_D^{20} = -4.7$ (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.46 – 7.39 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.32 – 7.27 (m, 3H, ^{Ar}CH), 5.86 (dt, $J = 10.2, 3.1, 1.6$ Hz, 1H, H-3), 5.81 (ddd, $J = 10.2, 3.1, 1.6$ Hz, 1H, H-2), 5.11 (q, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1), 4.36 (dq, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, H-4), 4.10 (dd, $J = 10.9, 1.9$ Hz, 1H, H-6), 3.88 (dd, $J = 10.9, 6.1$ Hz, 1H, H-6'), 3.82 (ddd, $J = 8.1, 6.1, 1.8$ Hz, 1H, H-5), 1.14 – 1.01 (m, 42H, CH, CH₃).

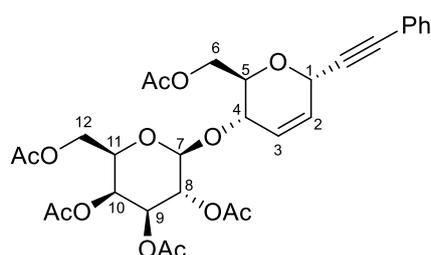
³⁴³ H. Chen, X. Luo, S. Qiu, W. Sun, J. Zhang, *Glycoconj. J.*, **2017**, *34*, 13.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 131.9 (2 x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 130.8 (CH-3), 128.4 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 128.3, 127.1 (2 x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 122.9 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 86.6 (Cq), 85.6 (Cq), 76.6 (CH-5), 64.5 (CH-4), 64.3 (CH-1), 63.7 (CH_2 -6), 18.3 (6 x CH_3), 18.1 (6 x CH_3), 12.9 (3 x CH), 12.2 (3 x CH).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}) 2942, 2891, 2865, 2200, 1463, 1098, 881, 754, 680.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2\text{K}$, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 581.3249; found: 581.3243.

1-[6-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-4-(2,3,4,6-*O*-acetyl- β -D-galactosyl)- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl]-2-phenylethyne (24)



Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{13}$
Molecular Weight: 602,59 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

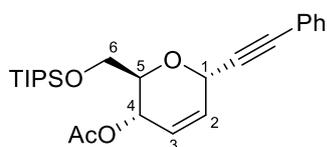
Obtained as a white solid, 92 % yield, α/β : 100/0, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴⁴

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.45 – 7.40 (m, 2H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.36 – 7.29 (m, 3H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 6.04 (dt, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H, H-3), 5.90 (ddd, $J = 10.2, 3.5, 1.7$ Hz, 1H, H-2), 5.39 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-10), 5.24 (dd, $J = 10.4, 7.9$ Hz, 1H, H-8), 5.16 (dt, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 1H, H-1), 5.02 (dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 1H, H-9), 4.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 4.34 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 4.24 – 4.05 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-12), 3.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-11), 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.98 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 171.0 (Cq), 170.5 (Cq), 170.4 (Cq), 170.2 (Cq), 169.7 (Cq), 132.0 (2 x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 128.9 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 128.5 (2 x $^{\text{Ar}}\text{CH}$, CH-2), 127.9 (CH-3), 122.3 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 102.6 (CH-7), 86.8 (Cq), 84.8 (Cq), 73.3 (CH-5), 71.0 (CH-9, CH-11), 70.5 (CH-4), 68.9 (CH-8), 67.0 (CH-10), 64.7 (CH-1), 63.3 (CH_2 -6), 61.5 (CH_2 -12), 21.1 (CH_3), 20.8 (3 x CH_3), 20.7 (CH_3).

³⁴⁴ N. Lubin-Germain, A. Hallonet, F. Huguenot, S. Palmier, J. Uziel, J. Augé, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3679.

4-*O*-acetyl-1,5-anhydro-6-*O*-triisopropylsilyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (26)



Obtained as a yellow-orange oil, 85 % yield, α/β : 99/1, following General procedure **H**.

Chemical Formula: C₂₅H₃₆O₄Si
Molecular Weight: 428,64 g.mol⁻¹

R_f: 0.41 (Cyclohexane/AcOEt : 9/1).

[α]_D²⁰ = -25.5 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

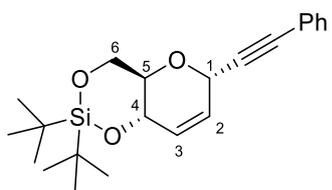
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz,) δ (ppm) 7.47 – 7.41 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.34 – 7.27 (m, 3H, ^{Ar}CH), 5.97 (ddd, *J* = 10.0, 3.4, 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.84 (dt, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H-3), 5.35 (dq, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.18 (dt, *J* = 3.6, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.07 (ddd, *J* = 8.4, 4.9, 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.93 – 3.83 (m, 2H, H-6), 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.15 – 0.98 (m, 21H, CH, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 170.5 (C=O), 131.9 (2 x ^{Ar}CH), 129.6 (CH-2), 128.6 (^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 125.8 (CH-3), 122.6 (^{Ar}Cq), 86.3 (Cq), 85.6 (Cq), 73.3 (CH-5), 65.4 (CH-4), 64.3 (CH-1), 63.6 (CH₂-6), 21.3 (CH₃), 18.1 (6 x CH₃), 12.1 (3 x CH).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 3053, 2942, 2866, 2222, 1747, 1490, 1463, 1369, 1229, 1120, 1094, 1058, 1023, 882, 756, 689.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₂₅H₃₆O₄SiNa [M+Na]⁺ 451.2281; found: 451.2301.

1,5-anhydro-4,6-*O*-ditert-silylidene-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (28aa)



Obtained as a pale yellow oil, 75 % yield, α/β : 100/0, following General procedure **H**.

Chemical Formula: C₂₂H₃₀O₃Si
Molecular Weight: 370,56 g.mol⁻¹

R_f: 0.28 (Cyclohexane/AcOEt : 96/4).

[α]_D²⁰ = -44.7 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.47 – 7.41 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.36 – 7.29 (m, 3H, ^{Ar}CH), 5.94 (dt, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H, H-3), 5.77 (ddd, *J* = 10.2, 3.1, 2.2 Hz, 1H, H-2), 5.10 (q, *J* = 2.5

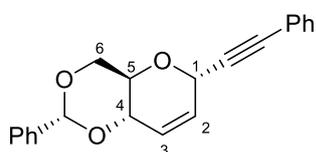
Hz, 1H, H-1), 4.43 (dq, $J = 6.1, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 4.29 – 4.19 (m, 1H, H-6'), 3.97 – 3.85 (m, 2H, H-5, H-6), 1.07 (s, 9H, CH₃), 1.02 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 132.0 (2 x ^{Ar}CH), 130.7 (CH-3), 128.8 (^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 126.2 (CH-2), 122.5 (Cq), 86.3 (Cq), 85.8 (Cq), 70.4 (CH-5), 70.1 (CH-4), 67.3 (CH₂-6), 65.0 (CH-1), 27.6 (3 x CH₃), 27.2 (3 x CH₃), 22.9 (Cq), 20.3 (Cq).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 3047, 2962, 2933, 2866, 2885, 2859, 2221, 1490, 1473, 1274, 1125, 1103, 1078, 1000, 852, 824, 754, 688.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₂₂H₃₁O₃Si [M+H]⁺ 371.2042; found: 371.2059.

1,5-anhydro-4,6-*O*-benzylidene-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (30)



Obtained as a white solid, 65 % yield, α/β : 100/0, following General procedure **H**, stirred at 35 °C.

Chemical Formula: C₂₁H₁₈O₃
Molecular Weight: 318,37 g.mol⁻¹

R_f: 0.34 (Cyclohexane/AcOEt : 9/1).

MP: 110 – 112 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -45.8$ (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

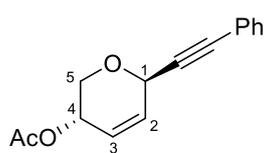
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.54 – 7.50 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.49 – 7.43 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.41 – 7.29 (m, 6H, ^{Ar}CH), 6.06 (dt, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, H-3), 5.85 (dt, $J = 10.3, 2.8$ Hz, 1H, H-2), 5.62 (s, 1H, H-7), 5.20 (q, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.40 (dd, $J = 10.3, 4.7$ Hz, 1H, H-6), 4.23 (dq, $J = 10.3, 8.4, 4.7$ Hz, 1H, H-4), 4.01 (ddd, $J = 10.3, 8.4, 4.6$ Hz, 1H, H-5), 3.83 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 137.5 (^{Ar}Cq), 132.0 (2 x ^{Ar}CH), 129.3 (^{Ar}CH), 128.9 (^{Ar}CH), 128.5 (2 x ^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 127.9 (CH-2), 127.2 (CH-3), 126.4 (2 x ^{Ar}CH), 122.4 (^{Ar}Cq), 102.3 (CH-7), 86.5 (Cq), 85.5 (Cq), 75.0 (CH-4), 69.6 (CH₂-6), 66.9 (CH-5), 65.4 (CH-1).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 3042, 2987, 2883, 808, 747, 688.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₂₁H₁₉O₃ [M+H]⁺ 319.1334; found: 319.1329.

1,5-anhydro-2,3-dideoxy-β-L-glycero-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (32aa)



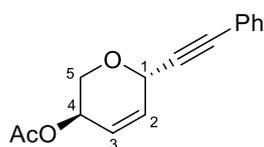
Chemical Formula: $C_{15}H_{14}O_3$
Molecular Weight: 242,27 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 78 % yield, α/β : 9/91, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴⁵

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.47 – 7.42 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.34 – 7.28 (m, 3H, ^{Ar}CH), 6.14 (ddd, *J* = 10.1, 3.7, 0.9 Hz, 1H, H-2), 6.00 (dddd, *J* = 10.1, 4.9, 2.1, 1.2 Hz, 1H, H-3), 5.17 (dd, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 1H, H-1), 5.07 (dddd, *J* = 4.9, 2.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-4), 4.27 (dd, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.94 (ddd, *J* = 12.9, 1.8, 1.3 Hz, 1H, H-5'), 2.11 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 170.8 (C=O), 132.3 (CH-1), 132.0 (2 x ^{Ar}CH), 128.9 (CH-1), 128.5 (2 x ^{Ar}CH), 122.7 (^{Ar}CH), 122.3 (^{Ar}Cq), 86.7 (Cq), 84.6 (Cq), 64.5 (CH₂-5), 64.1 (CH-4), 63.6 (CH-1), 21.3 (CH₃).

1,5-anhydro-2,3-dideoxy-α-D-glycero-hex-2-enopyranosyl)-2-phenylethyne (32ba)



Chemical Formula: $C_{15}H_{14}O_3$
Molecular Weight: 242,27 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 81 % yield, α/β : 91/9, following General procedure **H**.

R_f: 0.44 (Cyclohexane/AcOEt : 9/1).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.47 – 7.42 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.34 – 7.28 (m, 3H, ^{Ar}CH), 6.14 (ddd, *J* = 10.1, 3.7, 0.9 Hz, 1H, H-2), 6.00 (dddd, *J* = 10.0, 4.9, 2.1, 1.2 Hz, 1H, H-3), 5.17 (dd, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 1H, H-1), 5.07 (dddd, *J* = 4.9, 2.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H, H-4), 4.27 (dd, *J* = 13.0, 3.1 Hz, 1H, H-5'), 3.94 (ddd, *J* = 12.9, 1.9, 1.2 Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H).

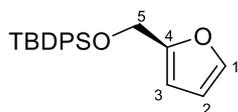
¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 170.8 (C=O), 132.3 (CH-1), 132.0 (2 x ^{Ar}CH), 128.9 (CH-1), 128.5 (2 x ^{Ar}CH), 122.7 (^{Ar}CH), 122.3 (^{Ar}Cq), 86.7 (Cq), 84.6 (Cq), 64.5 (CH₂-5), 64.1 (CH-4), 63.6 (CH-1), 21.3 (CH₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 3052, 2979, 2936, 2860, 2220, 1728, 1489, 1370, 1229, 1058, 928, 755, 690.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₁₅H₁₄O₃Na [M+Na]⁺ 265.0841; found: 265.0835.

³⁴⁵ B. V. S. Reddy, C. Divyavani, J. S. Yadav, *Synthesis*, **2010**, 1617.

2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylfurane (41)



Chemical Formula: C₂₁H₂₄O₂Si

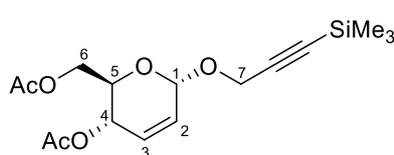
Molecular Weight: 336,51 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 73 % yield, α/β : 96/4, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴⁶

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.74 – 7.66 (m, 4H, ^{Ar}CH), 7.47 – 7.35 (m, 7H, ^{Ar}CH, H-1), 6.30 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.64 (s, 2H, H-5), 1.05 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 154.2 (Cq-5), 142.2 (CH-1), 135.8 (4 x ^{Ar}CH), 133.5 (2 x ^{Ar}Cq), 129.8 (2 x ^{Ar}CH), 127.8 (4 x ^{Ar}CH), 110.2 (CH-2), 107.4 (CH-3), 59.0 (CH₂-5), 26.9 (3 x CH₃), 19.4 (Cq).

3-trimethylsilylprop-2-ynyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (43aa)



Chemical Formula: C₁₆H₂₄O₆Si

Molecular Weight: 340.45 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 80 % yield, α/β : 90/10, following General procedure **H**.

R_f: 0.55 (Cyclohexane/AcOEt : 7/3).

$[\alpha]_D^{20}$ = +105.7 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.92 (td, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H-3), 5.85 (ddd, J = 10.2, 2.6, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.34 (dq, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H, H-4), 5.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.32 – 4.14 (m, 4H, H-6, H-7), 4.09 (ddd, J = 9.8, 5.1, 2.5 Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 0.18 (s, 9H, CH₃).

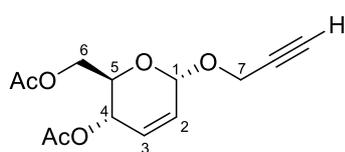
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.4 (C=O), 129.8 (CH-3), 127.6 (CH-2), 100.8 (Cq), 92.8 (CH-1), 92.0 (Cq), 67.3 (CH-5), 65.3 (CH-4), 62.9 (CH₂-6), 56.0 (CH₂-7), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), -0.1 (3 x CH₃).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 2960, 2902, 2176, 1743, 1370, 1225, 1030, 842.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₁₆H₂₄O₆SiNa [M+Na]⁺ 363.1240; found: 363.1234.

³⁴⁶ J. S. Jha, C. Nel, T. Haldar, D. Peters, K. Housh, K. S. Gates, *Chem. Res. Toxicol.*, **2022**, *35*, 203.

prop-2-ynyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (43aa')

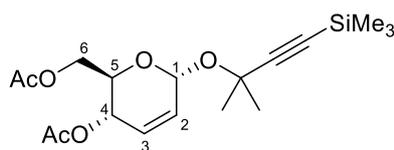


Chemical Formula: $C_{13}H_{16}O_6$
Molecular Weight: 268,27 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 10 % yield, α/β : 90/10, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴⁷

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-3), 5.84 (dt, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H, H-2), 5.34 (dq, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H, H-4), 5.24 (br s, 1H, H-1), 4.38 – 4.15 (m, 4H, H-6, H-7), 4.10 (ddd, J = 9.6, 5.2, 2.5 Hz, 1H, H-5), 2.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

2-methyl-4-trimethylsilylbut-3-yn-2-yl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (43ab)



Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_6Si$
Molecular Weight: 368,50 g.mol⁻¹

Obtained as a colorless oil, 80 % yield, α/β : 92/8, following General procedure **H**.

R_f: 0.40 (Cyclohexane/AcOEt : 8/2).

$[\alpha]_D^{20}$ = +105.8 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.85 (dt, J = 10.1, 1.2 Hz, 1H, H-3), 5.78 (ddd, J = 10.1, 2.8, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.64 (dt, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H, H-1), 5.29 (dq, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H, H-4), 4.29 – 4.20 (m, 1H, H-6'), 4.19 – 4.10 (m, 2H, H-5, H-6), 2.08 (brs, 6H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 0.16 (s, 9H, CH₃).

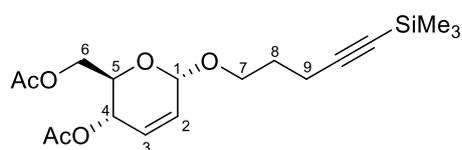
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.4 (C=O), 129.3 (CH-2), 128.5 (CH-3), 107.1 (Cq), 91.1 (CH-1), 89.7 (Cq), 72.4 (Cq), 67.1 (CH-5), 65.3 (CH-4), 63.3 (CH₂-6), 30.8 (CH₃), 30.0 (CH₃), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), 0.0 (3 x CH₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 2985, 2960, 2937, 2167, 1742, 1368, 1223, 1021, 840.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₁₈H₂₈O₆SiNa [M+Na]⁺ 391.1553; found: 391.1571.

³⁴⁷ G. Narasimha, B. Srinivas, P. Radha Krishna, S. Kashyap, *Synlett*, **2014**, 25, 523.

5-trimethylsilylpent-4-ynyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (43ac)



Chemical Formula: C₁₈H₂₈O₆Si
Molecular Weight: 368,50 g.mol⁻¹

Obtained as a colorless oil, 89 % yield, α/β : 92/8 following General procedure **H**.

R_f: 0.24 (Cyclohexane/AcOEt : 8/2).

[α]_D²⁰ = +20.7 (c = 1.0 g/100 mL, CH₂Cl₂).

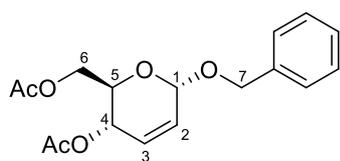
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.88 (dt, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H, H-3), 5.82 (ddd, J = 10.2, 2.5, 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.32 (dq, J = 9.7, 1.5 Hz, 1H, H-4), 5.03 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.30 – 4.13 (m, 2H, H-6), 4.09 (ddd, J = 9.8, 5.2, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.84 (dt, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H, H-7), 3.61 (dt, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H, H-7'), 2.33 (tt, J = 6.5, 3.6 Hz, 2H, H-9), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.82 (p, J = 6.6 Hz, 2H, H-8), 0.14 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.4 (C=O), 129.3 (CH-3), 128.0 (CH-2), 106.6 (Cq), 94.7 (CH-1), 85.1 (Cq), 67.6 (CH₂-7), 67.1 (CH-5), 65.4 (CH-4), 63.2 (CH₂-6), 29.0 (CH₂-8), 21.1 (CH₃), 21.0 (CH₃), 16.9 (CH₂-9), 0.3 (3 x CH₃).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 2958, 2901, 2174, 1742, 1370, 1223, 1037, 838, 759.

HRMS (ESI, positive mode): calcd for C₁₈H₂₈O₆SiNa [M+Na]⁺ 391.1553; found: 391.1547.

Benzyl 4,6-di-O-acetyl-2, 3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (43ae)



Chemical Formula: C₁₇H₂₀O₆
Molecular Weight: 320,34 g.mol⁻¹

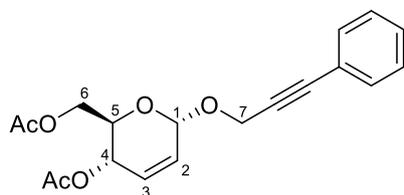
Obtained as a colorless viscous oil, 85 %, α/β : 84/16, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴⁸

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.39 – 7.34 (m, 4H, ^{Ar}CH), 7.33 – 7.28 (m, 1H, ^{Ar}CH), 5.90 (dt, J = 10.2, 1.1 Hz, 1H, H-3), 5.85 (ddd, J = 10.2, 2.6, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.33 (dq, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H, H-4), 5.14 (brs, 1H, H-1), 4.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-7), 4.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H-7'), 4.25 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H, H-6), 4.18 – 4.10 (m, 2H, H-5, H-6'), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃).

³⁴⁸ D. J. Bound, B. K. Bettadaiah, P. Srinivas, *Synth. Comm.*, **2014**, *44*, 2565.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.4 (C=O), 137.7 (CH-3), 129.5 (2x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 128.6 (2x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 128.2 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 128.0 (CH-2), 127.9, 93.8 (CH-1), 70.5 (CH₂-7), 67.2 (CH-5), 65.5 (CH-4), 63.1 (CH₂-6), 21.1 (CH₃), 21.0 (CH₃).

3-Phenylprop-2-ynyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (43af)



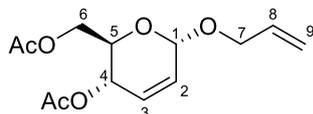
Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$
Molecular Weight: 344,36 g.mol⁻¹

Obtained as a yellow oil, 81 % yield, α/β : 85/15, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁴⁹

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 5.94 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-3), 5.88 (ddd, J = 10.3, 2.6, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.38 – 5.31 (m, 2H, H-1, H-4), 4.54 (s, 1H, H-7), 4.28 (dd, J = 12.1, 4.7 Hz, 2H, H-6), 4.21 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H, H-6'), 4.17 – 4.09 (m, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.4 (C=O), 131.9 (2 x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 129.8 (CH-3), 128.7 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 128.4 (2 x $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 127.5 (CH-2), 122.5 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 92.8 (CH-1), 86.8 (Cq), 84.4 (Cq), 67.3 (CH-5), 65.3 (CH-4), 62.9 (CH₂-6), 56.0 (CH₂-7), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃).

Allyl 4,6-di-*O*-acetyl-2, 3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (43ag)



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6$
Molecular Weight: 270,28 g.mol⁻¹

Obtained as a colorless oil, 93 % yield, α/β : 89/11, following General procedure **H**. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁵⁰

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 5.99 – 5.91 (m, 1H, H-8), 5.8 (d, J = 9.9, 1H, H-3), 5.84 (ddd, J = 10.2, 2.7, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.34 – 5.27 (m, 1H, H-4, H-9), 5.20 (dt, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H, H-9'), 5.08 (brs, 1H, H-1), 4.30 – 4.21 (m, 2H, H-6, H-7), 4.18 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H, H-6'), 4.12 (ddd, J = 9.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H, H-5), 4.08 (ddt, J = 12.7, 6.3, 1.4 Hz, 1H, H-7'), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.5 (C=O), 134.2 (CH-8), 129.4 (CH-3), 127.9 (CH-2), 117.7 (CH₂-9), 93.8 (CH-1), 69.4 (CH₂-7), 67.1 (CH-5), 65.4 (CH-4), 63.1 (CH₂-6), 21.1 (CH₃), 21.0 (CH₃).

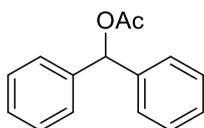
³⁴⁹ B. K. Gorityala, R. Lorpitthaya, Y. Bai, X.-W. Liu, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 5844.

³⁵⁰ C. Lesueur, R. Nouguier, M. P. Bertrand, P. Hoffmann, A. De Mesmaeker, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 5369.

V. Chapter 4

V.1. Chapter 4 substrates

Benzhydryl acetate (45a)



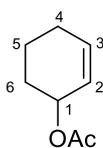
Chemical Formula: $C_{15}H_{14}O_2$
Molecular Weight: $226,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Benzhydryl alcohol (1000 mg, 5.43 mmol) was added in a round bottom flask followed by acetic anhydride (1.02 mL, 10.86 mmol) and sodium thiosulfate pentahydrate (134.7 mg, 0.543 mmol). The resulting solution was stirred at 70 °C under argon overnight. Then, the mixture was extracted with ether for three times and the combined organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography to afford benzhydryl acetate **45a** (1017 mg, 4.49 mmol, 83 %) as a colorless crystal. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁵¹

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.36 – 7.26 (m, 10H, $ArCH$), 6.89 (s, 1H, CH), 2.17 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 170.2 (C=O), 140.4 (2 x $ArCq$), 128.6 (4 x $ArCH$), 128.0 (2 x $ArCH$), 127.2 (4 x $ArCH$), 77.0 (CH), 21.4 (CH_3).

Cyclohex-2-en-1-yl acetate (48a)



Chemical Formula: $C_8H_{12}O_2$
Molecular Weight: $140,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The allylic alcohol (302 mg, 3.06 mmol) was placed in a round bottom flask under inert atmosphere. Dry dichloromethane (4 mL) was added and the flask placed in an ice bath. Then triethylamine (853 μ L, 6.12 mmol) and acetic anhydride (287 μ L, 3.06 mmol) were added drop-by-drop. Then, *N,N*-dimethylaminopyridine (18.7 mg, 0.15 mmol) was added to the flask. The reaction was allowed to warm up to room temperature overnight. Then, the organic solvent was washed three times with a saturated solution of $NaHCO_3$ and then with brine. The organic layer was dried with $MgSO_4$, filtered and the solvent was evaporated to obtain the allylic acetate **48a** (304 mg, 2.17

³⁵¹ W.-J. Liao, S.-Y. Lin, Y.-S. Kuo, C.-F. Liang, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 4207.

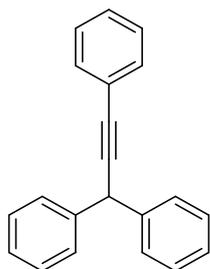
mmol 71 %) as a colorless oil. The product was used without further purification. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.³⁵²

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 5.99 – 5.90 (m, 1H, H-3), 5.70 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H, H-2), 5.29 – 5.20 (m, 1H, H-1), 2.15 – 1.93 (m, 5H, H-4, CH₃), 1.91 – 1.80 (m, 1H, H-6'), 1.78 – 1.67 (m, 2H, H-6, H-5'), 1.67 – 1.56 (m, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 171.0 (C=O), 132.8 (CH-3), 125.8 (CH-2), 68.2 (CH-1), 28.4 (CH₂-6), 25.0 (CH₂-4), 21.6 (CH₃), 19.0 (CH₂-5).

V.2. Chapter 4 products

1,1,3-triphenylpropyne (46aa)



Chemical Formula: C₂₁H₁₆

Molecular Weight: 268,36 g.mol⁻¹

To a solution of benzhydryl acetate **45a** (1 eq.) and alkyne **2a** (2 eq.) in anhydrous DCE (1 mL) was added (C₆F₅)₃PAu(MeCN)SbF₆ (1 mol%) under argon in a sealed tube. The resulting mixture was stirred at room temperature during 10 minutes. Finally, the product was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc gradient) to afford product **46aa**, 70 % yield, as a white solid. Using 0.1 mol% of the catalyst afforded complete conversion over 2 h and gave an NMR yield of 72 % determined using 1-bromo-4-nitrobenzene as internal standard in CDCl₃. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁵³

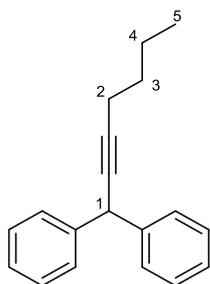
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.50 – 7.42 (m, 6H, ^{Ar}CH), 7.36 – 7.28 (m, 7H, ^{Ar}CH), 7.25 – 7.21 (m, 2H, ^{Ar}CH), 5.22 (s, 1H, CH).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 141.9 (2 x ^{Ar}Cq), 131.8 (2 x ^{Ar}CH), 128.8 (4 x ^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 128.1 (5 x ^{Ar}CH), 127.0 (2 x ^{Ar}CH), 123.6 (^{Ar}Cq), 90.3 (Cq), 85.0 (Cq), 43.9 (CH).

³⁵² M. Kljajic, J. G. Puschnig, H. Weber, R. Breinbauer, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 126.

³⁵³ B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. González, *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202200051.

1,1-diphenylhept-2-yne (46ah)



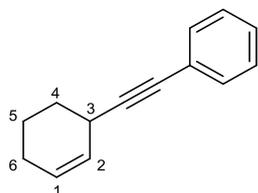
Chemical Formula: $C_{19}H_{20}$
Molecular Weight: $248,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **45a** (1 eq.) and alkyne **2h** (2 eq.) in anhydrous DCE (1 mL) was added $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ (1 mol%) under argon in a sealed tube. The resulting mixture was stirred at room temperature during 24 hours. Finally, the product was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc gradient) to afford product **46ah**, 63 % yield, as a yellow oil. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁵⁴

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 4.98 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1), 2.29 (td, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 2H, H-2), 1.61 – 1.38 (m, 4H, H-3, H-4), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 142.6 (2 x ^{Ar}Cq), 128.6 (4 x ^{Ar}CH), 128.0 (4 x ^{Ar}CH), 126.8 (2 x ^{Ar}CH), 85.3 (Cq), 80.6 (Cq), 43.4 (CH-1), 31.2 (CH₂-3), 22.2 (CH₂-4), 18.8 (CH₂-2), 13.8 (CH₃-5).

1-phenylethynylcyclohex-2-ene (49aa)



Chemical Formula: $C_{14}H_{14}$
Molecular Weight: $182,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of cyclohex-2-en-1-yl acetate **48a** (1 eq.) and alkyne **2a** (2 eq.) in anhydrous DCE (1 mL) under argon in a sealed tube, was added $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ (1 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature during 10 minutes. Finally, the product was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc gradient) to afford **49aa**,

54 % yield, as a colorless oil. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁵⁵

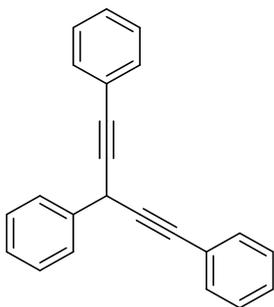
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.45 – 7.37 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.34 – 7.25 (m, 3H, ^{Ar}CH), 5.83 – 5.69 (m, 2H, H-1, H-2), 3.36 – 3.24 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 3H, CH), 1.93 – 1.74 (m, 2H, CH), 1.70 – 1.53 (m, 1H, CH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 131.8 (2 x ^{Ar}CH), 128.3 (CH), 128.2 (^{Ar}CH), 127.7 (^{Ar}CH), 127.2 (CH), 124.1 (^{Ar}Cq), 93.0 (Cq), 80.4 (Cq), 29.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 24.8 (CH₂), 20.8 (CH₂).

³⁵⁴ F. Marcuzzi, G. Modena, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4579.

³⁵⁵ X. Xiong, J. Wong, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 6974.

1,3,5-triphenylpenta-1,4-diyne (**52aa**)



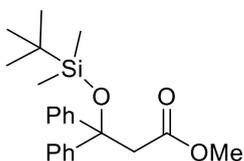
Chemical Formula: $C_{23}H_{16}$
Molecular Weight: $292,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of benzaldehyde **51a** (1 eq.) and alkyne **2a** (3.75 eq.) in anhydrous DCE (1 mL) under argon in a sealed tube, was added $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ (3 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature during 1 hour. Finally, the product was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc gradient) to afford **52aa**, 66 % yield, as a yellow oil. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁵⁶

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.71 – 7.66 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.53 – 7.46 (m, 4H, ^{Ar}CH), 7.45 – 7.37 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.36 – 7.28 (m, 7H, ^{Ar}CH), 5.22 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 137.0 (2 x ^{Ar}Cq), 131.9 (2 x ^{Ar}CH), 128.8 (4 x ^{Ar}CH), 128.4 (2 x ^{Ar}CH), 128.3 (4 x ^{Ar}CH), 127,6 (2 x ^{Ar}CH), 127.4 (^{Ar}CH), 123.0 (^{Ar}Cq), 86.7 (Cq), 82.9 (Cq), 30.2 (CH).

Methyl 3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3,3-diphenylpropanoate (**55aa**)



Chemical Formula: $C_{22}H_{30}O_3Si$
Molecular Weight: $370,56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

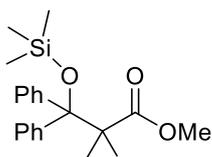
To a solution of benzophenone **53a** (1 eq.) and silyl ketene acetal **54a** (4.6 eq.) in anhydrous DCE (1 mL) under argon in a sealed tube, was added $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ (1 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature during 75 minutes. Yield is quantitative, determined by 1H NMR using 1-bromo-4-nitrobenzene as internal standard in $CDCl_3$. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁵⁷

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.41 – 7.20 (m, 10H, ^{Ar}CH), 3.41 (s, 3H, CH_3), 3.38 (s, 2H, CH_2), 0.94 (s, 9H, CH_3), -0.29 (s, 6H, CH_3).

³⁵⁶ B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. Gonzales, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 3337.

³⁵⁷ D. Höfler, M. van Gemmeren, P. Wedemann, K. Kaupmees, I. Leito, M. Leutzsch, J. B. Lingnau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 1411.

Methyl 2,2-dimethyl-3-trimethylsilyloxy-3,3-diphenylpropanoate (55ab)



Chemical Formula: $C_{21}H_{28}O_3Si$
Molecular Weight: $356,53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

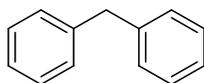
To a solution of benzophenone **53a** (1 eq.) and silyl ketene acetal **54b** (4.6 eq.) in anhydrous DCE (1 mL) under argon in a sealed tube, was added $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ (1 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature during 5 hours. Yield is quantitative, determined by 1H NMR using 1-bromo-4-nitrobenzene as internal standard in $CDCl_3$. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁵⁸

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 1.26 (s, 6H), -0.17 (s, 9H).

General procedure I

To a solution of carbonyl derivative (1 eq.) and triethylsilane (3 eq.) in anhydrous DCE (0.5 mL) was added $(C_6F_5)_3PAu(MeCN)SbF_6$ (1 mol%) under argon in a sealed tube. The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction. Finally, the yield of the product was determined by 1H NMR using 1-bromo-4-nitrobenzene as internal standard in $CDCl_3$ or after purification by flash chromatography.

Diphenylmethane (57)



Chemical Formula: $C_{13}H_{12}$
Molecular Weight: $168,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

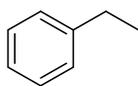
Obtained in quantitative yield determined by 1H NMR, following General procedure I. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁵⁹

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.33 – 7.16 (m, 10H, ^{Ar}CH), 3.99 (s, 2H, CH_2).

³⁵⁸ M. Hatano, E. Takagi, K. Ishihara, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4527.

³⁵⁹ E. Alacid, C. Najera, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5011.

Ethylbenzene (58)

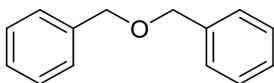


Chemical Formula: C_8H_{10}
Molecular Weight: $106,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Obtained in quantitative yield determined by ^1H NMR, following General procedure I. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁶⁰

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.30 – 7.13 (m, 5H, ArCH), 2.64 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.22 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

Dibenzyl ether (59)



Chemical Formula: $C_{14}H_{14}O$
Molecular Weight: $198,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography, 91 % yield, following General procedure I. Spectroscopic data is in agreement with the literature values.³⁶¹

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.42 – 7.27 (m, 10H), 4.58 (s, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 138.4 (2 x ArCq), 128.5 (4 x ArCH), 127.9 (4 x ArCH), 127.8 (2 x ArCH), 72.3 (2 x CH_2).

³⁶⁰ S. C. A. Sousa, T. A. Fernandes, A. C. Fernandes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 3109.

³⁶¹ G. A. Molander, B. Canturk, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2135.

Catalyse synergique or/silicium par activation d'organosilanes et d'hydrosilanes au moyen de complexes d'Au(I) : développements et applications

Résumé

Depuis le début des années 2000, la catalyse à l'or s'est particulièrement développée en chimie organique, offrant de nouvelles méthodes de synthèse très efficaces, généralement dans des conditions très douces. Ces avancées ont également conduit à une utilisation abondante en glycoscience, mais malgré d'importantes percées, l'application de la catalyse à l'or en glycochimie est typiquement limitée aux modes conventionnels d'activation des donneurs de sucres, dans lesquels le complexe d'or reste strictement confiné au rôle d'un acide σ - ou π -Lewis. Les travaux de recherche présentés au travers de ce manuscrit tendent à introduire un nouveau paradigme dans les réactions de glycosylation catalysées par l'or, en développant des réactions d'alcynylations catalytiques dans lesquelles le complexe d'or devrait surmonter les difficultés intrinsèques de ces couplages en contribuant à l'activation simultanée du donneur de sucre et de l'aglycone alcyne, sur la base d'une stratégie originale de catalyse synergique or/silicium. La combinaison idéale de catalyseur à l'or et de contre-ion a été recherchée (L et X) pour atteindre une réactivité catalytique et un contrôle stéréochimique optimaux à la fois pour la réaction d'alcynylation de glycosides saturés simple mais aussi pour l'alcynylation de glycols. La découverte d'un impact important d'un contre-ion du complexe d'Au(I) jusque-là encore inexploité en catalyse synergique or/silicium associée à une phosphine fortement désactivante a permis d'étendre le champ d'application de la catalyse synergique or/silicium au-delà de l'alcynylation des glycosides.

Mots clefs : chimie organométallique, catalyse or/silicium, complexe d'Au(I), C-glycosylation, glycosides, glycols, alcynylation, hydrosilylation.

Abstract

Since the early 2000s, gold catalysis has developed particularly well in organic chemistry, offering new highly efficient synthetic methods, generally under very mild conditions. These advances have also led to abundant use in glycoscience, but despite important breakthroughs, the application of gold catalysis in glycochemistry is typically limited to conventional modes of sugar donor activation, in which the gold complex remains strictly confined to the role of a σ - or π -Lewis acid. The research work presented through this manuscript tends to introduce a new paradigm in gold-catalysed glycosylation reactions, by developing catalytic alkynylation reactions in which the gold complex should overcome the intrinsic difficulties of these couplings by contributing to the simultaneous activation of the sugar donor and the alkyne aglycone, based on an original gold/silicon synergistic catalysis strategy. The ideal combination of gold catalyst and counterion was sought (L and X) to achieve optimum catalytic reactivity and stereochemical control both for the alkynylation reaction of simple saturated glycosides and for the alkynylation of glycols. The discovery of a major impact of a hitherto unexploited Au(I) complex counterion in synergistic gold/silicon catalysis associated with a strongly deactivating phosphine has made it possible to extend the field of application of synergistic gold/silicon catalysis beyond the alkynylation of glycosides.

Key words: organometallic chemistry, gold/silicon catalysis, Au(I) complex, C-glycosylation, glycosides, glycols, alkynylation, hydrosilylation.