



**HAL**  
open science

# Elucidation des Mécanismes de O- et C-glycosylation par des Moyens Chimiques et Spectroscopiques

Min Huang

► **To cite this version:**

Min Huang. Elucidation des Mécanismes de O- et C-glycosylation par des Moyens Chimiques et Spectroscopiques. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA112272 . tel-00923152

**HAL Id: tel-00923152**

**<https://theses.hal.science/tel-00923152>**

Submitted on 2 Jan 2014

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

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



Comprendre le monde,  
construire l'avenir®



UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : ED470  
Institut de Chimie des Substances Naturelles

*DISCIPLINE CHIMIE ORGANIQUE*

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue le 12/Nov/2012

par

**Min HUANG**

---

## ÉLUCIDATION DES MÉCANISMES DE O- et C-GLYCOSYLATION PAR DES MOYENS CHIMIQUES ET SPECTROSCOPIQUES

---

**Directeurs de thèse :**

David CRICH  
Bernard DELPECH

Professeur (Wayne State University, USA)  
Chargé de recherche CNRS (ICSN)

**Composition du jury :**

*Président du jury :*  
*Rapporteurs :*

David BONNAFFÉ  
Peter GOEKJIAN  
Florence DJEDAÏNI-PILARD  
Pierre SINAÏ  
Luis BOHÉ

Professeur (Université Paris-Sud)  
Professeur (Université Claude Bernard Lyon 1)  
Professeur (Université d'Amiens)  
Professeur (Université Pierre et Marie Curie)  
Chargé de recherche CNRS (ICSN)

*Examineurs :*

## Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier le Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie pour le financement de ma thèse.

J'exprime toute ma gratitude aux membres du jury : Le Professeur David Bonnaffé, le Professeur Peter Goekjian, la Professeure Florence Djedaïni-Pilard et le Professeur Pierre Sinaÿ qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail de thèse.

Je tiens à remercier sincèrement le Professeur David Crich, mon directeur de thèse, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire, pour sa grande disponibilité lors des discussions scientifiques, pour sa patience, pour son soutien et ses encouragements permanents tout au long de ces trois années de thèse, ainsi que pour ses nombreux et précieux conseils de rédaction du manuscrit.

Je tiens à remercier également sincèrement le Docteur Luis Bohé, mon encadrant, pour son énorme implication dans mon projet de thèse, pour sa grande disponibilité quotidienne à discuter différents domaines de la chimie, pour son soutien et ses encouragements permanents, pour son aide à la rédaction de ce manuscrit, et pour m'avoir formée à manipuler proprement et sûrement.

J'adresse un grand MERCI à mes deux chefs le Professeur David Crich et Le Docteur Luis Bohé ; c'est une chance unique de travailler avec vous deux. Je vous suis aussi reconnaissante pour m'avoir soutenue et encouragée lorsque j'étais en larmes et je ne vous remercierai jamais assez. Une chanson de mon groupe favori - Westlife - permet d'exprimer ce que je ressens : "I am strong, when I am on your shoulders; You raise me up: To more than I can be".

Je tiens à remercier vivement à Le Docteur Bernard Delpech, mon directeur de thèse administratif après la démission du Professeur David Crich de la direction de l'ICSN, pour son aide en correction du français et pour sa grande gentillesse au quotidien.

Je tiens à remercier également vivement le Docteur Ian Cumpstey, pour son aide inconditionnelle et pour m'avoir initiée à réfléchir dans le monde des sucres.

Je souhaite aussi remercier particulièrement le Docteur Nicolas Birlirakis, pour sa grande aide en RMN, pour avoir eu la patience de répondre toujours à mes nombreuses questions, et pour m'avoir appris à utiliser divers logiciels.

Je tiens ensuite à exprimer ma gratitude à l'ensemble des services de l'ICSN : la RMN, la Spectrométrie de Masse, la Microanalyse, l'HPLC, la cristallographie, la bibliothèque, l'informatique et la logistique. Je remercie plus particulièrement Mme Odile Thoison qui m'a formée et familiarisée avec la chromatographie SFC et UPLC, Dr. Pascal Retailleau, pour sa grande patience et sa disponibilité, pour son effort dans l'obtention avec succès de diverses jolies structures cristallographiques, même avec mes cristaux "moches", Mme Jocelyne Brunet pour sa gentillesse et pour m'avoir aidée dans la recherche de livres et de publications non accessibles à l'ICSN.

Je tiens à remercier tous les membres de l'équipe 42 (Saïd, Mikhail, Xavier, Sébastien, Kaname, Sylvain, Gaëlle, Isabelle, Sabrina, Cécile, Amandine, Angélique et Fabien) pour diverses discussions scientifiques et culturelles dans lesquelles j'ai appris beaucoup d'expressions françaises.

Je tiens à remercier toutes les personnes que j'ai croisées dans les couloirs de l'institut ou sur le chemin gare-CNRS en échangeant des sourires.

Pour terminer, je remercie infiniment ma famille : mes généreux parents, qui m'ont donné des excellentes conditions d'éducation tout au long de mes études, et mon petit frère pour sa bonne cuisine et sa bonne humeur qui m'ont bien soulagée durant les périodes de stress. Je pense aussi à mon cher copain, pour son amour permanent ; j'espère que la vie en Angleterre te plaît et je te souhaite du fond du cœur plein de bonheur pour le futur.

**Titre :** Elucidation des Mécanismes de O- et C-glycosylation par des Moyens Chimiques et Spectroscopiques

**Résumé:**

L'effet isotopique cinétique (KIE) est un outil puissant pour obtenir un aperçu sur le mécanisme d'une grande variété de réactions. Nous avons observé différentes mesures de l'effet isotopique cinétique primaire du  $^{13}\text{C}$  pour la formation des  $\alpha$ - et  $\beta$ -mannopyranosides et des  $\alpha$ - et  $\beta$ -glucopyranosides, en partant du sulfoxyde de glycosyle protégé par le groupement 4,6-*O*-benzylidène, par la spectroscopie RMN à ultrahaut champ ( $^{13}\text{C}$  à 200 MHz et  $^1\text{H}$  à 800 MHz). Nous avons aussi calculé les KIE pour ces réactions en collaboration avec le Prof. Pratt à l'Université d'Ottawa. Les valeurs expérimentales et calculées (B3LYP / 6-31G (d, p) avec un modèle de continuum polarisable) sont en bon accord sauf pour l' $\alpha$ -mannopyranoside. Trois cas ( $\beta$ -mannopyranoside,  $\alpha$  et  $\beta$ -glucopyranosides) parmi les quatre ont montré un caractère " $\text{S}_{\text{N}}2$ -like", mais la formation de l' $\alpha$ -mannopyranoside suggère fortement un mécanisme dissociatif ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ). Une telle différence de mécanisme nécessite une authentification par des mesures cinétiques. Nous avons ensuite porté notre attention sur le développement d'une réaction intramoléculaire, comme horloge intramoléculaire, afin d'évaluer la cinétique relative des réactions de glycosylation. La formation des produits tricycliques fournit une grande évidence de l'existence d'un ion mannosyloxocarbenium comme un intermédiaire transitoire. Les réactions de compétition avec de l'isopropanol et du méthallyltriméthylsilane sont interprétées comme indiquant que la  $\beta$ -*O*-mannosylation passe par un mécanisme associatif ( $\text{S}_{\text{N}}2$ -like), tandis que l' $\alpha$ -*O*-mannosylation et le  $\beta$ -*C*-mannosylation sont dissociatives ( $\text{S}_{\text{N}}1$ -like). Ceci est en plein accord avec nos résultats expérimentaux sur l'effet isotopique cinétique. Cette approche de la détermination de la cinétique relative des réactions de glycosylation est une méthode directe et est potentiellement applicable à une large variété de donneurs de glycosyle.

**Mots-clés :** Glycosylation, KIE, ion oxocarbenium, cinétique relative

**Title:** Elucidating Mechanisms of O- and C-glycosylation by Chemical and Spectroscopic Means

**Abstract:**

Kinetic isotopic effects (KIEs) are powerful tools to obtain insight into the mechanism of a great range of reactions. We demonstrated differing primary  $^{13}\text{C}$  kinetic isotope effect (KIE) measurements for the formation of  $\alpha$ -,  $\beta$ -mannopyranosides and  $\alpha$ -,  $\beta$ -glucopyranosides from the 4,6-*O*-benzylidene protected mannosyl and glucosyl sulfoxides by NMR ( $^{13}\text{C}$  at 200 MHz and  $^1\text{H}$  at 800 MHz). We have also calculated the KIEs in collaboration with the Pratt group at the University of Ottawa for these reactions. Experimental and calculated (B3LYP/ 6-31G (d,p) values with a polarizable continuum model) were in good agreement, except for the  $\alpha$ -mannopyranoside. Three of ( $\beta$ -mannopyranoside and the  $\alpha$ -,  $\beta$ -glucopyranosides) four cases showed a  $\text{S}_{\text{N}}2$ -like character. The formation of the  $\alpha$ -mannopyranoside on the other hand suggests a strongly dissociative mechanism ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ). Such a difference in mechanism necessarily demands authentication by kinetic measurements. We turned then our attention to the development of an intramolecular clock reaction with which to probe the relative kinetics of glycosylation reactions and to the formation of the tricyclic products that provides strong evidence for the existence of a mannosyl oxocarbenium ion as a transient intermediate. Competition reactions with isopropanol and trimethylmethallylsilane are interpreted as indicating  $\beta$ -*O*-mannosylation to proceed via an associative  $\text{S}_{\text{N}}2$ -like mechanism, whereas  $\alpha$ -*O*-mannosylation and  $\beta$ -*C*-mannosylation are dissociative and  $\text{S}_{\text{N}}1$ -like. This is in full agreement with our experimental KIE results. This approach to the determination of relative kinetics of glycosylation reactions, is straightforward and is potentially applicable to a broad range of glycosyl donors.

**Key words:** Glycosylation, KIE, oxocarbenium ion, relative kinetics

## Liste des figures

---

Figure 1 : Exemple de nomenclature IUPAC.....	2
Figure 2 : Représentation orbitale d'un oxygène tétraédrique.....	5
Figure 3 : La résonance non liante et projection de Newman selon la liaison C1-O endocyclique.....	5
Figure 4 : Projection de Newman selon la liaison C5-C6 de 1.36 .....	17
Figure 5 : Les ions alkoxy carbénium tertiaires caractérisés par spectroscopie RMN .....	19
Figure 6 : Les ions alkoxy carbénium primaires caractérisés par les déplacements chimiques en spectroscopie RMN.....	19
Figure 7 : Le cation tétrahydropyranyle caractérisé par spectroscopie RMN ( $\delta$ ) .....	20
Figure 8 : Ion dioxocarbénium cyclique étudié par Woerpel.....	22
Figure 9 : Etat de transition impliquant l'ion oxocarbénium 2.6 .....	32
Figure 10 : Diagramme du potentiel d'énergie pour les liaisons $^{12}\text{C-X}$ et $^{13}\text{C-X}$ .....	34
Figure 11 : L'effet tunnel .....	35
Figure 12 : Incertitude absolue $\Delta\text{KIE}$ de F en fonction de la conversion de la réaction en supposant $\Delta F = 0,02$ dans l'Eq. (6).....	38
Figure 13 : Incertitude absolue $\Delta\text{KIE}$ de $R/R_0$ en fonction de la conversion de la réaction en supposant $\Delta R/R_0 = 0,002$ dans l'Eq. (7) .....	38
Figure 14 : La largeur d'un pic à mi-hauteur .....	39
Figure 15 : Mesure du temps de relaxation longitudinal $T_1$ par la séquence d'inversion-récupération, sur un échantillon de $\beta$ -glucoside. A gauche le résultat pour le carbone anomérique, à droite celui pour le carbone du benzylidène.....	40
Figure 16 : Le spectre expérimental (en bleu) et le spectre obtenu par la déconvolution (en rouge) .....	41
Figure 17 : Exemple d'un FID .....	42
Figure 18 : Représentation de l'effet exo-anomérique en configuration $\alpha$ .....	47
Figure 19 : Détermination du taux de conversion $F_1$ de la réaction de glycosylation: ( $F_1$ ( $\alpha$ -mannoside) = 0,1348 ; $F_1$ ( $\beta$ -mannoside) = 0,3026).....	49
Figure 20 : Détermination de l'intégration du carbone anomérique du sulfoxyde 2.18a ( $R_0 = 1,0209$ ).....	50
Figure 21 : Etat de transition de la $\beta$ -mannosylation .....	52
Figure 22 : Etats de transitions associatifs calculés pour la formation de A) $\alpha$ -mannoside, B)	

$\beta$ -mannoside .....	54
Figure 23 : Structure cristallographique du sulfoxyde 2.27a (plus polaire).....	57
Figure 24 : Représentation de l'effet exo-anomérique en configuration $\beta$ .....	58
Figure 25 : Etats de transitions associatives calculées pour la formation de C) $\alpha$ -glucoside, D) $\beta$ -glucoside utilisant B3LYP. ....	61
Figure 26 : Structure cristallographique des tricycles 3.13b et 3.13a .....	74
Figure 27 : Conformation demi-chaises ${}^3H_4$ et ${}^4H_3$ pour l'ion oxocarbénium .....	75
Figure 28 : Interaction HOMO-LUMO entre les liaisons $\pi$ et $\sigma_{C-Si}$ .....	75
Figure 29 : Projection de Newman pour l'état de transition anticlinal .....	77
Figure 30 : Interaction HOMO-LUMO entre l'orbitale p vide et la liaison $\sigma_{C-Si}$ .....	77
Figure 31 : Projection de Newman pour les états de transitions antipériplanaires .....	78
Figure 32 : Chromatogramme avec détection UV pour la O-glycosylation à 205 nm.....	79
Figure 33 : Compétition O-glycosylation/cyclisation (en présence d'1-octène).....	80
Figure 34 : Chromatogramme avec détection UV pour la C-glycosylation à 205 nm.....	83
Figure 35 : Compétition $\beta$ -C-glycosylation/cyclisation.....	84
Figure 36 : C-glycosylation et O-glycosylation en compétition avec la cyclisation, avec les régressions linéaires sur les trois premiers points de chaque série .....	85
Figure 37 : Projection de Newman pour l'attaque face $\alpha$ de l'ion oxocarbénium par l'allylsilane et un alcool .....	86
Figure 38 : Constantes de couplage $J_{1,2}$ et $J_{3,4}$ et conformations pour le produit cyclisé 3.34 ..	89
Figure 39 : Structure par diffraction des rayons X du produit cyclisé trans 3.34 .....	89
Figure 40 : Structure d'un sel sulfonium dont l'analyse cristallographique a été effectuée ....	92
Figure 41 : Structure par diffraction des rayons X du composé tricycle 3.51.....	95
Figure 42 : Divers produits secondaires "observés" par spectrométrie de masse dans le milieu réactionnel (réaction du Schéma 83).....	96

## Liste des schémas

---

Schéma 1 : Principe de la réaction de glycosylation .....	2
Schéma 2 : Réaction de Fischer .....	3
Schéma 3 : Mécanisme de la réaction de Fischer.....	4
Schéma 4 : Méthode de Koenigs-Knorr avec groupe participant .....	6
Schéma 5 : Mécanisme de la réaction de Koenigs-Knorr avec groupe participant.....	6
Schéma 6 : Méthode de Koenigs-Knorr avec groupe non participant en catalyse hétérogène ..	7
Schéma 7 : Méthode de Koenigs-Knorr avec groupe non participant en "catalyse homogène" 8	
Schéma 8 : Anomérisation in situ assistée par un ion bromure .....	9
Schéma 9 : Méthode des trichloroacétimidates avec un groupe participant en position C2 ....	10
Schéma 10 : Méthode des trichloroacétimidates avec un groupe non participant en position C2 .....	10
Schéma 11 : Effet de l'acétonitrile comme solvant.....	11
Schéma 12 : Passage par un ion nitrilium de glycosyle 1.20 .....	11
Schéma 13 : Piégeage d'ion nitrilium de glycosyle .....	12
Schéma 14 : Méthode des trichloroacétimidates en série mannose .....	12
Schéma 15 : Principe d'activation de thioglycosides.....	12
Schéma 16 : Divers systèmes d'activation de thioglycosides .....	13
Schéma 17 : Méthode de glycosylation de thioglycosides en utilisant le système BSP/Tf <sub>2</sub> O comme activateur .....	14
Schéma 18 : Mécanisme d'activation à partir du système BSP/Tf <sub>2</sub> O .....	15
Schéma 19 : Méthode de glycosylation en utilisant un sulfoxyde comme donneur de glycosyle .....	15
Schéma 20 : Détection d'un triflate $\alpha$ de mannosyle 1.35 à $-78$ °C par RMN.....	16
Schéma 21 : Glycosylation du sulfoxyde 1.36 protégé par 4,6-O-benzylidène.....	16
Schéma 22 : Glycosylation du sulfoxyde 1.38 en absence du groupement protecteur 4,6-O-benzylidène.....	17
Schéma 23 : Première détection d'un carbocation par RMN en milieu superacide.....	18
Schéma 24 : L'existence d'espèces cationiques intermédiaires dans la glycosylation par la voie électrochimique .....	20
Schéma 25 : Génération d'ion alkoxy carbénium simple en flux continu .....	21
Schéma 26 : Génération d'ion glycosyloxocarbénium en flux continu .....	22

Schéma 27 : Mécanisme proposé par Rhind-Tutt et Vernon pour la glucosylation .....	23
Schéma 28 : Formation du méthyl $\alpha$ -glycoside 1.58 à partir du glycal 1.57 .....	25
Schéma 29 : Réaction de glucosylation catalysée par l'acide diphénylborinique 1.63.....	26
Schéma 30 : Réaction de Diels-Alder entre l'isoprène 2.1 et l'anhydride maléique 2.2 .....	30
Schéma 31 : Effet isotopique cinétique du $^2\text{H}$ et du $^{13}\text{C}$ pour une réaction de Diels-Alder avec la formule utilisée.....	30
Schéma 32 : Effet isotopique cinétique primaire du $^{13}\text{C}$ pour l'hydrolyse acidocatalysée de méthyl glucosides.....	31
Schéma 33 : Effet isotopique cinétique primaire du $^{13}\text{C}$ pour l'hydrolyse enzymatique de méthyl glucosides.....	32
Schéma 34 : Hydrolyse enzymatique du $\beta$ -méthyl glucopyranoside 2.4b.....	33
Schéma 35 : Mesure de l'effet isotopique cinétique secondaire du $^2\text{H}$ pour une réaction de glycosylation .....	43
Schéma 36 : Proposition de mécanisme pour la $\beta$ -mannosylation.....	44
Schéma 37 : Préparation du sulfoxyde de départ en série mannose.....	45
Schéma 38 : Mécanisme de thioglycosylation .....	46
Schéma 39 : Mécanisme de la 4,6-O-benzylidénation.....	46
Schéma 40 : Proposition stéréochimique pour la sélectivité de l'oxydation.....	48
Schéma 41 : Glycosylation en série mannose .....	48
Schéma 42 : Triflation de l'isopropanol.....	53
Schéma 43 : Mécanisme pour la formation de l' $\alpha$ - et du $\beta$ - mannopyranoside protégé par un 4,6-O-benzylidène .....	55
Schéma 44 : Voie minoritaire de la formation du $\beta$ -mannoside 2.21b .....	56
Schéma 45 : Préparation du sulfoxyde de départ en série glucose.....	56
Schéma 46 : Mécanisme de la thioglycosylation .....	57
Schéma 47 : Proposition d'explication de la faible diastéréosélectivité de l'oxydation du thioglycoside 2.26 .....	58
Schéma 48 : Glycosylation en série glucose .....	59
Schéma 49 : Formation de triflate après activation du sulfoxyde de glucosyle.....	59
Schéma 50 : Isomérisation rapide de deux triflates.....	62
Schéma 51 : Détection d'un trflate $\alpha$ de glucosyle à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ par RMN.....	62
Schéma 52 : Formation de deux triflates de glucosyle après l'activation de l'ester mannuronique.....	63

Schéma 53 : Mécanisme pour la formation des glucopyranosides $\alpha$ et $\beta$ protégés par un 4,6-O-benzylidène.....	64
Schéma 54 : L'effet anomère en série glucose et en série mannose .....	65
Schéma 55 : Cyclisation du radical 5-hexényle .....	68
Schéma 56 : Cyclisation du radical 5-hexényle en présence d'un donneur RH .....	68
Schéma 57 : Cyclisation d'un phényle à partir du donneur de glycosyle 3.6 activé.....	69
Schéma 58 : Mécanisme de la cyclisation impliquant un groupe benzyle sur le donneur de glycosyle activé.....	70
Schéma 59 : Cyclisation d'un alkyne sur le donneur de glycosyle activé .....	70
Schéma 60 : Cyclisation conçue pour l'horloge de la glycosylation .....	71
Schéma 61 : Réaction de Sakurai intramoléculaire.....	71
Schéma 62 : Préparation du sulfoxyde 3.12a .....	72
Schéma 63 : Mécanisme de benzylation sélective .....	72
Schéma 64 : Cyclisation du sulfoxyde 3.12a activé.....	73
Schéma 65 : Mécanisme proposé pour la formation des produits tri-cyclisés 3.13b et 3.13a .	76
Schéma 66 : Compétition O-glycosylation/cyclisation en présence d'1-octène .....	78
Schéma 67 : Mécanisme proposé pour la formation des $\alpha$ - et $\beta$ -O-mannosides .....	81
Schéma 68 : Compétition O-glycosylation/cyclisation (en absence d'1-octène).....	82
Schéma 69 : Mécanisme du piégeage electrophile par le 1-octène.....	82
Schéma 70 : Compétition $\beta$ -C-glycosylation/cyclisation.....	83
Schéma 71 : Proposition du mécanisme par la formation du $\beta$ -C-mannoside 3.28.....	85
Schéma 72 : Préparation du sulfoxyde 3.31 .....	87
Schéma 73 : Proposition de mécanisme pour la benzylation régiosélective.....	88
Schéma 74 : Cyclisation du sulfoxyde 3.31 activé.....	88
Schéma 75 : Mécanisme proposé pour la formation du produit cyclisé 3.34 .....	90
Schéma 76 : Mécanisme proposé pour la formation des produits d'hydrolyse 3.35a,b.....	90
Schéma 77 : O-glycosylation en compétition avec la cyclisation .....	91
Schéma 78 : Synthèse de 1,2-cis glycoside en utilisant un groupement auxiliaire .....	91
Schéma 79 : Mécanisme proposé impliquant un intermédiaire du sel de sulfonium.....	93
Schéma 80 : Formation des isopropyl $\alpha$ - et $\beta$ - glucosides 3.44a et 3.44b .....	93
Schéma 81 : Préparation du sulfoxyde 3.50.....	94
Schéma 82 : Cyclisation après activation du sulfoxyde 3.50.....	94
Schéma 83 : O-Glycosylation en compétition avec la cyclisation.....	95

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Cinétique de la glucosylation du Schéma 29 .....	26
Tableau 2 : KIEs primaires du $^{13}\text{C}$ pour $\alpha$ - et $\beta$ -mannopyranosides .....	51
Tableau 3 : KIEs primaires du $^{13}\text{C}$ pour les $\alpha$ - et $\beta$ -glucopyranosides.....	60
Tableau 4 : Compétition O-glycosylation/cyclisation en présence d'1-octène.....	80
Tableau 5 : Compétition $\beta$ -C-glycosylation/cyclisation .....	84

# Liste des abréviations

---

$[\alpha]_D$	Pouvoir rotatoire mesuré avec la raie D du sodium ( $\lambda$ : 589 nm)
Ac	Acétyle
aq.	Aqueux
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
cat	catalytique
COSY	Correlation spectroscopy
$\delta$	Déplacement chimique
DEDL	Détecteur évaporatif à diffusion de lumière
DMDO	Diméthyl-dioxirane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO- $d_6$	Diméthylsulfoxyde deutérié
dr	Rapport diastéréoisomérique
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
équiv	Équivalent
ESI	Ionisation par électro-spray
Et	Ethyle
FID	Free Induction Decay (Décroissance libre de l'induction)
GNP	Groupe non participant
GP	Groupe participant
h	Heure
HMBC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence, $J_{C-H}$ longue distance
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence, $J_{C-H}$ courte distance
HMQC-ND	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence, $J_{C-H}$ non découplé
HOMO	Orbitale la plus haute occupée
HPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
<i>i</i> Pr	Isopropyle
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
j	Jour
$J$	Constante de couplage
KIE	Kinetic isotope effect (Effet isotopique cinétique)
LC	Liquid Chromatography
LUMO	Orbitale la plus basse vacante
M	Molaire

<i>m</i> -CPBA	Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
min	minute
CD <sub>3</sub> OD	Méthanol deutérié
mp	Point de fusion
MS	Spectrométrie de masse
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMR <sup>1</sup> H	Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton
NMR <sup>13</sup> C	Spectre de résonance magnétique nucléaire du carbone
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Nu	Nucléophile
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
P	Groupement protecteur
Piv	Pivaloyle
Quant.	Quantitatif
R	Substituant générique
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Sat.	Saturé
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
T °C	Température
T <sub>1</sub>	temps de relaxation longitudinal
T <sub>2</sub>	temps de relaxation transversal
TA	Température ambiante
Tf	Trifluoroacétique
TM	Tamis moléculaire
TMS	Triméthylsilyle
TTBP	2,4,6- <i>tert</i> -butylpyrimidine
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography
UV	Ultraviolet

# Table des matières

<b>Liste des figures</b> .....	<b>V</b>
<b>Liste des schémas</b> .....	<b>VII</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>X</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>XI</b>
<b>Chapitre 1. Introduction</b> .....	<b>1</b>
1.1 Généralités .....	2
1.2 Méthodes classiques de glycosylation et mécanisme associé .....	3
1.2.1 Réaction de Fischer .....	3
1.2.2 Méthode de Koenigs-Knorr.....	5
1.2.3 Méthode des trichloroacétimidates.....	9
1.2.4 Méthodes des thioglycosides et des sulfoxydes .....	12
1.3 Etude sur l'existence d'un cation oxocarbénium en solution .....	18
<b>Chapitre 2. Etude de l'effet isotopique cinétique primaire du <sup>13</sup>C de la réaction de glycosylation</b> .....	<b>29</b>
2.1 Introduction .....	29
2.2 Principe de l'effet isotopique cinétique .....	33
2.2.1 Origine de l'effet isotopique cinétique.....	33
2.2.2 Ordre de l'effet isotopique cinétique.....	34
2.3 Mesure de l'effet isotopique cinétique par RMN .....	35
2.3.1 Méthode générale .....	35
2.3.2 Sensibilité de l'expérience RMN .....	36
2.3.3 Analyse d'erreur .....	37
2.3.4 Techniques de RMN quantitative.....	38
2.4 Série mannose.....	45
2.4.1 Préparation du donneur sulfoxyde 2.18.....	45
2.4.2 Résultats et discussions .....	48
2.4.3 Conclusion.....	56
2.5 Série glucose.....	56
2.5.1 Préparation du donneur sulfoxyde 2.27.....	56
2.5.2 Résultats et discussion.....	58
2.5.3 Conclusion.....	65

<b>Chapitre 3. Etude de la cinétique relative de la réaction de glycosylation.....</b>	<b>67</b>
3.1 Conception du principe.....	67
3.2 Série mannose.....	71
3.2.1 Préparation du donneur sulfoxyde 3.12.....	71
3.2.2 O-Glycosylation en compétition avec la cyclisation.....	78
3.2.3 C-Glycosylation en compétition avec la cyclisation.....	82
3.2.4 Conclusion.....	86
3.3 Série glucose.....	86
3.3.1 Préparation du donneur sulfoxyde 3.29.....	87
3.3.2 O-Glycosylation en compétition avec la cyclisation : première approche.....	90
3.3.3 O-Glycosylation en compétition avec la cyclisation : deuxième approche.....	93
3.3.4 Conclusion.....	96
<b>Chapitre 4. Conclusion Générale et Perspectives .....</b>	<b>97</b>
<b>Experimental Section .....</b>	<b>101</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>145</b>
<b>Annexe : Spectres RMN.....</b>	<b>149</b>

# Chapitre 1. Introduction

---

L'étude du rôle des sucres et de leurs conjugués en biologie est un domaine très important, notamment lorsque la partie sucre de certains glycoconjugués est reconnue par les protéines comme les antigènes ou les anticorps. L'importance des oligosaccharides en biologie et le potentiel de leur exploitation en médecine ont donné naissance à la glycoscience qui est l'un des domaines les plus dynamiques à l'interface de la chimie et la biologie.<sup>1</sup>

En raison des difficultés associées à l'obtention d'échantillons purs et homogènes d'oligosaccharides à partir des sources naturelles, la glycochimie est un élément essentiel et fondamental de la glycoscience.<sup>2</sup> Le développement de nouvelles méthodes stéréosélectives et efficaces pour la formation de la liaison glycosidique est donc d'une importance cruciale.<sup>3</sup> Cependant, paradoxalement, le mécanisme de la glycosylation est l'un des moins bien compris et des plus empiriques dans le domaine de la chimie organique.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> (a) Gabius, H.-J. *The Sugar Code*; Wiley-VCH, 2009 (b) Wu, C.-Y.; Wong, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6201-6207 (c) Seeberger, P. H. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, 5, 368-372.

<sup>2</sup> (a) Boltje, T. J.; Kim, J.-H.; Park, J.; Boons, G.-J. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 552-557 (b) Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5561-5577.

<sup>3</sup> (a) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1900-1934 (b) Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*; Wiley-VCH, 2008.

<sup>4</sup> (a) Barresi, F.; Hindsgaul, O. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 1043-1087 (b) Horenstein, N. A. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2006**, 41, 275-314.

## 1.1 Généralités<sup>5</sup>

Dans une réaction de glycosylation, un accepteur de glycosyle (nucléophile) attaque le centre anomérique<sup>6</sup> d'un donneur de glycosyle (électrophile) pour donner naissance à une liaison glycosidique qui caractérise le produit formé. Le donneur comporte un substituant électronégatif en position anomérique qui est généralement transformé en bon groupe partant par l'action d'un promoteur. Le donneur ainsi activé est ensuite attaqué par l'accepteur (un alcool) pour former le plus souvent deux glycosides diastéréoisomères ou anomères (Schéma 1). Ces anomères sont nommés en fonction de la stéréochimie relative entre l'oxygène exocyclique et l'atome de référence.<sup>7</sup> L'anomère où cette relation est *cis* en projection de Fischer est dit  $\alpha$  et celui où la relation est *trans* est désigné  $\beta$  (Figure 1). Le cas échéant, la partie non sucre d'un glycoside est appelée aglycone.

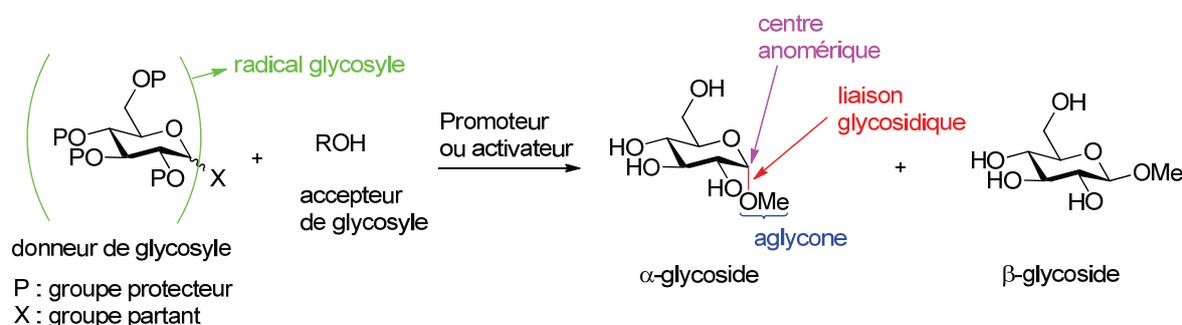


Schéma 1 : Principe de la réaction de glycosylation

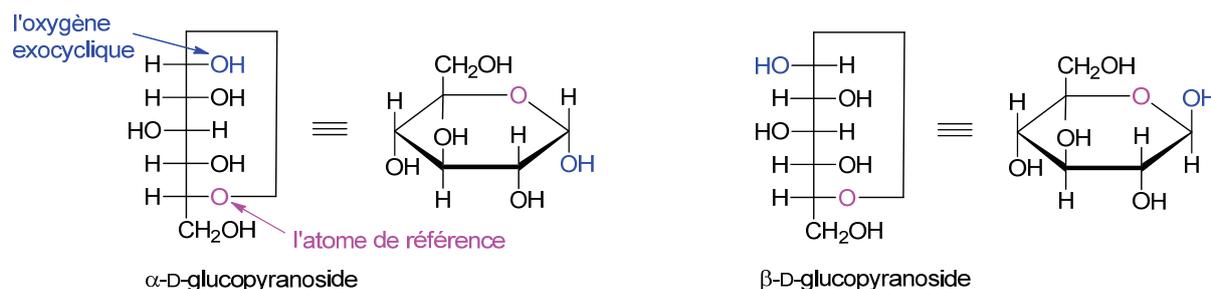


Figure 1 : Exemple de nomenclature IUPAC

Les paragraphes suivants de ce chapitre sont consacrés à la description des méthodes

<sup>5</sup> IUPAC. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 1919-2008.

<sup>6</sup> Le centre anomérique est un nouveau centre stéréogène généré par la fermeture du cycle de la forme hydroxyaldéhyde en hémiacétal ou acétal

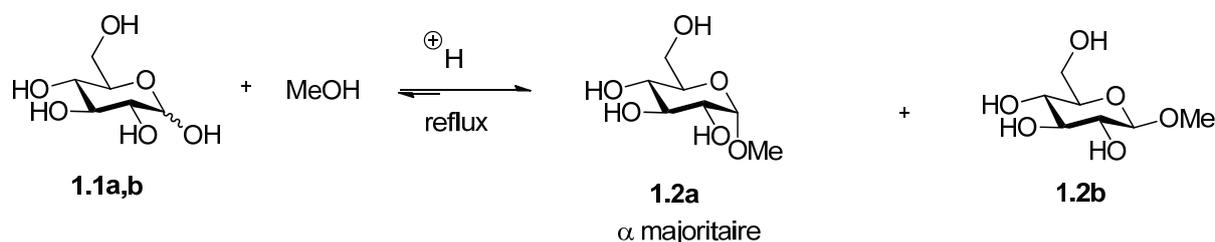
<sup>7</sup> L'atome de référence est un atome de numéro atomique le plus élevé lié à un carbon asymétrique le plus proche du centre anomérique, qui est impliqué dans l'hétérocycle.

classiques de formation de la liaison glycosidique et des mécanismes associés.

## 1.2 Méthodes classiques de glycosylation et mécanisme associé

### 1.2.1 Réaction de Fischer

C'est en 1893 que Fischer a obtenu le mélange des acétals **1.2a** et **1.2b** (Schéma 2) en chauffant à reflux une solution méthanolique de glucose **1.1a,b** avec une catalyse acide (HCl). Le méthyl  $\alpha$ -D-glucofuranoside **1.2a**, est le produit majoritaire de la réaction quand elle est effectuée dans ces conditions de contrôle thermodynamique.<sup>8</sup>



*Schéma 2 : Réaction de Fischer*

Cette méthode est très simple à mettre en œuvre, mais son application est limitée par le faible rendement. Elle est utilisée pour synthétiser des disaccharides simples.

Quand la même réaction est effectuée dans des conditions de contrôle cinétique<sup>8</sup> (temps de réaction diminué et température plus basse) les produits majoritairement formés sont le méthyl  $\alpha$ -D-glucofuranoside **1.5a** et le méthyl  $\beta$ -D-glucofuranoside **1.5b** (Schéma 3).

Le mécanisme de la réaction de Fischer est décrit dans le Schéma 3. L' $\alpha$ -D-glucose **1.1a** est en équilibre avec son anomère  $\beta$ -D-glucose **1.1b** en milieu acide *via* l'intermédiaire acyclique **1.3**, qui est à son tour en équilibre avec l'intermédiaire **1.4** en présence de méthanol. La cyclisation de ce dernier sous contrôle cinétique conduit aux  $\alpha$ - et  $\beta$ -D-glucofuranosides **1.5a** et **1.5b**. Ces derniers sont convertis en méthyl  $\alpha$ - et  $\beta$ -D-glucofuranosides **1.2a** et **1.2b** *via* l'intermédiaire **1.6** sous contrôle thermodynamique.

<sup>8</sup> Capon, B. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 407-498.

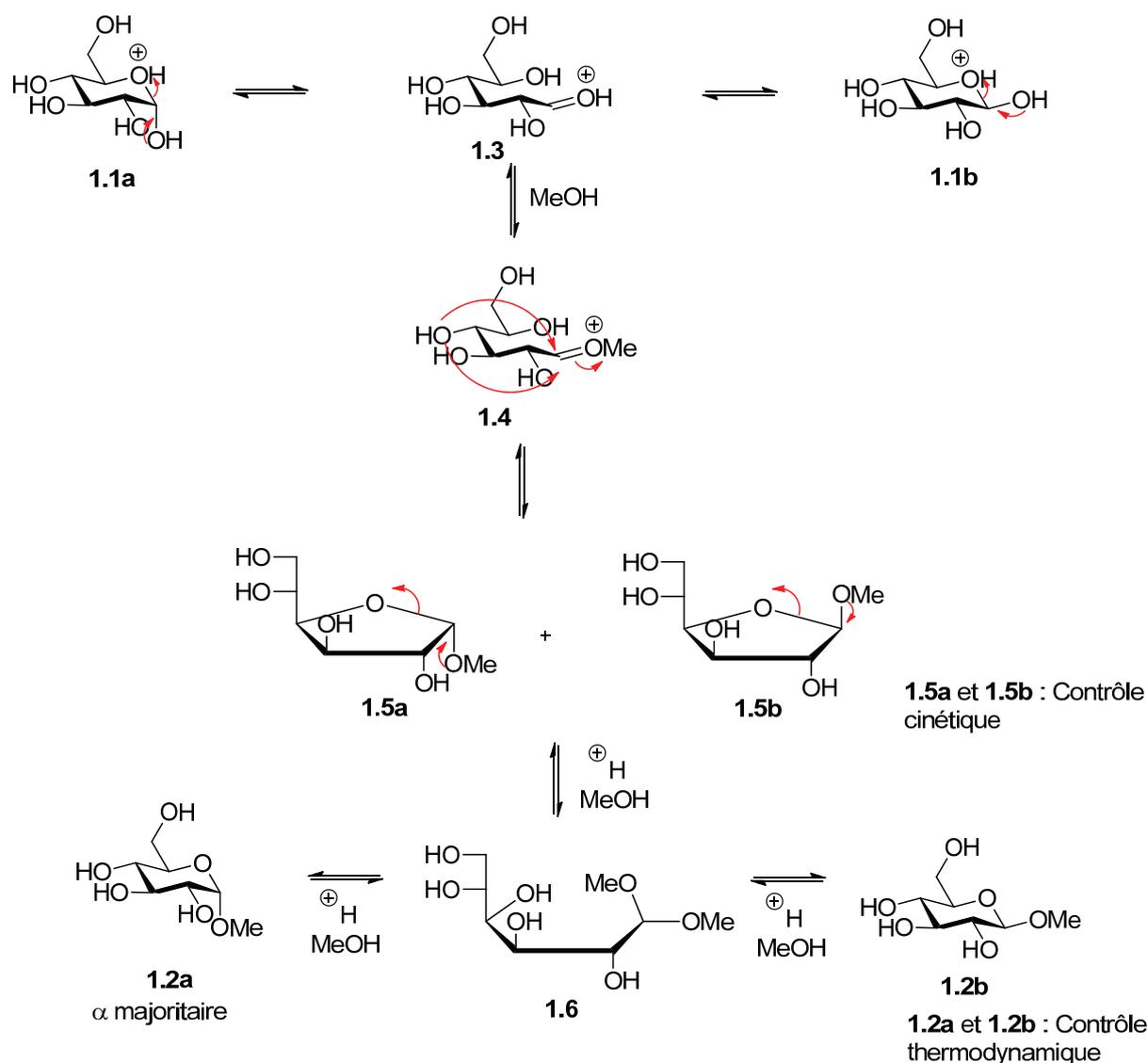


Schéma 3 : Mécanisme de la réaction de Fischer

Le composé **1.2a** est stabilisé par l'effet anomère. Cet effet se traduit par le fait qu'un substituant électro-négatif attaché au carbone anomérique d'un cycle pyranose montre une préférence pour la position axiale. Afin de mieux comprendre ce phénomène, l'hybridation de l'oxygène peut être considérée soit 4 orbitales  $sp^3$  soit 2 orbitales  $sp^3$  et 1 p et 1  $sp$ , adoptant la géométrie d'hybridation  $sp^2$ . Dans ce dernier cas, l'orbitale p est perpendiculaire au plan de 2  $sp^3$  et 1  $sp$ , avec cette orbitale  $sp$  bisectionnelle des 2  $sp^3$  (les théoriciens préfèrent la 2<sup>ème</sup> représentation) (Figure 2).<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Sinnott, M. L. *Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* (RSC Publishing, 2007).

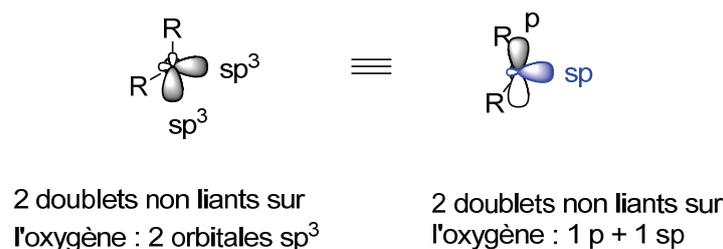


Figure 2 : Représentation orbitale d'un oxygène tétraédrique

Dans le méthyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside **1.2a**, la configuration  $\alpha$  permet un recouvrement plus efficace entre l'orbitale non liante p de l'oxygène et l'orbitale antiliante  $\sigma^*_{\text{C-O}}$  exocyclique sous forme d'une orbitale "p-type" (Figure 3).<sup>9,10</sup>

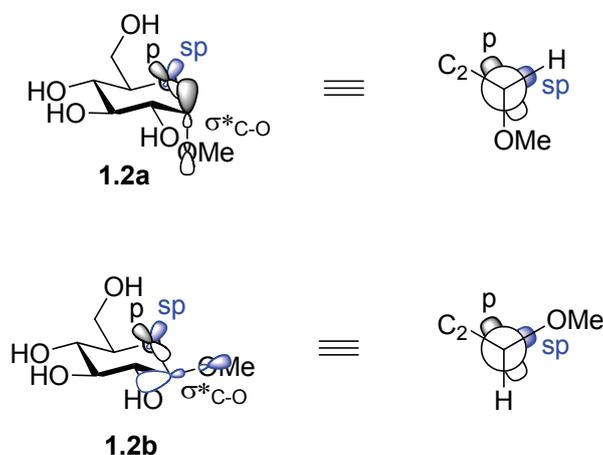


Figure 3 : La résonance non liante et projection de Newman selon la liaison C1-O endocyclique

Dans le méthyl  $\beta$ -D-glucopyranoside **1.2b**, la configuration présente aussi une bonne géométrie pour un recouvrement entre l'orbitale non liante sp de l'oxygène endocyclique et l'orbitale antiliante  $\sigma^*_{\text{C-O}}$  exocyclique. Mais comme le pourcentage de s dans l'orbitale sp est important, les électrons sont beaucoup plus proches du noyau que ceux de l'orbitale p et donc beaucoup moins disponibles pour la donation (Figure 3). En conséquence, l'orbitale sp est moins efficace que l'orbitale p pour qu'il ait un recouvrement entre le doublet non liant et l'orbitale antiliante  $\sigma^*_{\text{C-O}}$  exocyclique.

## 1.2.2 Méthode de Koenigs-Knorr

<sup>10</sup> Cumpstey, I. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2503-2508.

En 1901, Koenigs et Knorr<sup>11</sup> ont développé une nouvelle méthode pour la formation de la liaison glycosidique à température ambiante, en utilisant le donneur **1.7** (bromure de 2,3,4,6-tétra-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle) avec un groupe participant en C2, le carbonate d'argent ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ) comme promoteur et un alcool comme accepteur, pour la préparation du 1,2-*trans* glycoside **1.8** (Schéma 4).

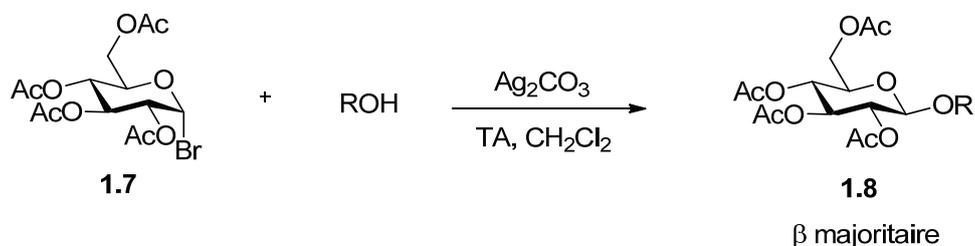


Schéma 4 : Méthode de Koenigs-Knorr avec groupe participant

L'orthoester<sup>12</sup> **1.11a,b** (mélange de deux diastéréoisomères) a été également obtenu comme produit secondaire. La formation des produits **1.8** et **1.11a,b** a été interprétée selon le Schéma 5 où l'ion oxocarbenium **1.9** est généré par activation du bromure **1.7** avec le carbonate d'argent. L'assistance du groupe participant (acétate en C2) donne lieu à la formation de l'acétoxonium **1.10**. L'attaque de l'accepteur (ROH) sur cet ion conduit au  $\beta$ -glucopyranoside **1.8** et aux orthoesters **1.11**.

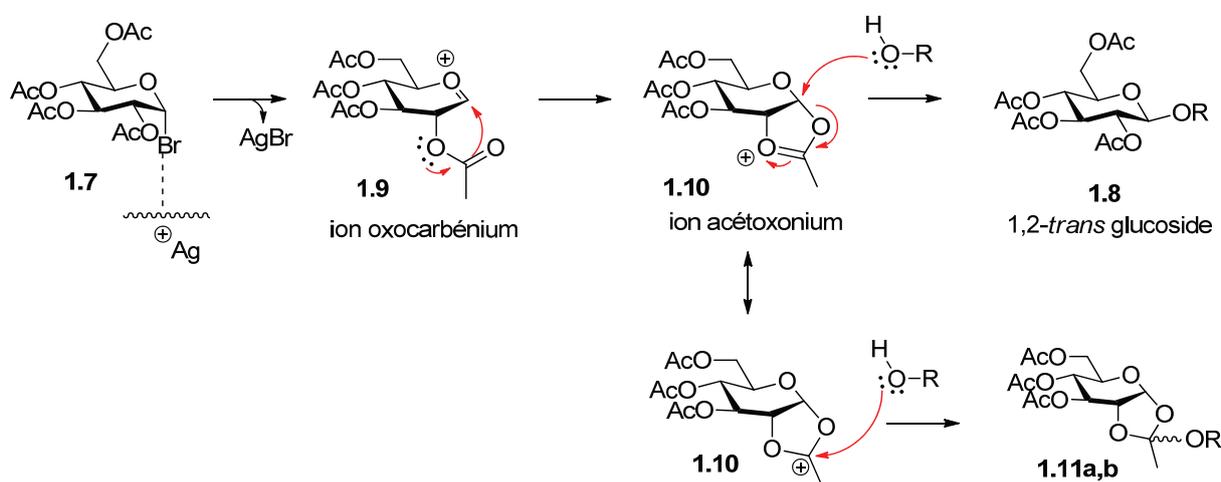


Schéma 5 : Mécanisme de la réaction de Koenigs-Knorr avec groupe participant

<sup>11</sup> Koenigs, W.; Knorr, E. *Ber. Dsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957-981.

<sup>12</sup> (a) Crich, D.; Dai, Z.; Gastaldi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5224-5229 (b) Garegg, P. J.; Konradsson, P.; Kvarnstrom, I.; Norberg, T.; Svensson, S. C. T.; Wigilius, B. *Acta. Chem. Scand.* **1985**, *39*, 569-577.

La méthode de Koenigs-Knorr conduit également au 1,2-*trans* glycoside **1.13b** lorsqu'on utilise le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle **1.12a** comme donneur sans groupe participant, en présence de sels d'argent peu solubles ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ ,  $\text{HgBr}_2$ , "catalyse hétérogène") (Schéma 6).

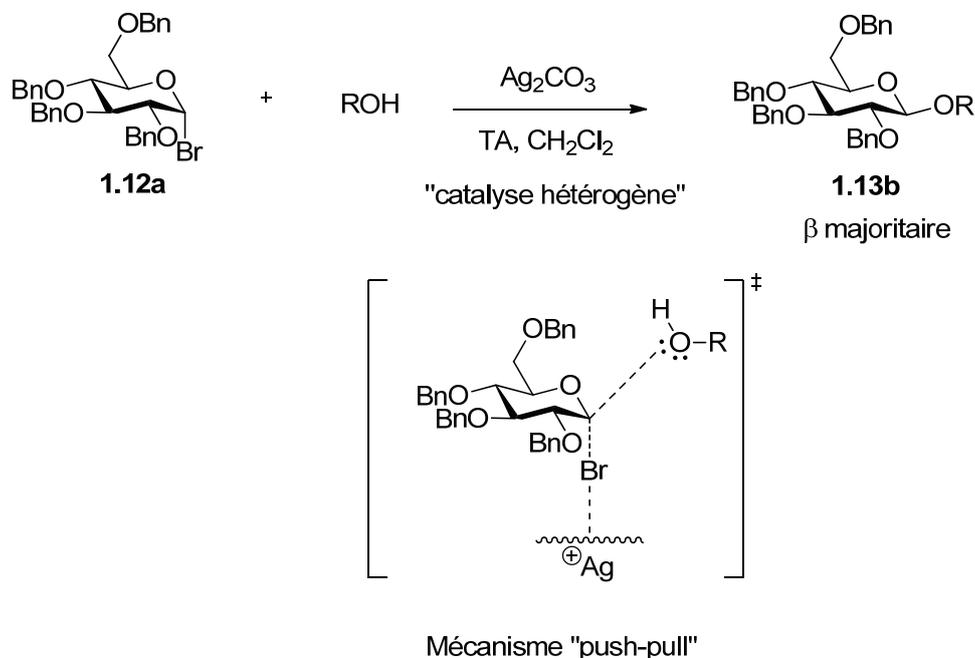


Schéma 6 : Méthode de Koenigs-Knorr avec groupe non participant en catalyse hétérogène

La formation du glycoside *trans* a été interprétée dans ce cas par un mécanisme type "push-pull" impliquant une réaction bimoléculaire ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) où l'alcool attaque la face  $\beta$  du donneur **1.12a** en déplaçant le bromure avec l'assistance du sel d'argent, pour conduire au  $\beta$ -glycopyranoside **1.13b** avec inversion de configuration (Schéma 6).

En revanche, avec une "catalyse homogène", utilisant  $\text{AgOTf}$  comme promoteur, la méthode de Koenigs-Knorr conduit majoritairement au 1,2-*cis* glycoside **1.13a** (Schéma 7).

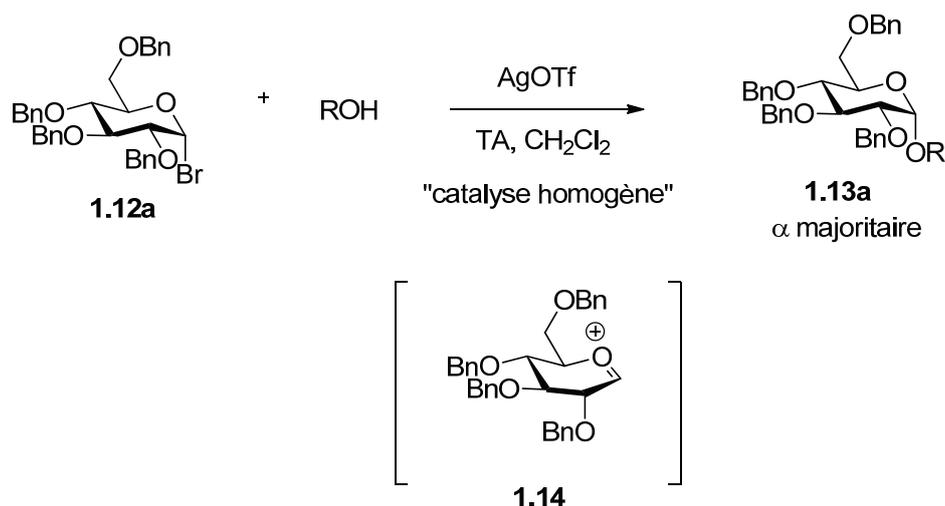


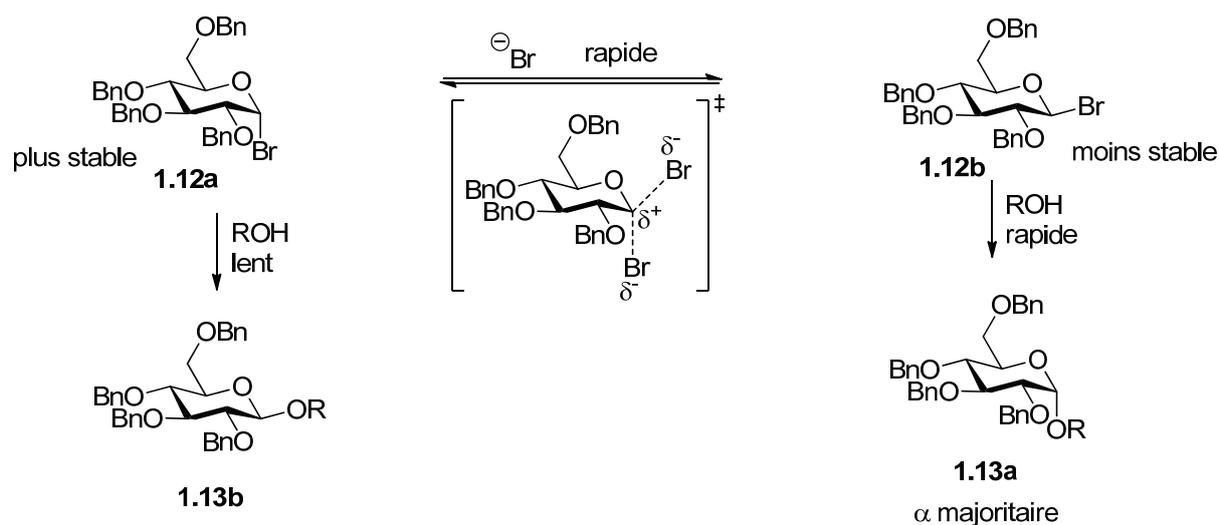
Schéma 7 : Méthode de Koenigs-Knorr avec groupe non participant en "catalyse homogène"

Cette diastéréosélectivité est interprétée par un mécanisme monomoléculaire, impliquant l'ion oxocarbenium **1.14** (Schéma 7). L' $\alpha$ -glucopyranoside **1.13a** est obtenu majoritairement comme conséquence de l'effet anomère développé dans l'état de transition (Figure 3, Page 5).

L'inconvénient de cette méthode est la génération de déchets métalliques toxiques.

En 1975, Lemieux<sup>13</sup> a utilisé le même donneur **1.12a**, en présence du bromure de tétrabutyl ammonium ( $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ) comme catalyseur, dans une réaction conduisant au  $\beta$ -glucopyranoside **1.13b** (produit minoritaire) et à l' $\alpha$ -glucopyranoside **1.13a** (produit majoritaire). La répartition en produits peut s'interpréter selon le principe de Curtin-Hammett. Le donneur **1.12a** de configuration  $\alpha$  est en équilibre avec son anomère  $\beta$  **1.12b** moins stable mais plus réactif. L'anomérisation in situ est due à l'action d'un ion bromure apporté par  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (Schéma 8).

<sup>13</sup> Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056-4062.

Schéma 8 : Anomérisation *in situ* assistée par un ion bromure

L'anomère  $\beta$  **1.12b** plus réactif, réagit plus rapidement avec un alcool primaire. Cette réaction rapide déplace l'équilibre entre **1.12a** et **1.12b** vers la droite. En conséquence, le produit majoritaire, l' $\alpha$ -glycopyranoside **1.13a** provient de la réaction offrant la sortie la plus rapide de l'équilibre. L'attaque plus lente de l'alcool sur l'anomère  $\alpha$  **1.12a** conduit alors au produit minoritaire, le  $\beta$ -glycopyranoside **1.13b** (Schéma 8).

### 1.2.3 Méthode des trichloroacétimidates

En 1980, Schmidt<sup>14</sup> a développé les trichloroacétimidates comme donneurs de glycosyle à la suite d'une modification des travaux publiés auparavant par le groupe de Sinay.<sup>15</sup> Ces donneurs conduisent au 1,2-*trans* glycoside correspondant par réaction avec un alcool primaire à basse température et en présence d'un acide de Lewis ( $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ , TMSOTf). Quand le donneur comporte un groupe participant en position C2, la glycosylation fournit toujours le 1,2-*trans*  $\beta$ -glycoside quelle que soit la configuration du donneur de départ (Schéma 9).

<sup>14</sup> (a) Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 212-235

(b) Schmidt, R. R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1257-1270.

<sup>15</sup> Pougny, J.-R.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073-4076.

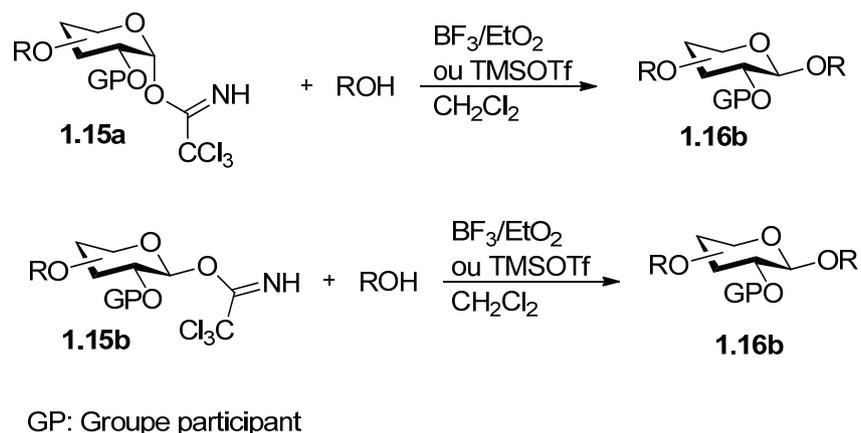


Schéma 9 : Méthode des trichloroacétimidates avec un groupe participant en position C2

En présence d'un groupe non participant en position C2, la stéréosélectivité de la glycosylation dépend de la configuration du donneur. Le donneur  $\alpha$  **1.17a** conduit au  $\beta$ -glycoside **1.18b** et le donneur  $\beta$  **1.17b** conduit à l' $\alpha$ -glycoside **1.18a**, ceci révélant un mécanisme associatif (type  $S_N2$ ) avec inversion de configuration (Schéma 10).

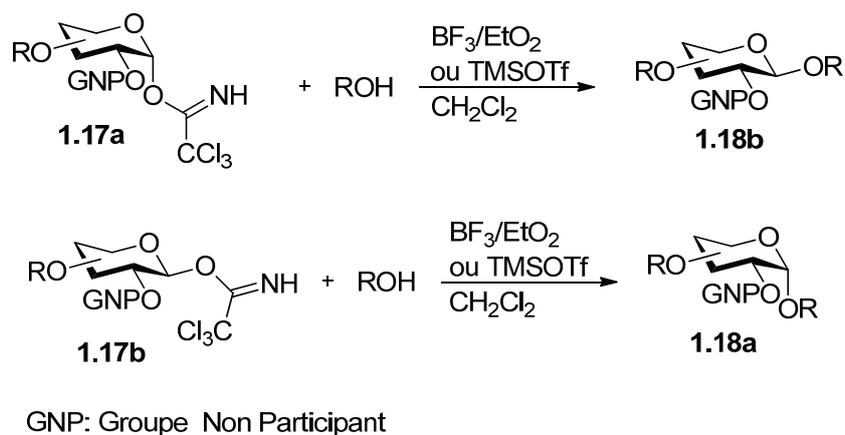


Schéma 10 : Méthode des trichloroacétimidates avec un groupe non participant en position C2

Cependant, lorsque cette réaction a lieu dans l'acétonitrile, un solvant polaire et plus dissociant que le dichlorométhane, les deux donneurs **1.17a** et **1.17b** conduisent au  $\beta$  glycoside **1.18b** (Schéma 11).

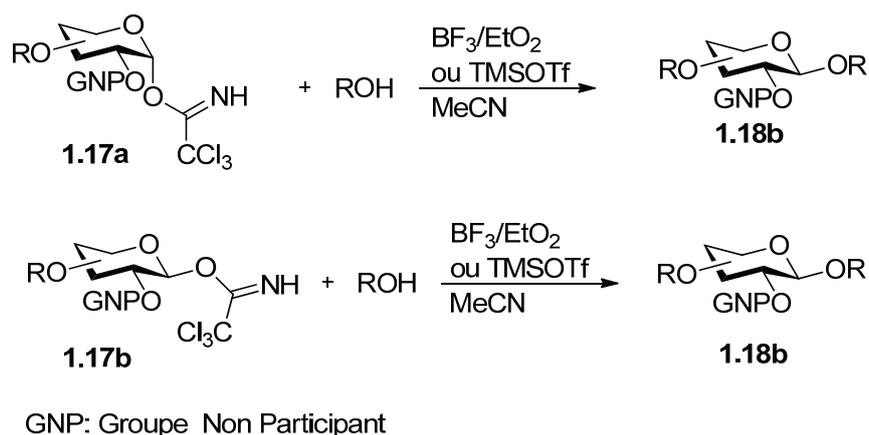
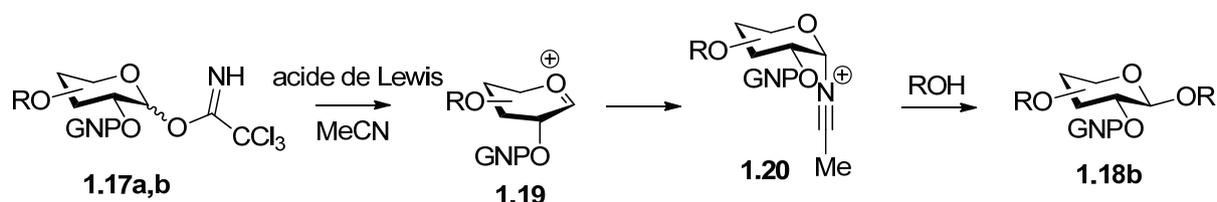


Schéma 11 : Effet de l'acétonitrile comme solvant

Ce résultat est interprété par un mécanisme dissociatif ("S<sub>N</sub>1-like"), impliquant la formation de l'ion oxocarbénium **1.19**, qui est piégé rapidement par l'acétonitrile, avec formation de l'ion α-nitrilium<sup>16</sup> **1.20** (Schéma 12), initialement proposé par Sinaÿ.<sup>17</sup> L'attaque de l'alcool par la face non bloquée conduit alors au glycoside **1.18b**, de configuration opposée à celle de **1.20**. La formation d'un ion nitrilium a été initialement mise en évidence en le piégeant (par réaction avec l'acide 2-chlorobenzoïque, Schéma 13). Quelques ions nitrilium ont été caractérisés en suivant les réactions de formation par RMN.<sup>18</sup>

Schéma 12 : Passage par un ion nitrilium de glycosyle **1.20**

<sup>16</sup> (a) Schmidt, R. R.; Behrendt, M.; Toepfer, A. *Synlett* **1990**, 694-696 (b) Vankar, Y. D.; Vankar, P. S.; Behrendt, M.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9985-9992.

<sup>17</sup> (a) Pougny, J.-R.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 4073-4076 (b) Braccini, I.; Derouet, C.; Esnault, J.; de Penhoat, C. H.; Mallet, J. M.; Michon, V.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1993**, 246, 23-41.

<sup>18</sup> Stalford, S. A.; Kilner, C. A.; Leach, A. G.; Turnbull, W. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4842-4852.

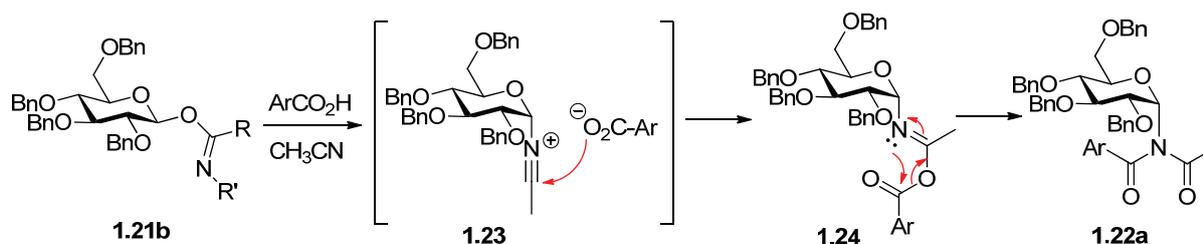


Schéma 13 : Piégeage d'ion nitrilium de glycosyle

En série mannose, la stéréosélectivité ne dépend pas de la configuration du donneur et la réaction est toujours  $\alpha$ -sélective (Schéma 14).

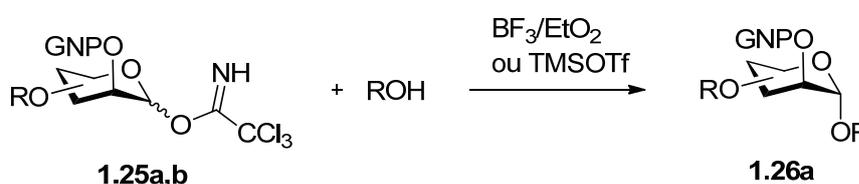


Schéma 14 : Méthode des trichloroacétimidates en série mannose

## 1.2.4 Méthodes des thioglycosides et des sulfoxydes

### 1.2.4.1 Thioglycosides

Les thioglycosides sont des composés très largement employés comme donneurs de glycosyle dans des réactions de glycosylation où ils sont activés avec un promoteur électrophile qui est attaqué par l'atome de soufre pour former l'espèce active de glycosylation (Schéma 15).

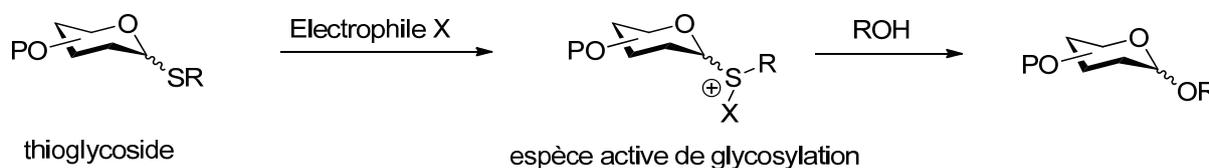


Schéma 15 : Principe d'activation de thioglycosides

L'utilisation de promoteurs tels que  $\text{Br}_2$ <sup>19</sup> et des sels mercuriques<sup>20</sup> a précédé celle d'autres promoteurs non métalliques comme le triflate de méthyle<sup>21</sup>(MeOTf), le triflate de

<sup>19</sup> Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3491-3497.

<sup>20</sup> Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviv, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 55-61.

<sup>21</sup> Lonn, H.; Lonngren, J. *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, 39-44.

diméthylméthylthiosulfonium (DMTST),<sup>22</sup> le triflate de méthylsulfényl (MeSOTf),<sup>23</sup> le triflate de benzènesélénényl (PhSeOTf),<sup>24</sup> le perchlorate d'iodonium dicollidine (IDCP),<sup>25</sup> et le *N*-iodosuccinimide/acide triflique (NIS/TfOH)<sup>26</sup> (Schéma 16).

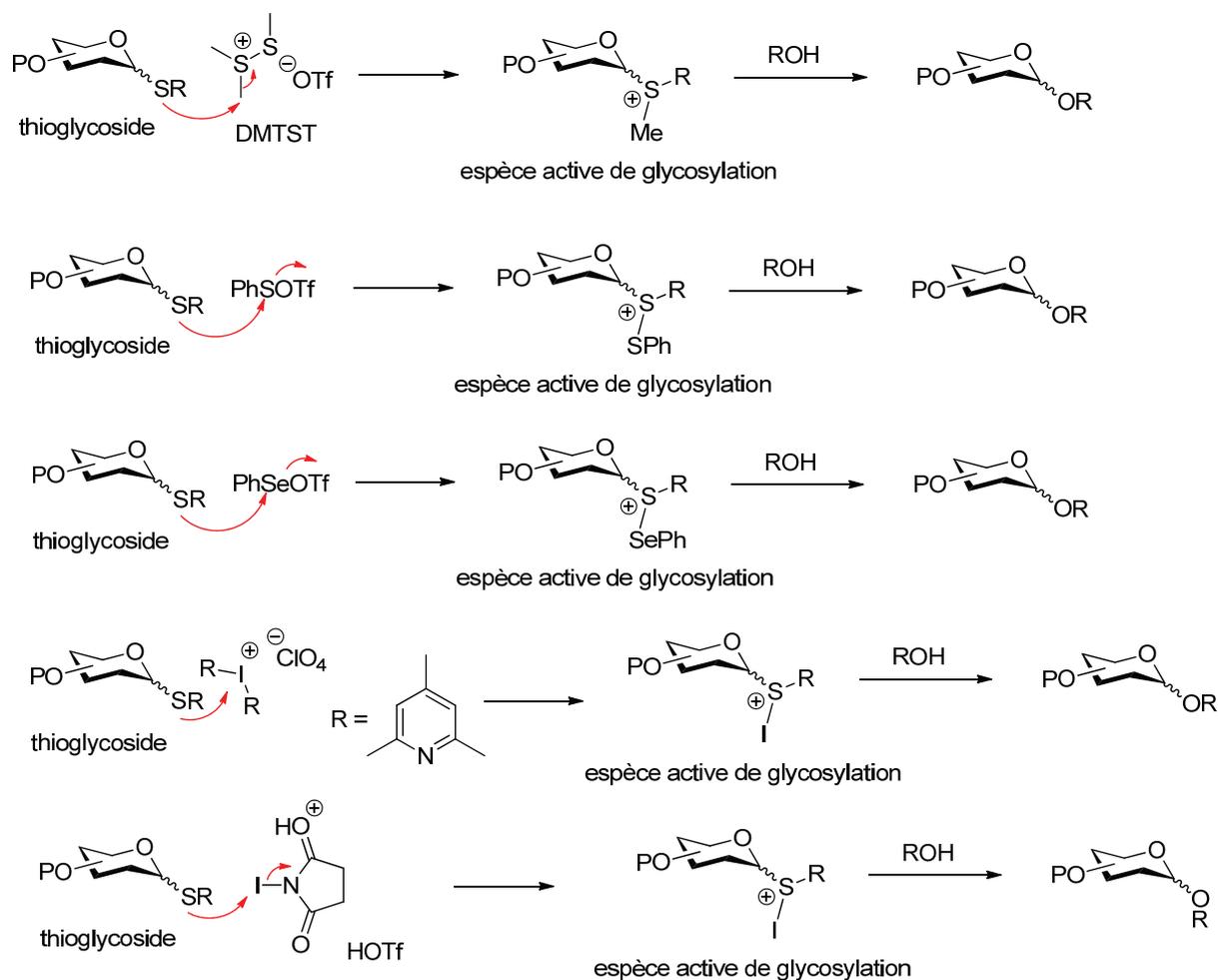


Schéma 16 : Divers systèmes d'activation de thioglycosides

Plus récemment, en 2001, Crich<sup>27</sup> a développé un système très efficace de promoteur non métallique. La combinaison de BSP (1 équiv)/Tf<sub>2</sub>O (1,1 équiv), qui est un puissant thiophile (Schéma 18) qui permet l'activation aisée des thioglycosides armés (protégés par groupements électrodonneurs) et désarmés (protégés par groupements électroattracteurs) à

<sup>22</sup> Fugedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12.

<sup>23</sup> Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, *177*, C13-C17.

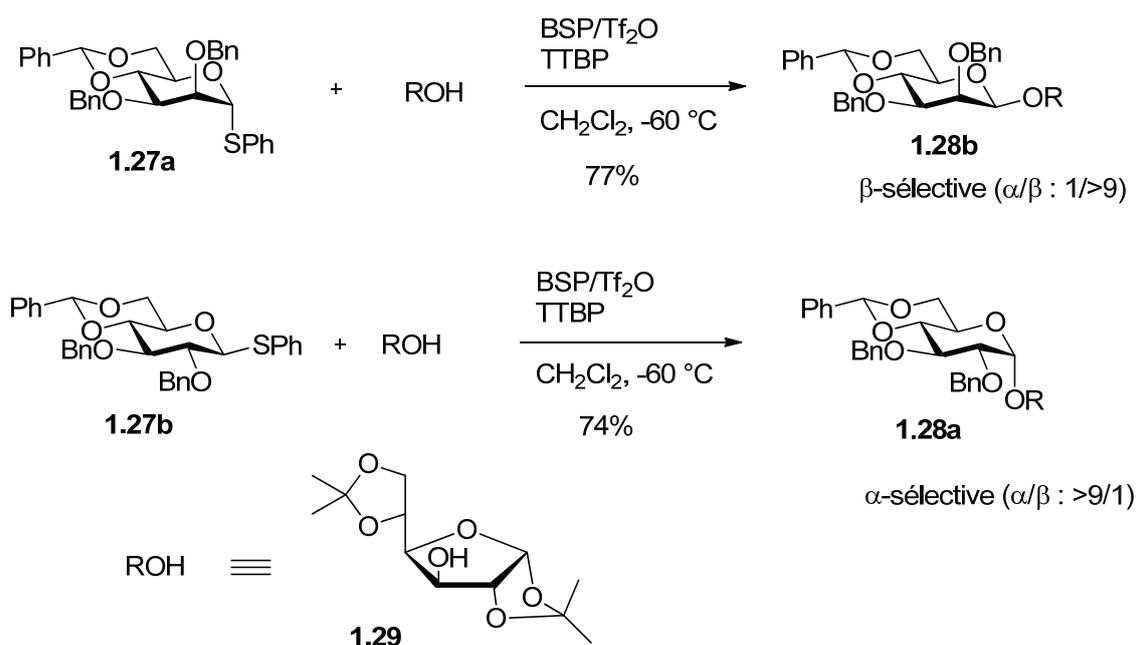
<sup>24</sup> Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1061-1064.

<sup>25</sup> Veenenman, G. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275.

<sup>26</sup> Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; McDevitt, R. E.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 270-272.

<sup>27</sup> Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015-9020.

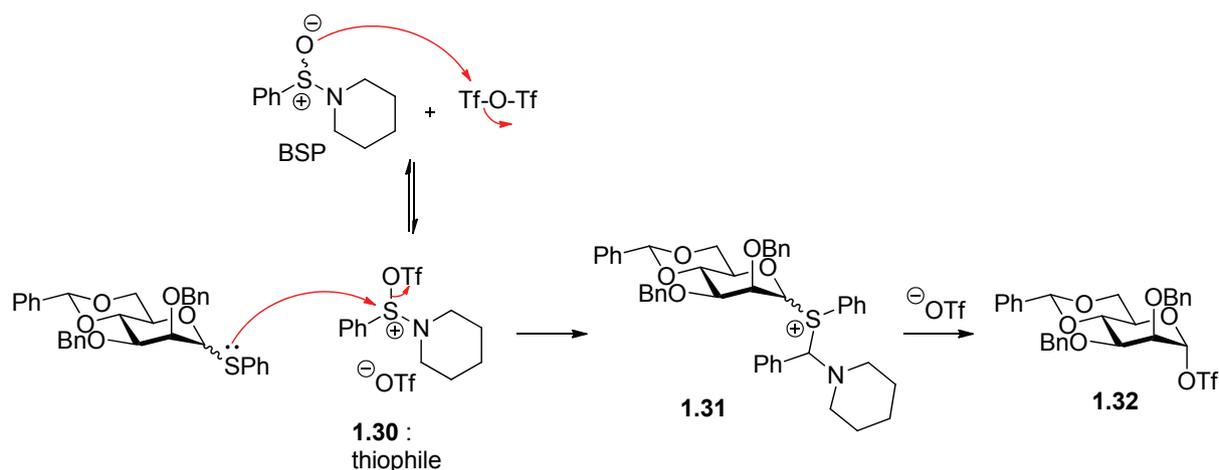
-60 °C dans le dichlorométhane. L'emploi de cette méthode dans des glycosylations impliquant des donneurs de type thioéthers conduit à des sélectivités élevées. D'autre part, les sélectivités observées en série mannose sont différentes de celles rencontrées en série glucose. Ainsi par exemple, la mannosylation du diacétone-D-glucose **1.29** à l'aide du donneur **1.27a** présente une bonne sélectivité  $\beta$ , tandis que la glucosylation correspondante, à l'aide du donneur **1.27b**, présente une bonne sélectivité  $\alpha$ . Des bons rendements et des sélectivités élevées ont été obtenus en utilisant cette méthode d'activation (Schéma 17).



*Schéma 17 : Méthode de glycosylation de thioglycosides en utilisant le système BSP/Tf<sub>2</sub>O comme activateur*

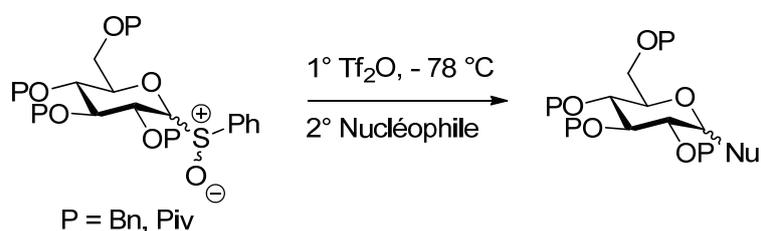
Des expériences RMN à basse température ont montré que le sulfinamide (BSP) réagit complètement avec Tf<sub>2</sub>O en générant le puissant thiophile **1.30** (Schéma 18), qui convertit les thioglycosides en triflates de glycosyle<sup>28</sup> **1.32** très rapidement à -60 °C dans des conditions stœchiométriques. Les triflates de glycosyle sont ensuite rapidement et proprement convertis en glycosides, lors d'un traitement avec des alcools.

<sup>28</sup> (a) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 435-436 (b) Crich, D.; Sun, S. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217-11223 (c) Crich, D.; Sun, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8321-8348.



*Schéma 18 : Mécanisme d'activation à partir du système BSP/Tf<sub>2</sub>O*

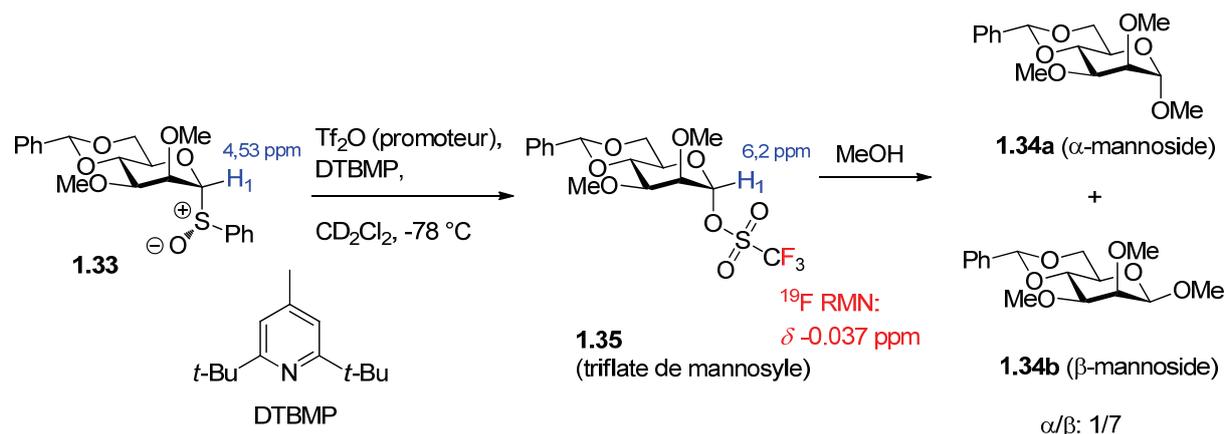
La méthode utilisant des sulfoxydes comme donneurs de glycosyle (au lieu des thioglycosides) a été développée par Kahne<sup>29</sup> en 1989. Le sulfoxyde est activé par Tf<sub>2</sub>O à -78 °C, avant addition de l'accepteur. La stéréosélectivité de la glycosylation est fonction de la nature du solvant, de la configuration en C2 du donneur, ainsi que d'autres facteurs (Schéma 19).



*Schéma 19 : Méthode de glycosylation en utilisant un sulfoxyde comme donneur de glycosyle*

Une étude par RMN à basse température de l'activation du sulfoxyde de mannosyle **1.33** a mis en évidence l'existence du triflate  $\alpha$  **1.35** (Schéma 20). Les deux glycosides **1.34a** et **1.34b** ont été formés immédiatement après l'addition de MeOH. Il a aussi été montré que le même intermédiaire est produit par traitement du bromure de glycosyle correspondant avec le triflate d'argent.<sup>28a</sup> Ces observations ont été considérées comme des évidences en faveur du triflate de glycosyle **1.35** comme intermédiaire réactif.<sup>28b</sup>

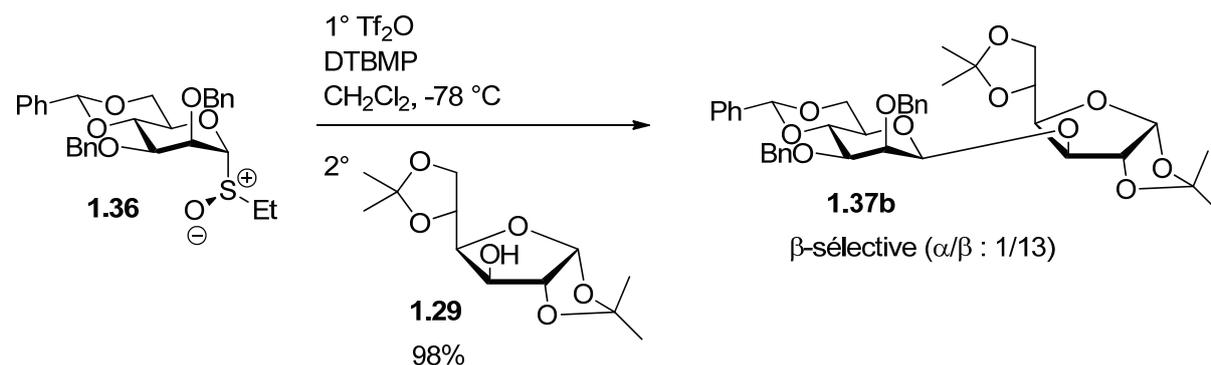
<sup>29</sup> Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Van Engen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881-6882.



*Schéma 20 : Détection d'un triflate  $\alpha$  de mannose 1.35 à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  par RMN*

Une diastéréosélectivité  $\beta$  élevée est également observée dans la mannosylation avec comme donneur le sulfoxyde **1.36** protégé par le groupement 4,6-*O*-benzylidène<sup>28c</sup> (Schéma 21).

La méthode de mannosylation impliquant des donneurs thioglycosides ou sulfoxydes protégé par le groupement 4,6-*O*-benzylidène, est une des rares<sup>30</sup> méthodes permettant la formation directe et hautement stéréosélective de  $\beta$ -mannopyranosides,<sup>31</sup> qui n'est pas accessible par la plupart des méthodes en raison de la préférence  $\alpha$  imposée par la combinaison des facteurs stérique et stéréoélectronique qui gouvernent les réactions des ions oxocarbénium de mannose.<sup>32</sup>



<sup>30</sup> Weingart, R.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8753-8758.

<sup>31</sup> Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q. J.; Picione, J. *Synthesis* **2001**, 323-326.

<sup>32</sup> (a) Barresi, F.; Hindsgaul, O. *In Modern Methods in Carbohydrate Synthesis* (b) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ, P.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Vol. 1, pp 319-343.

Il est intéressant de noter qu'en absence du groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène, la mannosylation est non diastéréosélective<sup>28b</sup> comme le montre la réaction de mannosylation à l'aide du donneur **1.38**, protégé par méthylation qui a conduit aux anomères **1.39a** et **1.39b** dans un rapport 1/1 (Schéma 22).

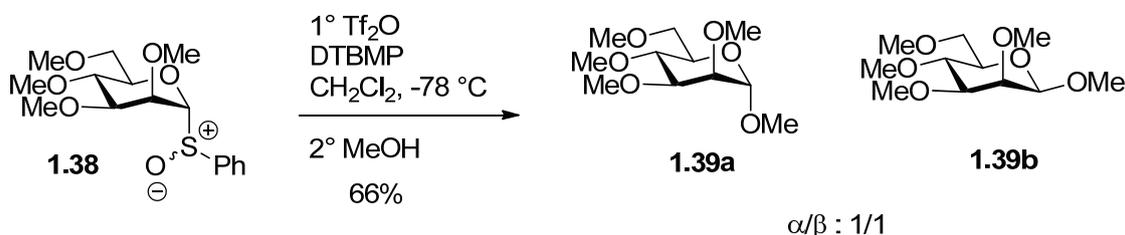


Schéma 22 : Glycosylation du sulfoxyde **1.38** en absence du groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène

Le groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène avec la jonction *trans* maintient le bicyclic en conformation *trans*-gauche (Figure 4),<sup>33</sup> qui maximise l'effet électroattracteur défavorisant le développement d'une charge positive sur la carbone anomérique. Cet effet désarmant<sup>34</sup> favorise un mécanisme bimoléculaire ("S<sub>N</sub>2-like"), conduisant majoritairement au mannoside de configuration opposée à celle du triflate de mannosyle formé *in situ*, contrairement au cas d'un mécanisme monomoléculaire impliquant un oxocarbénium intermédiaire.

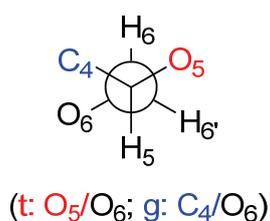


Figure 4 : Projection de Newman selon la liaison C5-C6 de **1.36**

En général, pratiquement toutes les discussions concernant le mécanisme de formation de la liaison glycosidique invoquent l'ion glycosyloxocarbénium, mais cet intermédiaire est souvent postulé par des calculs mais n'a pas encore été observé directement dans les conditions de glycosylations qui sont très complexes. Par ailleurs d'autres ions

<sup>33</sup> (a) Jensen, H. H.; Nordstrøm, L. U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205-9213 (b) Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144-1153.

<sup>34</sup> Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Udodong, U. E.; Ottosson, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6068-6070.

oxocarbéniums ont été observés et caractérisés en milieu superacide. Dans la section suivante nous résumons les points fondamentaux concernant la recherche et caractérisation de cation oxocarbénium en solution.

### 1.3 Etude sur l'existence d'un cation oxocarbénium en solution

Les carbocations n'étaient considérés que comme espèces transitoires jusqu'au début des années 1960, où Olah a publié ses caractérisations pionnières de carbocations par spectroscopie RMN,<sup>35</sup> en milieu superacide.<sup>36</sup> La suppression des bases et des nucléophiles, afin d'éviter la déprotonation ou la formation d'une liaison covalente, a permis d'observer certains carbocations. Le déblindage significatif des signaux observés par RMN du <sup>13</sup>C, par rapport à ceux correspondants aux précurseurs covalents, a mis clairement en évidence le caractère cationique des espèces générées en solution. Le cas du cation tertiaire généré à partir du chlorure de *t*-butyle est un exemple illustratif : le signal du carbone quaternaire a été déblindé jusqu'à 273 ppm en présence de pentafluorure d'antimoine (SbF<sub>5</sub>), indiquant que ce carbone avait subi un changement d'hybridation sp<sup>3</sup> → sp<sup>2</sup> et portait une charge positive importante<sup>37</sup> (Schéma 23).

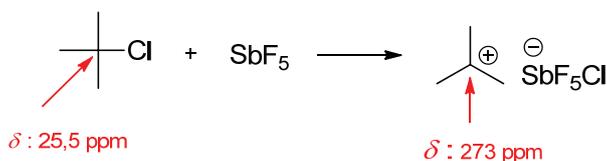


Schéma 23 : Première détection d'un carbocation par RMN en milieu superacide

Les ions alkoxy-carbénium secondaires et tertiaires ont d'abord été préparés par Meerwein et al.<sup>38</sup> et, en accord avec les prédictions, il a été confirmé peu de temps après qu'ils sont stabilisés par l'atome d'oxygène. Quelques exemples de caractérisation de ces cations par spectroscopie de RMN sont présentés dans la Figure 5.<sup>39</sup>

<sup>35</sup> (a) Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 932-934 (b) Olah, G. A.; Comisarow, M. B.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1265-1265

<sup>36</sup> Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Molnar, A.; Sommer, J. *Superacid Chemistry*; Wiley, 2009.

<sup>37</sup> Olah, G. A.; McIntyre, J. S.; Bastien, I. J.; Tolgyesi, W. S.; Baker, E. B.; Evans, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1360-1373.

<sup>38</sup> Meerwein, H.; Bodenbenner, K.; Borner, P.; Kunert, F.; Wunderlich, K. *Chem. Ber.* **1960**, *632*, 38-55.

<sup>39</sup> (a) Olah, G. A.; Parker, D. G.; Yoneda, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 32-37 (b) Olah, G. A.; Parker, D. G.; Yoneda, N.; Pelizza, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2245-2250.

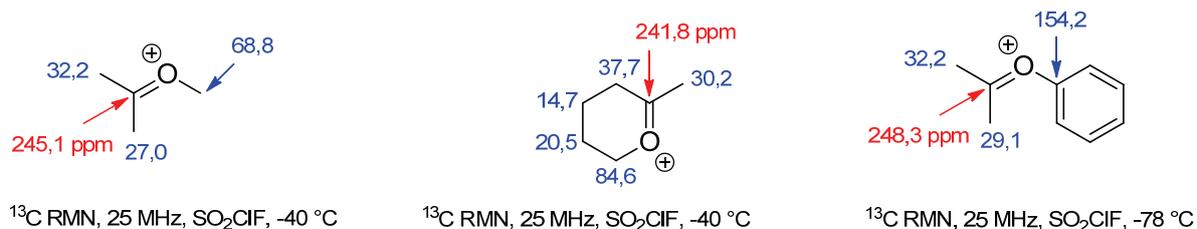


Figure 5 : Les ions alkoxyoxonium tertiaires caractérisés par spectroscopie RMN

Olah a préparé, dans un premier temps, des ions alkoxyoxonium primaires de longue durée de vie et rapporté leurs données de RMN dans les milieux superacides (Figure 6).<sup>40</sup>



Figure 6 : Les ions alkoxyoxonium primaires caractérisés par les déplacements chimiques en spectroscopie RMN

Plus récemment, une méthode pour la génération d'ions alkoxyoxonium de longue durée de vie en solution a été développée par l'équipe de Yoshida, à partir d'éthers  $\alpha$ -silylés ou d'hémi-thioacétals par oxydation électrochimique à basse température dans le dichlorométhane deutéré, en utilisant le tétrafluoroborate de tétrabutylammonium comme électrolyte. Les analyses de la solution par spectroscopie RMN à basse température ont indiqué un caractère cationique des espèces ainsi formées.<sup>41</sup>

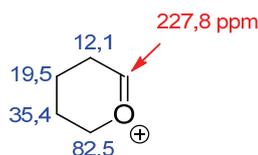
Une méthode indirecte séquentielle en "one-pot" a également été développée. Dans cette version, le temps nécessaire pour générer un carbocation est fortement réduit.<sup>42</sup> Cette méthodologie a permis la caractérisation par RMN du cation tétrahydropyranyle (Figure 7), mais il n'en a pas été de même pour un cation de type glycosyle.<sup>43</sup>

<sup>40</sup> Olah, G. A.; Yu, S.; Liang, G.; Matseescu, G. D.; Bruce, M. R.; Donovan, D. J.; Arvanaghi, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 571-577.

<sup>41</sup> (a) Suga, S.; Suzuki, S.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4717-4720 (b) Suzuki, S.; Matsumoto, K.; Kawamura, K.; Suga, S.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3755-3758.

<sup>42</sup> (a) Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Suzuki, S.; Suga, S.; Yoshida, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10901-10907 (b) Suga, S.; Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7710-7711.

<sup>43</sup> Suzuki, S.; Matsumoto, K.; Kawamura, K.; Suga, S.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3755-3758.

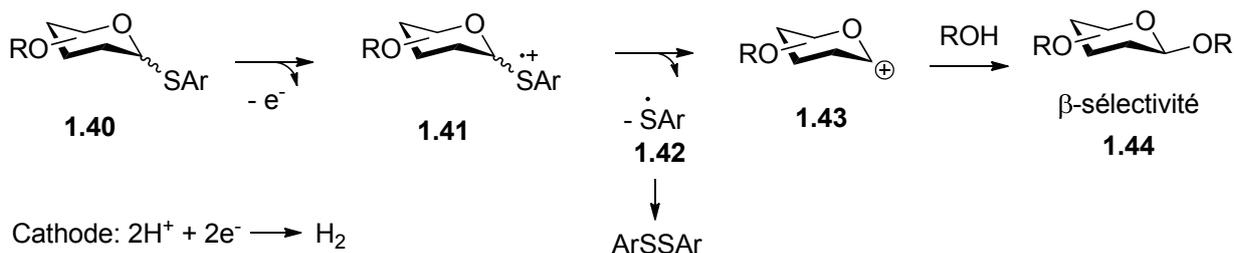


$^{13}\text{C}$  RMN, 150 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (10/1)  $-80^\circ\text{C}$

Figure 7 : Le cation tétrahydropyranyle caractérisé par spectroscopie RMN ( $\delta$ )

Le cation glycosyle a été proposé comme intermédiaire dans les réactions de glycosylation utilisant un thioglycoside comme donneur <sup>44</sup> et réalisées par voie électrochimique. Le mécanisme de ces glycosylations est résumé dans le Schéma 24. Lors de l'oxydation, le thioglycoside **1.40** perd un électron pour donner le radical cation **1.41**. La scission de la liaison C1-S libère le radical thioaryle **1.42** et l'ion oxocarbénium **1.43**. Ce dernier est piégé par l'alcool, pour former le  $\beta$ -glycoside **1.44** (produit majoritaire quand la réaction a lieu dans l'acétonitrile) (Schéma 24).

Anode:



Cathode:  $2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{H}_2$

Electrolyte:  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$

Schéma 24 : L'existence d'espèces cationiques intermédiaires dans la glycosylation par la voie électrochimique

Récemment, l'équipe Yoshida<sup>45</sup> a mis au point une technique en flux continu pour générer des cations alkoxy carbénium **1.47** en solution par réaction d'une série hémithioacétals **1.45** (précurseurs) avec l'ion **1.46**. Ce dernier est préparé par oxydation électrochimique du diphenyl-disulfure ( $\text{PhSSPh}$ ) à  $-78^\circ\text{C}$  dans le dichlorométhane en présence du fluoroborate de tétrabutylammonium (électrolyte). L'addition d'un nucléophile conduit alors aux produits

<sup>44</sup> (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Mallet, J. M.; Meyer, G.; Sinay, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 718-719 (b) Balavoine, G.; Gref, A.; Fischer, J.-C.; Lubineau, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5761-5764.

<sup>45</sup> Saito, K.; Ueoka, K.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J.-i. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5153-5156.

**1.48** qui sont isolés avec des bons rendements après neutralisation (Schéma 25).

Oxydation anodique:

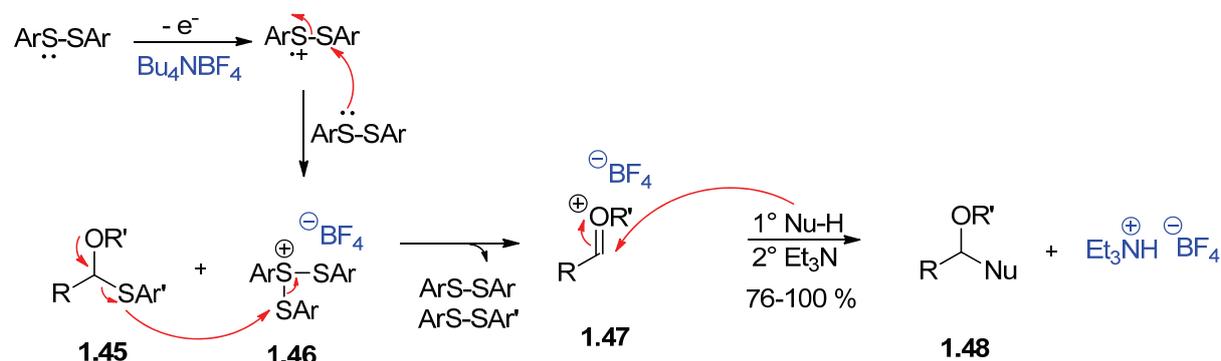


Schéma 25 : Génération d'ion alkoxy carbénium simple en flux continu

S'appuyant sur ces études montrant que cette méthodologie électrochimique produisait des cations alkoxyalkyles **1.47**, et considérant que ce fait était corroboré par la formation des produits attendus de leurs réactions avec des nucléophiles (**1.48**), une étude similaire appliquée à la réaction de glycosylation a été entreprise.

Par exemple, un mélange d' $\alpha$ - et  $\beta$ -glucoside **1.51a** et **1.51b** ( $\alpha/\beta = 15/85$ ) a été obtenu avec 82% de rendement dans une séquence utilisant le thioglycoside **1.49** comme donneur et le méthanol comme accepteur (Schéma 26). La réaction a été conduite dans le dichlorométhane avec un temps de résidence de 0,17 secondes (conditions optimisées) et  $n\text{Bu}_4\text{NB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  comme électrolyte (au lieu du  $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ) afin d'éviter la formation du dérivé fluoré **1.52**. La formation de l'ion oxocarbénium intermédiaire **1.53** a été donc déduite mais, ne pouvant s'appuyer sur des données physiques de caractérisation, cette conclusion a été nuancée par les auteurs en signalant que la méthodologie est efficace pour la glycosylation "qui fait intervenir un cation glycosyle intermédiaire ou son équivalent". Ils ont noté aussi qu'il était raisonnable de considérer que, dans leur milieu réactionnel, l'intermédiaire n'était pas un cation glycosyle libre mais plutôt un cation stabilisé par coordination avec le disulfure formé *in situ*.

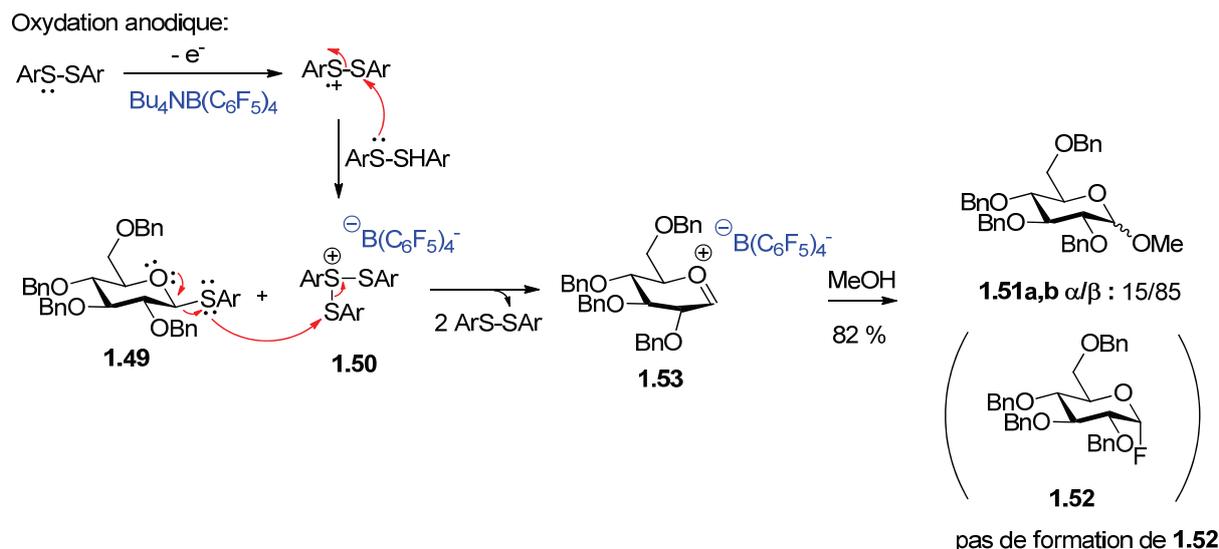


Schéma 26 : Génération d'ion glycosyloxocarbenium en flux continu

Woerpel et al. ont étudié les préférences conformationnelles des ions dioxocarbenium polysubstitués<sup>46</sup> en comparant les constantes de couplage déterminées expérimentalement sur les spectres de RMN <sup>1</sup>H avec celles prédites par les calculs<sup>47</sup> (Figure 8). Cette étude a permis de mieux comprendre la structure tridimensionnelle des ions oxocarbenium hautement substitués, ressemblant au cation glycosyle. Il a été conclu que les forces électrostatiques<sup>48</sup> conditionnent la préférence conformationnelle en absence d'un encombrement stérique sévère, mais qu'il est nécessaire de tenir compte des deux facteurs à la fois lorsqu'on prédit les conformations favorisées d'ions oxocarbenium cycliques, dont les cations glycosyle.

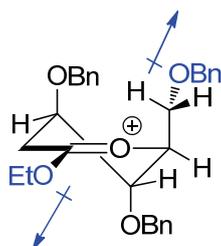


Figure 8 : Ion dioxocarbenium cyclique étudié par Woerpel

La réactivité accrue des ions oxocarbenium de glycosyle vis-à-vis des nucléophiles, par rapport à celle des ions alkoxy-carbenium acycliques, peut-être interprétée en termes de facteurs thermodynamiques et cinétiques. D'une part, l'effet inductif (-I) d'un groupe -OR

<sup>46</sup> Chamberland, S.; Ziller, J. W.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5322-5323.

<sup>47</sup> Yang, M. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 545-553.

<sup>48</sup> Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1195-1201.

supplémentaire augmente l'énergie du cation (déstabilisation dans l'état fondamental) et, d'autre part, l'effet anomère diminue l'énergie de l'état de transition. Ces deux facteurs diminuent l'énergie d'activation de la réaction des ions oxocarbénium de glycosyle avec les nucléophiles, la rendant donc plus rapide que celle des ions alkoxy carbénium acycliques.

Rhind-Tutt et Vernon<sup>49</sup> ont été les premiers à utiliser le concept fondateur d'une série d'équilibres impliquant paire d'ions intime (CIP) et paire d'ions séparés par le solvant (SSIP) pour interpréter le mécanisme d'une glycosylation : la méthanolyse du chlorure 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle **1.54a** dont la cinétique est du premier ordre mais conduit essentiellement au  $\beta$ -glycoside **1.56b** (Schéma 27).

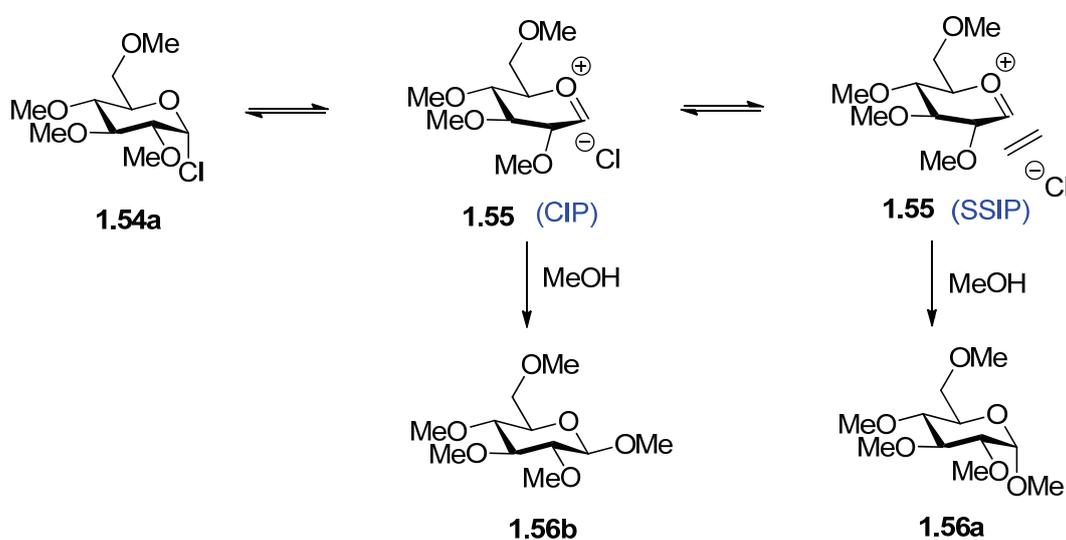


Schéma 27 : Mécanisme proposé par Rhind-Tutt et Vernon pour la glycosylation

Ainsi, le produit majoritaire **1.56b** résulte essentiellement de l'attaque du méthanol sur la paire d'ions intime **1.55 (CIP)** par la face  $\beta$  où le chlorure bloque la face  $\alpha$ , tandis que l' $\alpha$ -glycoside **1.56a** (produit minoritaire) résulte de l'attaque du méthanol sur la paire d'ions séparés par le solvant **1.55 (SSIP)** où les deux faces sont accessibles (Schéma 27). Ce concept a été élargi par Lucas et Schuerch<sup>50</sup> puis par Lemieux et al.<sup>13</sup>. Mais l'ion glycosyloxocarbenium n'a pas encore observé directement jusqu'à présent.<sup>51,45</sup>

Les réactions de glycosylation sont probablement mieux considérées comme ayant lieu

<sup>49</sup> Rhind-Tutt, A. J.; Vernon, C. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4637-4644.

<sup>50</sup> Lucas, T. J.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 39-45.

<sup>51</sup> Bohé, L.; Crich, D. *C. R. Chimie* **2011**, 14, 3-16.

via une gamme de mécanismes se situant entre les extrêmes mono- et bimoléculaire ( $S_N1$  et  $S_N2$ ) avec des états de transitions plus ou moins étroitement associés, la position dans ce spectre dépendant d'un certain nombre de facteurs, dont notamment les groupements protecteurs, le solvant, le groupe partant et le promoteur.<sup>48,51</sup>

En raison des difficultés associées à l'obtention d'évidences directes de l'existence des ions oxocarbénium dans les milieux de glycosylation, il reste pour le moment plus abordable de les mettre en évidence par des méthodes indirectes et notamment par l'étude des cinétiques des réactions.

Récemment, plusieurs équipes ont déterminé l'ordre de certaines réactions de glycosylation relativement lentes. Notamment en 2011, l'équipe de Tan<sup>52</sup> a obtenu la vitesse initiale de réaction conduisant au glycoside  $\alpha$  **1.58** à partir du glycal **1.57**, ce donneur ayant été activé par conversion *in situ* en époxyde **1.59** à l'aide du DMDO à  $-78$  °C. Les vitesses initiales de la formation de l' $\alpha$ -glycoside **1.58** ont été mesurées par RMN à  $15$  °C en variant la concentration de l'accepteur, le méthanol deutérié  $CD_3OD$ , indiquant une cinétique de premier ordre par rapport au  $CD_3OD$ . Cependant, la configuration du carbone anomérique de **1.59** est conservée lors de la formation du glycoside **1.58**. Il a été conclu qu'à cette température élevée de  $15$  °C, la réaction a probablement lieu suivant mécanisme type  $S_N1$ , impliquant l'ouverture de l'époxyde **1.59** catalysée par  $CD_3OD$  avec formation de l'ion oxocarbénium **1.60** dans l'étape déterminant la vitesse. Suivant ce mécanisme, la formation diastéréosélective de l' $\alpha$ -glycoside **1.58** résulte de l'attaque axiale, stéréoélectroniquement favorable, de  $CD_3OD$  sur l'intermédiaire **1.60** (Schéma 28).

---

<sup>52</sup> Wurst, J. M.; Liu, G.; Tan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7916-7925.

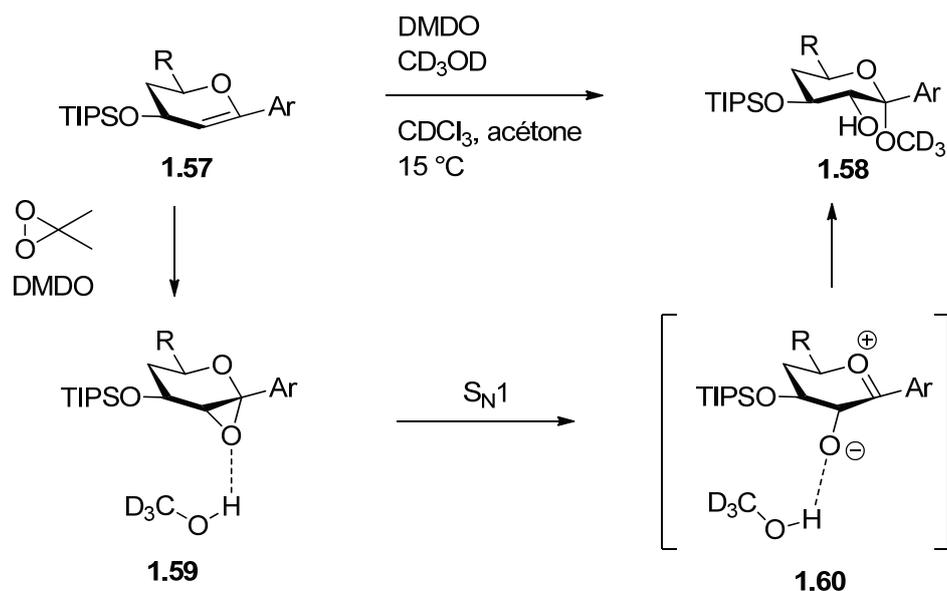


Schéma 28 : Formation du méthyl  $\alpha$ -glycoside **1.58** à partir du glycal **1.57**

Quelques mois plus tard, l'équipe de Taylor<sup>53</sup> a étudié la cinétique de la glucosylation catalysée par l'acide diphénylborinique **1.63** présentée dans le Schéma 29, conduisant stéréospécifiquement au  $\beta$ -glucoside **1.64b**. Dans ce système, le donneur **1.61** est activé par l'oxyde d'argent ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) et l'hydroxyle en position C3 de l'accepteur **1.62** est activé par la formation *in situ* de l'ester borinique **1.65** (Schéma 29).

<sup>53</sup> Gouliaras, C.; Lee, D.; Chan, L.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13926-13929.

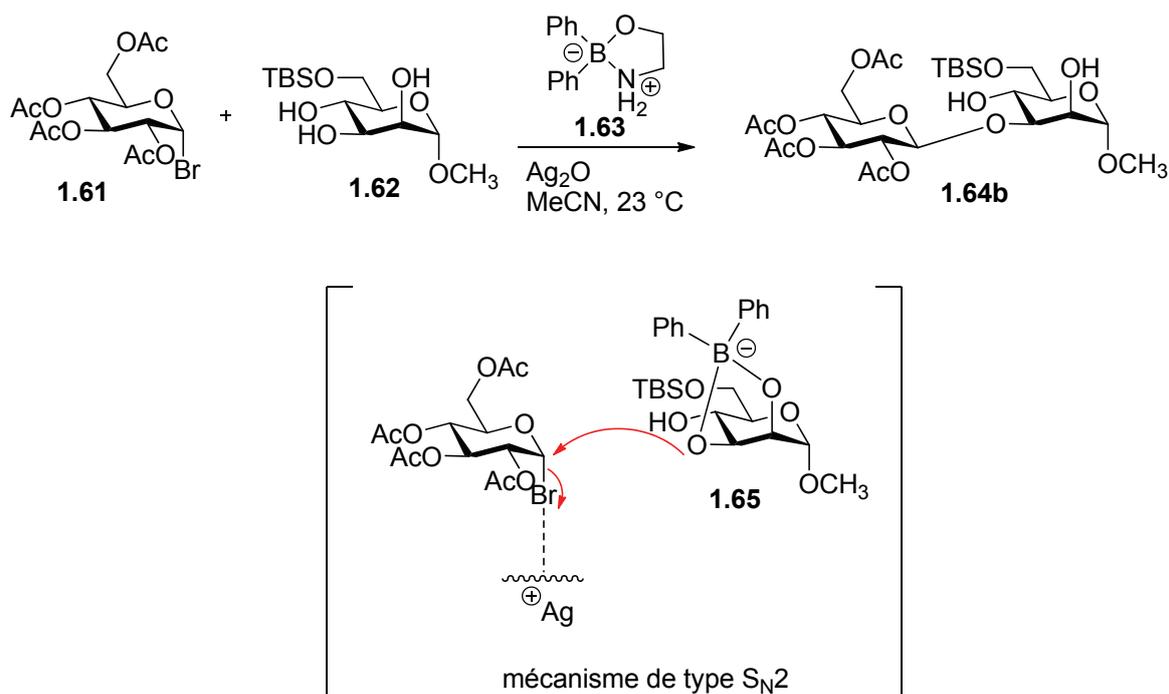


Schéma 29 : Réaction de glucosylation catalysée par l'acide diphenylborinique **1.63**

L'ordre pour chaque composant, basé sur la consommation de produit de départ et la formation de  $\beta$ -glucoside **1.64b**, est indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Cinétique de la glucosylation du Schéma 29

Réactif	donneur	accepteur	catalyseur	$Ag_2O$
Ordre	1	1	1	0

Puisque la vitesse de glucosylation dépend à la fois de la concentration en donneur et de la concentration en accepteur, le  $\beta$ -glucoside **1.64b** est formé par un mécanisme de type  $S_N2$  avec inversion de configuration (Schéma 29), plutôt par un mécanisme de type  $S_N1$  impliquant un intermédiaire ion glucosyloxocarbenium.

Mais, en général, la rapidité des réactions de glycosylation, y compris à basse température, et la complexité des milieux impliquant pour la plupart au moins trois composants (un donneur, un accepteur et un promoteur) rendent difficile les études cinétiques.<sup>51</sup>

C'est le cas des réactions de glycosylation diastéréosélectives dirigées par le

groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène (Schéma 17, page 14 ; Schéma 21, page 16), dont une connaissance plus approfondie des mécanismes pourrait permettre d'améliorer la diastéréosélectivité.

Des études précédentes ont concerné notamment la réaction de mannosylation. Une étude effectuée par RMN a permis d'établir la formation d'un triflate  $\alpha$  suivant l'activation d'un donneur sulfoxyde et une autre a permis la détermination de l'effet isotopique cinétique secondaire.<sup>54</sup>

Le but de la thèse est d'aller plus avant dans l'étude mécanistique de cette famille de réactions de glycosylation.

Nous avons déterminé l'effet isotopique cinétique (KIE) primaire du  $^{13}\text{C}$  inhérent à des réactions de mannosylation et de glucosylation. Afin d'éviter la synthèse de donneurs marqués, les expériences ont été réalisées en abondance naturelle par spectrométrie de RMN à très haut champ (200 MHz pour  $^{13}\text{C}$ , 800 MHz pour  $^1\text{H}$ ). Une étude théorique dans le but de localiser les états de transition des réactions bimoléculaires correspondantes a aussi été conduite. La comparaison des résultats théoriques avec les résultats expérimentaux a permis de mieux interpréter ces derniers. Les résultats et les conclusions de cette étude sont détaillés dans le chapitre 2.

Nous avons envisagé de mettre en évidence la présence d'ions oxocarbénium, intermédiaires hypothétiques, dans le milieu de glycosylation (en présence de l'accepteur) en essayant de les piéger par une réaction intramoléculaire favorisée par la présence d'un nucléophile placé à l'extrémité d'un bras hydrocarboné de longueur convenable et rattaché à l'oxygène en position C2 du donneur. Cette stratégie devait par ailleurs permettre de mesurer des cinétiques relatives en modifiant, par exemple, le rapport molaire donneur/accepteur. Les résultats et les conclusions de cette étude sont présentés dans le chapitre 3.

---

<sup>54</sup> Crich, D.; Chandrasekera, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5386-5389.



## Chapitre 2. Etude de l'effet isotopique cinétique primaire du $^{13}\text{C}$ de la réaction de glycosylation

---

### 2.1 Introduction

L'effet isotopique cinétique (EIC, KIE en anglais) est un outil puissant pour étudier le mécanisme d'une grande variété de réactions. Cependant puisque les effets isotopiques cinétiques se traduisent en générale par des valeurs faibles, leur détermination exige une grande précision expérimentale et une analyse d'erreurs rigoureuse. En 1995, Singleton et al<sup>55</sup> ont montré qu'il est possible de mesurer en routine des faibles effets isotopiques cinétiques du  $^2\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  par RMN en abondance naturelle avec une grande précision, pour une réaction de Diels-Alder entre l'isoprène **2.1** et l'anhydride maléique **2.2** (Schéma 30). Au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, le produit de départ restant s'enrichit en isotope lourd. Cet enrichissement est détecté et mesuré par RMN. Par exemple, dans une réaction allant jusqu'à 98,9% de conversion (déterminée par GC avec un étalon interne), 1,1% de l'isoprène de départ **2.1** est récupéré et contrôlé par RMN (quantitative).

---

<sup>55</sup> Singleton, D. A.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9357-9358.

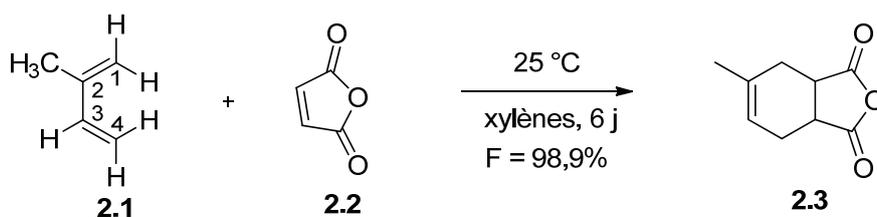


Schéma 30 : Réaction de Diels-Alder entre l'isoprène 2.1 et l'anhydride maléique 2.2

Les effets isotopiques cinétiques du  $^2\text{H}$  (en noir) et  $^{13}\text{C}$  (en bleu) trouvés par Singleton, ainsi que la formule utilisée pour les calculer sont indiqués dans le Schéma 31.<sup>56</sup>

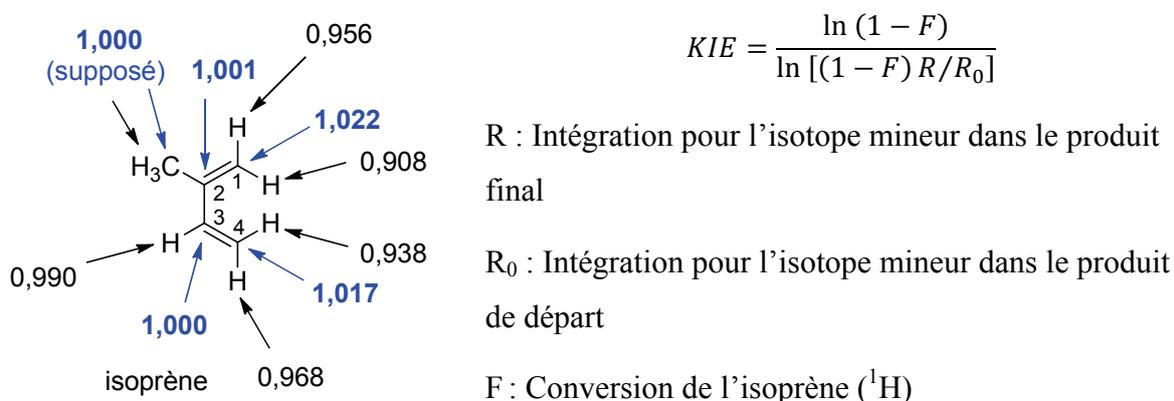


Schéma 31 : Effet isotopique cinétique du  $^2\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  pour une réaction de Diels-Alder avec la formule utilisée

Les valeurs pour C2 (1,001) et pour C3 (1,000) sont très proches de l'unité, comme attendu, car ces carbones ne sont pas des centres réactionnels. Les valeurs pour C1 (1,022) et pour C4 (1,017) sont plus prononcées, car ce sont des centres de réaction. Par ailleurs, à moins d'une erreur expérimentale, la différence entre les effets pour C1 et C4 indiquerait que la formation des liaisons impliquant ces atomes n'est pas tout à fait synchrone. Que l'effet isotopique cinétique du  $^2\text{H}$  soit plus prononcé pour les H1 et H4 *exo* que pour les H1 et H4 *endo* est un résultat compatible avec la prédiction des calculs théoriques.

L'effet isotopique cinétique primaire du  $^{13}\text{C}$  peut être utilisé pour distinguer entre un mécanisme monomoléculaire et un mécanisme bimoléculaire. Il a été montré que les valeurs pour un mécanisme associatif ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) vont de 1,03 à 1,08, alors que celles pour un mécanisme dissociatif ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) sont en générale inférieures à 1,01.<sup>57</sup>

<sup>56</sup> Melander, L.; Saunders, W. H., Jr. *Reactions Rates of Isotopic Molecules*; Wiley: New York, 1980.

<sup>57</sup> Berti, P. J.; Tanaka, K. S. E. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2002**, *37*, 239-314.

Plusieurs groupes ont appliqué la méthode de Singleton pour des études mécanistiques. Notamment dans le domaine de la chimie des sucres, l'équipe de Berti a publié en 2003 une étude sur le clivage de la liaison glycosidique avec catalyse acide et avec catalyse enzymatique, employant les  $\alpha$ - et le  $\beta$ -méthyl glucopyranosides (**2.4a** et **2.4b**) comme substrats (Schéma 32).<sup>58</sup>

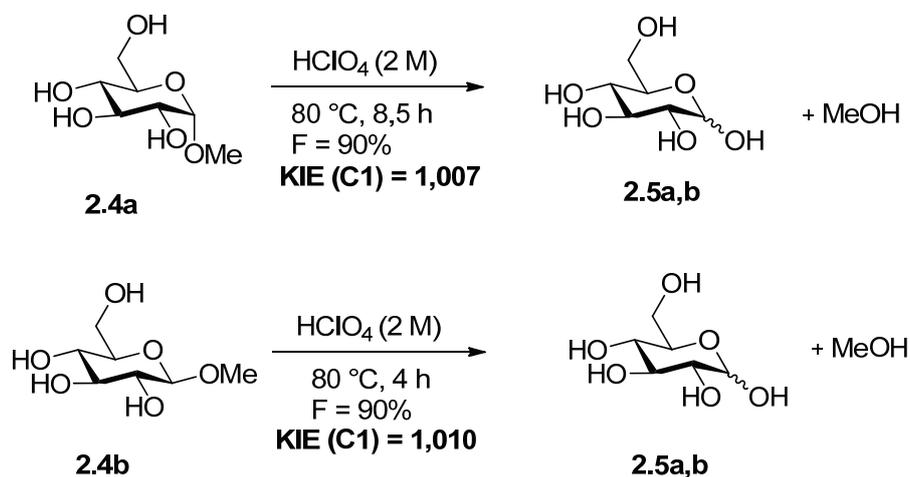


Schéma 32 : Effet isotopique cinétique primaire du  $^{13}\text{C}$  pour l'hydrolyse acidocatalysée de méthyl glucosides

L'hydrolyse acide ( $\text{HClO}_4$ , 2 M) a été conduite à 80 °C, en présence d'un étalon interne (succinate de sodium), et la réaction a été quenchée à une conversion d'environ 90%. L'hydrolyse dans ces conditions a conduit à un mélange d'anomères **2.5a,b** (en équilibre). Le substrat qui n'a pas réagi a été récupéré et contrôlé par RMN. L'effet isotopique cinétique primaire du  $^{13}\text{C}$  a été calculé à partir des intégrations du spectre RMN de  $^{13}\text{C}$  en utilisant la formule décrite plus haut, dans le Schéma 31.

Les faibles valeurs observées pour l'hydrolyse de l' $\alpha$ -méthyl glucopyranoside **2.4a** (1,007) et pour le  $\beta$ -méthyl glucopyranoside **2.4b** (1,010) sont en faveur d'un mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}1$  avec un intermédiaire oxocarbenium **2.6** (Figure 9).

<sup>58</sup>

Lee, J. K.; Bain, A. D.; Berti, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3769-3776.

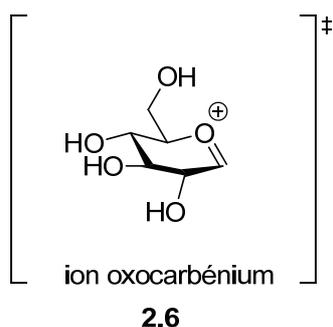


Figure 9 : Etat de transition impliquant l'ion oxocarbénium **2.6**

Mais l'hydrolyse enzymatique, en présence d' $\alpha$ - ou de  $\beta$ -glucosidase est, en revanche, stéréospécifique, et conduit respectivement aux glucoses **2.5a** ou **2.5b** avec rétention de configuration (Schéma 33).

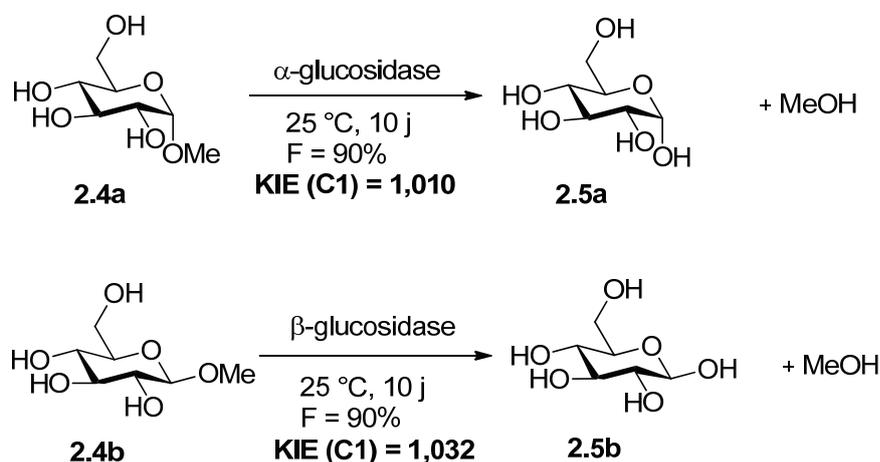
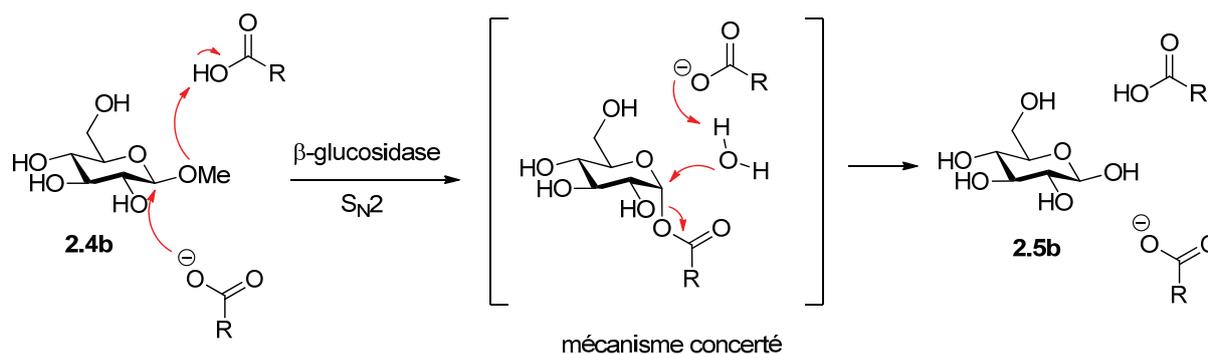


Schéma 33 : Effet isotopique cinétique primaire du  $^{13}\text{C}$  pour l'hydrolyse enzymatique de méthyl glucosides

L'effet isotopique cinétique observé pour l'hydrolyse enzymatique du  $\beta$ -méthyl glucopyranoside **2.4b** (1,032) est en faveur d'un mécanisme à fort caractère  $\text{S}_{\text{N}}2$  avec une double inversion qui est à l'origine de la rétention de configuration (Schéma 34), tandis que la faible valeur de l'effet isotopique cinétique pour l'hydrolyse enzymatique de l' $\alpha$ -méthyl glucopyranoside **2.4a** (1,010) est plutôt en accord avec un mécanisme dissociatif ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) impliquant qu'un intermédiaire oxocarbénium **2.6** s'est formé dans le site actif. Une double inversion a été quand même évoquée pour expliquer la rétention de configuration et il a été suggéré que l'enzyme utilise l'énergie de liaison pour altérer la conformation du cycle dans l'état de transition.

Schéma 34 : Hydrolyse enzymatique du  $\beta$ -méthyl glucopyranoside **2.4b**

## 2.2 Principe de l'effet isotopique cinétique

### 2.2.1 Origine de l'effet isotopique cinétique

Un effet isotopique cinétique<sup>59</sup> peut être mesuré si la substitution isotopique d'un centre réactionnel a une influence sur la vitesse de l'étape lente d'une réaction, c'est-à-dire, si la substitution isotopique accélère ou ralentit l'étape cinétiquement déterminante.

L'effet isotopique cinétique s'exprime donc comme un rapport de constantes de vitesse, où le numérateur est la constante de vitesse pour la réaction avec l'isotope majeur en abondance naturelle, et le dénominateur est la constante de vitesse pour la réaction avec l'isotope de plus faible abondance naturelle. Dans le cas de la glycosylation par exemple, et pour la carbone, cela implique le centre anomérique et les vitesses respectives des réactions contenant les liaisons  $^{12}\text{C-X}$  et  $^{13}\text{C-X}$ , où X représente un groupe partant.

Quand l'un des atomes de la liaison soit en formation soit en rupture est à l'origine de l'effet isotopique, l'effet est dit primaire. Quand l'effet isotopique est dû à des atomes dans le voisinage immédiat de la liaison formée ou rompue, l'effet est dit secondaire. Par sa nature, l'effet isotopique cinétique primaire est plus prononcé, permettant en conséquence une détermination plus précise de sa valeur, et donne des informations plus significatives sur le mécanisme d'une réaction.

La substitution par un isotope plus lourd abaisse l'énergie du point zéro,<sup>59</sup> qui est l'énergie vibratoire minimale correspondant à la position d'équilibre du système oscillant, mais n'affecte pas l'énergie de dissociation de la liaison. En conséquence, la dissociation d'une liaison impliquant un isotope léger (comme par exemple  $^{12}\text{C}$ ) est plus facile que celle

<sup>59</sup> Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books: Sausalito, California, 2006.

d'une liaison impliquant un isotope lourd (comme par exemple  $^{13}\text{C}$ ) (Figure 10).

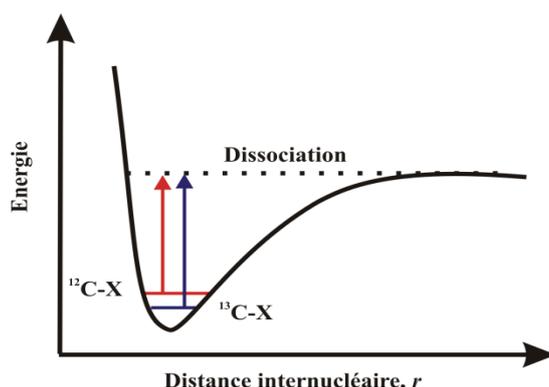


Figure 10 : Diagramme du potentiel d'énergie pour les liaisons  $^{12}\text{C-X}$  et  $^{13}\text{C-X}$

L'énergie du point zéro peut être exprimé par l'Eq. (1)<sup>59</sup>, où  $h$  est la constante de Planck, et  $\nu$  est la fréquence d'élongation, La fréquence d'élongation est inversement proportionnelle à la racine carrée de la masse réduite du système engagé. Elle est calculée selon l'Eq. (2)<sup>59</sup>, où  $k$  est la constante de force de la liaison et  $\mu$  la masse réduite (par exemple, la masse réduite de la liaison  $^{12}\text{C-O}$  est de 6,86, alors que celle pour  $^{13}\text{C-O}$  est de 7,17)

$$e_n = \left(n + \frac{1}{2}\right) h\nu \quad (n = 0) \quad \text{Eq. (1)}$$

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad \text{où } \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad \text{Eq. (2)}$$

La fréquence d'élongation est influencée principalement par la masse réduite  $\mu$  qui est dans le dénominateur. Si on compare le deutérium à l'hydrogène, il y a 100% d'augmentation en masse. Il y aura donc un effet significatif sur la fréquence d'élongation et, en conséquence, sur l'énergie du point zéro, si un atome d'hydrogène est substitué par un atome deutérium. Cependant, si on compare le  $^{13}\text{C}$  au  $^{12}\text{C}$ , il n'y a que 8% d'augmentation en masse : on trouvera donc un effet isotopique cinétique primaire assez faible, et un effet isotopique cinétique secondaire quasinégligeable.

## 2.2.2 Ordre de l'effet isotopique cinétique

L'ordre de l'effet isotopique nous donne un aperçu du mécanisme de la réaction. Par exemple sur l'atome carbone, si  $k_{^{12}\text{C}}/k_{^{13}\text{C}} = 1$ , il n'y a pas d'effet isotopique cinétique. Cela implique que la substitution isotopique n'a pas d'influence sur la vitesse de la réaction, ou bien que l'effet isotopique est trop faible pour être mesuré.

Si  $k_{^{12}\text{C}}/k_{^{13}\text{C}}$  est  $> 1$ , l'effet isotopique cinétique est considéré comme normal. En effet, comme nous l'avons exposé plus haut (Figure 10), la rupture d'une liaison impliquant un isotope léger est plus facile que celle d'une liaison impliquant un isotope lourd et, en conséquence, la réaction faisant intervenir la liaison  $^{12}\text{C-X}$  doit "normalement" être plus rapide.

Si  $k_{^{12}\text{C}}/k_{^{13}\text{C}}$  est  $< 1$ , l'effet isotopique cinétique est défini comme inverse.

L'observation de valeurs inattendues, et en particulier celles anormalement élevées est révélatrice qu'un effet tunnel se manifeste. Il est impliqué pour les atomes légers (H par exemple). Etant donné que la largeur de la barrière pour l'atome léger est faible, celle-ci peut être franchie par un "tunnel" (flèche noire) sans nécessiter l'énergie requise en principe (flèche rouge) (Figure 11). En ce qui concerne les atomes lourds (comme C, N, O, Cl...), on peut assumer qu'il n'y a pas d'effet tunnel en raison de la largeur de la barrière.

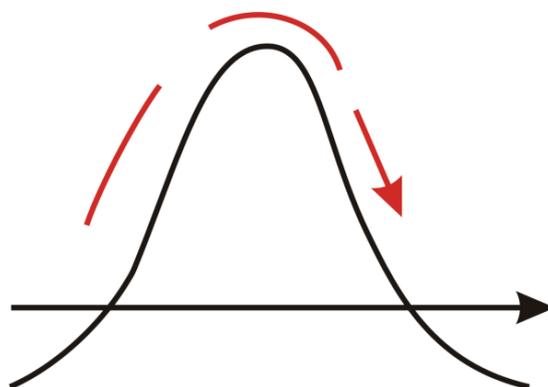


Figure 11 : L'effet tunnel

## 2.3 Mesure de l'effet isotopique cinétique par RMN

### 2.3.1 Méthode générale

Il existe deux méthodes<sup>56</sup> pour la détermination de l'effet isotopique cinétique par RMN, soit en fonction du produit de départ résiduel qui n'a pas réagi, soit en fonction du produit final.

### 2.3.1.1 Mesure basée sur le produit de départ

Lorsque la réaction est presque complète, la faible quantité de produit de départ qui n'a pas réagi devient riche en isotope lourd, car le composé avec l'isotope léger réagit plus rapidement que celui avec l'isotope lourd. C'est cet enrichissement qui peut être détecté par RMN. L'effet isotopique cinétique est ensuite calculé à partir de l'Eq. (3), basée sur l'observation du produit de départ résiduel, où  $R_p$  est l'activité molaire de l'isotope mineur ( $^{13}\text{C}$ , par exemple) dans le produit de départ résiduel,  $R_0$  est l'activité molaire de l'isotope mineur ( $^{13}\text{C}$ ) dans le produit de départ initial.  $F_1$  est le taux de conversion du produit de départ.

$$KIE = \frac{\ln(1 - F_1)}{\ln[(1 - F_1)R_p/R_0]} = \frac{k_{12\text{C}}}{k_{13\text{C}}} \quad \text{Eq. (3)}$$

### 2.3.1.2 Mesure basée sur le produit final

Lorsque le produit de départ est converti partiellement en produit de la réaction, le produit formé contient moins d'isotope lourd que le substrat, comme indiqué ci-dessus. Cette différence d'enrichissement peut être détectée par RMN. L'effet isotopique cinétique est ensuite calculé à partir de l'Eq. (4),<sup>60</sup> basée sur l'observation du produit final, où  $R_p$  est l'activité molaire de l'isotope mineur ( $^{13}\text{C}$ , par exemple) dans le produit final déterminée à partir de spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du produit final,  $R_0$  est l'activité molaire de l'isotope mineur ( $^{13}\text{C}$ ) dans le produit de départ initial (à  $t = 0$ , déterminée à partir du spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du carbone du produit de départ).  $F_1$  est le taux de la conversion individuel pour chaque produit final déterminé à partir du spectre de RMN  $^1\text{H}$  du brut de la réaction.

$$KIE = \frac{\ln(1 - F_1)}{\ln[1 - (F_1R_p/R_0)]} = \frac{k_{12\text{C}}}{k_{13\text{C}}} \quad \text{Eq. (4)}$$

## 2.3.2 Sensibilité de l'expérience RMN

La sensibilité de l'expérience RMN est définie par un rapport signal/bruit (Eq. (5)<sup>60</sup>). Comme l'abondance naturelle du  $^{13}\text{C}$  n'est que de 1,1%, pour qu'une mesure soit significative

<sup>60</sup> Silverstein, M. R.; Webster, X. F.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; 7th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2005.

il faut un bon rapport signal/bruit. Le rapport signal/bruit est proportionnel à la concentration de l'échantillon, au temps de relaxation transversale  $T_2$ , à la racine carrée du nombre de scans, à la racine carrée cube du champ magnétique, et inversement proportionnel à la température.

Un instrument de RMN à haut champ peut fournir une meilleure sensibilité qu'un appareil classique. Par exemple, en fixant tous les paramètres, à l'exception de  $B_0$ , le rapport signal/bruit obtenu avec par un spectromètre RMN 800 MHz est 2,8 fois plus élevé que celui obtenu avec par un spectromètre de 400 MHz (Eq. (5)). En plus, en opérant dans un solvant organique, l'utilisation d'une cryosonde, permet d'obtenir un rapport signal/bruit 4 fois plus élevé qu'avec une sonde classique. L'utilisation d'un appareil à haut champ équipé d'une cryosonde accroît la précision des intégrations du carbone et rend donc plus précises les déterminations de l'effet isotopique cinétique.

$$S/N = NT_2\gamma_{exc}\left(\sqrt{\frac{B_0^3\gamma_{det}^3ns}{T}}\right) \quad \text{Eq. (5)}$$

$$\text{Par exemple : } S/N = \frac{N_{800}}{N_{400}} = \sqrt{\frac{800^3}{400^3}} \approx 2,8$$

Où  $S/N$  : rapport signal sur bruit;  $N$  : nombre de spins dans le système;  $T_2$  : temps de relaxation transversale;  $\gamma_{exc}$  : rapport gyromagnétique du noyau excité;  $\gamma_{det}$  : rapport gyromagnétique du noyau déterminé;  $ns$  : le nombre de balayage ou répétition de la séquence d'impulsion;  $B_0$  : champ magnétique externe;  $T$  : température de l'échantillon.

### 2.3.3 Analyse d'erreur

Du point de vue de la fiabilité de la mesure, il est utile d'étudier l'analyse d'erreur.<sup>56</sup>  $\Delta KIE_F$  ( $F$  est variable) et  $\Delta KIE_{(R/R_0)}$  ( $R/R_0$  est variable,  $R = R_p$ ) sont calculés respectivement à partir des Eq. (6) et Eq. (7), qui sont les dérivées partielles de l'Eq. (4).  $\Delta KIE$  est calculé à partir de l'Eq. (8) et le  $\Delta KIE$  maximum est calculé à partir de l'Eq. (9), dans laquelle tous les paramètres sont considérés positifs.

$$\Delta KIE_F = \left[ \frac{R/R_0}{1 - F \cdot (R/R_0)} \cdot \frac{\ln(1 - F)}{\ln^2(1 - F \cdot (R/R_0))} - \frac{1}{(1 - F) \cdot \ln(1 - F \cdot (R/R_0))} \right] \cdot \Delta F \quad \text{Eq. (6)}$$

$$\Delta KIE_{(R/R_0)} = \frac{F}{1 - F \cdot (R/R_0)} \cdot \frac{\ln(1 - F)}{\ln^2(1 - F \cdot (R/R_0))} \cdot \Delta\left(\frac{R}{R_0}\right) \quad \text{Eq. (7)}$$

$$\frac{\Delta KIE}{KIE} = \left| \frac{\Delta KIE_F}{\Delta F \cdot KIE} \right| \Delta F + \left| \frac{\Delta KIE_{(R/R_0)}}{\Delta(R/R_0) \cdot KIE} \right| \Delta(R/R_0) \quad \text{Eq. (8)}$$

$$\Delta KIE = |\Delta KIE_F| + |\Delta KIE_{(R/R_0)}| \quad \text{Eq. (9)}$$

D'après la Figure 12 et la Figure 13,  $\Delta(R/R_0)$  est beaucoup plus sensible à  $\Delta KIE$  que  $\Delta F$  ( $\Delta F$  est presque négligeable). Par exemple, dans le cas  $R/R_0 = 0,97$ , à 50% de conversion,  $\Delta KIE_{R/R_0}$  est de  $-0,003$  en supposant que  $\Delta R/R_0$  est 0,2%, mais on n'a que 0,001 pour  $\Delta KIE_F$  en supposant que  $\Delta F$  est de 2%, qui est déjà dix fois plus élevée que  $\Delta R/R_0$ . Comme une conversion plus faible conduit à une meilleure précision, des intégrations précises du spectre de carbone sont indispensables.

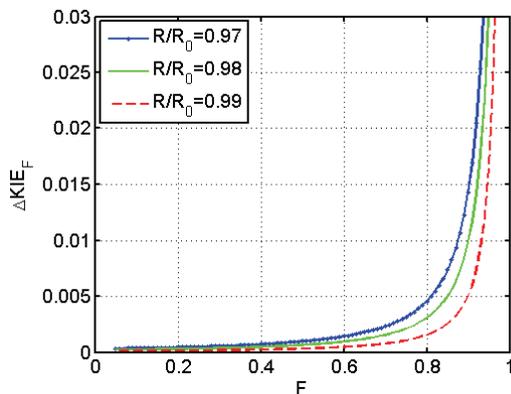


Figure 12 : Incertitude absolue  $\Delta KIE$  de  $F$  en fonction de la conversion de la réaction en supposant  $\Delta F = 0,02$  dans l'Eq. (6)

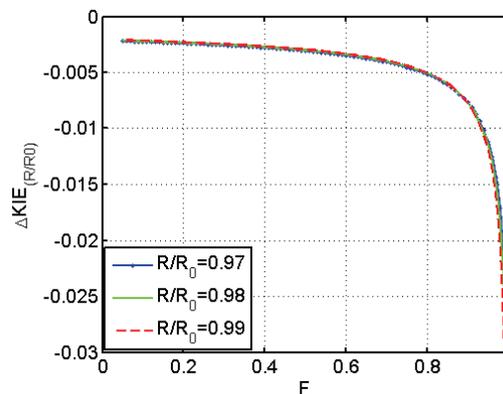


Figure 13 : Incertitude absolue  $\Delta KIE$  de  $R/R_0$  en fonction de la conversion de la réaction en supposant  $\Delta R/R_0 = 0,002$  dans l'Eq. (7)

### 2.3.4 Techniques de RMN quantitative

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et du carbone sont enregistrés sur un spectromètre RMN 800 US<sup>2</sup> Avance III de Bruker, équipé d'un cryosonde de 5 mm-TCI. Les échantillons

du sulfoxyde de départ et du glycoside final sont solubilisés dans  $\text{CDCl}_3$  (> 99,96% D). Des tubes RMN Shigemi de 3 ou 5 mm ont été utilisés pour avoir des échantillons plus concentrés. La température d'enregistrement a été maintenue à 293 K, pour minimiser l'évaporation du solvant et la dégradation des produits pendant la période d'acquisition, tout en maintenant une solubilité adéquate du produit.

Pour réaliser la RMN du  $^{13}\text{C}$  quantitative,<sup>61</sup> il faut que le temps d'acquisition soit suffisamment grand pour être supérieur à  $T_2$  (le temps de relaxation transversal, mesuré par la largeur de raie des signaux et inférieur à 2 s, Figure 14), et que le temps entre deux acquisitions soit supérieur à 5-7  $T_1$  (le temps de relaxation longitudinal).

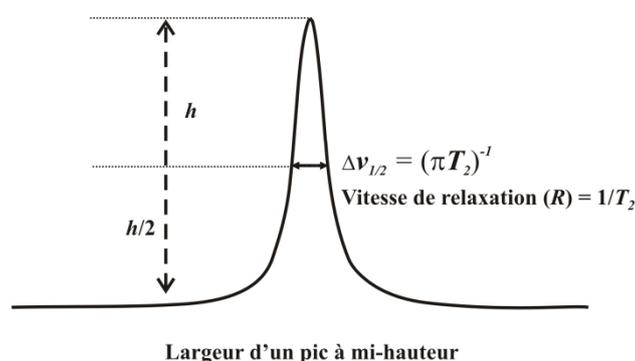


Figure 14 : La largeur d'un pic à mi-hauteur

Habituellement, on considère que le noyau excité retourne à l'équilibre après ce temps. On peut recommencer ensuite une nouvelle acquisition identique à la précédente dans le but d'augmenter la fiabilité de la mesure. Pour mesurer le temps de relaxation longitudinal  $T_1$ , plusieurs expériences successives (technique de "inversion-recovery") avec des délais d'attente différents ont été réalisées pour reconstruire la courbe puis calculer le  $T_1$  (Figure 15).

<sup>61</sup> Zhou, Z.; Kummerle, R.; Qiu, X.; Redwine, D.; Cong, R.; Taha, A.; Baugh, D.; Winniford, B. *J. Magn. Reson.* **2007**, *187*, 225-233.

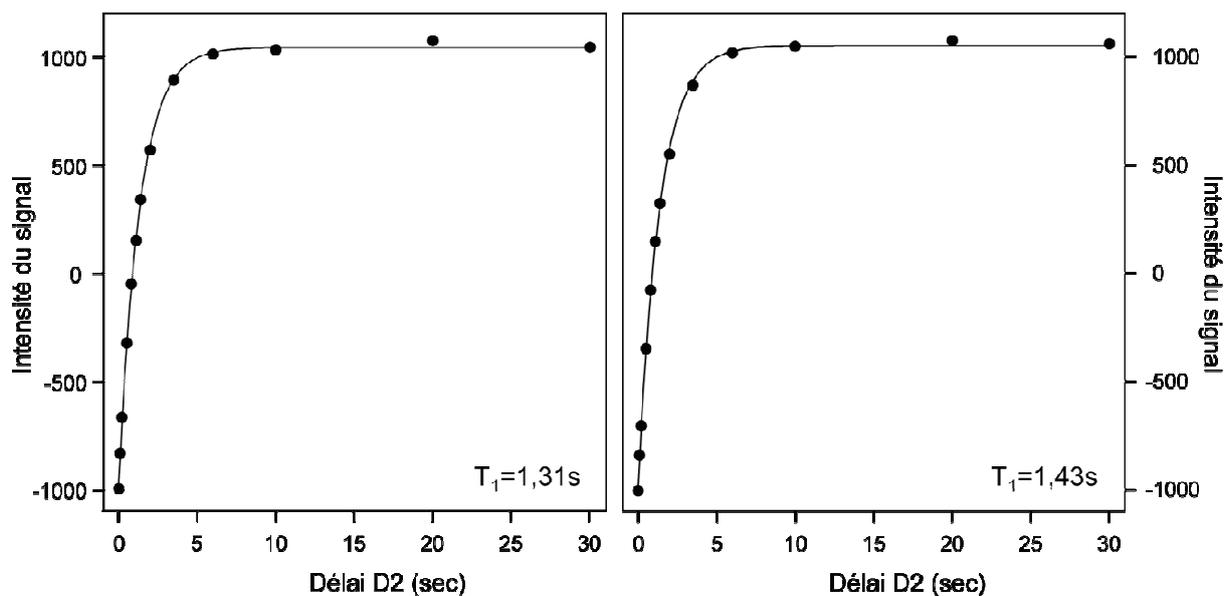


Figure 15 : Mesure du temps de relaxation longitudinale  $T_1$  par la séquence d'inversion-récupération, sur un échantillon de  $\beta$ -glucoside. A gauche le résultat pour le carbone anomérique, à droite celui pour le carbone du benzylidène

Dans les expériences qui suivent, les signaux étudiés ont été intégrés dans la région  $\pm 5 \cdot \Delta\nu_{1/2}$  par rapport au centre. La largeur du pic à mi-hauteur  $\Delta\nu_{1/2}$  (Figure 14) et les centres des pics ont été déterminés par "Lorentzian Deconvolution" avec TopSpin 2.1. Une bonne superposition entre le spectre simulé par la déconvolution et le spectre expérimental a été obtenue (Figure 16).

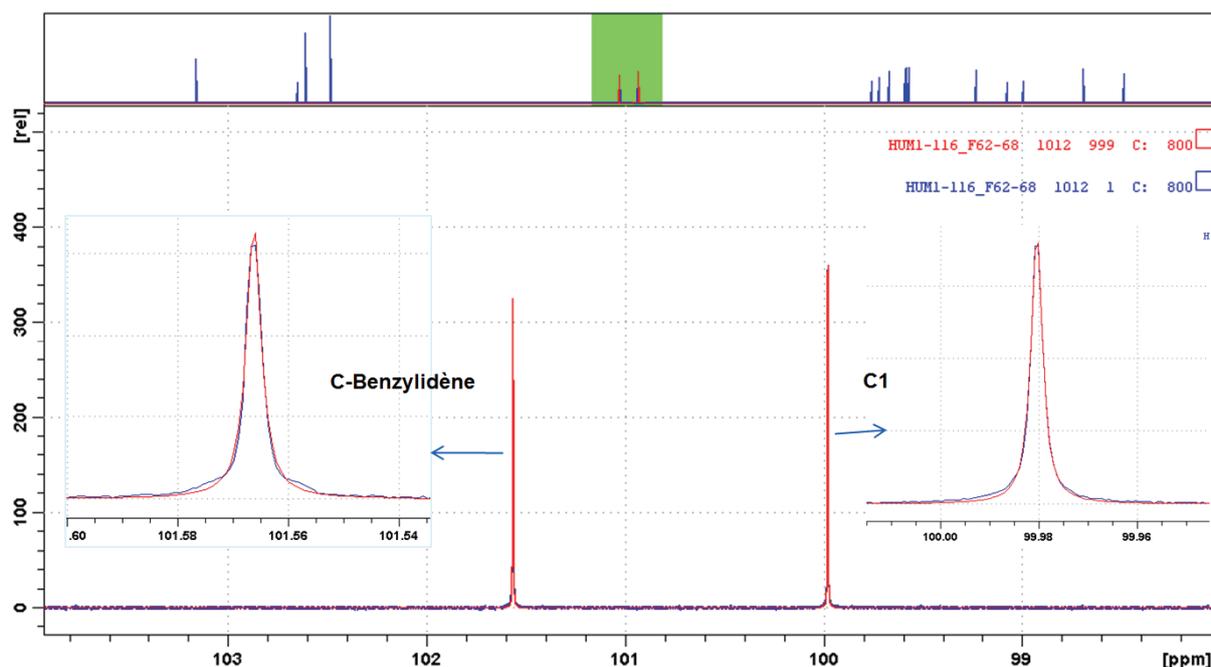


Figure 16 : Le spectre expérimental (en bleu) et le spectre obtenu par la déconvolution (en rouge)

La technique d'acquisition du signal fait appel à la séquence d'impulsion de  $90^\circ$  ( $14 \mu\text{s}$ ), et la détection directe du carbone a été utilisée, avec la fréquence de "carrier" ajustée au milieu des deux pics étudiés (carbone anomérique et carbone du benzylidène) pour équilibrer l'irradiation sur ces 2 pics. Le découplage périodique à bi-niveaux inverse via la séquence Waltz-65 a été utilisé avec la fréquence de "carrier" entre le proton anomérique et celui du benzylidène, afin d'éviter la création de l'effet hétéronucléaire Overhauser et d'éliminer le découplage de la bande latérale.

Etant donné que la résolution est très sensible au début du signal FID (Figure 17), pour avoir une ligne de base plus plate, 4 points ont été coupés au début de FID. C'est-à-dire qu'un délai de  $100 \mu\text{s}$  correspondant à 4 fois du temps de "dwell" est inséré entre la fin de l'impulsion et le début de la nouvelle acquisition : ces 4 points coupés ont été reconstruits par extrapolation avec une prédiction linéaire. L'opération de "apodization" n'a pas été utilisée, mais le "zero-filling" a été utilisé avant la transformée de Fourier.

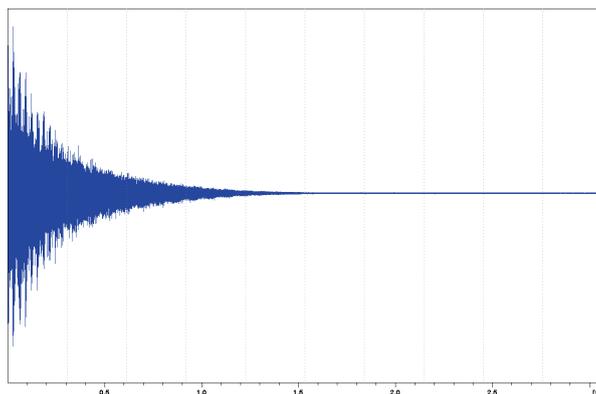


Figure 17 : Exemple d'un FID

Les paramètres utilisés pour la RMN du  $^{13}\text{C}$  quantitative sont résumés ci-dessous :

- temps d'acquisition : 3,07 s  $> T_2$
- délai de relaxation : 30 s  $\approx 20 T_1$
- largeur de balayage : 100 ppm
- nombre de scans : 512 ou 768 pour chaque spectre

Un temps d'acquisition suffisamment grand et un délai de relaxation adéquats ont été choisis. Il est important de noter qu'il ne faut pas fixer un temps d'acquisition très grand puisqu'à la fin de FID, il y a moins de signaux et donc relativement plus de bruit, ce qui abaisse le rapport signal/bruit. Typiquement, 8-12 spectres ont été enregistrés, et l'addition de FID de 2 spectres, donne typiquement un rapport signal/bruit entre 200 et 600.

De même, les paramètres utilisés pour la RMN du  $^1\text{H}$  quantitative sont résumés ci-dessous :

- temps d'acquisition : 3,15 s
- délai de relaxation : 60 s
- largeur de balayage : 12,99 ppm
- nombre de scans : 4 ou 8

Avec l'impulsion de  $90^\circ$  pendant 5-6 ms, sans "apodization", mais utilisant le "zero-filling" avant la transformée de Fourier.

Dans ce contexte, en 2004, l'équipe de Crich<sup>54</sup> a été la première à étudier l'effet isotopique cinétique pour la glycosylation dirigée par le groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène en faisant appel à la méthode de Singleton et en utilisant un spectromètre de 500 MHz.

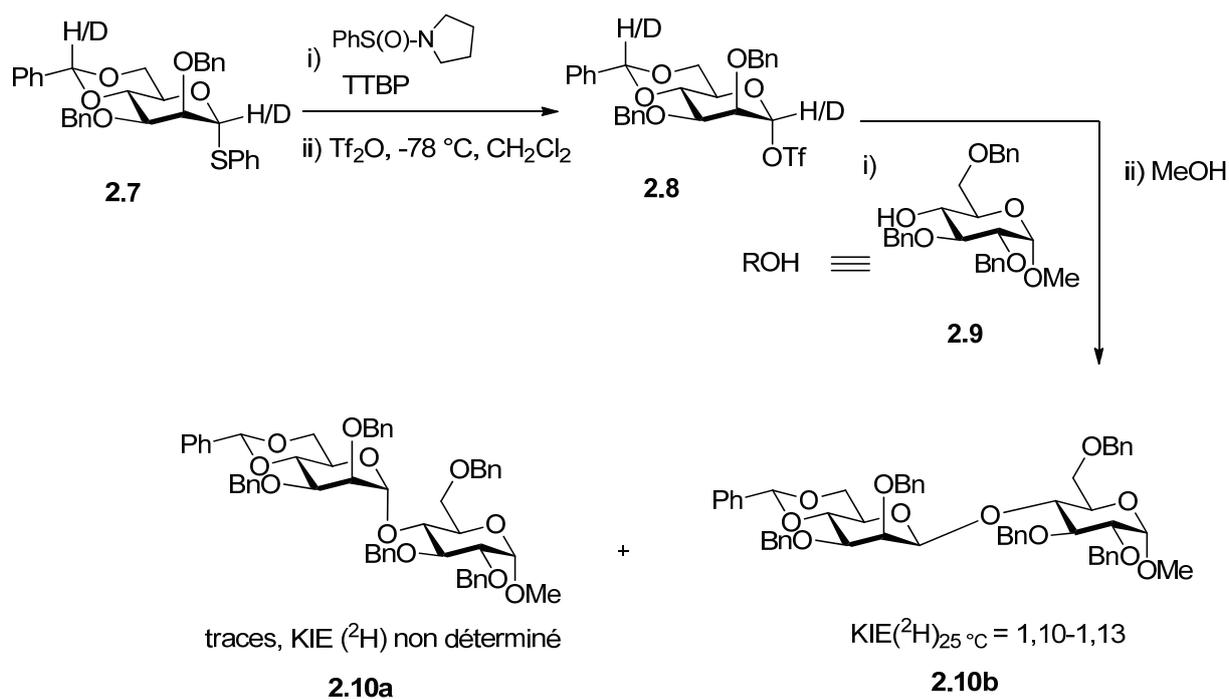


Schéma 35 : Mesure de l'effet isotopique cinétique secondaire du  $^2\text{H}$  pour une réaction de glycosylation

En raison de problèmes de sensibilité et de résolution du spectromètre RMN utilisé, elle a marqué partiellement ( $\approx 50\%$ ) le proton du benzylidène et le proton anomérique afin d'étudier l'effet isotopique cinétique secondaire du  $^2\text{H}$  pour la réaction de mannosylation. Seul le KIE pour la  $\beta$ -mannosylation a pu être déterminé lors de cette étude car, à cause de la  $\beta$ -sélectivité de la réaction, la quantité du produit  $\alpha$  formé était insuffisante (Schéma 35).

Le thioglycoside **2.7** a été activé par le système 1-benzènesulfinylpyrrolidine/ $\text{Tf}_2\text{O}$  (1,5 équiv) en présence de tri-*tert*-butylpyrimidine (TTBP, 2 équiv) et de 4,4,5,5-tétraméthyl-2-(1-naphthyl)-1,3-dioxolane comme étalon interne (0,5 équiv) dans le dichlorométhane. Dans ces conditions, le thioglycoside **2.7** a été totalement converti en triflate **2.8** à  $-78^\circ\text{C}$ . L'accepteur **2.9** (0,5 équiv) a été ensuite ajouté et finalement la réaction a été quenchée par l'addition de MeOH.

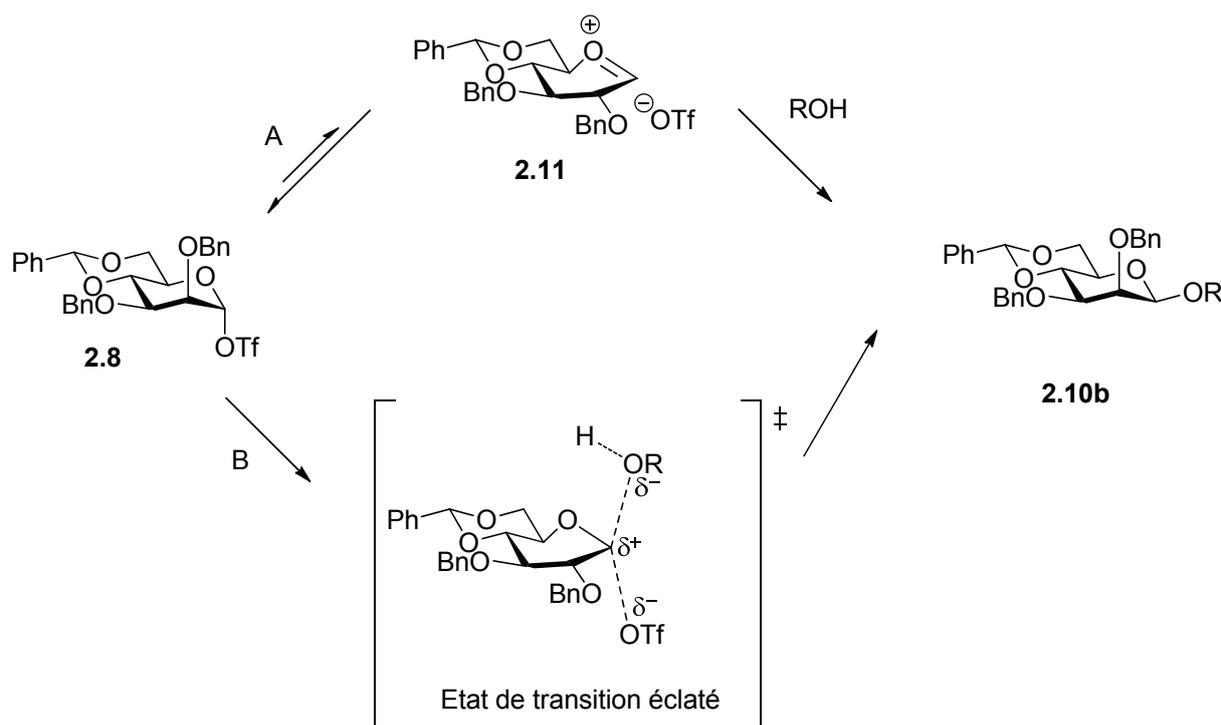


Schéma 36 : Proposition de mécanisme pour la  $\beta$ -mannosylation

En fonction de l'effet isotopique cinétique secondaire du  $^2\text{H}$  observé pour la formation du  $\beta$ -mannoside **2.10b** (allant de 1,10 à 1,13 à 25 °C), il a été conclu que la  $\beta$ -mannosylation a probablement lieu *via* un ion oxocarbénium **2.11**. Cela peut être interprété soit par un paire d'ions intime (Schéma 36, chemin A) soit par un état de transition S<sub>N</sub>2 éclaté (Schéma 36, chemin B).

Selon la voie A, la dissociation du triflate covalent conduit à une paire d'ions intime (CIP) dans laquelle l'anion triflate bloque la face  $\alpha$  du cation oxocarbénium **2.11**, favorisant ainsi l'attaque de l'accepteur par la face  $\beta$ .

Selon la voie B, l'attaque nucléophile a lieu lorsque le triflate covalent **2.8** est partiellement dissocié.

A l'aide d'un spectromètre de RMN 800 MHz équipé d'une cryosonde, nous avons maintenant réussi à déterminer l'effet isotopique cinétique primaire du  $^{13}\text{C}$  en abondance naturelle, pour la réaction de glycosylation dirigée par le groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène en séries mannose et glucose, et chaque fois pour les deux anomères du produit.<sup>62</sup> Nous décrivons dans la section suivante la méthodologie employée, les résultats obtenus et

<sup>62</sup> Huang, M.; Garrett, G. E.; Birlirakis, N.; Bohé, L.; Pratt, D. A.; Crich, D. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 663-667.

nos conclusions.

## 2.4 Série mannose

### 2.4.1 Préparation du donneur sulfoxyde **2.18**

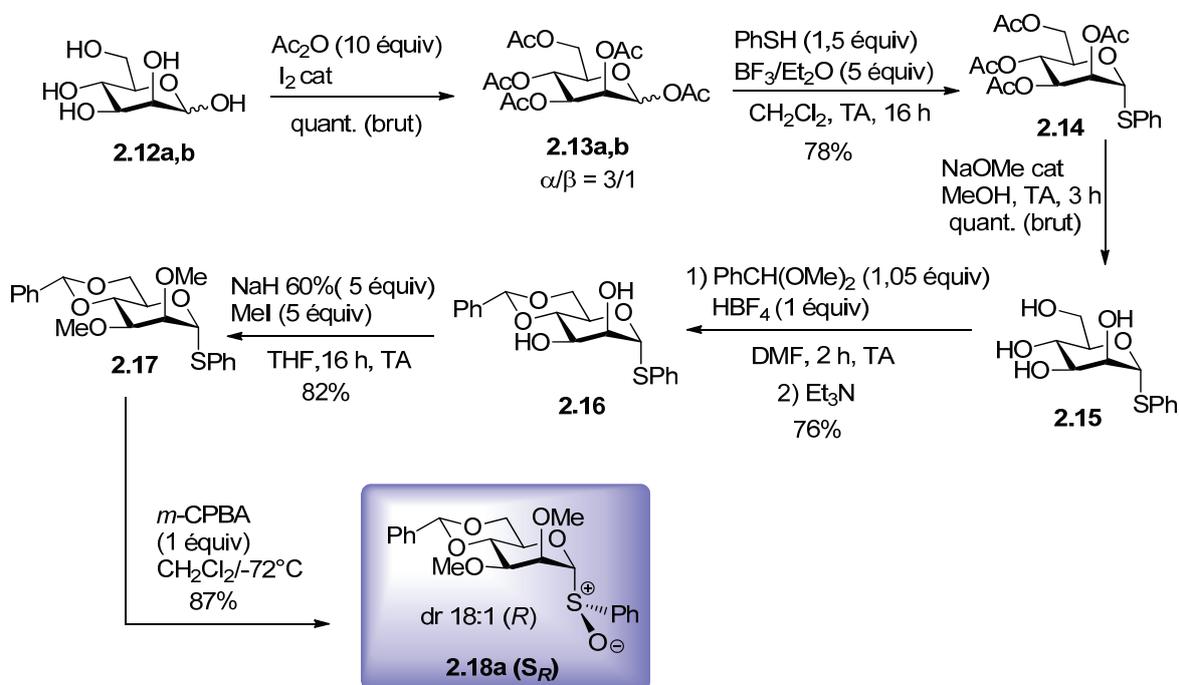


Schéma 37 : Préparation du sulfoxyde de départ en série mannose

Nous avons synthétisé le sulfoxyde<sup>28b</sup> de départ **2.18** à l'échelle de 2 grammes, selon le Schéma 37, en commençant par la peracétylation du D-mannose **2.12a,b** avec l'anhydride acétique en excès, en présence d' $\text{I}_2$  comme promoteur, qui active la liaison CO de l'anhydride acétique et augmente l'électrophilie du carbone<sup>63</sup> pour donner quantitativement le pentaacétate **2.13a,b**. L'acétate attaché au centre anomérique est maintenant devenu un groupe partant qui est activé avec le complexe  $\text{BF}_3$ -éthérate. L'oxygène du cycle polarise la liaison C-OAc et stabilise la charge partielle sur le carbone anomérique, ce qui favorise la dissociation de la liaison C-GP pour générer un ion oxocarbénium **2.19**. Ce dernier est capturé par le nucléophile PhSH ou l'acétate en position C2, pour donner à la fin l' $\alpha$ -thiomannoside **2.14**, avec le rendement de 78% (Schéma 38).

<sup>63</sup> Kartha, K. P. R.; Field, R. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11753-11766.

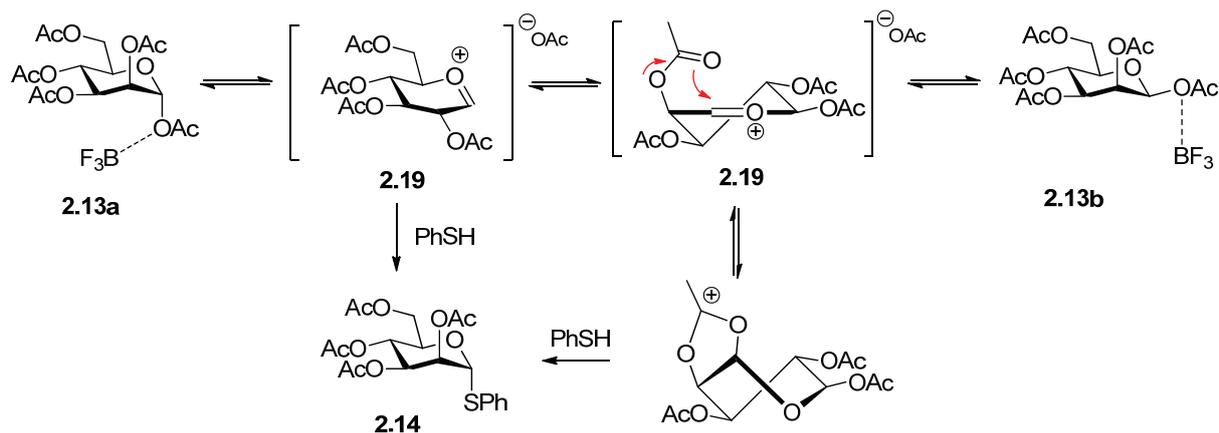


Schéma 38 : Mécanisme de thioglycosylation

Ensuite une déprotection quantitative de type Zemplén, en présence d'une quantité catalytique de  $\text{NaOMe}$  dans le méthanol conduit au tétrol **2.15**<sup>64</sup> (Schéma 37). Ce dernier est protégé par une 4,6-O-benzylidénation,<sup>65</sup> qui rigidifie la molécule, et dont le mécanisme est décrit dans le Schéma 39. Le diméthoxytoluène est activé par l'acide tétrafluoroborique pour générer un oxonium, qui est ensuite piégé par hydroxyle primaire en position C6 du tétrol **2.15**, par hydroxyle en position C4, qui va attaquer le deuxième oxonium formé pour fermer le cycle et donner le diol **2.16** (Schéma 39).

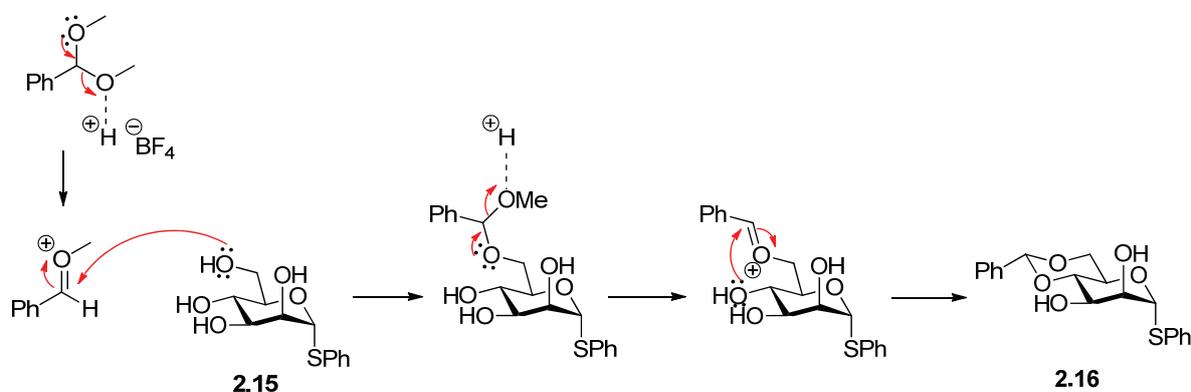


Schéma 39 : Mécanisme de la 4,6-O-benzylidénation

Le brut, purifié par une simple cristallisation dans l'éthanol, donne le produit attendu sous forme d'un solide blanc, alors que la purification chromatographique de cette étape est le principal obstacle à l'utilisation de la méthode de  $\beta$ -mannosylation de Crich<sup>27</sup> sur une grande

<sup>64</sup> Chevalier, R.; Esnault, J.; Vandewalle, P.; Sendid, B.; Colombel, J.-F.; Poulain, D.; Mallet, J.-M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7669-7677.

<sup>65</sup> Oshitari, T.; Shibasaki, M.; Yoshizawa, T.; Tomita, M.; Takao, K.-i.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10993-11006.

échelle. Nous avons amélioré ce procédé<sup>66</sup> pour la synthèse du phényl 4,6-*O*-benzylidène-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.16** en utilisant des conditions de Mallet<sup>64</sup> et en isolant le produit **2.16** par cristallisation avec des bons rendements. Ensuite la méthylation des OH en 2 et 3 fournissant le produit **2.17**, suivie d'une oxydation avec *m*-CPBA (1 équiv) à basse température a conduit diastéréosélectivement au sulfoxyde **2.18** avec un rendement de 87% (Schéma 37).

Le substituant phényle est de préférence en arrière du plan de la feuille, pour qu'un doublet libre du soufre soit antiparallèle à la liaison C1-O endocyclique<sup>10,67</sup> afin de bénéficier de l'effet *exo*-anomère (Figure 18),<sup>9,68</sup> dont le principe est identique à celui de l'effet anomère décrit dans le chapitre 1 (Page 5). Le conformère **(A)** ne satisfait pas à cette condition. En revanche, Les conformères **(B)** et **(C)** du thioglycoside **2.17** la satisfont, mais le conformère **(B)** est moins favorisé que le conformère **(C)** en raison de l'encombrement stérique entre le substituant phényle et le cycle pyranose (Figure 18).

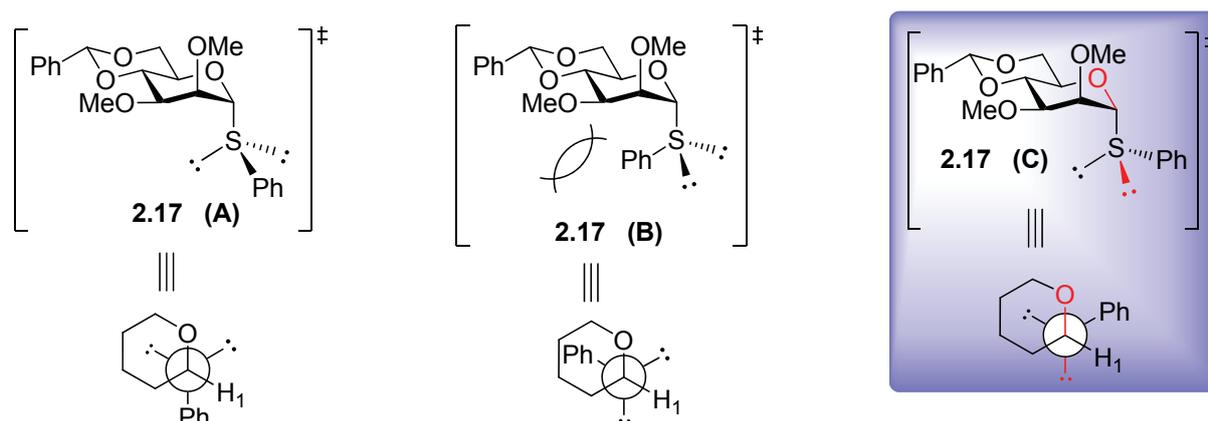


Figure 18 : Représentation de l'effet *exo*-anomérique en configuration  $\alpha$

La diastéréosélectivité observée<sup>69</sup> peut être expliquée par une plus grande réactivité du doublet pro *R*, plus accessible<sup>70</sup> du soufre par rapport au doublet pro *S* (Schéma 40). Ce dernier est encombré par le cycle pyranose et par les protons axiaux en position 3 et 5.

<sup>66</sup> Huang, M.; Tran, H.-A.; Bundle, D. R.; Bohé, L.; Crich, D. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*. **2011**, 2, in press.

<sup>67</sup> Kirby, A. J. *Stereoelectronic Effects*; Oxford University Press Inc.: New York, 1996.

<sup>68</sup> Liang, H.; MacKay, M.; Grindley, T. B.; Robertson, K. N.; Cameron, T. S. *Can. J. Chem.* **2010**, 88, 1154-1174.

<sup>69</sup> Crich, D.; Mataka, J.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L.; Wink, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6028-6036.

<sup>70</sup> Crich, D.; Mataka, J.; et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2763-2764.

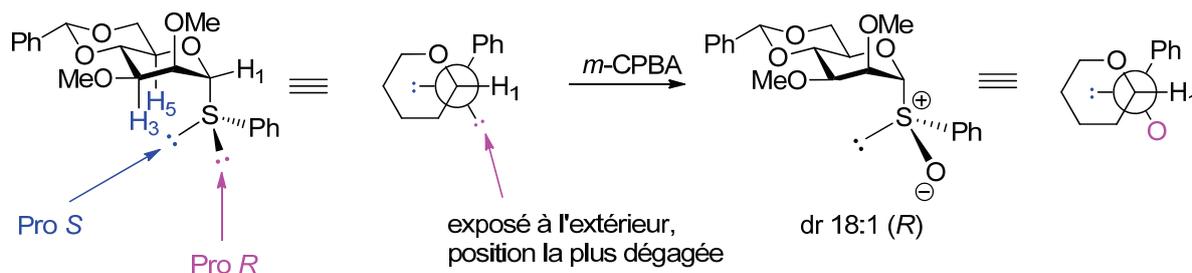


Schéma 40 : Proposition stéréochimique pour la sélectivité de l'oxydation

## 2.4.2 Résultats et discussions

Nous avons ensuite effectué une série de réactions de glycosylation en utilisant le sulfoxyde de mannose **2.18** comme donneur. Ce dernier est converti en triflate  $\alpha$  de glycosyle<sup>28b,71</sup> **2.20** à  $-72\text{ }^\circ\text{C}$  dans le dichlorométhane par addition d'un excès d'anhydride trifluorométhanesulfonique ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ), en présence de TTBP.<sup>31</sup> L'accepteur isopropanol est ajouté en défaut pour assurer une conversion partielle du triflate **2.20** en  $\alpha$ - et  $\beta$ -isopropyl mannosides **2.21a** et **2.21b** avant que la réaction ne soit quenchée à  $-72\text{ }^\circ\text{C}$  par addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (Schéma 41).

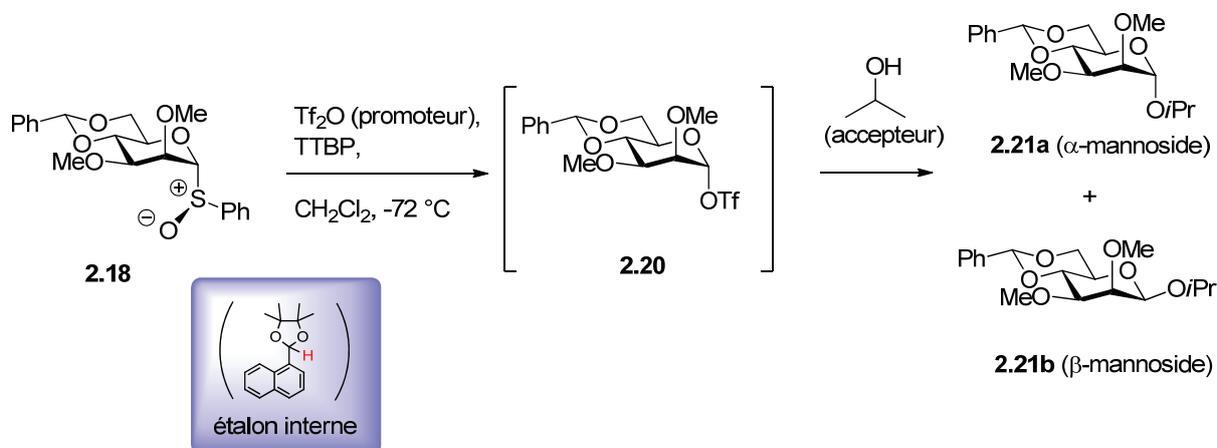


Schéma 41 : Glycosylation en série mannose

Après traitement, les taux de conversion en  $\alpha$ -mannoside **2.21a** ( $F_\alpha$ ) et en  $\beta$ -mannoside **2.21b** ( $F_\beta$ ) ont été déterminés individuellement par analyse du spectre de RMN  $^1\text{H}$  quantitative du brut réactionnel, par intégration des protons anomériques respectifs en comparaison avec celle du le proton acétal de l'étalon interne<sup>54</sup> 4,4,5,5-tétraméthyl-2-(1-

<sup>71</sup> Crich, D. J. *Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 667-690.

naphthyl)-1,3-dioxolane (Schéma 41, Figure 19). Cet étalon interne présente un proton acétalique de stabilité et temps de relaxation similaires à ceux du benzylidène et du proton anomérique. De plus, le signal du proton acétal de l'étalon interne est éloigné des autres signaux, et peut donc être intégré avec précision.

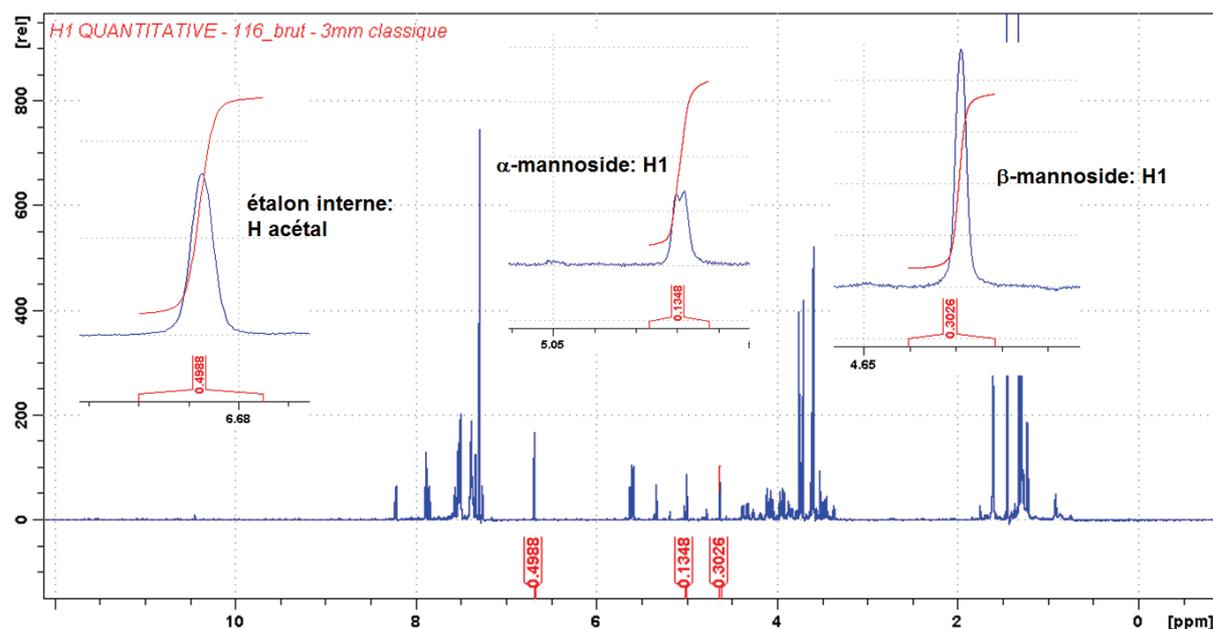


Figure 19 : Détermination du taux de conversion  $F_1$  de la réaction de glycosylation : ( $F_1$  ( $\alpha$ -mannoside) = 0,1348 ;  $F_1$  ( $\beta$ -mannoside) = 0,3026))

Après avoir isolé les deux mannosides **2.21a** et **2.21b** par chromatographie, les spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$  quantitative des deux produits anomères ont été enregistrés individuellement et les intégrales des carbones anomériques respectifs ont été déterminés en utilisant le carbone du benzylidène comme étalon interne. En raison de son éloignement du centre réactionnel, ce dernier peut être pratiquement considéré sans effet isotopique cinétique (la valeur de l'effet isotopique cinétique peut être considérée comme 1). Pour chaque anomère isolé l'intégration du carbone anomérique vs le carbone du benzylidène permet d'obtenir le paramètre  $R_p$ . Une intégration similaire du spectre du sulfoxyde **2.18** permet d'obtenir le paramètre  $R_0$  (Figure 20).

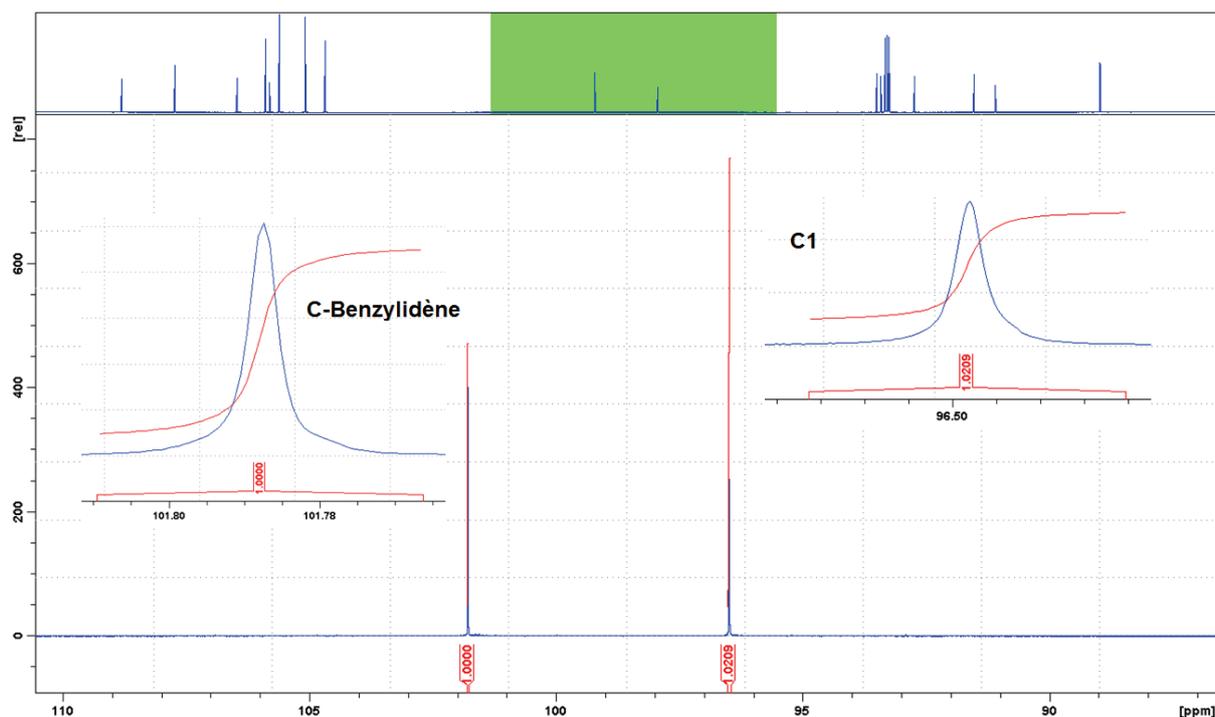


Figure 20 : Détermination de l'intégration du carbone anomérique du sulfoxyde **2.18a** ( $R_0 = 1,0209$ )

En fait, le produit de départ réel de la réaction étudiée est le triflate de mannosyle  $\alpha$  **2.20** qui est trop instable pour être isolé et pour en réaliser la RMN du  $^{13}\text{C}$  quantitative. Nous avons donc ajouté l'anhydride triflique ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) en excès pour s'assurer que le sulfoxyde de départ **2.18** soit converti totalement en triflate **2.20**. Dans ce cas, la composition isotopique du carbone anomérique du sulfoxyde est préservée dans le triflate et enregistrer le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  quantitative du sulfoxyde **2.18**, stable au lieu de celui du triflate **2.20** non isolable ne modifie en rien les conclusions que l'on peut tirer.

En 1997, l'équipe de Crich<sup>28b</sup> a mis en évidence la formation du triflate  $\alpha$  **2.20** à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pour la réaction de glycosylation en absence d'accepteur, en utilisant le sulfoxyde du mannosyle **28** comme donneur activé par  $\text{Tf}_2\text{O}$  (Schéma 20, Page 16).

L'utilisation de l'équation standard pour la détermination de l'effet isotopique cinétique basée sur l'observation du produit d'arrivé (Eq. (3)<sup>56</sup>), conduit aux résultats présentés dans le Tableau 2 pour les  $\alpha$ - et  $\beta$ - mannopyranosides **2.21a** et **2.21b**.

Tableau 2 : KIEs primaires du  $^{13}\text{C}$  pour  $\alpha$ - et  $\beta$ -mannopyranosides

Entrée	Tf <sub>2</sub> O (équivalent)	Conversion (%)	$\alpha : \beta$	KIE (25 °C) *
<b><u><math>\alpha</math>-Mannopyranoside 2.21a</u></b>				
1	1,5	11,4	1:4	1,006
2	2,4	16,0	1:3,5	1,004
3	2,4	8,9	1:2,7	1,006
4	2,5	13,5	1:2,2	1,006
5	2,5	20,9	1:1,7	1,002
<b>Moyenne <math>\pm \sigma</math></b>				<b>1,005 <math>\pm</math> 0,002</b>
<b><u><math>\beta</math>-Mannopyranoside 2.21b</u></b>				
6	1,5	45,1	1:4	1,026
7	2,4	55,6	1:3,5	1,019
8	2,4	24,1	1:2,7	1,022
9	2,5	30,3	1:2,2	1,021
10	2,5	34,7	1:1,7	1,025
<b>Moyenne <math>\pm \sigma</math></b>				<b>1,023 <math>\pm</math> 0,003</b>

\* tous les KIEs sont mesurés à  $-72\text{ °C}$  et convertis à  $25\text{ °C}$  selon  $KIE_{25\text{°C}} = \exp\left\{\frac{201}{298} \ln(KIE_{-72\text{°C}})\right\}^{56,58}$ .  
L'écart-type<sup>72</sup>  $\sigma$  a été calculé à partir du formule  $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}$  si  $n < 30$ , où  $n$  désigne le nombre d'entrées,  $x_i$  désigne la valeur de KIE pour chaque entrée et  $\bar{x}$  représente la moyenne de toutes les valeurs des KIEs.

Les résultats du Tableau 2 montrent que les valeurs des KIEs primaire du  $^{13}\text{C}$  pour la formation de l' $\alpha$ -mannopyranoside **2.21a** ( $1,005 \pm 0,002$ ) et du  $\beta$ -mannopyranoside **2.21b** ( $1,023 \pm 0,003$ ) sont nettement différentes, suggérant des mécanismes différents pour la formation des deux anomères. Les valeurs théoriques déterminées par le calcul de l'effet isotopique cinétique pour une réaction bimoléculaire ( $S_N2$ ) sont dans l'intervalle de 1,03-1,08, et pour une réaction monomoléculaire ( $S_N1$ ) dans l'intervalle de 1,00-1,01.<sup>57</sup> Selon ce critère, la  $\beta$ -mannosylation montre un caractère  $S_N2$ . En tenant compte du fait que les valeurs KIEs expérimentales pour le  $\beta$ -mannopyranoside **2.21b** sont proches de la limite inférieure des valeurs attendues pour une réaction bimoléculaire, l'état de transition de cette réaction peut être considéré comme "éclaté". Ceci veut dire que la liaison C1-Nu a commence à se former alors que la liaison C1-GP est déjà plus ou moins dissociée donnant un caractère cationique à l'état de transition, ce qui entraîne l'atténuation de la valeur de l'effet isotopique cinétique

<sup>72</sup> Dagnelie, P. *Statistique Théorique et Appliquée*; 2e ed.; De Boeck & Larcier s.a., 2007, Tome 1.

(Figure 21). Cependant, les valeurs de KIEs expérimentales pour la formation de l' $\alpha$ -mannopyranoside **2.21a** approchent l'unité, et sont donc dans l'intervalle des valeurs attendues pour une réaction monomoléculaire, ce qui montre que l' $\alpha$ -mannosylation est clairement dissociative ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ), impliquant très probablement un ion mannosyloxocarbenium intermédiaire.

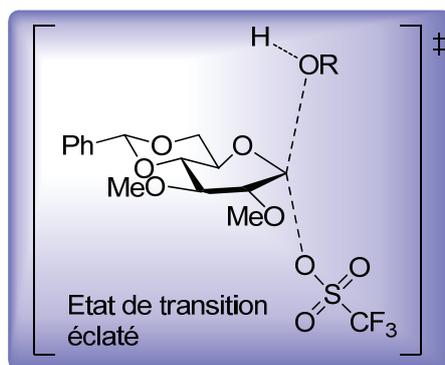


Figure 21 : Etat de transition de la  $\beta$ -mannosylation

L'effet isotopique cinétique de la réaction  $\text{S}_{\text{N}}2$  est plus important que celui de  $\text{S}_{\text{N}}1$ , car dans le mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}2$  le nucléophile et le groupe partant contribuent à l'effet isotopique cinétique, alors qu'en ce qui concerne le mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}1$ , seulement le groupe partant est impliqué.<sup>73</sup>

Il est à noter que l'excès de  $\text{Tf}_2\text{O}$  favorise la formation de l' $\alpha$ -mannoside **2.21a** (Tableau 2). Cette observation peut être expliquée par un ralentissement de la réaction bimoléculaire conduisant au  $\beta$ -mannoside alors que la réaction monomoléculaire conduisant à l' $\alpha$ -mannoside n'est pas affectée. La réaction de l'anhydride triflique ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) en excès avec une portion de l'alcool (Schéma 42) réduit la concentration de ce dernier dans le milieu et ralentit la mannosylation biomoléculaire, cela est compatible avec une formation de l'anomère  $\alpha$  d'ordre zéro par rapport à l'alcool ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ), donc indépendante de la concentration du nucléophile, tandis que celle de l'anomère  $\beta$  dépend de la concentration de l'alcool ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ).

<sup>73</sup> Chen, X.-Y.; Berti, P. J.; Schramm, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1609-1617.

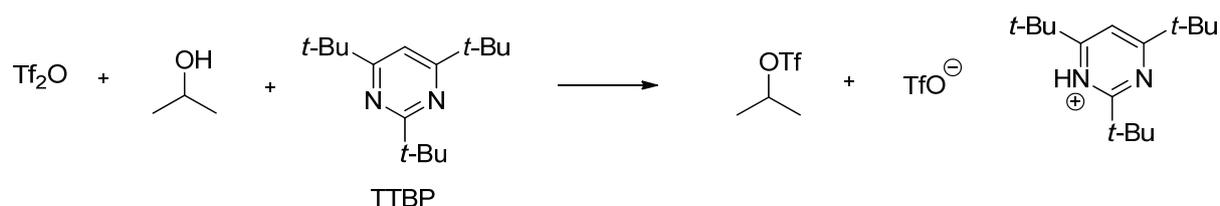


Schéma 42 : Triflation de l'isopropanol

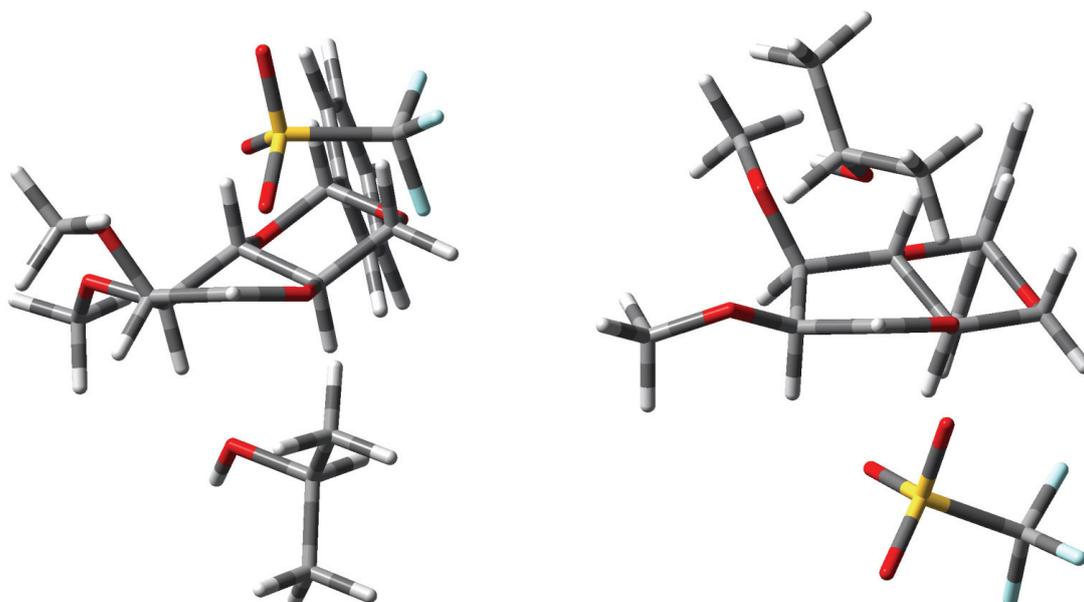
La sélectivité  $\beta$  relativement élevée qui est observée dans la réaction des entrées 2 et 7 du Tableau 2 ( $\alpha/\beta = 1/3,5$ ), par rapport aux réactions des entrées suivantes, impliquant un excès comparable d'anhydride triflique (2,4 - 2,5 équiv), peut être interprétée par la réaction entre l'eau résiduelle du milieu et  $\text{Tf}_2\text{O}$  car cela réduit la quantité effective de ce dernier. Nous avons ensuite mis à profit cette observation en augmentant volontairement l'excès d'anhydride triflique ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) afin d'obtenir l'anomère  $\alpha$ , normalement minoritaire, dans des quantités plus importantes.

Afin de compléter nos résultats expérimentaux et de conforter les interprétations, nous avons effectué des calculs théoriques de l'effet isotopique cinétique en collaboration avec l'équipe de Pratt à l'Université d'Ottawa. Les états de transition calculés<sup>74</sup> basés sur un mécanisme plus ou moins concerté (" $\text{S}_{\text{N}}2$ -like") sont présentés dans la Figure 22. L'état de transition pour la formation de l' $\alpha$ -mannoside (Figure 22 A) est assez symétrique, la liaison avec l'alcool entrant étant de longueur similaire à celle que forme le triflate partant avec le carbone anomérique (C1-OiPr : 2,497 Å et C1-OTf : 2,423 Å), tandis que l'état de transition correspondant à la formation du  $\beta$ -mannoside (Figure 22 B) suggère une attaque nucléophile avant le départ du groupe partant (C-OiPr : 2,430 Å; C-OTf : 2,272 Å).

Jusqu'à présent, les calculs de l'état de transition basés sur un cation ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) n'ont pas été réalisés sans avoir recours à un artifice<sup>75</sup> - à cause de la neutralisation spontanée d'une paire d'ions en composé covalent.

<sup>74</sup> (a) Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789 (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652 (c) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.

<sup>75</sup> Whitfield, D. M. In *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; Elsevier Academic Press Inc: San Diego, 2009; Vol. 62, p 83.



A :  $^{13}\text{C}$  KIE : 1,023 ;  $^2\text{H}$  KIE : 1,12 ;

$\Delta G^\ddagger = 26,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$

$r(\text{C-OiPr}) : 2,497 \text{ \AA}$  ;  $r(\text{C-OTf}) : 2,423 \text{ \AA}$  ;  $^4\text{H}_3$

B :  $^{13}\text{C}$  KIE : 1,018 ;  $^2\text{H}$  KIE : 1,14 ;

$\Delta G^\ddagger = 19,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$

$r(\text{C-OiPr}) : 2,430 \text{ \AA}$  ;  $r(\text{C-OTf}) : 2,272 \text{ \AA}$  ;  $B_{2,5}$

Figure 22 : Etats de transitions associatifs calculés pour la formation de A)  $\alpha$ -mannoside, B)  $\beta$ -mannoside

Les énergies d'activation calculées suggèrent que la formation du  $\beta$ -mannoside **2.21b** ( $\Delta G^\ddagger = 19,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) devrait être fortement favorisée par rapport à la formation de l' $\alpha$ -mannoside **2.21a** ( $\Delta G^\ddagger = 26,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). La même préférence, mais moins forte, a été observée expérimentalement. Il est à noter que nous avons utilisé les conditions non typiques (différentes des conditions préparatives habituelles), avec un excès de  $\text{Tf}_2\text{O}$  et de l'isopropanol en défaut pour pouvoir étudier l'effet isotopique cinétique de la réaction. Ces conditions diminuent la diastéréosélectivité car elles défavorisent le mécanisme associatif ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ), qui est spécifique, par rapport au mécanisme dissociatif ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) qui est  $\alpha$ -sélectif.<sup>76</sup>

L'effet isotopique cinétique calculé pour la formation du  $\beta$ -mannopyranoside **2.21b** est du même ordre et légèrement inférieur à la valeur expérimentale (1,018 et 1,023 respectivement) (Figure 22). Cela signifie que l'état de transition de la  $\beta$ -mannosylation présente encore plus de caractère bimoléculaire que celui qui a été calculé. Dans le cas de la formation de l' $\alpha$ -mannoside, la valeur calculée est nettement différente à la valeur

<sup>76</sup> (a) Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144-1153 (b) Aubry, S.; Sasaki, K.; Sharma, I.; Crich, D. In *Reactivity Tuning in Oligosaccharide Assembly*; Springer-Verlag Berlin: Berlin, 2011; Vol. 301, p 141-188.

expérimentale (1,023 et 1,005 respectivement) ce qui est en défaveur d'un mécanisme bimoléculaire avec un état de transition " $\text{S}_{\text{N}}2$ -like" comme celui qui a été calculé et suggère plutôt un mécanisme " $\text{S}_{\text{N}}1$ -like".

En tenant compte des valeurs de l'effet isotopique cinétique expérimentale et calculées pour les deux mannosides, nous avons résumé dans le Schéma 43 une représentation globale de la réaction de mannosylation impliquant une série d'équilibres entre le triflate  $\beta$  de glycosyle covalent, la paire d'ions intime (CIP) correspondant et la paire d'ions séparés par le solvant (SSIP) correspondantes.

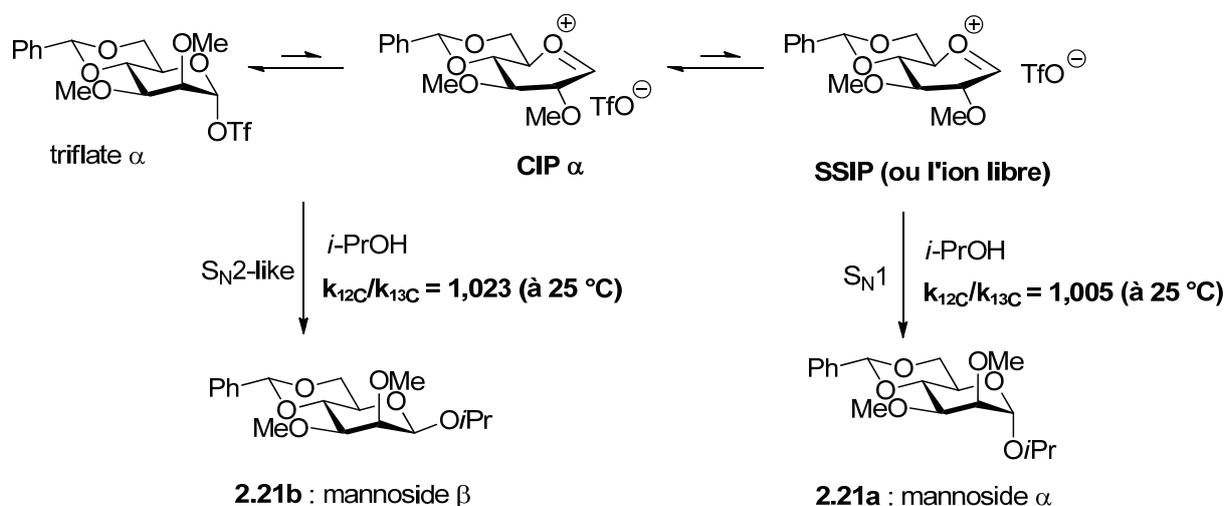


Schéma 43 : Mécanisme pour la formation de l' $\alpha$ - et du  $\beta$ -mannopyranoside protégé par un 4,6-*O*-benzylidène

La  $\beta$ -mannosylation a un caractère de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ , mais comme la valeur de l'effet isotopique cinétique est à la limite inférieure des valeurs calculées pour un processus concerté, l'état de transition peut être considéré comme "éclaté". Pour cette raison, la flèche indiquant la formation du  $\beta$ -mannoside **2.21b** est placée entre le triflate covalent et la paire d'ions intime (CIP) correspondante (Schéma 43).

L' $\alpha$ -mannosylation a un fort caractère dissociatif et implique très probablement un intermédiaire mannosyloxocarbénium (Schéma 43). On ne peut pas exclure des voies mécanistiques minoritaires, telle que la formation d'une fraction du  $\beta$ -mannoside *via* des espèces du type ion oxocarbénium (Schéma 44).

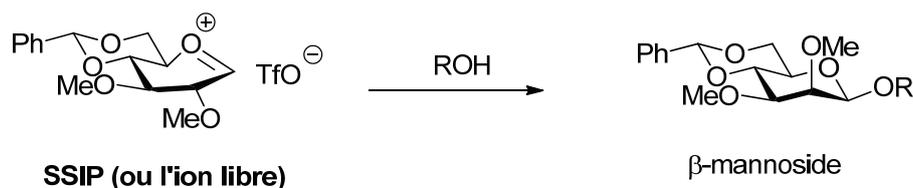


Schéma 44 : Voie minoritaire de la formation du  $\beta$ -mannoside **2.21b**

### 2.4.3 Conclusion

Nous avons réussi à déterminer l'effet isotopique cinétique (KIE) primaire du  $^{13}\text{C}$  en abondance naturelle par spectroscopie RMN, pour la mannosylation dirigée par le groupe protecteur 4,6-*O*-benzylidène. La valeur de KIE expérimental (1,023) pour le  $\beta$ -mannoside indique un mécanisme bimoléculaire ( $\text{S}_{\text{N}}2$ -like), tandis que celle pour l' $\alpha$ -mannoside (1,005) montre un fort caractère monomoléculaire ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ).

Nous avons également effectué des calculs utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en collaboration avec l'équipe de Pratt, afin d'obtenir l'effet isotopique cinétique théorique.

## 2.5 Série glucose

### 2.5.1 Préparation du donneur sulfoxyde **2.27**

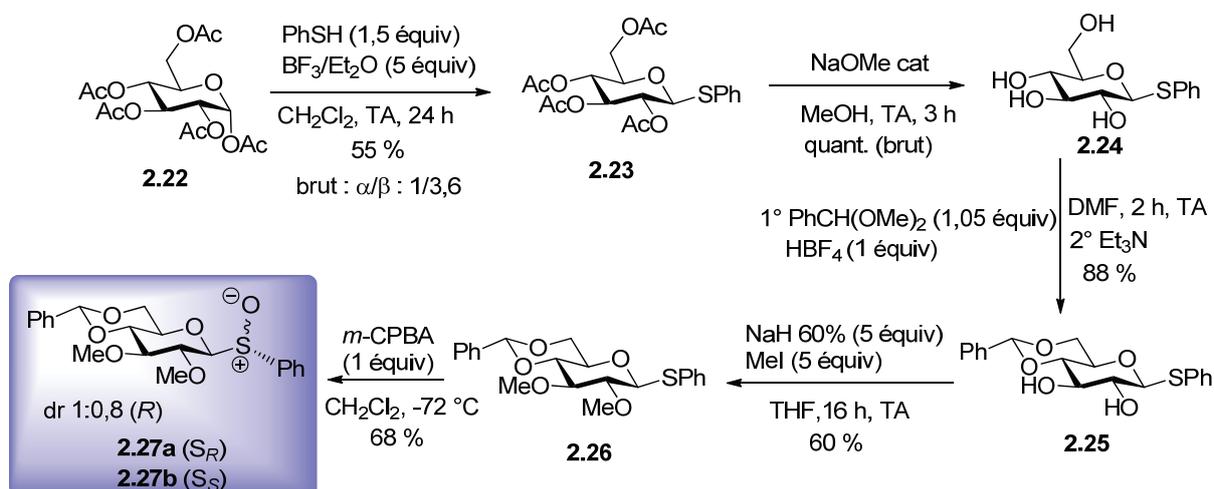


Schéma 45 : Préparation du sulfoxyde de départ en série glucose

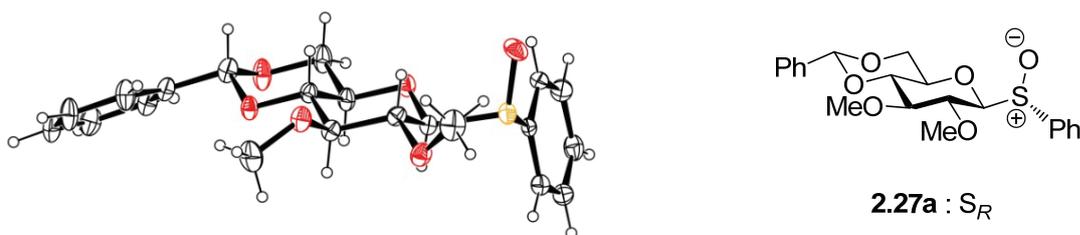


Figure 23 : Structure cristallographique du sulfoxyde **2.27a** (plus polaire)

Le sulfoxyde de glucosyle **2.27** a été préparé selon le Schéma 45, par une séquence analogue à celle utilisée pour la préparation du sulfoxyde de mannosyle **2.18**. La thioglycosylation du pentaacétate d' $\alpha$ -D-glucose **2.22**, conduit au  $\beta$ -thioglycoside **2.23** avec un rendement de 55% après cristallisation. La 4,6-*O*-benzylidénation du tetrol **2.24**, obtenu quantitativement par méthanolyse du thioglycoside **2.23** en présence d'une quantité catalytique de méthanolate de sodium, suivie d'une méthylation, conduit au thioglycoside protégé **2.26** avec un rendement de 88%. Finalement, l'oxydation de ce dernier par *m*-CPBA à basse température conduit aux sulfoxydes **2.27a** et **2.27b** (Schéma 45). Nous avons obtenu la structure cristallographique de l'un d'eux, celle du diastéréoisomère de configuration  $S_R$  (Figure 23).

La formation du  $\beta$ -thioglycoside **2.23** est favorisée par l'assistance du groupe participant en C2 qui bloque la position axiale en générant l'ion acétoxonium **2.28**, et oblige le nucléophile à attaquer le centre anomérique par la face opposée (Schéma 46).

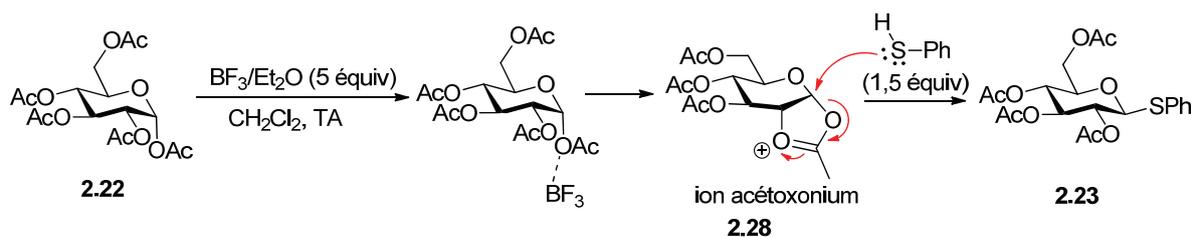


Schéma 46 : Mécanisme de la thioglycosylation

Le thioglycoside **2.26** adopte de préférence la conformation (C), stabilisée par l'effet *exo*-anomère<sup>67</sup> (car elle comporte un des doublets du soufre antiparallèle à la liaison C1-O endocyclique) et qui présente un encombrement moindre (par rapport au conformère A, Figure 24).

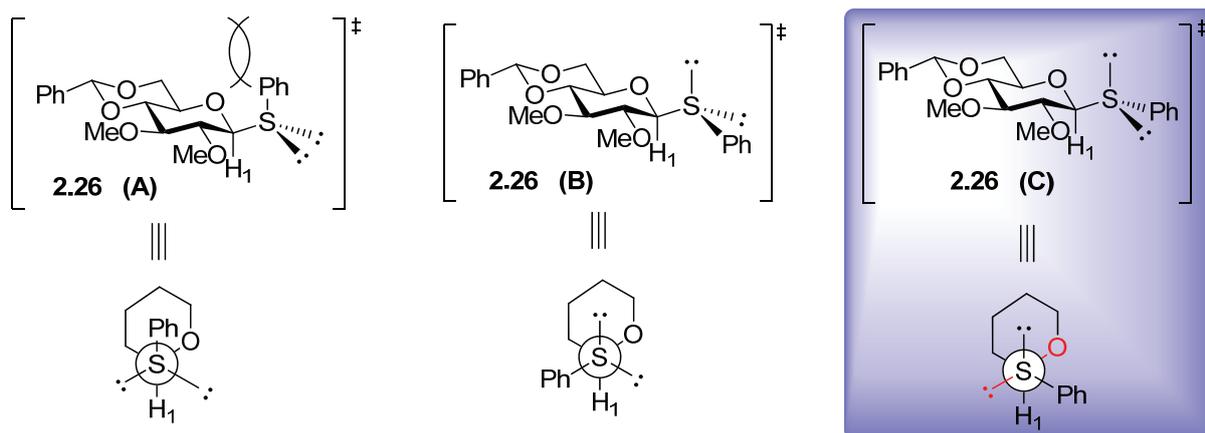


Figure 24 : Représentation de l'effet exo-anomérique en configuration  $\beta$

La faible diastéréosélectivité<sup>77</sup> de l'oxydation de **2.26** conduisant à **2.27** (Schéma 47) peut être interprétée par une réactivité nucléophile relativement proche des deux doublets libres du soufre vis-à-vis du peracide, car les encombrements sont analogues pour les deux étant donné qu'ils se situent en face *exo* du cycle pyranose.

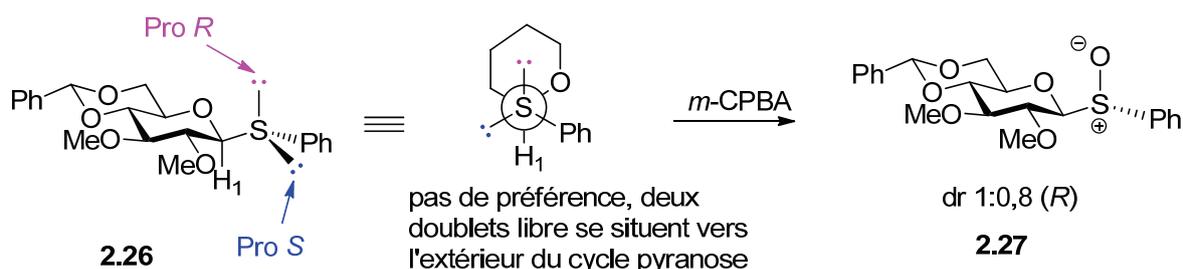


Schéma 47 : Proposition d'explication de la faible diastéréosélectivité de l'oxydation du thioglycoside **2.26**

## 2.5.2 Résultats et discussion

<sup>77</sup> Crich, D.; Cai, W. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4926-4930.

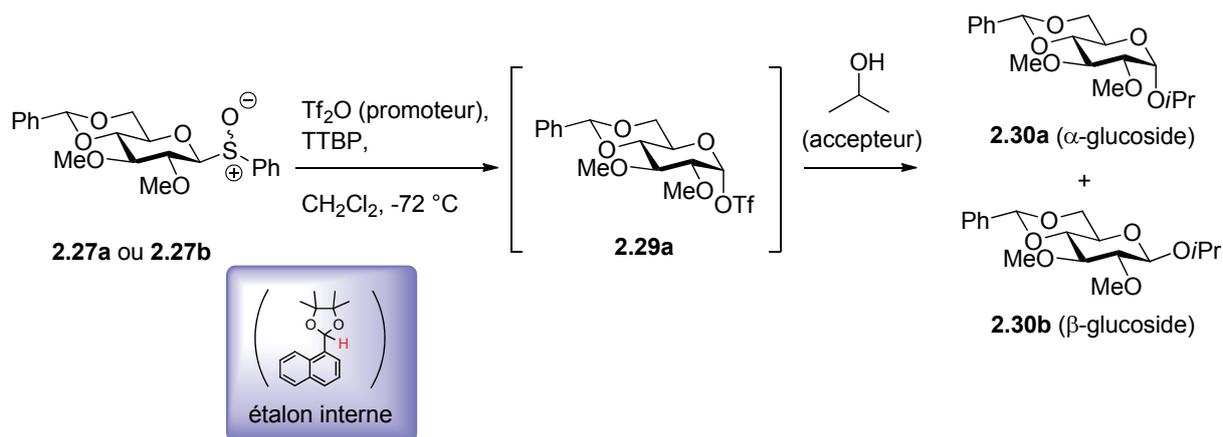


Schéma 48 : Glycosylation en série glucose

Dans cette série, la présence de l'acétal 4,6-*O*-benzylidène entraîne la formation prépondérante d' $\alpha$ -glycoside<sup>27</sup>, ce qui vraisemblablement indique un changement de mécanisme par rapport à la mannopyranosylation. Par conséquent, avec le sulfoxyde **2.27** en main, nous avons réalisé en série glucose une étude analogue à celle déjà décrite en série mannose. Nous avons donc étudié la formation des  $\alpha$ - et  $\beta$ -glucosides **2.30a** et **2.30b** à partir du sulfoxyde **2.27** par le biais de la mesure de l'effet isotopique cinétique (Schéma 48). L'activation des deux sulfoxydes diastéréoisomères **2.27a** et **2.27b** par l'anhydride triflique conduit au même triflate **2.29** (Schéma 49). Néanmoins, nous avons choisi d'utiliser chaque diastéréomère séparément, au lieu du mélange, afin d'intégrer plus précisément les signaux correspondants en RMN. En conséquence, les deux sulfoxydes **2.27a** et **2.27b** ont été isolés et la RMN quantitative du  $^{13}\text{C}$  a été réalisée pour chaque diastéréomère.

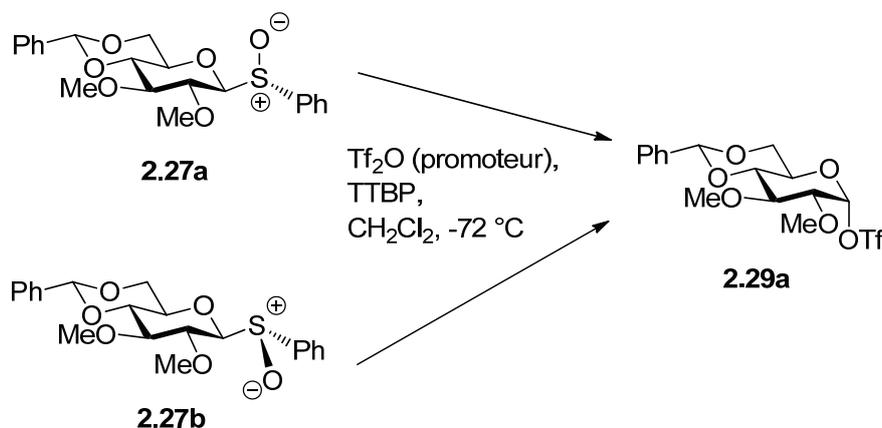


Schéma 49 : Formation de triflate après activation du sulfoxyde de glucosyle

Les résultats de cette étude en série glucose, que nous avons conduite en utilisant les

mêmes techniques d'intégration et de RMN quantitative (Page 38) qu'en série mannose, sont présentés dans *Tableau 3*.

*Tableau 3 : KIEs primaires du  $^{13}\text{C}$  pour les  $\alpha$ - et  $\beta$ -glucopyranosides*

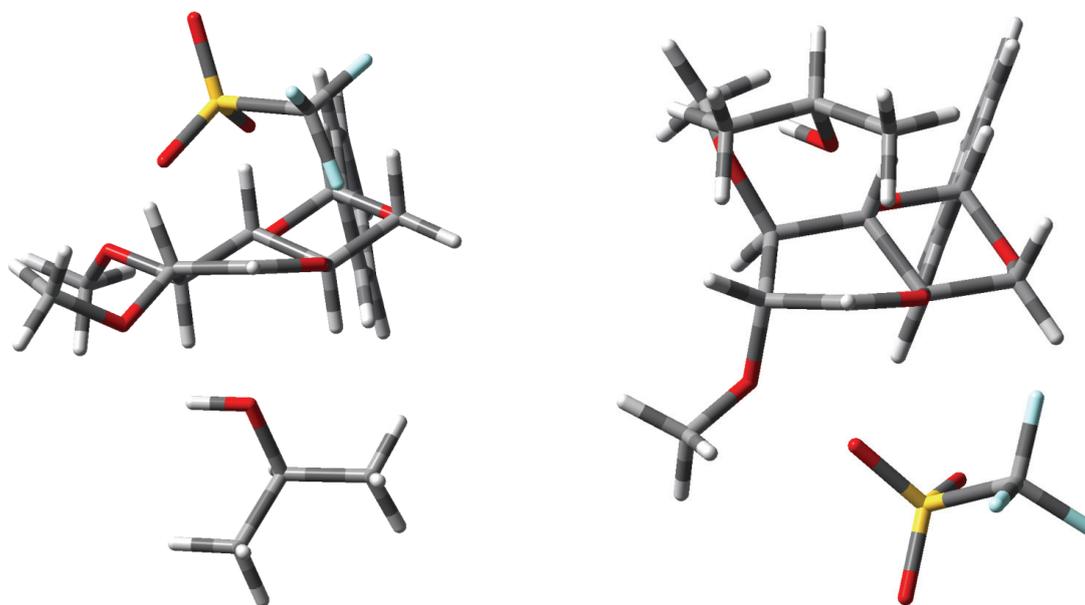
Entrée	Tf <sub>2</sub> O (équiv)	Conversion (%)	$\alpha:\beta$	KIE (25 °C)*
<b><u><math>\alpha</math>-Glucopyranoside 2.30a</u></b>				
1	1,2	31,4	1:0,5	1,029
2	1,2	9,8	1:0,7	1,025
3	2,5	7,1	1:1,7	1,015
4	1,2	12,7	1:1	1,022
<b>Moyenne <math>\pm \sigma</math></b>				<b>1,023 <math>\pm</math> 0,006</b>
<b><u><math>\beta</math>-Glucopyranoside 2.30b</u></b>				
5	1,2	16,2	1:0,5	1,017
6	1,2	7,1	1:0,7	1,020
7	2,5	12,5	1:1,7	1,019
8	1,2	12,4	1:1	1,019
<b>Moyenne <math>\pm \sigma</math></b>				<b>1,019 <math>\pm</math> 0,001</b>

\* tous les KIEs sont mesurés à  $-72$  °C et convertis à  $25$  °C selon  $KIE_{25^\circ\text{C}} = \exp\left\{\frac{201}{298} \ln(KIE_{-72^\circ\text{C}})\right\}^{56,58}$ .  
L'écart-type<sup>72</sup>  $\sigma$  a été calculé à partir du formule  $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}$  si  $n < 30$ , où  $n$  désigne le nombre d'entrées,  $x_i$  désigne la valeur de KIE pour chaque entrée et  $\bar{x}$  représente la moyenne de toutes les valeurs des KIEs.

Les effets isotopiques cinétiques primaires du  $^{13}\text{C}$  pour la formation des glucosides **2.30a** et **2.30b** sont du même ordre ( $\alpha$ -glucoside **2.30a** :  $1,023 \pm 0,006$  ;  $\beta$ -glucoside **2.30b** :  $1,019 \pm 0,001$ ). Ces valeurs, proches de la limite inférieure de l'intervalle caractéristique pour une réaction bimoléculaire (1,03-1,08) et plus élevées que les valeurs caractéristiques d'une réaction monomoléculaire (1,00-1,01), suggèrent que la formation de ces deux glucosides a un caractère type  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Ceci marque une différence importante par rapport à la série mannose, où les KIEs pour la formation des deux mannosides sont nettement différentes.

Les états de transition calculés par l'équipe du Prof. Pratt à l'Université d'Ottawa, pour la glycosylation selon un mécanisme associatif ( $\text{S}_{\text{N}}2$ -like), sont présentés dans la Figure 25. L'état de transition pour la formation de l' $\alpha$ -glucoside **2.30a** (Figure 25C) est hautement symétrique, la liaison avec l'alcool entrant est quasiment de même longueur que celle du triflate partant avec le carbone anomérique (C1-OiPr :  $2,423$  Å et C1-OTf :  $2,422$  Å), ce qui

indique un mécanisme fortement concerté. La distance C1-Nu est légèrement supérieure à la C1-GP (C-O*i*Pr : 2,527 Å, C-OTf : 2,364 Å) dans l'état de transition correspondant à la formation du  $\beta$ -glycoside **2.30b** (Figure 25 D), indiquant une attaque nucléophile "tardive" (suivant l'affaiblissement de la liaison C1-OTf).



C :  $^{13}\text{C}$  KIE : 1,025 ;  $^2\text{H}$  KIE : 1,12 ;  $\Delta G^\ddagger = 19,5$  kcal.mol $^{-1}$     D :  $^{13}\text{C}$  KIE : 1,011 ;  $^2\text{H}$  KIE : 1,20 ;  $\Delta G^\ddagger = 25,1$  kcal.mol $^{-1}$   
 r (C-O*i*Pr) : 2,423 Å ; r (C-OTf) : 2,422 Å ;  $^4\text{H}_3$     r (C-O*i*Pr) : 2,527 Å ; r (C-OTf) : 2,364 Å ;  $B_{2,5}$

Figure 25 : Etats de transitions associatives calculées pour la formation de C)  $\alpha$ -glucoside, D)  $\beta$ -glucoside utilisant B3LYP.

Les énergies d'activation calculées suggèrent que la formation d' $\alpha$ -glucoside **2.30a** ( $\Delta G^\ddagger = 19,5$  kcal.mol $^{-1}$ ) devrait être favorisée par rapport à la formation du  $\beta$ -glucoside **2.30b** ( $\Delta G^\ddagger = 25,1$  kcal.mol $^{-1}$ ). Cette préférence n'a pas été observée expérimentalement et, comme nous l'avons déjà commenté, les conditions de réaction nécessaires à notre étude sont "atypiques".

La valeur de l'effet isotopique cinétique calculé pour la formation du  $\beta$ -glucopyranoside **2.30b** (Figure 25D) est inférieure à la valeur expérimentale (1,011 et 1,019 respectivement). Cela suggère une réaction de  $\beta$ -glycosylation  $S_N2$ -like "plus concertée" que les calculs ne l'indiquent, avec un état de transition plus synchrone. Dans le cas de la formation de l' $\alpha$ -glucoside, les KIEs expérimental et théorique sont très proches (1,023 et 1,025 respectivement) ce qui est en faveur d'un mécanisme bimoléculaire  $S_N2$  avec un état de transition synchrone (ou presque) et inversion de configuration.

La formation des deux glucosides, l'anomère  $\alpha$  **2.30a** et l'anomère  $\beta$  **2.30b**, par un mécanisme bimoléculaire présuppose la présence dans le milieu des triflates anomères **2.29a** et **2.29b** (Schéma 50) alors que nous avons avancé (Schéma 49) que l'activation des sulfoxydes **2.27a** et **2.27b** conduisait au même triflate **2.29a**, de configuration  $\alpha$ .

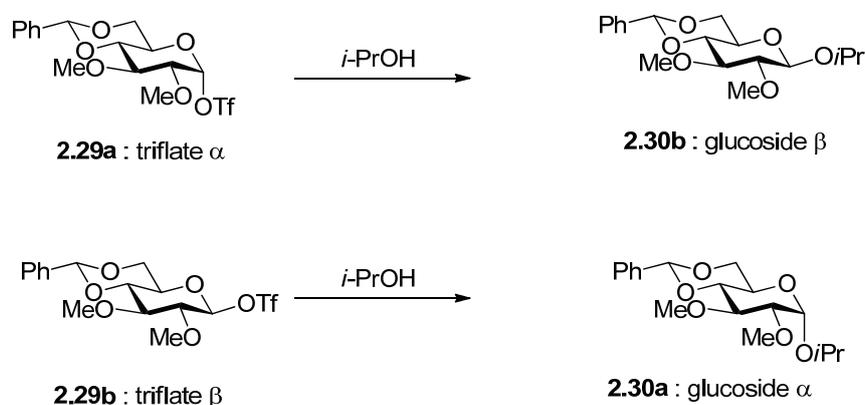


Schéma 50 : Isomérisation rapide de deux triflates

La formation d'un même triflate par action de l'anhydride triflique sur les sulfoxydes anomères **2.31a** et **2.31b** (protégés par des benzyles en lieu et place des méthyles de nos donneurs **2.27**) a été établie par RMN (Schéma 51). Le seul produit détecté en suivant la réaction d'activation à basse température a été le triflate  $\alpha$  de glucosyle **2.33a**.<sup>77</sup>

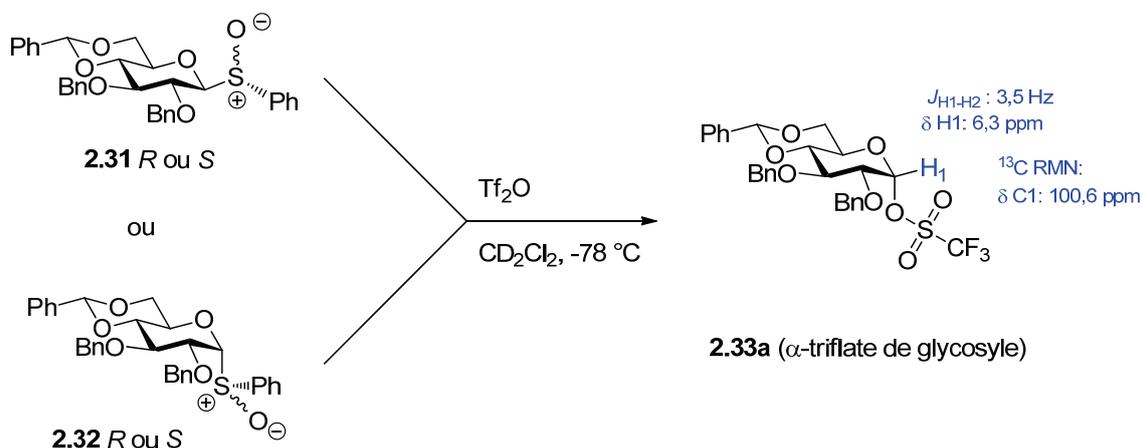


Schéma 51 : Détection d'un triflate  $\alpha$  de glucosyle à  $-78^\circ\text{C}$  par RMN

Mais cette évidence expérimentale n'exclue pas l'existence de l'anomère  $\beta$ , moins stable, comme espèce très minoritaire issue directement de la réaction, ou comme produit de l'épimérisation du triflate  $\alpha$  initialement formé, ou encore des deux processus.

En appui de cette hypothèse, l'existence d'un triflate équatorial de glycosyle **2.35** comme une espèce stable après l'activation de l'ester mannuronique **2.34** a été récemment démontrée (Schéma 52).<sup>78</sup>

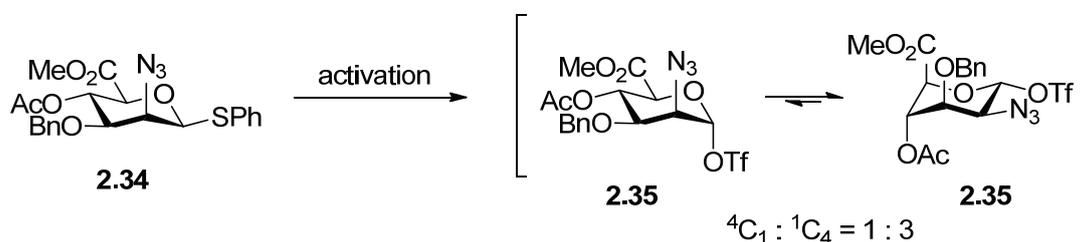


Schéma 52 : Formation de deux triflates de glycosyle après l'activation de l'ester mannuronique

La faible diastéroselectivité de la glycosylation *via* un mécanisme bimoléculaire ( $\text{S}_{\text{N}}2$  ou  $\text{S}_{\text{N}}2$ -like), alors que le triflate  $\beta$  est vraisemblablement très minoritaire dans le milieu réactionnel, suggère fortement un schéma mécanistique répondant au principe de Curtin-Hammett.<sup>79</sup> Une cinétique de type Curtin-Hammett implique que le rapport molaire des produits n'est pas directement liée au rapport molaire des substrats (ou intermédiaires) en équilibre rapide à partir desquels ils sont formés, mais de la réactivité de ces derniers. Transposant ce concept à notre cas, le glucoside majoritaire n'est pas obligatoirement formé à partir du triflate majoritaire en équilibre mais par la réaction la plus rapide qui permet de sortir "irréversiblement" de l'équilibre.

En conséquence, en fonction des résultats expérimentaux et des résultats théoriques décrits plus haut, le mécanisme de la glycosylation peut être interprété en prenant en compte la mise en œuvre, suivant l'activation, d'un équilibre rapide entre les triflates  $\alpha$  et  $\beta$ , incluant naturellement les paires d'ion intimes (CIP) correspondantes (Schéma 53). Des deux triflates anomères, le triflate  $\beta$  est minoritaire dans l'équilibre mais plus réactif. L'attaque de l'accepteur (isopropanol) sur chacun conduit aux glucosides de configuration opposée. La conversion rapide du triflate  $\beta$  en glycoside  $\alpha$  déplace constamment l'équilibre vers la droite. Le rapport diastéréoisomérique résulte donc du rapport des vitesses des réactions conduisant aux glucosides **2.30a** et **2.30b** respectivement.

<sup>78</sup> Walvoort, M. T. C.; Lodder, G.; Mazurek, J.; Overkleeft, H. S.; Codée, J. D. C.; van der Marel, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12080-12081.

<sup>79</sup> Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83-134.

Dans le Schéma 53, les flèches indiquant les réactions "S<sub>N</sub>2-like" donnant lieu à la formation des glucosides ont été placées entre les triflates covalents et les paires d'ions intimes correspondantes. Ce choix prend en compte le fait que les valeurs (expérimentales et calculées) des KIEs inhérents à ces réactions sont seulement proches de la limite inférieure de l'intervalle caractéristique pour une réaction bimoléculaire (1,03-1,08)<sup>57</sup> et indique que les états de transition ne sont pas complètement synchrones et peuvent, en conséquence, être considérés comme "éclatés".

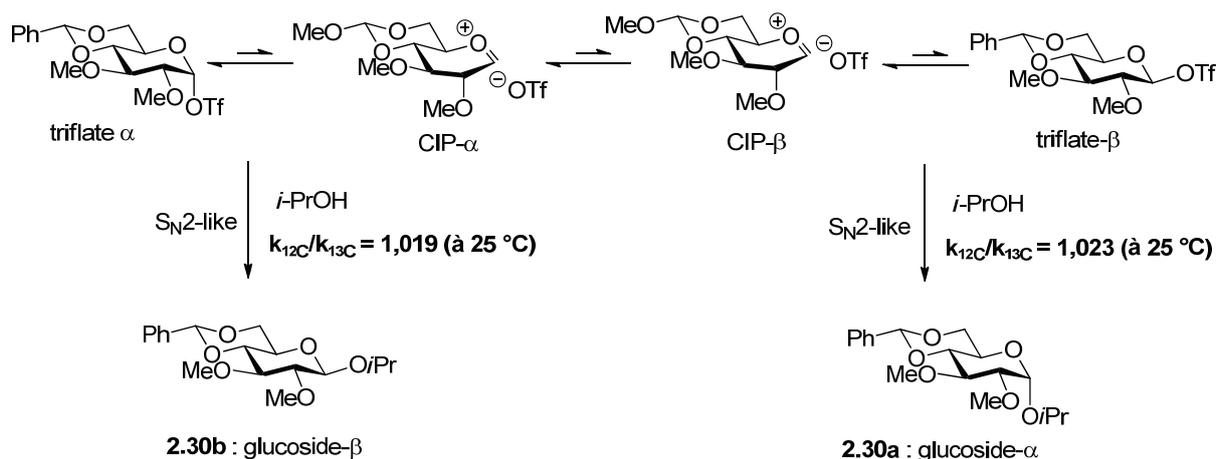


Schéma 53 : Mécanisme pour la formation des glucopyranosides  $\alpha$  et  $\beta$  protégés par un 4,6-*O*-benzylidène

Ce schéma mécanistique rend compte de la diastéréosélectivité  $\alpha$  suggérée par les calculs théoriques et expérimentalement observée (quoique dans une moindre mesure) dans nos expériences de glycosylation utilisant un donneur protégé par le groupement 4,6-*O*-benzylidène. Cependant nous avons observé que l'excès de Tf<sub>2</sub>O favorise la formation du  $\beta$ -glucoside **2.30b** (Entrées 3 et 7, Tableau 3) et ce résultat paraît difficilement explicable par une cinétique type Curtin-Hammett. On peut même considérer que ce résultat indique que l'excès d'anhydride triflique a "poussé" la glycosylation à "s'éloigner" d'un scénario de ce type.

La réaction du triflate en excès avec les espèces nucléophiles présentes dans le milieu, dont l'isopropanol, génère des ions triflate additionnels. Ces derniers favorisent le triflate  $\alpha$  (covalent) en défavorisant la dissociation de la liaison C1-OTf et, en même temps, l'établissement d'un équilibre avec l'anomère  $\beta$ . Le scénario type Curtin-Hammett exige que l'équilibre entre triflates soit plus rapide que les réactions de formation des glucosides. Si cette condition n'est plus convenablement satisfaite, à cause du ralentissement de l'équilibre

entre les triflates anomères, le renversement de sélectivité en découle car la réaction d'équilibre devient, elle aussi, lente (déterminante) et le rapport diastéréoisomérique entre glycosides est dans ce cas lié au rapport molaire des triflates en équilibre.

Ce schéma établit une différence mécanistique nette entre glucosylation et mannosylation, l'une faisant intervenir significativement un équilibre entre triflates, mais pas l'autre. Cette question pourrait trouver une réponse en considérant que l'effet anomère est beaucoup moins prononcé<sup>9,80</sup> en série glucose qu'en série mannose. Par exemple, il a été établi qu'en solution dans le méthanol et avec catalyse acide, le rapport diastéréoisomérique à l'équilibre entre les glucosides **2.36a** et **2.36b** est de 3/1 tandis que l'expérience correspondante en série mannose conduit quasiexclusivement à l' $\alpha$ -mannoside **2.37a** (Schéma 54).<sup>77</sup> Il semble donc raisonnable que la préférence significativement accrue pour le triflate  $\alpha$  en série mannose ralentisse suffisamment l'équilibre entre triflates et puisse par conséquent inhiber un scénario de type Curtin-Hammett dans cette série, alors que l'équilibre rapide en série glucose permet que le système de glucosylation soit contrôlé par un mécanisme de ce type.

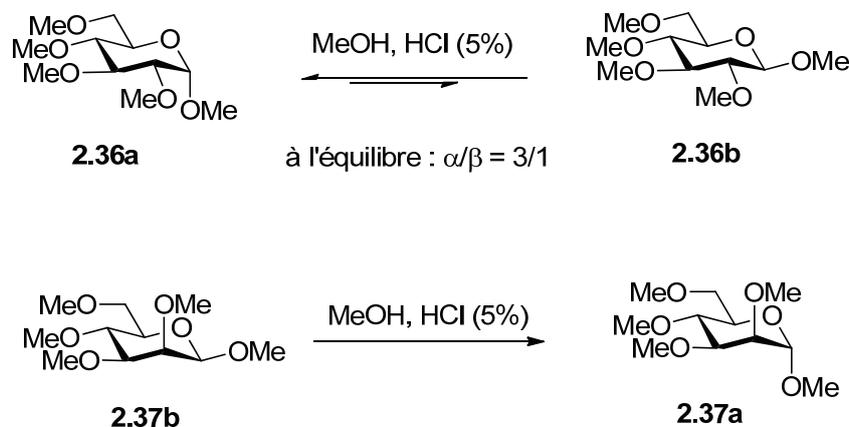


Schéma 54 : L'effet anomère en série glucose et en série mannose

### 2.5.3 Conclusion

Nous avons réussi à déterminer l'effet isotopique cinétique (KIE) primaire du  $^{13}\text{C}$  en abondance naturelle par spectroscopie RMN, pour la glucosylation dirigée par le groupement

<sup>80</sup> Lemieux, R. U. in *Molecular Rearrangements* (ed. De Mayo, P.) part 2, (Interscience Publishers, 1964), 709-769.

protecteur 4,6-*O*-benzylidène. Une comparaison entre les effets isotopiques cinétiques du  $^{13}\text{C}$  primaire calculé et expérimental pour la formation d' $\alpha$ -glucoside (1,025 *versus* 1,023) et de  $\beta$ -glucoside (1,011 *versus* 1,019) indiquent un mécanisme bimoléculaire ( $\text{S}_{\text{N}}2$ -like) pour les deux. La formation de l' $\alpha$ -glucoside a probablement lieu *via* un déplacement de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  du triflate  $\beta$  de glycosyle avec inversion de la configuration, bien que ce triflate  $\beta$  ne soit pas encore détecté directement dans ces conditions expérimentales.

## Chapitre 3. Etude de la cinétique relative de la réaction de glycosylation

---

### 3.1 Conception du principe

Nous avons montré, par la mesure de l'effet isotopique cinétique primaire que, dans les réactions de mannosylation et de glycosylation faisant intervenir un donneur portant le groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène, le mécanisme de la formation de  $\beta$ -mannosides, d' $\alpha$ - et de  $\beta$ - glucosides a un caractère de type  $S_N2$ , tandis que le mécanisme de la formation d' $\alpha$ -mannosides a un fort caractère  $S_N1$  impliquant un ion glycosyloxocarbenium comme intermédiaire.

L'observation directe de l'ion oxocarbenium était un challenge que nous ne pouvions par aborder, mais en revanche, la mise en évidence d'un tel intermédiaire par une voie indirecte paraissait possible.

Nous avons donc pensé à le piéger dans le milieu réactionnel à l'aide d'une réaction intramoléculaire qui serait en compétition avec la mannosylation. Nous avons choisi une réaction de cyclisation qui pouvait, d'une part, permettre de comparer sa vitesse à celle de la mannosylation à travers une étude des produits et, si dans un deuxième temps la cinétique de la réaction de cyclisation pouvait être déterminée de façon indépendante, permettre l'accès à déterminer la cinétique de la mannosylation.

Cette idée s'appuyait sur l'exemple des horloges radicalaires,<sup>81</sup> des outils précieux pour "sonder" et étudier des mécanismes en chimie radicalaire, ainsi que sur la glycosylation intramoléculaire et les quelques cyclisations observées au cours de réactions de glycosylation à basse température impliquant des donneurs activés par l'anhydride trifluoré.

Un radical qui subit un réarrangement irréversible (cyclisation ou autre), à une vitesse connue peut être utilisé comme une horloge radicalaire. Ainsi par exemple, la cyclisation irréversible<sup>82</sup> du radical 5-hexényle<sup>83</sup> **3.1** donne un produit cinétique majoritaire, le radical cyclopentylméthyle **3.2** via un processus 5-*exo*, et un produit thermodynamique minoritaire, le radical cyclohexanyle **3.3** via un processus 6-*endo*, avec un ratio de ~ 50/1 (Schéma 55).

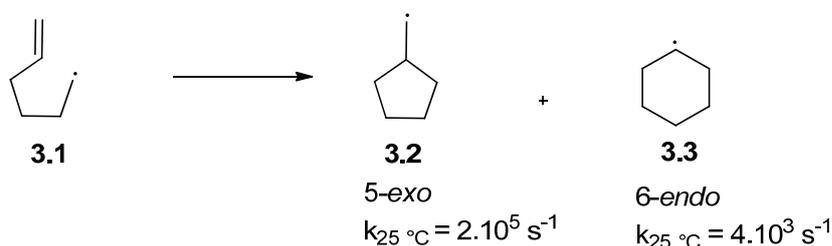


Schéma 55 : Cyclisation du radical 5-hexényle

L'utilisation de ces réactions horloges (monomoléculaire) en compétition avec une réaction radicalaire bimoléculaire de vitesse inconnue, permet de déterminer la constante de vitesse de cette dernière.

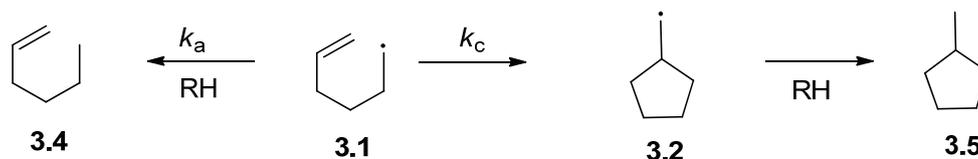


Schéma 56 : Cyclisation du radical 5-hexényle en présence d'un donneur RH

En 1974, Ingold et al ont déterminé la constante de vitesse de cette cyclisation entre 80 °C et -45 °C utilisant une technique de résonance paramagnétique électronique (RPE) et ensuite ils se sont servis de cette horloge pour calculer la constante de vitesse de la réaction

<sup>81</sup> Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Rec.* **1980**, *13*, 317-323.

<sup>82</sup> Julia, M. *Acc. Chem. Rec.* **1971**, *4*, 386-392.

<sup>83</sup> Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176.

bimoléculaire de capture de radical hydrogène (Schéma 56).<sup>84</sup> La cyclisation du radical 5-hexényle **3.1**, en présence d'un donneur hydrogène RH, conduit au 1-hexène **3.4** et au méthylcyclopentane **3.5**. Comme les concentrations relatives de ces deux produits sont fonction de la concentration de RH et du rapport de constantes de vitesse  $k_a/k_c$  et connaissant la constante  $k_c$ , la constante de vitesse  $k_a$  a été calculée à partir de l'analyse des produits finaux. Il est à noter que la formation de cyclohexane, via la cyclisation 6-*endo* du radical **3.1**, peut être négligée car elle est très minoritaire (< 2%) par rapport à la formation du méthylcyclopentane **3.5** obtenu *via* la cyclisation 5-*exo*.

L'extrapolation de l'idée des réarrangements associés à des horloges pour la détermination des cinétiques relatives dans le domaine de la chimie radicalaire,<sup>85</sup> à la cyclisation électrophile sur le phényle du OBn en position C2 par activation des donneurs de glycosyle **3.6** activés par l'anhydride triflique à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (Schéma 57),<sup>86</sup> mis en parallèle avec la glycosylation intramoléculaire,<sup>87</sup> nous a fait considérer que la fermeture du cycle sur un substituant convenable lié au donneur, pourrait fournir une réaction d'horloge appropriée pour la détermination de la cinétique des réactions de glycosylation.

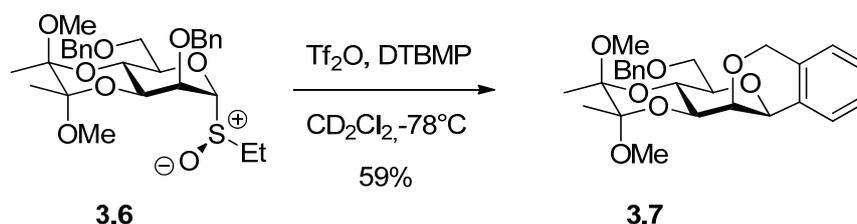


Schéma 57 : Cyclisation d'un phényle à partir du donneur de glycosyle **3.6** activé

Finalement, les cyclisations intramoléculaires observées au cours de l'activation de donneurs sulfoxyde par l'anhydride triflique à basse température montrent, elles aussi, qu'un piégeage intramoléculaire était envisageable :

- d'une part, la formation de l'isochromane **3.7** lors de l'activation du donneur de glycosyle **3.6** par l'anhydride triflique à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (Schéma 57).

<sup>84</sup> (a) Schmid, P.; Griller, D.; Ingold, K. U. *Int. J. Chem. Kinet.* **1979**, *11*, 333-338 (b) Lal, D.; Griller, D.; Husband, S.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6355-6357.

<sup>85</sup> (a) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Rec.* **1980**, *13*, 317-323 (b) Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176 (104) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941.

<sup>86</sup> Crich, D.; Cai, W.; Dai, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1291-1297.

<sup>87</sup> (a) Barresi, F.; Hindsgaul, O. *Synlett* **1992**, 759-761 (b) Stork, G.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087-1088.

Cette cyclisation est formellement une alkylation de Friedel-Crafts. L'ion oxocarbénium **3.8** généré après activation du donneur est piégé par le phényle du groupe benzyle, en donnant le carbocation **3.9**, dont la ré-aromatisation par départ d'un proton conduit au produit **3.7** (Schéma 58).

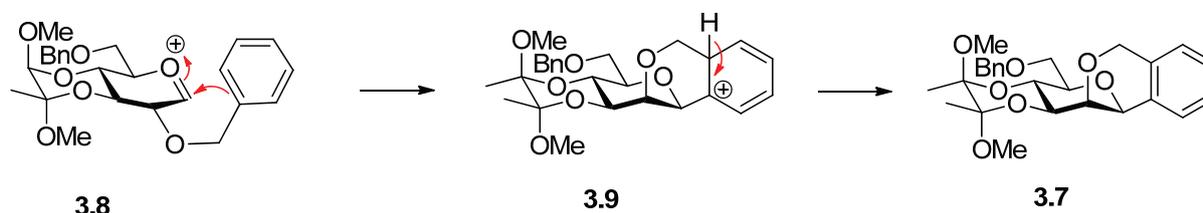


Schéma 58 : Mécanisme de la cyclisation impliquant un groupe benzyle sur le donneur de glycosyle activé

- d'autre part, la formation du tétrahydrofurane **3.11** lors de l'activation du donneur de glycosyle **3.10** par l'anhydride triflique à  $-78^{\circ}\text{C}$  (Schéma 59).<sup>88</sup> Dans cette cyclisation où un nouveau centre stéréogène est formé, le nucléophile intramoléculaire est une triple liaison.

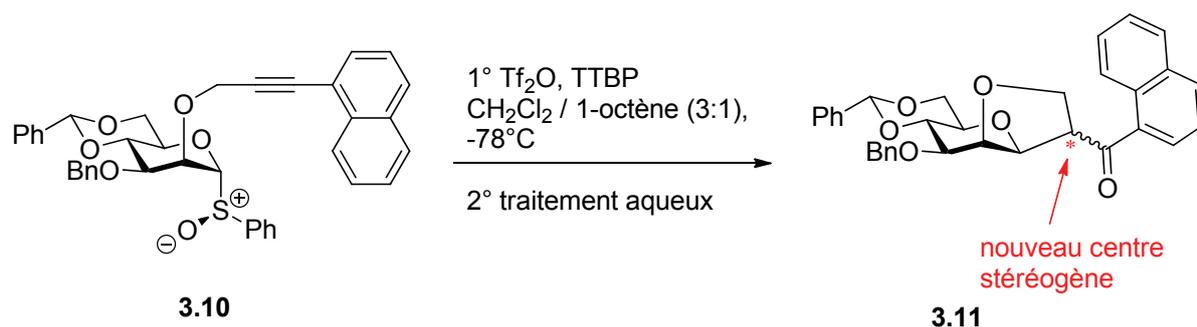


Schéma 59 : Cyclisation d'un alkyne sur le donneur de glycosyle activé

C'est donc en tenant compte de ces antécédents que nous avons pensé que la fermeture d'un cycle par un centre nucléophile convenablement lié au donneur pourrait fournir une réaction d'horloge appropriée pour la détermination de la cinétique des réactions de glycosylation.

Mayr<sup>89</sup> a développé une série d'échelles de référence pour la caractérisation des électrophiles cationiques et des nucléophiles neutres. D'après ces échelles, nous avons choisi

<sup>88</sup> Crich, D.; Wu, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4879-4882.

<sup>89</sup> (a) Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500-9512 (b) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *36*, 66-77.

de greffer un résidu allylsilane au groupement protecteur en position 2 pour qu'il joue le rôle du nucléophile intramoléculaire. Afin d'éviter les complications de la formation de centres stéréogènes supplémentaires au cours de la réaction de cyclisation, nous avons conçu le système décrit dans le Schéma 60 basé sur une réaction de Sakurai intramoléculaire.<sup>90</sup>

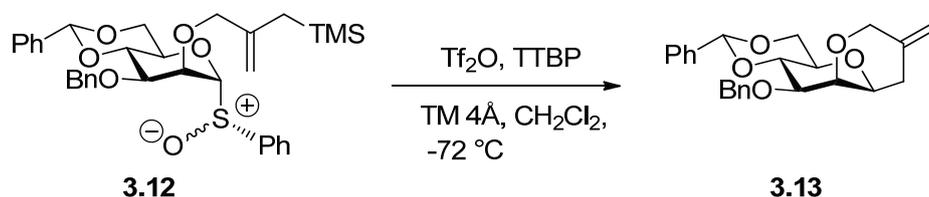


Schéma 60 : Cyclisation conçue pour l'horloge de la glycosylation

Un exemple de la réaction de Sakurai intramoléculaire est donné dans le Schéma 61 avec la création d'un cycle à 5 chaînons. Le composé **3.14** est cyclisé en présence du dichlorure d'éthylaluminium (1,1 équiv) dans le toluène à basse température (0 °C ou -78 °C), et fournit deux spiro-décانونes **3.15a,b** avec des rendements de 70-85%, et dans un rapport molaire de 2/1.

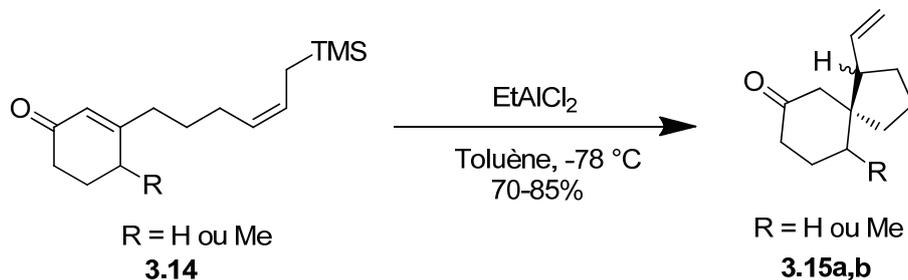
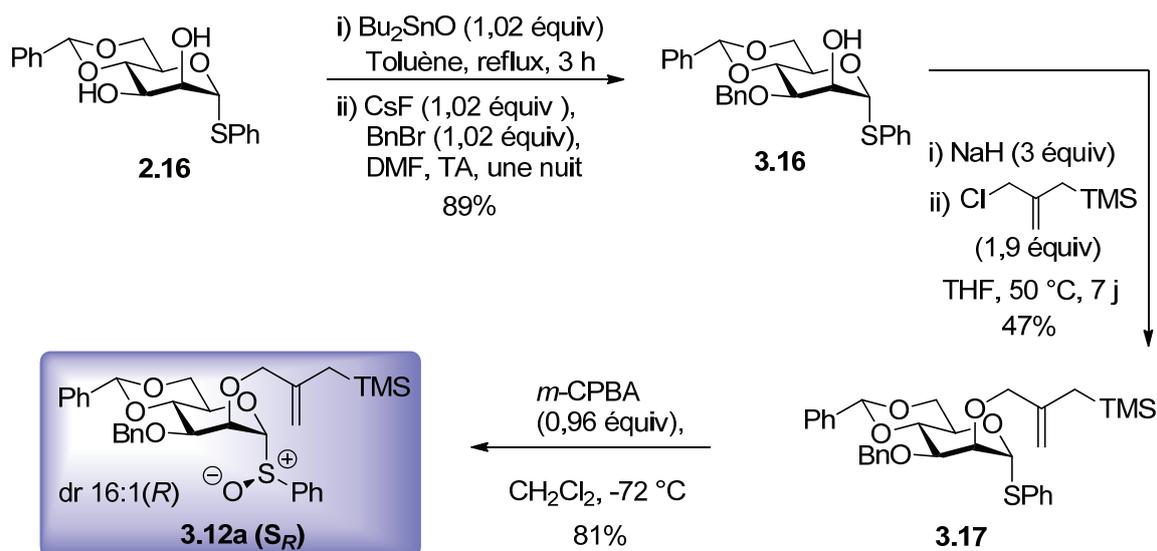


Schéma 61 : Réaction de Sakurai intramoléculaire

## 3.2 Série mannose

### 3.2.1 Préparation du donneur sulfoxyde 3.12

<sup>90</sup> Schinzer, D. *Synthesis* **1988**, 263-273.

Schéma 62 : Préparation du sulfoxyde **3.12a**

Nous avons d'abord appliqué cette idée en série mannose, et choisi comme donneur un sulfoxyde de glycosyle, puisque le protocole d'activation est direct et donne un milieu réactionnel plus propre. La préparation du sulfoxyde **3.12a** en tant que donneur de glycosyle est décrite dans le Schéma 62. Le phényl 4,6-*O*-benzylidène-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.16** a été benzylé régiosélectivement en employant des conditions classiques,<sup>91</sup> fournissant l'éther de 3-*O*-benzyle **3.16** avec un bon rendement de 89% ; le mécanisme de la benzylation régiosélective est présenté dans le Schéma 63.

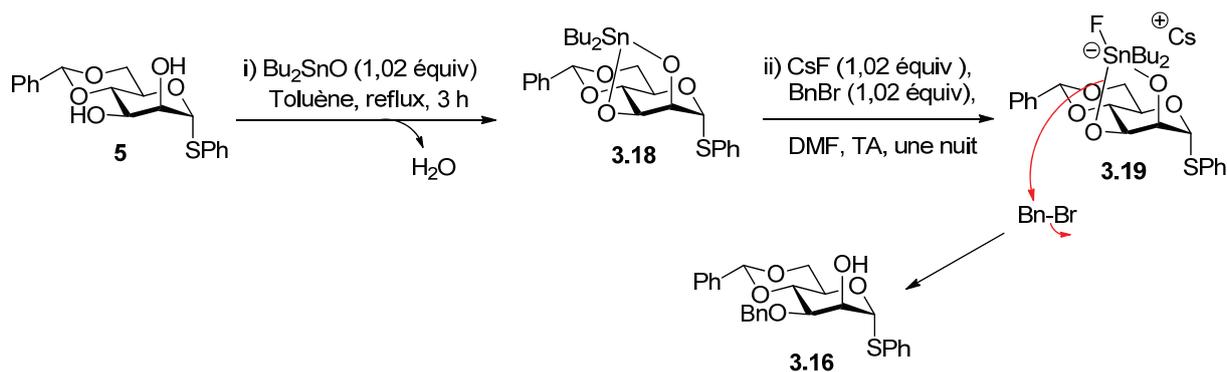


Schéma 63 : Mécanisme de benzylation sélective

Le stannylène **3.18** est formé par addition d'oxyde de dibutylétain au diol **5**, dans le toluène à reflux. Après évaporation, le résidu est dissous dans du DMF et, après addition de

<sup>91</sup> David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643-663.

CsF et de BnBr, l'atome d'oxygène O3 du complexe **3.19** est plus nucléophile que le groupement OH d'origine et la benzylation a majoritairement lieu en prépondérance sur la position équatoriale O3.

L'O2 est ensuite protégé par une alkylation avec le 2-chlorométhyl-3-triméthylsilyl-1-propène en présence d'hydrure de sodium dans le THF à 50 °C pendant 7 jours, pour conduire à l'éther de triméthylsilylméthallyle **3.17** avec un rendement modéré de 47%. Enfin, l'oxydation diastéréosélective avec *m*-CPBA (1 équiv) à basse température nous a permis d'obtenir le sulfoxyde **3.12a** avec un bon rendement de 80%. Cette oxydation présente une sélectivité semblable à celle présentée au chapitre 2 (Page 48).

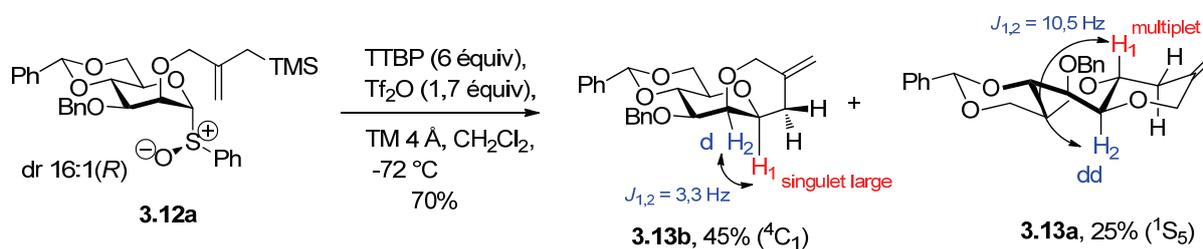


Schéma 64 : Cyclisation du sulfoxyde **3.12a** activé

Avec le sulfoxyde **3.12a** en main, nous avons testé la réaction de cyclisation qui devrait servir d'horloge afin d'étudier la cinétique relative de la glycosylation.

Ainsi, l'activation du sulfoxyde **3.12a** de manière habituelle, par addition de Tf<sub>2</sub>O en excès dans le dichlorométhane à -72 °C, en présence de TTBP, suivie d'un traitement avec NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. à cette température, a conduit aux deux produits cyclisés **3.13b** et **3.13a** (Schéma 64). Dans le produit majoritaire **3.13b**, la jonction avec le nouveau cycle est *cis*, comme attendu, et le cycle pyranose adopte la conformation chaise <sup>4</sup>C<sub>1</sub>. Dans le produit minoritaire **3.13a** légèrement moins polaire que le produit **3.13b**, la jonction avec le nouveau cycle est *trans*, et le cycle pyranose adopte la conformation bateau croisé <sup>1</sup>S<sub>5</sub>.

Sur les spectres de RMN <sup>1</sup>H, les constantes de couplage  $J_{3,4}$  et  $J_{4,5}$  pour l'isomère majoritaire **3.13b** sont 9,7 Hz et 9,5 Hz respectivement (H3, H4 et H5 axiaux) et la constante de couplage  $J_{1,2}$  est d'environ 3 Hz, indiquant que H2 est en position équatoriale, ce qui suggère une conformation <sup>4</sup>C<sub>1</sub> pour le cycle pyranose avec une jonction *cis*. Sur le spectre de l'isomère minoritaire **3.13a**, les constantes de couplages  $J_{3,4}$  et  $J_{4,5}$  sont 5,4 Hz et 5,1 Hz respectivement, indiquant que dans ce composé il n'y a pas de relation diaxiale entre H3/H4 et H4/H5, et la constante de couplage  $J_{1,2}$  est de 10,5 Hz (Schéma 64), ce qui indique que H1

et H2 sont en position *trans* diaxiale. Ces constantes de couplages indiquent aussi que le cycle pyranose est a priori de conformation bateau croisé. D'après l'équation de Karplus,<sup>92</sup> le couplage à travers trois liaisons est maximal lorsque les protons concernés sont antiparallèles (l'angle de torsion est 180°) - relation approximative en  $\cos^2\theta$  et le couplage est minimum quand les protons concernés sont orthogonaux (l'angle de torsion est 90°).

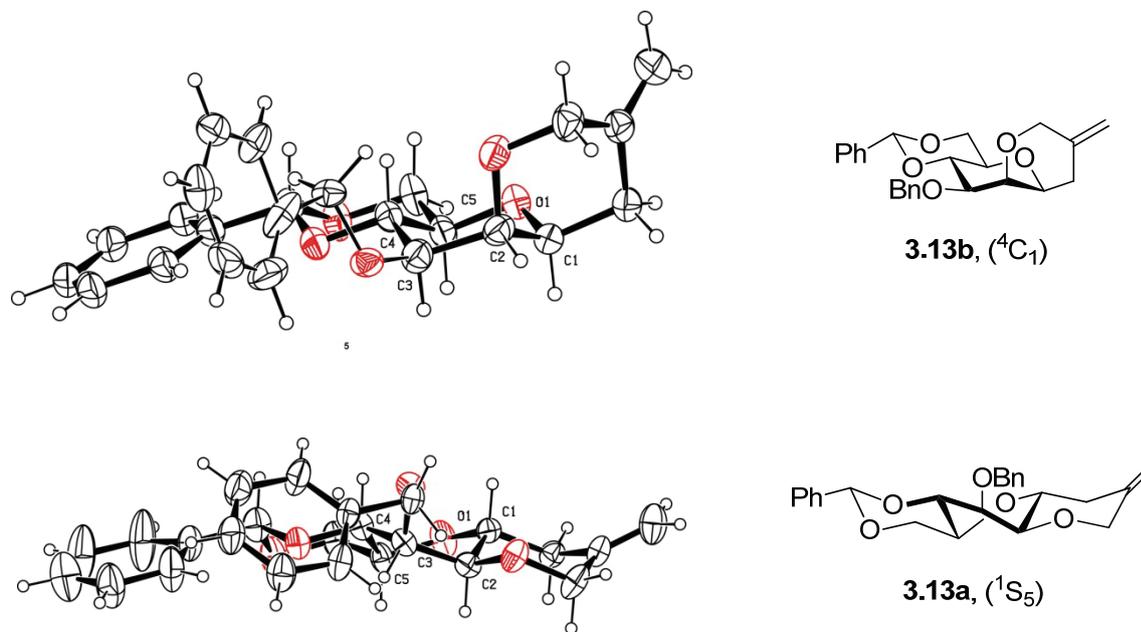


Figure 26 : Structure cristallographique des tricycles **3.13b** et **3.13a**

La structure des deux produits cyclisés est confirmée par une étude cristallographique par diffraction des rayons X (Figure 26).

Nous proposons le mécanisme de formation de ces deux produits cyclisés dans le Schéma 65. Cela implique vraisemblablement l'ion mannosyloxocarbenium **3.21**, sous forme de demi-chaise  ${}^4H_3$  ( ${}^3H_4$  ne peut exister en raison de la contrainte due au 4,6-*O*-benzylidène, Figure 27) ou bateau  $B_{2,5}$ , qui sont en équilibre rapide avec entre eux et avec le triflate de mannose **3.20** (Schéma 65).

<sup>92</sup> Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15.

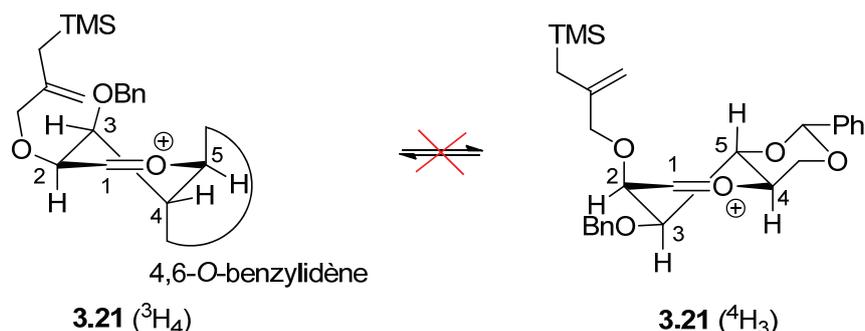


Figure 27 : Conformation demi-chaises  ${}^3H_4$  et  ${}^4H_3$  pour l'ion oxocarbenium

Il est à noter que l'allylsilane est plus nucléophile qu'une double liaison C=C classique, en raison de l'augmentation d'énergie de l'HOMO (l'orbitale moléculaire liante  $\pi_{C=C}$ ), due à l'interaction déstabilisante de la liaison  $\pi_{C=C}$  avec la liaison  $\sigma_{C-Si}$ . Sachant que l'orbitale atomique de plus basse énergie a le plus gros coefficient dans l'orbitale moléculaire liante et le plus petit coefficient dans l'orbitale moléculaire antiliante, la taille des lobes de l'orbitale 2p sur le carbone est donc plus grande que celle sur le silicium ( $\chi_C > \chi_{Si}$ ) dans la liaison  $\sigma_{C-Si}$  (Figure 28).

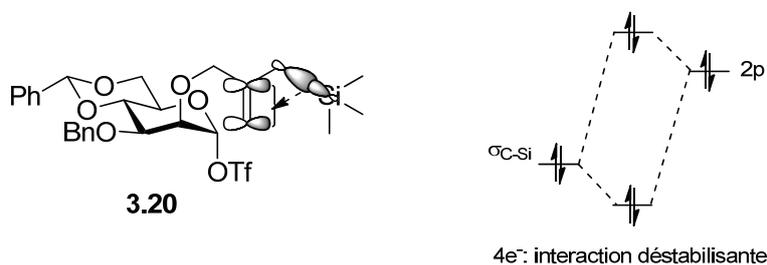


Figure 28 : Interaction HOMO-LUMO entre les liaisons  $\pi$  et  $\sigma_{C-Si}$

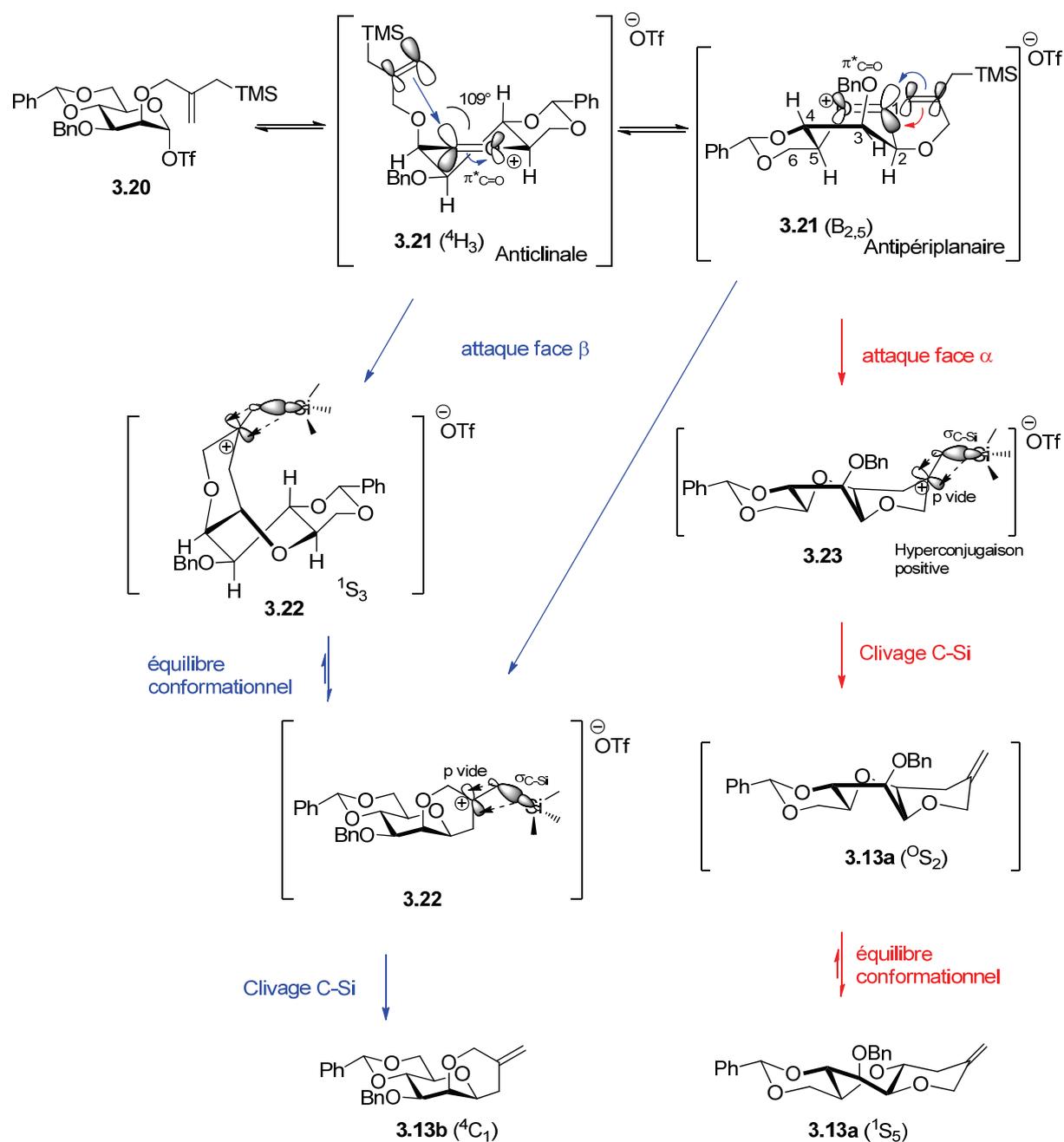


Schéma 65 : Mécanisme proposé pour la formation des produits tri-cyclisés **3.13b** et **3.13a**

Dans la conformation demi-chaîse <sup>4</sup>H<sub>3</sub>, il n'y a que la face β qui est bien accessible pour le nucléophile interne, le silylméthallyle. L'interaction entre l'orbitale du donneur π<sub>C=C</sub> (HOMO) et l'orbitale de l'accepteur antiliante π\*<sub>C=O</sub> (LUMO, avec le plus gros coefficient localisé sur le carbone sur lequel l'attaque électrophile a lieu χ<sub>C</sub> < χ<sub>O</sub>) conduit à une attaque de façon anticlinale selon l'angle de Bürgi-Dunitz (~109°) (Schéma 65, Figure 29).

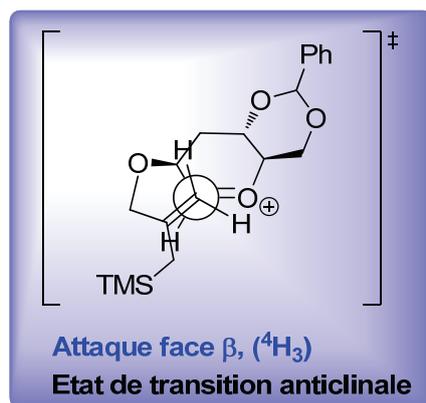


Figure 29 : Projection de Newman pour l'état de transition anticlinale

Afin d'avoir le recouvrement optimal, les lobes de l'orbitale antiliante  $\pi^*_{C=O}$  s'écartent des centres de densité électronique au delà des deux noyaux impliqués.<sup>67</sup> Le nouveau carbocation généré en position  $\beta$  du groupement TMS est stabilisée par l'hyperconjugaison positive.<sup>93</sup> L'électropositivité du silicium rend la donation  $\sigma$  de la liaison C-Si vers l'orbitale 2p vide plus efficace que celle d'une liaison C-C (Figure 30). En même temps, cette stabilisation affaiblit la liaison C-Si par délocalisation de la densité électronique. En conséquence, la liaison C-Si sera plus facile à casser. Enfin, la perte spontanée du fragment TMS fournit le produit cyclisé **3.13** (Schéma 65).

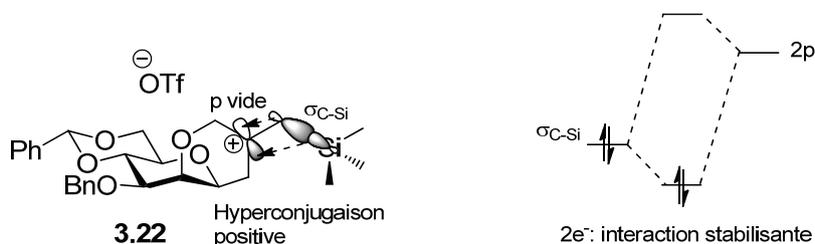


Figure 30 : Interaction HOMO-LUMO entre l'orbitale p vide et la liaison  $\sigma_{C-Si}$

La conformation bateau  $B_{2,5}$  a été modélisée précédemment par Whitfield,<sup>94,75</sup> qui a montré que c'est la conformation énergétiquement la plus favorable. Dans ce conformère, l'éther de 2-O-silylméthallyle peut accéder à deux faces : soit la face  $\beta$ , et l'orbitale  $\pi_{C=C}$  (HOMO) de l'allylsilane approche l'orbitale  $\pi^*_{C=O}$  (LUMO) avec l'angle de Bürgi-Dunitz dans le plan de l'orbitale 2p, via un état de transition antipériplanaire (Figure 31, Schéma 65),

<sup>93</sup> Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J.-H.; Chelius, E. C. *Acc. Chem. Rec.* **1998**, 32, 183-190.

<sup>94</sup> Nukada, T.; Bérces, A.; Whitfield, D. M. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 765-774.

conduisant également au produit cyclisé *cis* **3.13b** ; soit la face  $\alpha$ , et l'orbitale  $\pi_{C=C}$  (HOMO) de l'allylsilane attaque à l'orbitale  $\pi^*_{C=O}$  (LUMO), également *via* un état de transition antipériplanaire (Figure 31, Schéma 65), donnant le produit cyclisé **3.13a**, avec la jonction *trans*, qui est initialement en conformation bateau croisé  ${}^0S_2$ , puis équilibré en son conformère  ${}^1S_5$  plus stable. L'observation de ces deux produits cyclisés fournit une forte évidence pour l'existence d'ion mannosyloxocarbenium, mais il n'y a pas d'argument pour savoir si l'équilibre conformationnel a lieu avant ou après le clivage C-Si (Schéma 65).

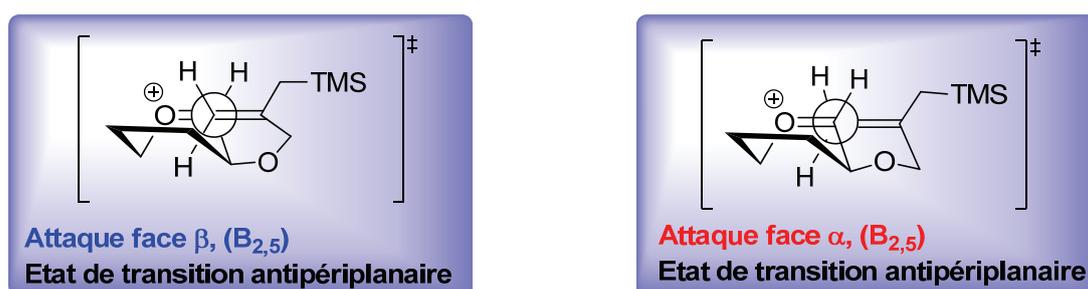


Figure 31 : Projection de Newman pour les états de transitions antipériplanaires

### 3.2.2 O-Glycosylation en compétition avec la cyclisation

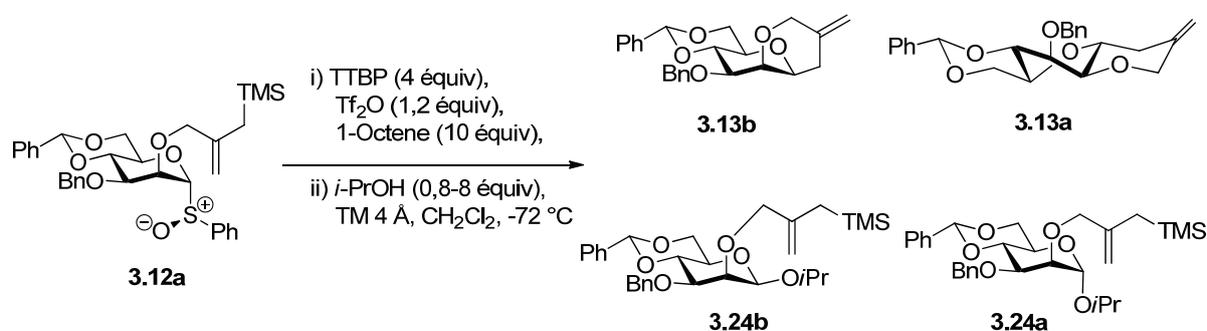


Schéma 66 : Compétition O-glycosylation/cyclisation en présence d'1-octène

Nous avons ensuite tourné notre attention vers l'utilisation de la réaction intramoléculaire du sulfoxyde **3.12a** comme une horloge unimoléculaire pour l'O-glycosylation. L'activation de **3.12a** à  $-72$  °C, en présence d'1-octène comme piègeur de divers intermédiaires secondaires électrophiles générés *in situ*,<sup>88</sup> et de TTBP, suivie d'une addition rapide de l'accepteur isopropanol, après avoir quenché la réaction à  $-72$  °C avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , conduit à la formation des mannosides **3.24b** et **3.24a**

( $\beta$  et  $\alpha$  respectivement), et des produits cyclisés **3.13b** et **3.13a** (Schéma 66).

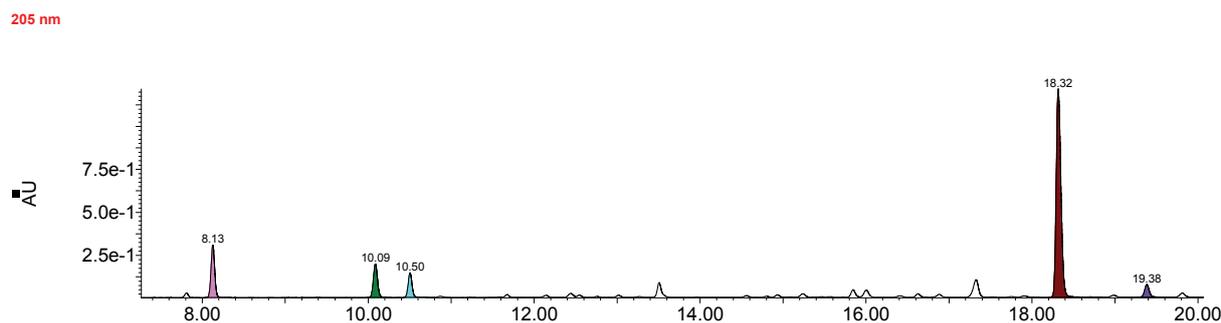


Figure 32 : Chromatogramme avec détection UV pour la O-glycosylation à 205 nm

( $t_r = 8,13$  min : composé **3.13b** ;  $t_r = 10,09$  min : dérivé d'1-octène ;  $t_r = 10,50$  min : composé **3.13a** ;  $t_r = 18,32$  min : composé **3.24b** ;  $t_r = 19,38$  min : composé **3.24a**)

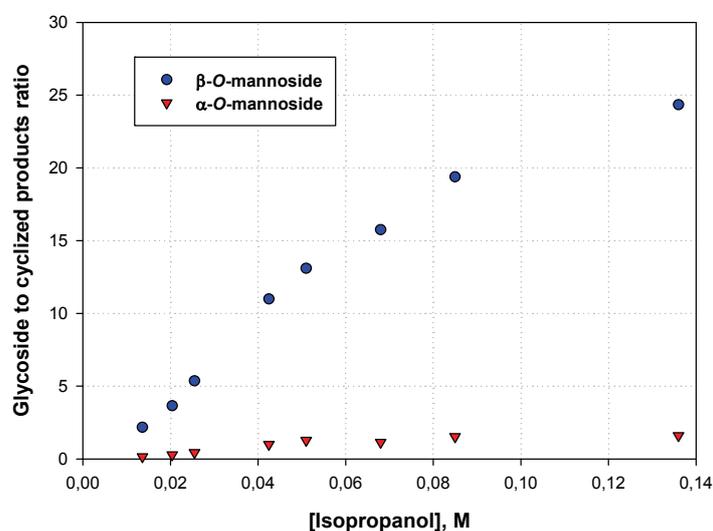
Les positions des produits correspondants sur le chromatogramme ont été identifiées par spectrométrie de masse. Quatre composés authentiques ont été également synthétisés et caractérisés pour confirmer les temps de rétention repérés sur le chromatogramme (Figure 32).

Le mélange réactionnel a été agité à  $-72$  °C pendant 2 h 30 et un échantillon (5-10  $\mu$ L) a été prélevé par microseringue avant addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La proportion de mannoside  $\beta$  ou  $\alpha$  (**3.24b** ou **3.24a**) par rapport à l'ensemble des produits cyclisés (**3.13b** + **3.13a**) a été déterminée par UHPLC/UV/MS à 205 nm, où il y a un meilleur rapport signal sur bruit pour chaque produit. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4 et sur la Figure 33.<sup>95</sup>

<sup>95</sup> Huang, M.; Retailleau, P.; Bohé, L.; Crich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14746-14749.

Tableau 4 : Compétition *O*-glycosylation/cyclisation en présence d'*l*-octène

Entrée	<i>i</i> -PrOH (équiv/conc, M)	<b>3.24b</b> /( <b>3.13b</b> + <b>3.13a</b> ) rapport molaire	<b>3.24a</b> /( <b>3.13b</b> + <b>3.13a</b> ) rapport molaire
1	0,8/0,014	2,17	0,15
2	1,2/0,020	3,66	0,28
3	1,5/0,026	5,36	0,44
4	2,5/0,043	10,99	0,99
5	3/0,051	13,09	1,28
6	4/0,068	15,75	1,14
7	5/0,085	19,38	1,53
8	8/0,136	24,34	1,60

Figure 33 : Compétition *O*-glycosylation/cyclisation (en présence d'*l*-octène)

On a constaté que le β-*O*-mannoside **3.24b** est largement majoritaire par rapport à l'α-*O*-mannoside **3.24a** et aux produits cyclisés **3.13b** et **3.13a**. Même avec un léger excès d'accepteur (1,2 équiv), la formation du β-*O*-mannoside **3.24b** est beaucoup plus dépendante de la concentration en isopropanol que celle de l'α-*O*-mannoside **3.24a**, ce qui montre une cinétique bimoléculaire ("S<sub>N</sub>2-like"), tandis que la formation de l'α-*O*-mannoside est quasi constante tout au long de la réaction et montre une cinétique monomoléculaire ("S<sub>N</sub>1-like"), impliquant l'ion oxocarbénium comme intermédiaire. Ces résultats sont en accord avec l'étude de l'effet isotopique cinétique primaire du <sup>13</sup>C par RMN que nous avons réalisé précédemment.

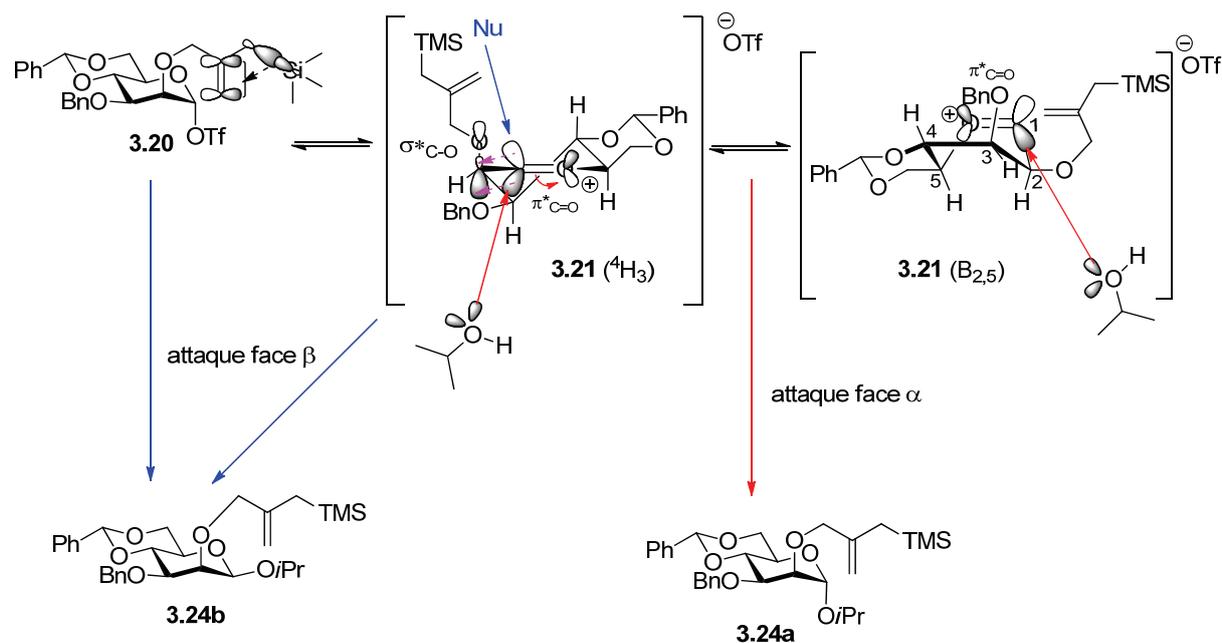


Schéma 67 : Mécanisme proposé pour la formation des  $\alpha$ - et  $\beta$ -O-mannosides

La formation du  $\beta$ -O-mannoside **3.24b** fait intervenir, soit le déplacement du OTf à partir du triflate covalent **3.20**, soit une attaque sur la face  $\beta$  d'un intermédiaire semblable à celui que nous avons déjà décrit dans le chapitre précédent et se situant entre les extrêmes **3.20** (covalent) et **3.21** (avec certain degré de dissociation). Les deux conformères ( $^4H_3$  et  $B_{2,5}$ ) de l'ion oxocarbenium **3.21** peuvent donner naissance à l' $\alpha$ -O-mannoside **3.24a** (Schéma 67).

On remarque que la présence de la liaison C2-O en  $\alpha$  du  $C=O^+$  rend différentes les deux faces du système  $\pi$  dans la conformation  $^4H_3$ . L'attaque nucléophile se fait de préférence par la face  $\alpha$  et en antiparallèle avec la liaison C2-O, en raison de l'interaction stabilisante entre l'orbitale liante de la liaison  $\sigma_{Nu-C1}$  en cours de formation et l'orbitale antiliante  $\sigma^*_{C2-O}$  (Schéma 67).

En absence de piégeage avec le 1-octène, pour la simple cyclisation (et en absence d'un accepteur), les deux produits cyclisés **3.13b** et **3.13a** ont été isolés avec un rendement de 70%. Quant à la compétition avec la glycosylation en présence d'isopropanol, nous n'avons pas pu obtenir les isopropyl mannosides désirés **3.24b** et **3.24a**, mais nous avons détecté les deux produits soufrés **3.25b** et **3.25a** (Schéma 68) par LC/MS. C'est l'attaque des isopropyl mannosides **3.24b** et **3.24a** sur l'agent électrophile soufré généré *in situ* qui a conduit aux produits **3.25b** et **3.25a**.

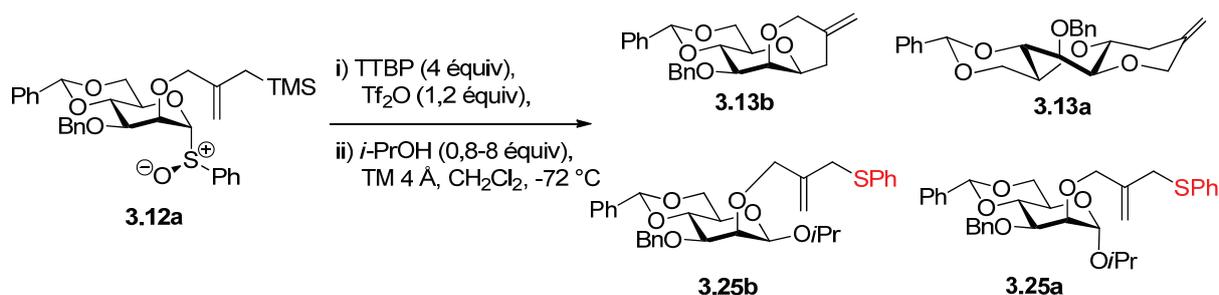


Schéma 68 : Compétition O-glycosylation/cyclisation (en absence d'1-octène)

Nous avons ensuite ajouté le 1-octène en excès dans le milieu pour piéger tous les agents électrophiles de type "PhS<sup>+</sup>" générés *in situ*. La réaction a conduit alors aux produits désirés **3.24b** et **3.24a**. Deux produits dérivés du 1-octène **3.27a** et **3.27b** ont également été isolés. Le mécanisme proposé pour la formation de ces produits est décrit dans le Schéma 69.

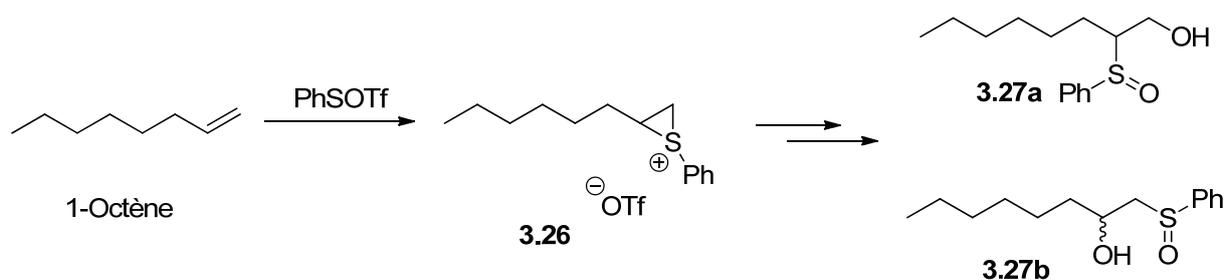
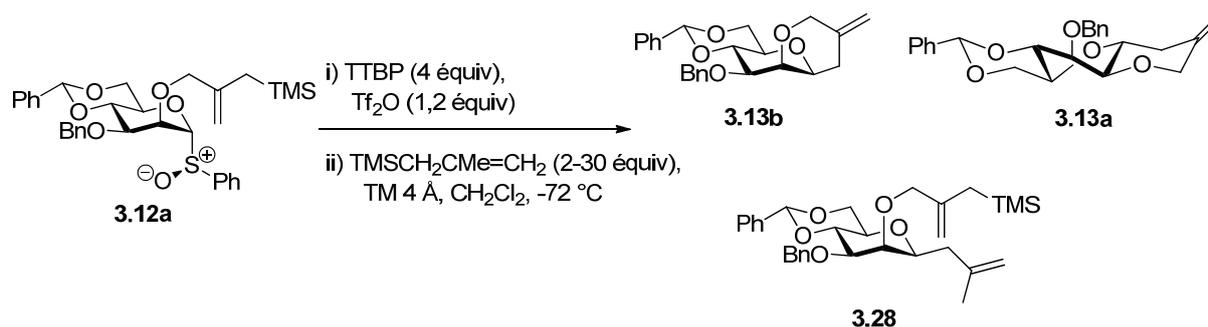


Schéma 69 : Mécanisme du piégeage électrophile par le 1-octène

### 3.2.3 C-Glycosylation en compétition avec la cyclisation

Les expériences similaires ont été également effectuées avec le méthallyltriméthylsilane comme nucléophile externe (et aussi en tant que piège pour les espèces sulfurées générées), afin d'établir une compétition entre la cyclisation et la C-glycosylation. Contrairement à l'O-glycosylation, l'accepteur a été ajouté dès le début, avant l'addition de l'anhydride triflique. Dans une réaction en présence de 15 équivalents de méthallyltriméthylsilane, nous avons isolé le  $\beta$ -C-mannoside **3.28** avec un rendement de 28%. Toutefois, nous n'avons pas observé la formation d' $\alpha$ -C-mannoside dans cette réaction (Schéma 70). Un résultat similaire avait déjà été observé dans la réaction entre un C-nucléophile fort et un donneur 4,6-O-benzylidène thiomannopyranoside où seulement le  $\beta$ -C-mannoside correspondant a été formé au cours de

la réaction.<sup>96</sup>Schéma 70 : Compétition  $\beta$ -C-glycosylation/cyclisation

Le rapport de  $\beta$ -C-mannoside sur les produits cyclisés a été déterminé par UHPLC/UV/MS utilisant le mode opératoire déjà décrit pour la O-mannosylation (Figure 34).

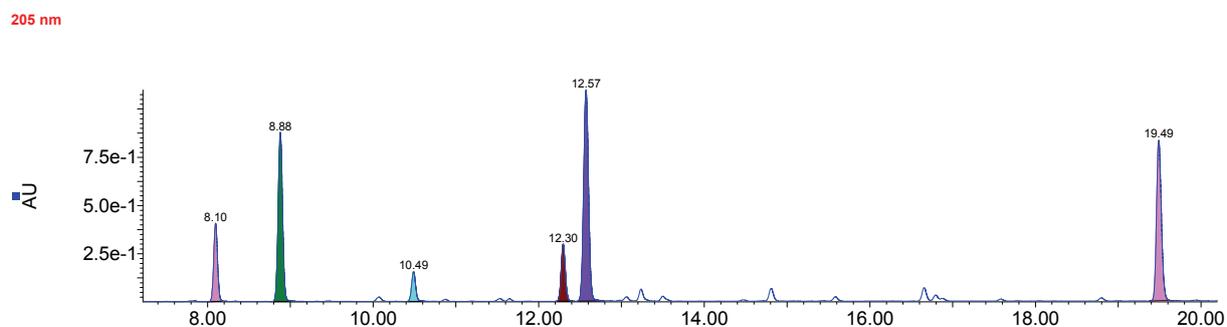


Figure 34 : Chromatogramme avec détection UV pour la C-glycosylation à 205 nm

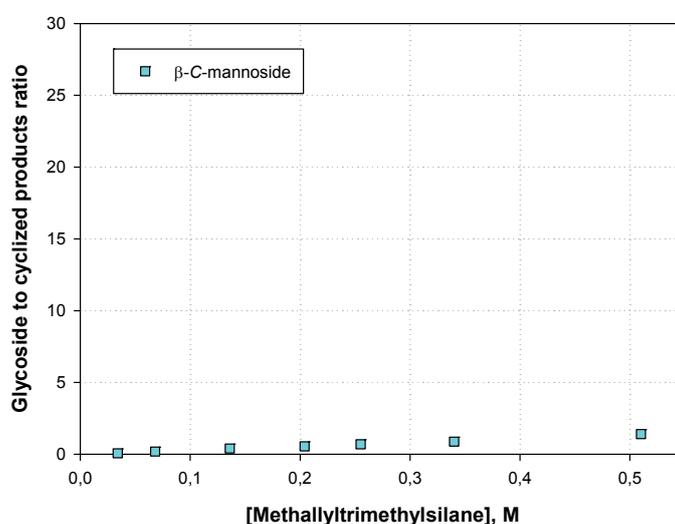
( $t_r = 8,10$  min : composé 3.13b ;  $t_r = 8,88$  min : dérivé de triméthylméthallysilane ;  $t_r = 10,49$  min : composé 3.13a ;  $t_r = 12,30$  min : triphénylméthane (étalon interne) ;  $t_r = 12,57$  min : triméthylméthallysilane ;  $t_r = 19,49$  min : composé 3.28)

Les résultats sont présentés dans le Tableau 5 et sur la Figure 35.<sup>95</sup> Dans cette figure, les trois premiers points ont été utilisés pour calculer la régression linéaire (Figure 36).

<sup>96</sup> Crich, D.; Sharma, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4731-4734.

Tableau 5 : Compétition  $\beta$ -C-glycosylation/cyclisation

Entrée	TMSCH <sub>2</sub> C(Me)=CH <sub>2</sub> (équiv/conc, M)	<b>3.28/(3.13b+3.13a)</b> rapport molaire
1	2/0,034	0,06
2	4/0,068	0,18
3	8/0,136	0,40
4	12/0,204	0,55
5	15/0,255	0,69
6	20/0,34	0,87
7	30/0,51	1,40

Figure 35 : Compétition  $\beta$ -C-glycosylation/cyclisation

Il ressort que la  $\beta$ -C-mannosylation est beaucoup moins dépendante de la concentration en nucléophile que la  $\beta$ -O-mannosylation, et même moins que l' $\alpha$ -O-mannosylation (Figure 36). Le rapport de  $\beta$ -C-mannoside sur les produits cyclisés est peu affecté par l'excès de méthallyltriméthylsilane (2-30 équiv), ce qui est en faveur d'une réaction monomoléculaire, avec une cinétique d'ordre zéro par rapport à l'accepteur.

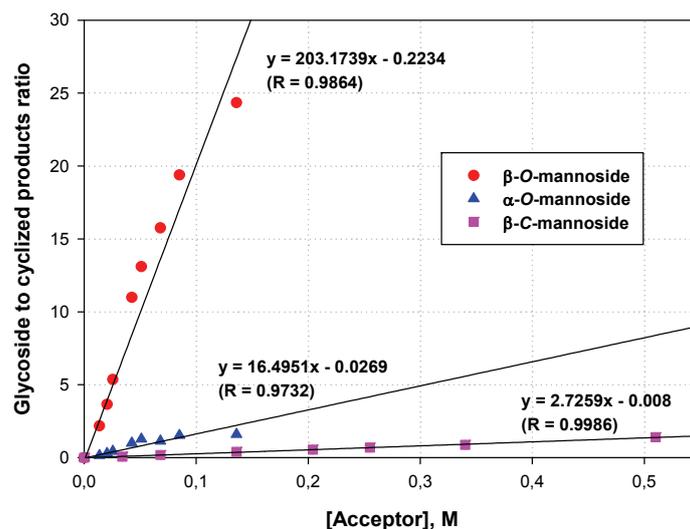


Figure 36 : C-glycosylation et O-glycosylation en compétition avec la cyclisation, avec les régressions linéaires sur les trois premiers points de chaque série

Il est également à remarquer que l' $\alpha$ -O-mannosylation et la  $\beta$ -C-mannosylation ne sont pas complètement indépendantes de la concentration du nucléophile (Figure 36) en raison de l'étape rapide de formation du produit (différente de l'étape déterminant la vitesse), dans laquelle l'attaque nucléophile intermoléculaire est en compétition avec la cyclisation pour le piégeage de l'ion oxocarbénium **3.21**.

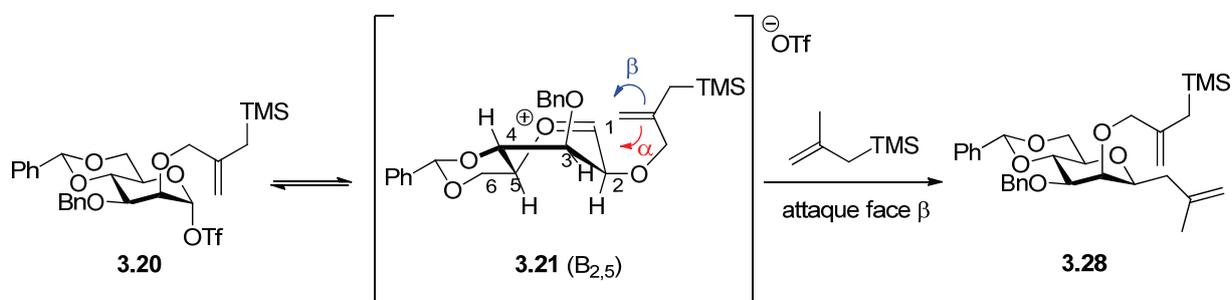


Schéma 71 : Proposition du mécanisme par la formation du  $\beta$ -C-mannoside **3.28**

En ce qui concerne le mécanisme, la formation du  $\beta$ -C-mannoside **3.28** est un mécanisme dissociatif ( $S_N1$ -like), impliquant la formation de l'ion oxocarbénium **3.21**, sous forme soit d'une paire d'ions séparés par le solvant (SSIP), soit d'une paire d'ions libres, en compétition avec la cyclisation (Schéma 71). Cet ion oxocarbénium **3.21** manifeste une sélectivité faciale différente vis-à-vis de l'isopropanol et du méthallyltriméthylsilane. Ce dernier favorise une grande sélectivité  $\beta$ , tandis que l'isopropanol montre une sélectivité  $\alpha$ , ou

même pas de sélectivité vis-à-vis de l'ion oxocarbénium **3.21**.

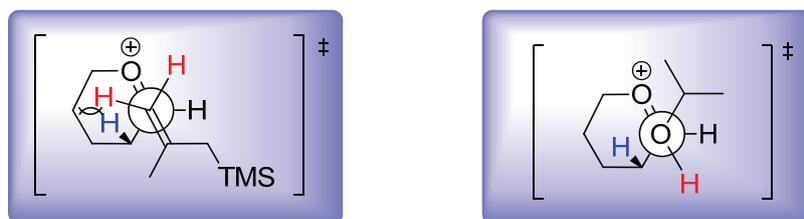


Figure 37 : Projection de Newman pour l'attaque face  $\alpha$  de l'ion oxocarbénium par l'allylsilane et un alcool

Ce phénomène peut être interprété par le fait que l'état de transition pour l'attaque sur la face  $\alpha$  par un C-nucléophile de type  $\pi$  (allylsilane), et de type  $\sigma$  par l'alcool (isopropanol), met en jeu des encombrements stériques différents, d'où résultent des sélectivités différentes. Dans le premier cas, il y a une interaction stérique défavorable entre l'hydrogène vinylique du nucléophile entrant et l'hydrogène en position C2 de l'électrophile. En revanche, cette interaction n'est pas présente avec l'isopropanol (Figure 37).<sup>97</sup>

Il est également possible que la forte nucléophilie de l'isopropanol par rapport à celle du méthallyltriméthylsilane rende les deux faces du système  $\pi$  indiscernables. Dans ce cas là, l'isopropanol se comporte vis-à-vis de l'ion oxocarbénium **3.21** comme un réactif non sélectif.

### 3.2.4 Conclusion

Ce concept d'une cyclisation cationique utilisée comme horloge unimoléculaire pour avoir un aperçu du mécanisme de glycosylation a été développé et appliqué avec succès au donneur 4,6-*O*-benzylidène mannopyranosyle **3.12a**. La cyclisation est une réaction de Sakurai intramoléculaire et conduit à la formation de deux produits tricycliques *cis* et *trans*, impliquant comme intermédiaire l'ion glycosyloxocarbénium. Des expériences de compétition avec des nucléophiles externes indiquent que les  $\beta$ -*O*-mannopyranosides sont formés par un mécanisme associatif ( $S_N2$ -like), alors que l' $\alpha$ -*O*-mannopyranoside **3.24a** et le  $\beta$ -*C*-mannopyranoside **3.28** sont formés par un processus dissociatif ( $S_N1$ ).

## 3.3 Série glucose

<sup>97</sup> Moume-Pymbock, M.; Crich, D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8905-8912.

### 3.3.1 Préparation du donneur sulfoxyde 3.29

Nous avons également entrepris le même type d'étude en série glucose. La monobenzoylation régiosélective sur la position O3 du diol **2.25** avec l'oxyde de dibutylétain dans le toluène à 60 °C, en présence d'un catalyseur (Bu<sub>4</sub>NBr), conduit à l'éther de 3-*O*-benzyle **3.29** avec un rendement de 60 %. Le régioisomère (2-*O*-Bn), inséparable par chromatographie classique, est aussi très minoritairement formé (< 2%). L'O2 est ensuite protégé par une alkylation avec le 2-chlorométhyl-3-triméthylsilyl-1-propène en présence d'hydrure de sodium dans le THF à 50 °C pendant 9 jours, donnant l'éther de méthallyltriméthylsilyle **3.30** avec un rendement de 31%. L'oxydation avec *m*-CPBA à basse température conduit aux deux sulfoxydes **3.31a** (*S<sub>R</sub>*, majoritaire) et **3.31b** (*S<sub>S</sub>*), qui sont séparables par chromatographie sur silice. Les configurations absolues des diastéréoisomères **3.31a** et **3.31b** ont été attribuées par comparaison avec le composé **2.27a** décrit dans le chapitre 2 (Page 57).

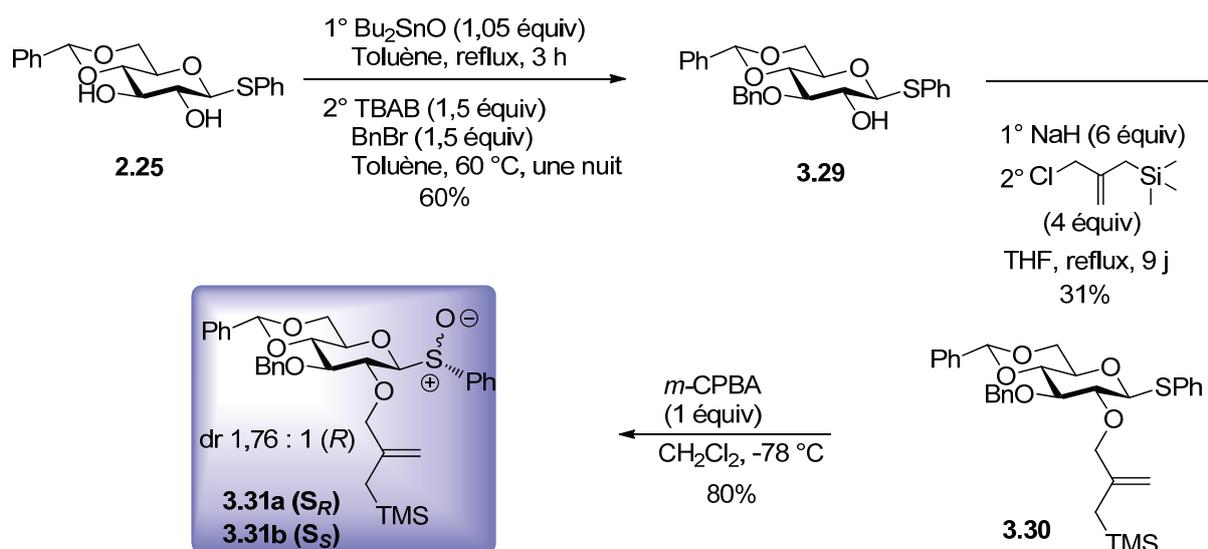


Schéma 72 : Préparation du sulfoxyde **3.31**

Le mécanisme proposé de benzoylation sélective est présenté dans le Schéma 73. Le stannylène est formé entre les deux OH (position *trans*-diéquatoriale), et une chélation de l'étain avec le OH en position 2 et le soufre est envisageable. La benzoylation a lieu préférentiellement sur O3 (équatorial) qui est le moins encombré.

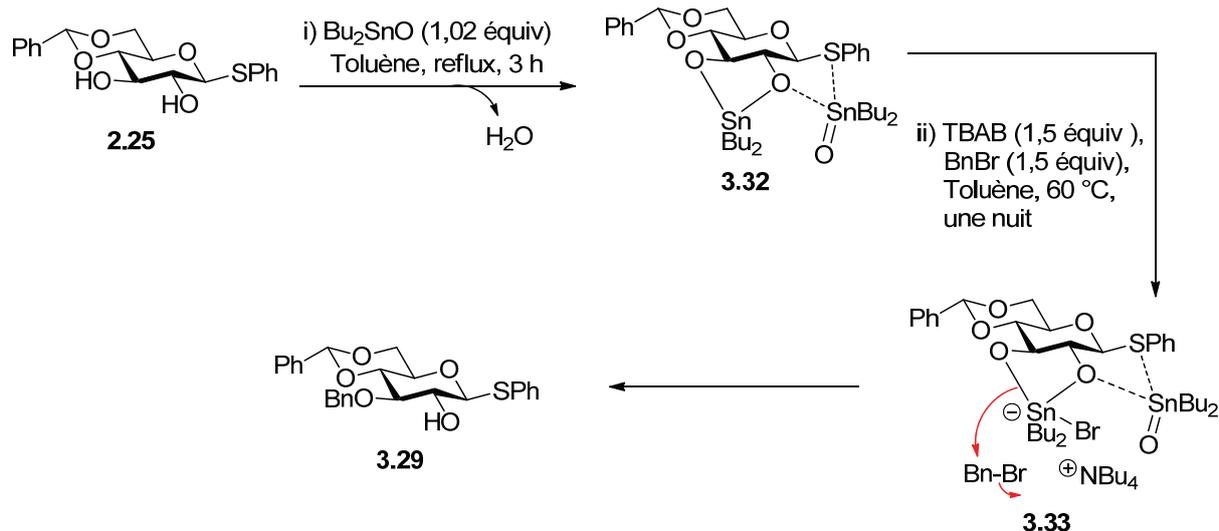
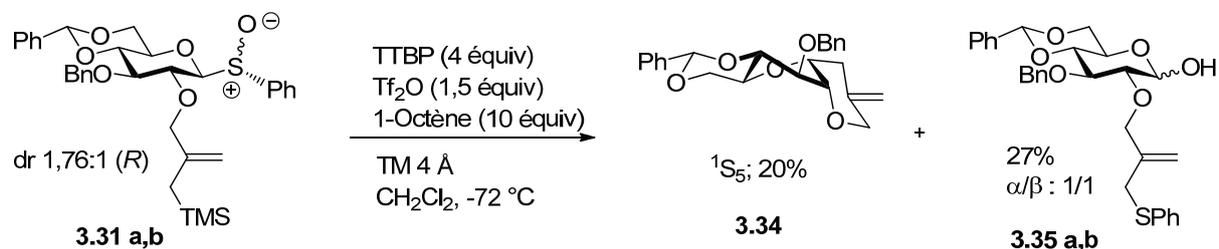


Schéma 73 : Proposition de mécanisme pour la benzylation régiosélective

Nous avons ensuite activé le sulfoxyde **3.31a** ou **3.31b**, par addition de  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1,5 équiv) à  $-72$  °C dans le dichlorométhane, en présence de TTBP et en absence d'accepteur (Schéma 74). Contrairement à la série mannose, après avoir traité la réaction avec  $\text{NaHCO}_3$  sat. aq. à cette température, nous avons obtenu seulement le produit de cyclisation *cis* **3.34** avec un rendement de 20%. Nous n'avons pas détecté la formation d'un produit de cyclisation *trans*.

Schéma 74 : Cyclisation du sulfoxyde **3.31** activé

Sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$ , les  $J_{3,4}$  et  $J_{4,5}$  ne sont pas déterminables et  $J_{1,2}$  et  $J_{3,4}$  sont de 3,8 Hz et 5,2 Hz respectivement (Figure 38). Ces constantes de couplage montrent que H2 et H3 ne sont pas en relation *trans* diaxiale, et que le cycle pyranose n'adopte pas une conformation  $^4\text{C}_1$ . Il semble être plutôt en conformation bateau croisé  $^1\text{S}_5$ , dans laquelle H1 est en position pseudo-axiale et H2 est en pseudo-équatoriale, H3 et OBn occupant des positions isoclinales. Dans la conformation bateau croisé, le groupement OBn se situe en position isoclinale<sup>9</sup>, sur la face *exo* du cycle pyranose, et le plus éloigné possible du cycle 4,6-*O*-benzylidène et du nouveau cycle formé, ce qui rend la molécule plus stable (Figure 38, Schéma 75).

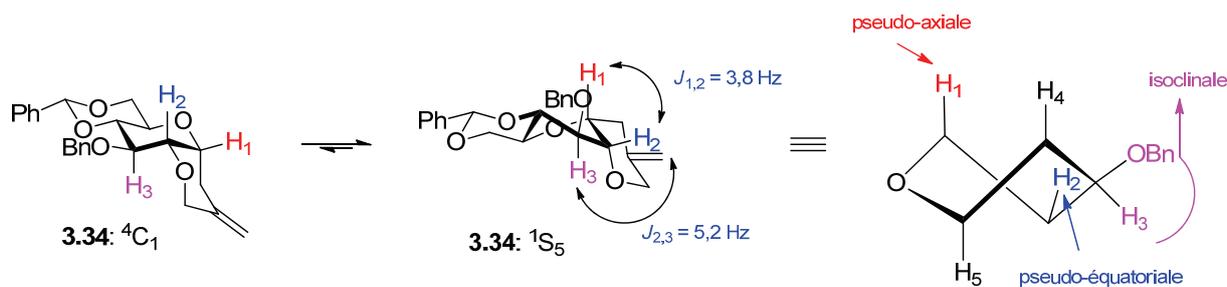


Figure 38 : Constantes de couplage  $J_{1,2}$  et  $J_{3,4}$  et conformations pour le produit cyclisé **3.34**

La structure du produit tricyclique **3.34** a été confirmée par diffraction des rayons X. Le cycle pyranose adopte la conformation bateau croisé (Figure 39).

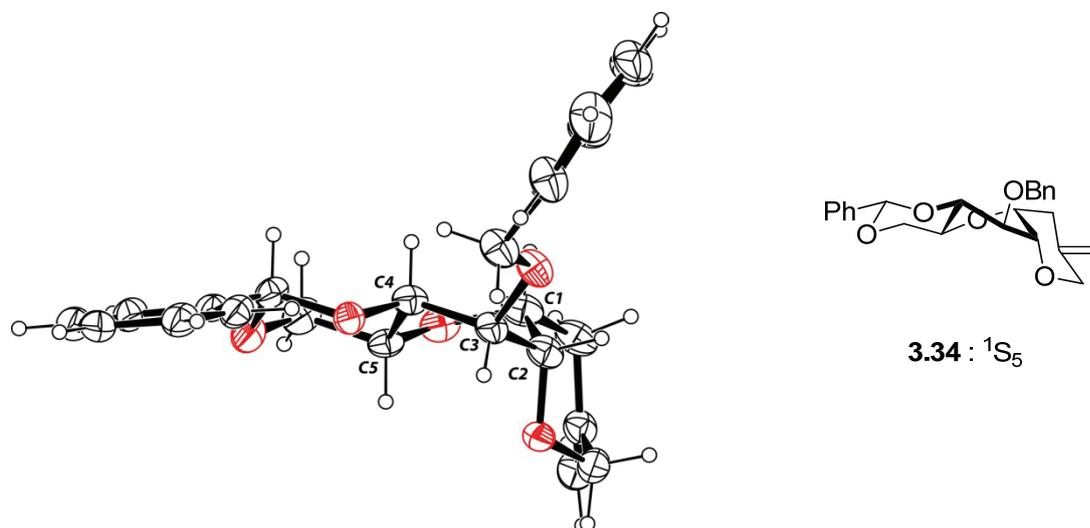
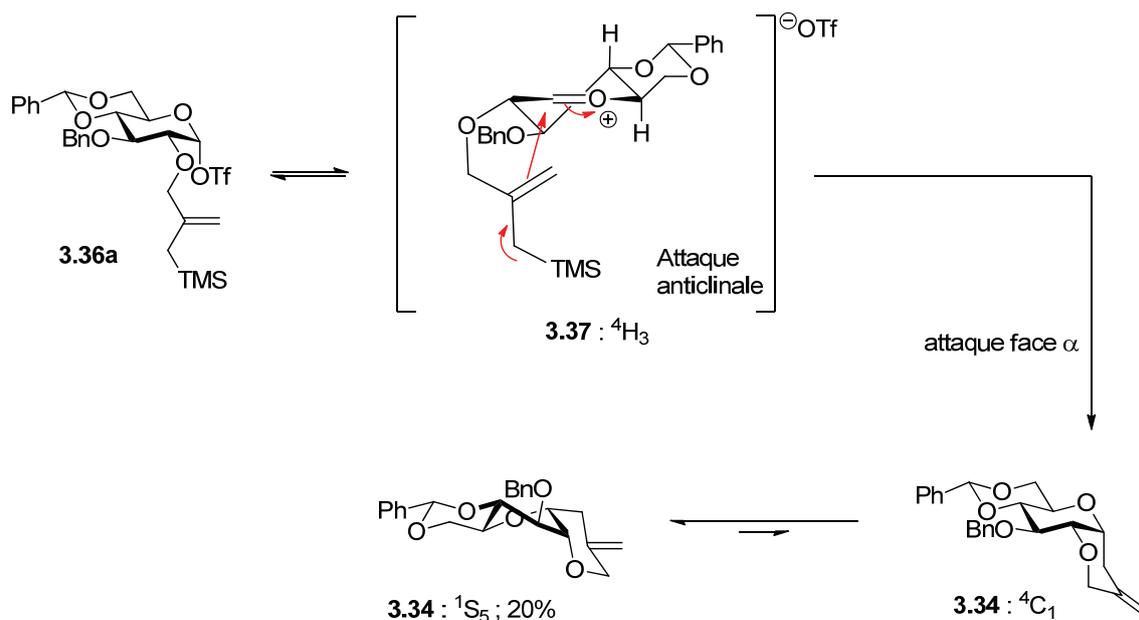


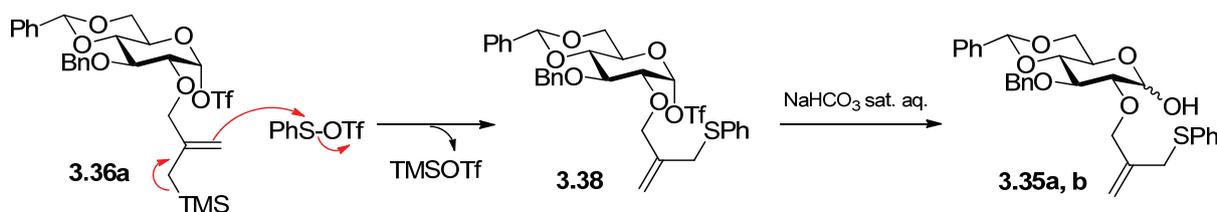
Figure 39 : Structure par diffraction des rayons X du produit cyclisé trans **3.34**

En ce qui concerne le mécanisme de formation du produit cyclisé **3.34**, il y a probablement une attaque de type anticlinale à partir de l'intermédiaire ion glucosyl-oxocarbénium **3.37** avec la conformation  ${}^4H_3$  en équilibre avec les deux triflates covalents **3.36a** et **3.36b**. Ce produit tricyclique est initialement en conformation chaise/chaise/chaise **3.34**  ${}^4C_1$ , qui s'équilibre en faveur de la conformation chaise/bateau croisé/chaise **3.34**  ${}^1S_5$  (Schéma 75).



*Schéma 75 : Mécanisme proposé pour la formation du produit cyclisé 3.34*

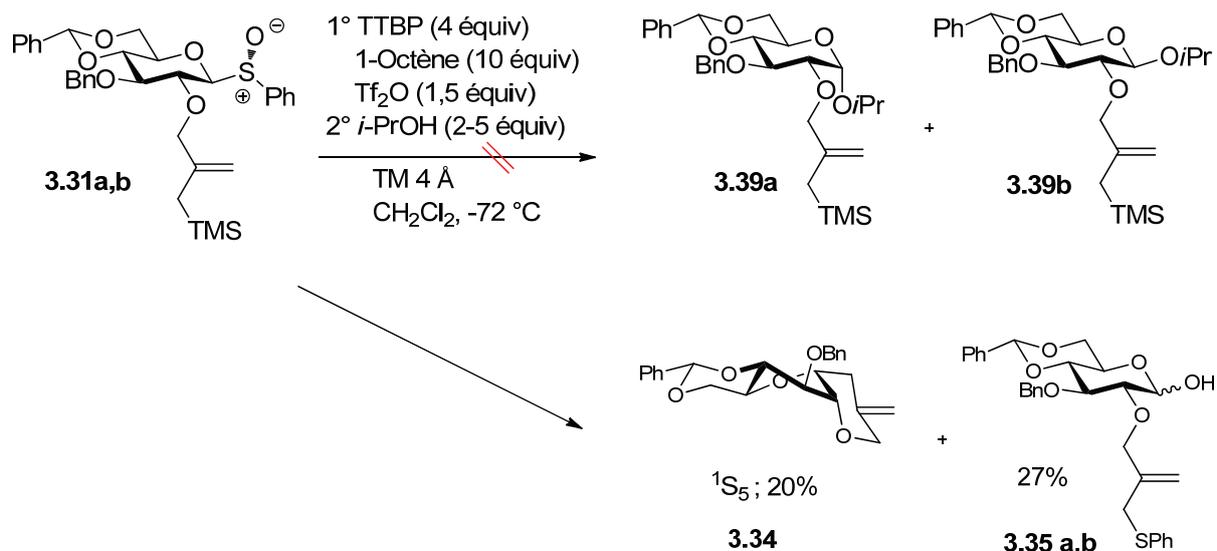
Sur le spectre RMN  ${}^1H$  du brut de la réaction de cyclisation, le rapport des produits **3.34/3.35a/3.35b** est de 1/1/1. Nous avons également isolé 27% de produits hydrolysés  $\alpha$  (**3.35a**) et  $\beta$  (**3.35b**) par HPLC en phase normale ( $\alpha/\beta = 1/1$ ). En solution dans le  $CDCl_3$  l'isomère  $\alpha$  (**3.35a**) est converti progressivement en son anomère  $\beta$  (**3.35b**).



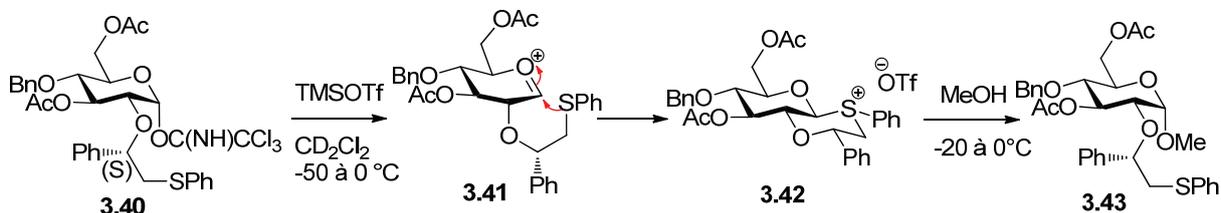
*Schéma 76 : Mécanisme proposé pour la formation des produits d'hydrolyse 3.35a,b*

Dans ces conditions d'activation, l'électrophile  $PhS-OTf$ , généré in situ, est attaqué par l'allylsilane en position O2 à proximité, donnant l'intermédiaire **3.38**, conduisant aux produits d'hydrolyse **3.35a** et **3.35b** lors du traitement aqueux final (Schéma 76).

### 3.3.2 O-Glycosylation en compétition avec la cyclisation : première approche

Schéma 77 : *O*-glycosylation en compétition avec la cyclisation

Après avoir isolé et identifié le produit de cyclisation **3.34**, nous avons essayé de réaliser l'expérience de glycosylation en utilisant le donneur sulfoxyde **3.31(a ou b)** et l'isopropanol comme accepteur, en mettant en concurrence la glycosylation et la cyclisation (Schéma 77). Le donneur a été activé à  $-72\text{ °C}$ , en présence d'1-octène (10 éq) et de TTBP (4 équiv) mais, après addition rapide d'isopropanol, la formation des glucosides voulus **3.39a** et **3.39b** n'a pas été observée. Cette réaction en présence d'isopropanol a donc conduit au même résultat que sans isopropanol. Nous avons ensuite réalisé une série de réactions utilisant une quantité accrue afin de pouvoir piéger plus efficacement l'électrophile soufré. Nous avons d'abord augmenté l'excès de 1-octène jusqu'à 30 équivalents, et ensuite nous avons changé l'octène par un nucléophile plus puissant, l'allyltriméthylsilane en excès (jusqu'à 20 équiv),<sup>98</sup> mais sans succès car nous n'avons pas observé les glucosides **3.39** recherchés.

Schéma 78 : Synthèse de 1,2-*cis* glycoside en utilisant un groupement auxiliaire

<sup>98</sup> Nous avons commencé avec seulement 4 équivalents pour éviter que le piégeage soit en compétition avec la glycosylation.

En 2005, l'équipe de Boons<sup>99</sup> a publié une méthode de la synthèse de 1,2-*cis* glycoside à l'aide de l'assistance du groupe voisin auxiliaire en position C2, *via* un ion sulfonium dans un système *trans*-hétérodécaine (Schéma 78). Cet ion sulfonium **3.42**, avec la jonction *trans*, est assez stable à  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  et a été détecté par RMN à cette température, puis piégé par MeOH pour conduire exclusivement à l' $\alpha$ -glucoside **3.43** avec 95% de rendement.

En 2012, l'équipe de Turnbull<sup>100</sup> a réussi de déterminer la structure cristallographique d'un sulfonium, montrant aussi qu'une telle structure peut exister dans le milieu réactionnel (Figure 40).

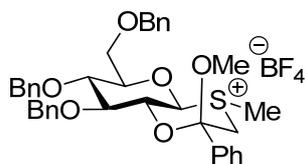


Figure 40 : Structure d'un sel sulfonium dont l'analyse cristallographique a été effectuée

Nous en avons conclu que le sulfonium **3.46a,b** doit se former dans le milieu réactionnel à partir du triflate **3.38** et qu'il doit être stable à  $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$  vis-à-vis de l'isopropanol, bloquant ainsi la formation des glucosides **3.44a,b** mais donnant lieu à la formation des produits d'hydrolyse **3.35** lors du traitement aqueux final. La formation des sulfoniums **3.46** peut être interprétée par la dissociation du triflate **3.36** générant l'ion oxocarbénium **3.45** avec le noyau pyranose adoptant probablement une conformation demi-chaise  ${}^4\text{H}_3$ . Dans cette conformation, les deux faces sont accessibles aux doublets libres du soufre qui peut attaquer la face  $\beta$ , générant l'ion sulfonium **3.46b** à jonction *trans*, ou la face  $\alpha$ , générant l'ion sulfonium **3.46a** à jonction *cis* (Schéma 79).

<sup>99</sup> Kim, J.-H.; Yang, H.; Park, J.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12090-12097.

<sup>100</sup> Fascione, M. A.; Adshead, S. J.; Mandal, P. K.; Kilner, C. A.; Leach, A. G.; Turnbull, W. B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2987-2997.

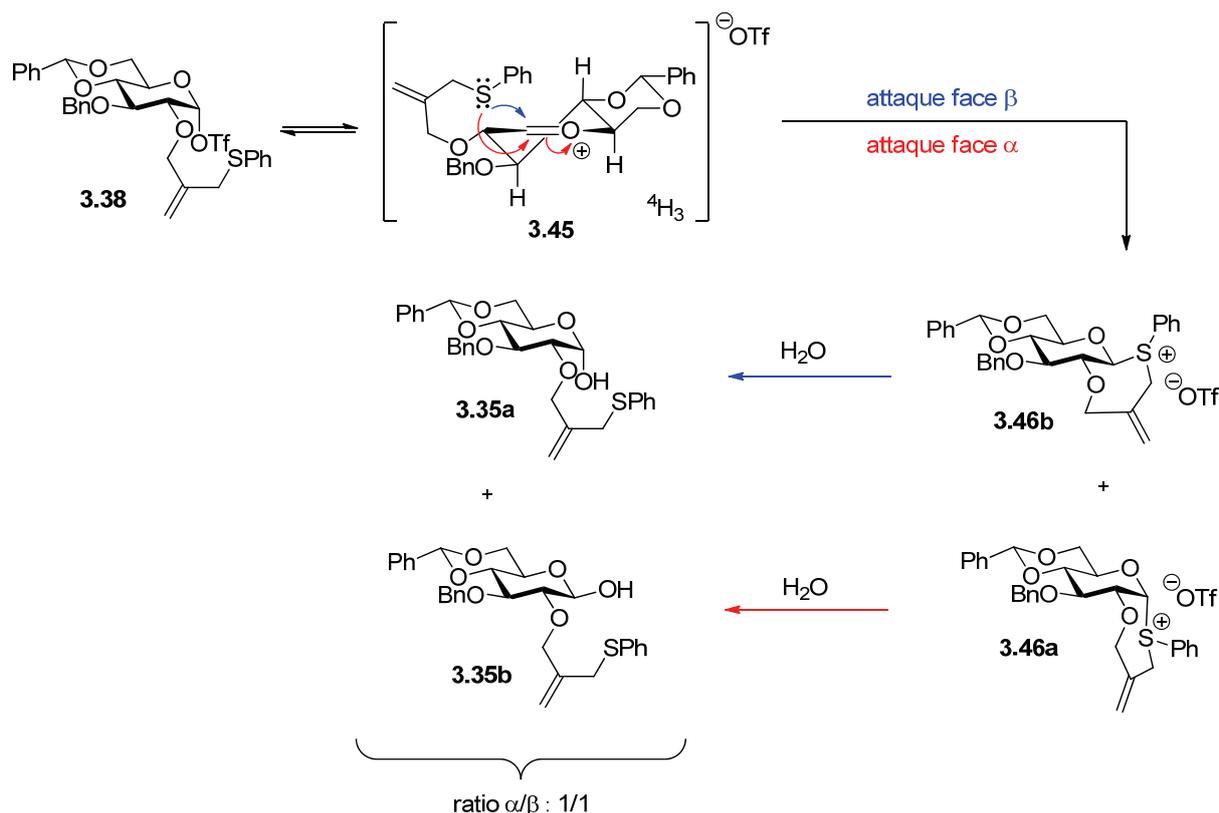


Schéma 79 : Mécanisme proposé impliquant un intermédiaire du sel de sulfonium

En faveur de cette hypothèse, nous avons obtenu les glucosides **3.44**, dans un rapport  $\alpha/\beta : 2/1$  et avec un rendement de 44%, en traitant le milieu réactionnel avec l'isopropanol au lieu de la solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (Schéma 80)

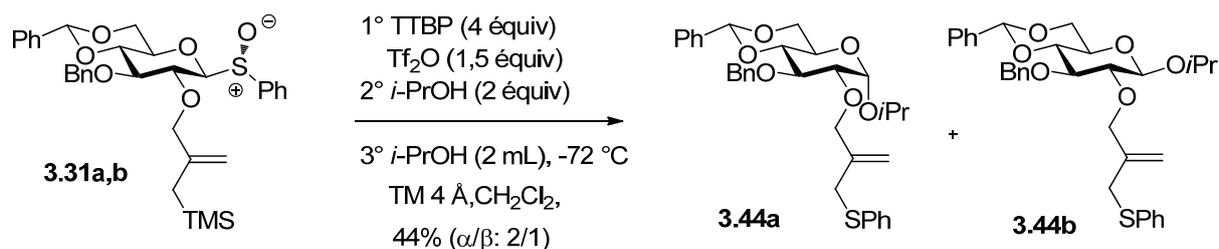


Schéma 80 : Formation des isopropyl  $\alpha$ - et  $\beta$ - glucosides **3.44a** et **3.44b**

Le mécanisme proposé pour la formation des isopropylglucosides **3.44** est en tout point similaire à celui décrit dans le Schéma 79, mais avec l'isopropanol dans l'étape ultime au lieu de la solution aqueuse de bicarbonate.

### 3.3.3 O-Glycosylation en compétition avec la cyclisation : deuxième approche

Afin d'éviter l'attaque du résidu allylsilane sur l'électrophile sulfuré généré in situ, nous

avons envisagé de le remplacer par un groupement hydroxyle. Nous avons choisi le groupement  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$  en position O2 qui, en cas de cyclisation, conduira à un cycle à 7 chaînons.

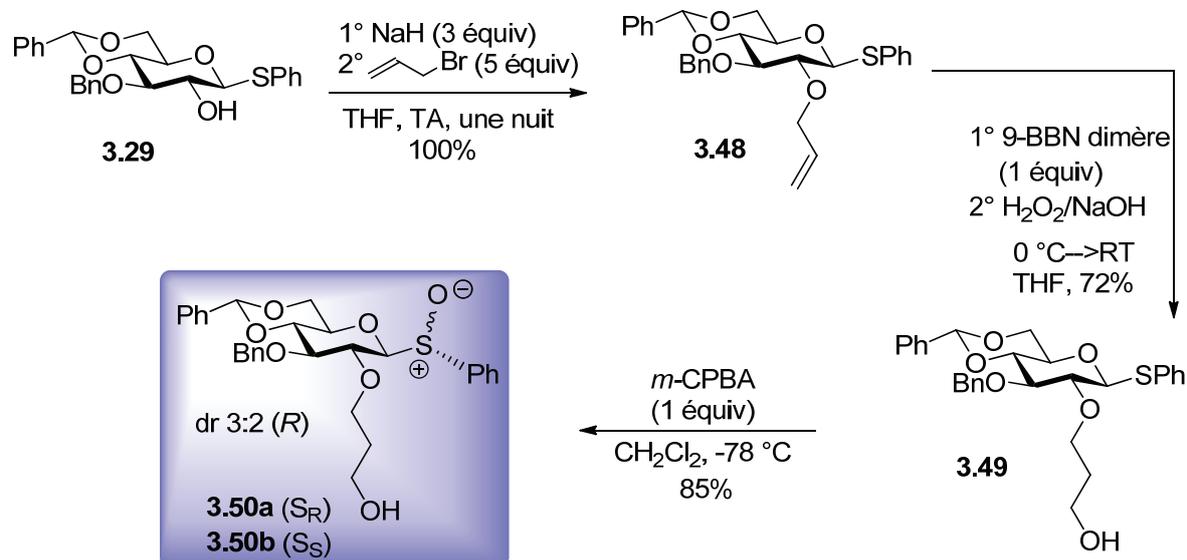


Schéma 81 : Préparation du sulfoxyde **3.50**

La préparation du sulfoxyde **3.50**, comme donneur de glycosyle, est décrite dans le Schéma 81. La réaction du thioglycoside **3.29** avec le bromure d'allyle a fourni quantitativement le dérivé allylé **3.48**. Une hydroboration oxydante de ce dernier a conduit au thioglycoside **3.49** avec un rendement de 72%. Enfin, l'oxydation du thioglycoside **3.49** à l'aide de *m*-CPBA (1 équiv) à basse température, a fourni le sulfoxyde **3.50**.

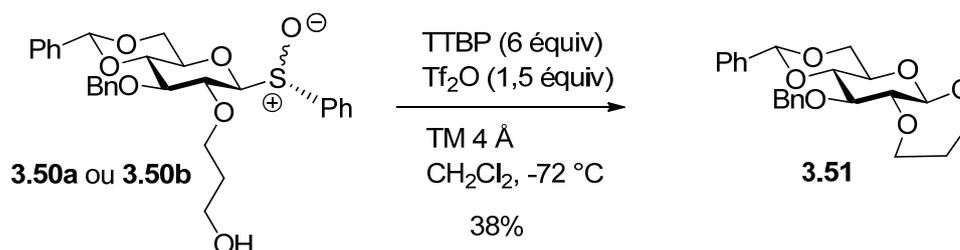


Schéma 82 : Cyclisation après activation du sulfoxyde **3.50**

Nous avons ensuite activé le sulfoxyde **3.50** et, sans ajouter d'alcool, nous avons procédé au traitement aqueux du milieu (Schéma 82). Le sulfoxyde **3.50a** ou **3.50b** a été activé par addition de  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1,5 équiv) dans le dichlorométhane à  $-72\text{ }^\circ\text{C}$ , en présence de TTBP (6 équiv). Après avoir quenché à cette température par la méthode classique, nous avons observé un seul produit cyclisé **3.51**, dont la structure a été identifiée par analyse

cristallographique aux rayons X (Figure 41). Dans le cristal, le nouveau cycle à 7 chaînons exhibe deux conformations interchangeables entre chaise et chaise croisée et est en jonction *trans* avec le pyrane.

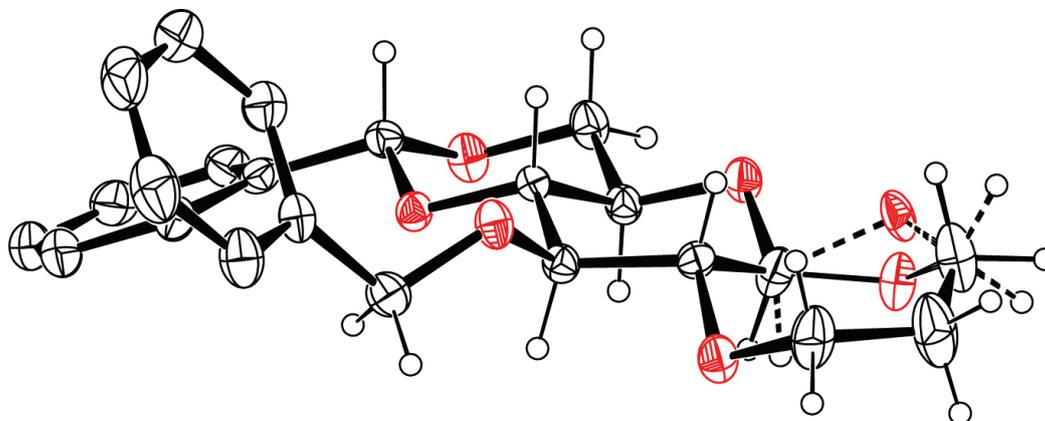


Figure 41 : Structure par diffraction des rayons X du composé tricyclic **3.51**

Nous avons ensuite commencé l'étude cinétique relative de la glycosylation en série glucose. Le donneur sulfoxyde **3.50** est activé à  $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en présence d'1-octène (10 équiv) et de TTBP (4 équiv), puis une addition rapide d'isopropanol, comme nucléophile externe, en compétition avec l'alcool primaire, conduit à la formation des  $\alpha$ - et  $\beta$ - glucosides, ainsi qu'au produit cyclisé **3.51** (Schéma 83).

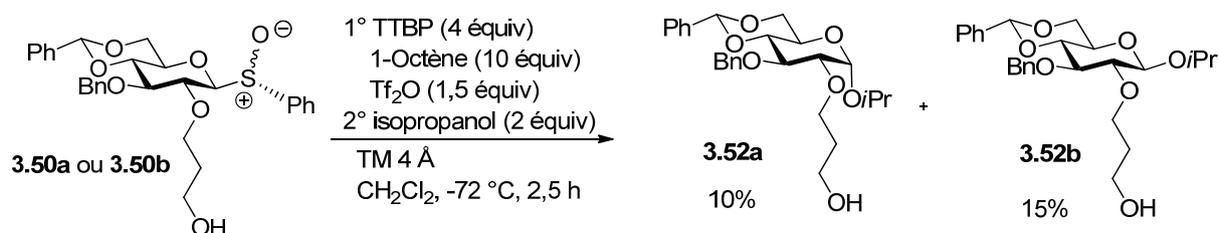


Schéma 83 : *O*-Glycosylation en compétition avec la cyclisation

Selon l'analyse par UPLC/UV/MS, le milieu réactionnel est très complexe, divers produits secondaires ayant été formés : des disaccharides non désirés formés par l'attaque de l'alcool primaire sur une autre molécule du donneur activé, des composés résultant du clivage du groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène, etc (Figure 42).

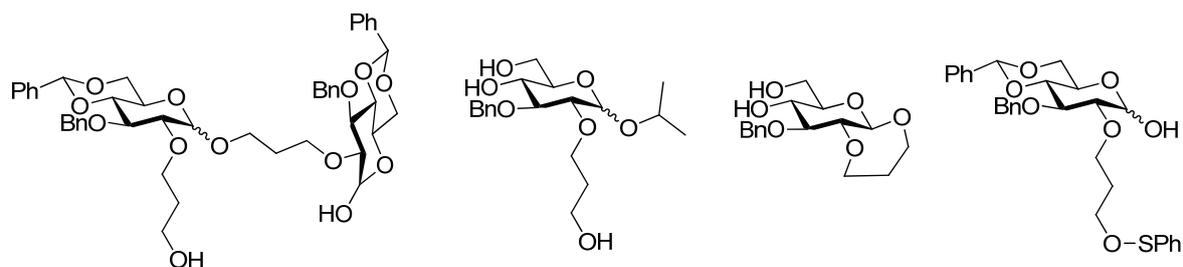


Figure 42 : Divers produits secondaires "observés" par spectrométrie de masse dans le milieu réactionnel (réaction du Schéma 83)

Le milieu paraît donc plus acide qu'avec les autres donneurs utilisés, dans les mêmes conditions d'activation. En raison du faible rendement en produit cyclique, dont la vitesse de formation n'est probablement pas assez grande, nous voulions retirer un carbone de la chaîne latérale en position O2, afin de trouver une réaction d'horloge appropriée pour la glucosylation. Ces études seront poursuivies par un autre chercheur.

### 3.3.4 Conclusion

Nos deux tentatives de mise en place de réactions d'horloge pour la glucosylation n'ont pas abouti. Dans la première, la chaîne latérale contenant un allylsilane en position O2 n'a pas survécu aux conditions d'activation, ayant rapidement attaqué l'agent électrophile soufré généré *in situ* dans un processus qui semble plus rapide que la cyclisation. Néanmoins, nous avons pu isoler un produit cyclisé *cis*, dans lequel le cycle pyranose adopte la conformation  ${}^1S_5$ . Quant à la deuxième tentative, nous avons remplacé l'allylsilane par un alcool pour éviter l'attaque sur l'électrophile soufré. Le produit cyclisé obtenu est de jonction *trans*, dans lequel le cycle pyranose est en conformation pseudo-chaise. Cependant le milieu réactionnel est beaucoup plus complexe que celui du premier cas, divers produits secondaires ayant été formés, ce qui rend difficile à estimer correctement le rapport glucoside/produit cyclisé.

## Chapitre 4. Conclusion Générale et Perspectives

---

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, nous avons exposé l'importance de la glycosylation dans le monde vivant, et les méthodes classiques pour la formation de la liaison glycosidique avec les mécanismes associés, ainsi qu'un certain nombre d'études consacrées à la caractérisation de cations oxocarbenium en solution.

Il avait été montré que les réactions de mannosylation et de glucosylation dirigées par le groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène présentent des diastérosélectivités opposées et particulièrement intéressantes dans le cas des mannosylations car elles permettent la formation sélective de  $\beta$ -mannopyranosides, difficilement accessibles par d'autres méthodes.

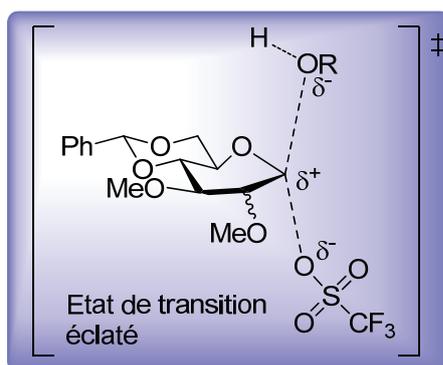
Notre but a été de continuer et d'approfondir l'étude des mécanismes de ces réactions afin de mieux maîtriser les facteurs qui les gouvernent et notamment l'aspect stéréochimique, ce qui pourrait permettre d'améliorer les diastérosélectivités.

La rapidité des réactions étudiées, y compris à basse température, la complexité des milieux et l'absence d'un chromophore convenable, ne nous ont pas permis de réaliser une étude cinétique simple pour la détermination de l'ordre de la réaction. Nous nous sommes donc orientés vers la mesure de l'effet cinétique isotopique (KIE) du  $^{13}\text{C}$  inhérent à ces glycosylation dirigées par le groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène en séries mannose et glucose.

Nous avons adopté la méthode de Singleton pour étudier l'effet isotopique cinétique par  $^{13}\text{C}$  RMN en abondance naturelle et nous avons pris comme critère l'analyse du produit d'arrivée. Afin de pouvoir observer l'effet isotopique cinétique, nous avons ajouté l'accepteur de glycosyle (isopropanol) en défaut pour assurer la conversion partielle du produit de départ en glycosides. Dans ces conditions, le produit d'arrivée est moins riche en  $^{13}\text{C}$  que le substrat. La différence dans la composition isotopique a été mesurée par RMN. Avec le spectromètre à ultrahaut champ de 800 MHz et la technologie cryogénique à notre disposition, nous avons réussi à déterminer le KIE primaire du  $^{13}\text{C}$  pour la formation des mannosides  $\alpha$  et  $\beta$  et des glucosides  $\alpha$  et  $\beta$ .

L'analyse conjointe des résultats expérimentaux et des résultats d'une étude théorique réalisée parallèlement par l'équipe du Prof. Derek Pratt à l'Université d'Ottawa a permis de conclure que les réactions conduisant au  $\beta$ -mannoside et aux deux glucosides anomères  $\alpha$  et  $\beta$ , ont un caractère  $\text{S}_{\text{N}}2$  tandis que la réaction de formation de l' $\alpha$  mannoside (KIE = 1,00) a un fort caractère dissociatif ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) et implique vraisemblablement un ion mannosyloxocarbénium comme intermédiaire.

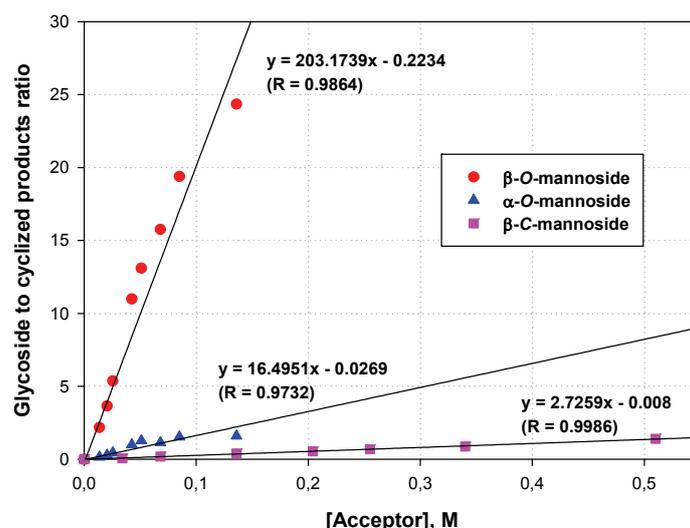
Par ailleurs, comme les valeurs de l'effet isotopique cinétique pour les réactions biomoléculaires (1,02) sont à la limite inférieure des valeurs caractéristiques (1,03-1,08) pour les réactions concertées, il a été conclu que l'état de transition peut être considéré comme «éclaté», impliquant une attaque tardive du nucléophile.



Afin de mettre en évidence l'existence de cet ion glycosyloxocarbénium hypothétique, nous avons essayé de le piéger dans le milieu réactionnel en mettant en concurrence la réaction de glycosylation avec une réaction intramoléculaire. Afin de mettre en œuvre cette idée nous avons conçu un système basé sur une réaction de Sakurai intramoléculaire. Nous avons donc préparé des donneurs avec le O2 protégé par un groupement comportant un résidu allylsilane, dont les propriétés nucléophiles pouvaient permettre d'attaquer la position

anomérique de l'intermédiaire cationique pour former un nouveau cycle. De plus, la détermination du rapport glycoside/produits cyclisés permettrait d'évaluer la cinétique de la glycosylation.

En série mannose, nous avons obtenu deux produits tricycliques dont les structures ont été confirmées par diffraction des rayons X, un avec jonction *cis*, l'autre avec jonction *trans*. Dans ce dernier, le cycle pyranose adopte la conformation bateau croisé  ${}^1S_5$ . La formation de ces deux produits tricycliques, et en particulier la cyclisation *trans*, mettent en évidence l'existence d'un ion mannosyloxocarbenium intermédiaire. Modifiant les rapports donneur/accepteur et mesurant les rapports glycoside/produits cyclisés, nous avons pu déterminer la cinétique relative de l' $\alpha$ -O-mannosylation, de la  $\beta$ -O-mannosylation et de la  $\beta$ -C-mannosylation. Il a été conclu que la formation du  $\beta$ -O-mannoside montre une cinétique bimoléculaire, tandis que la formation d' $\alpha$ -O-mannoside et de  $\beta$ -C-mannoside montre clairement une cinétique monomoléculaire.



Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude similaire à celle effectuée en série mannose, mais en série glucose, cette fois. La formation d'un seul produit de cyclisation, avec la jonction *cis*, a été observée dans cette série, mais avec un faible rendement car la chaîne latérale contenant l'allylsilane est modifiée au cours de la réaction. Nous avons conclu que l'allylsilane attaque l'agent électrophile soufré généré *in situ* lors de l'activation, en générant un sel de sulfonium au niveau du centre anomérique dans le milieu réactionnel et conduit au produit d'hydrolyse après traitement aqueux. Afin d'éviter ce problème, nous avons utilisé un autre groupement porteur d'un nucléophile  $-O_2-CH_2-CH_2-CH_2OH$ , mais nous avons obtenu des mélanges où le rapport glycosides : produits de cyclisation n'a pas pu être

convenablement déterminé. Le travail que nous avons réalisé en série glucose n'a pas pu aboutir mais les résultats que nous avons obtenus pourront être mis à profit lors de la poursuite de cette étude, qui est prévue pour un avenir proche.

Néanmoins, nous avons pu établir au cours de ce travail de thèse un nouveau concept, l'horloge cationique, qui est potentiellement applicable à une grande gamme de réactions de glycosylation et aussi dans d'autres domaines. Nous avons aussi montré que la détermination des KIE en abondance naturelle est une méthode de choix pour l'étude des mécanismes des réactions de glycosylation.

## Experimental Section

---

### Material and methods:

Unless stated otherwise, reactions were conducted in heating dried glassware under an argon atmosphere, using anhydrous or freshly distilled solvents. Dichloromethane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was distilled from calcium hydride. Tetrahydrofuran (THF) was distilled from sodium/benzophenone ketyl. Triflic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) and isopropanol (*i*PrOH) were distilled from phosphorus pentoxide, 1-octene was simply distilled and dried over activated molecular sieves (4 Å). Unless stated otherwise, reagents were purchased from the Aldrich, Acros, and Fluka were used as received.

Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on Merck Kieselgel sheets, pre-coated with 60F<sub>254</sub> silica. Visualization of plates was accomplished with UV light (at 254 nm) and exposure to sulfuric acid in ethanol (10/90, v/v). Flash column chromatography was performed on pre-packed silica gel columns (50  $\mu\text{m}$ ).

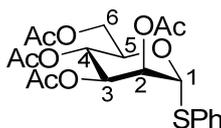
Melting points were recorded with a Büchi Melting Point B-450 apparatus and uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$ ) spectra were recorded with a Bruker Avance 500 (at 500 MHz) spectrometer or a Bruker 800 US<sup>2</sup> spectrometer (at 800 MHz); multiplicities are given as singlet (s), broad singlet (br s), doublet (d), doublet of doublets (dd), apparent doublet of doublets (add), triplet of doublets (td), apparent triplet of doublets

(atd), septuplet (sept), triplet (t), apparent triplet (at), septuplet (sept) or multiplet (m). Carbon nuclear magnetic resonance ( $^{13}\text{C}$ ) spectra were recorded with Bruker Avance 500 (at 125 MHz) or Bruker 800 US<sup>2</sup> (at 200 MHz) spectrometers or Bruker Avance 300 (at 75 MHz).  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  were assigned using COSY, DEPT-135, HSQC or HMQC, HMQC-ND, HMBC and NOESY experiments. Residual solvent signals were used as an internal reference ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.26 ppm  $^1\text{H}$  NMR, 77.16 ppm  $^{13}\text{C}$  NMR;  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta$  2.50 ppm  $^1\text{H}$  NMR, 39.52 ppm  $^{13}\text{C}$  NMR) Specific optical rotations were measured on a Jasco P1010 or on an Anton Paar MCP 300/500 polarimeter with a path length of 100 mm or 2 mm; concentrations are given in g/100 mL. High-resolution (HRMS) electrospray (ESI-TOF) mass spectra were recorded using a Micromass LCT (Waters) instrument. Microanalyses were performed by Mme Marie-Françoise BRICOT of the service of the ICSN. Single crystal X-ray analyses were performed by Dr. Pascal Retaillau of the service of the ICSN. Ultra high performance liquid chromatography (UHPLC) analysis was performed on a waters Acquity instrument with a C18 HSS 1.8  $\mu\text{m}$  column (2.1 $\times$ 150 mm) using  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  as eluent (Flow rate: 0.4 mL/min; Initial:  $\text{H}_2\text{O}$  60/ $\text{CH}_3\text{CN}$  40; 0.5 min:  $\text{H}_2\text{O}$  60/ $\text{CH}_3\text{CN}$  40; 12 min:  $\text{H}_2\text{O}$  24/ $\text{CH}_3\text{CN}$  76; 25 min:  $\text{H}_2\text{O}$  0/ $\text{CH}_3\text{CN}$  100), the apparatus was equipped with a TQ detector (a mass spectrometer detector), a PDA detector (UV) and an ELS detector (Evaporative Light Scattering Detector). Supercritical Fluid Chromatography (SFC) purification on a silica gel (grafted ethyl-pyridine, 60  $\text{\AA}$ ) PRINCETON 5  $\mu\text{m}$  column (10 $\times$ 250 mm, 40  $^\circ\text{C}$ ) was carried out on a waters Thar SFC investigator II instrument, which was equipped with a 2998 PDA detector. The pressure 150 barr were used at the exit of column.

## Preparative procedures of Chapter 2:

Preparation of phenyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl sulfoxide donnor **2.18a**:

Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.14**:

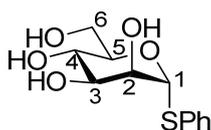


Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$   
Molecular Weight: 440,46

To a solution of peracetyl- $\alpha$ -D-mannopyranose (42.07 g, 107.8 mmol) in

dichloromethane (120 mL), were added successively thiophenol (16.7 mL, 163.4 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (67 mL,  $d = 1.15$ , 542.9 mmol) under argon at room temperature. The reaction mixture (a yellow-orange solution) was stirred at room temperature for 2 days, during which it turned deep purple, and then washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and with 5% aqueous sodium hydroxide solution, then with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue, a pale yellow oil, was crystallized from diethyl ether /cyclohexane to give the title compound as a white powder (37.01 g, 78%): mp 86 °C (from diethyl ether/cyclohexane), lit.<sup>101</sup> 87 °C (from diethyl ether/light petroleum);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +106.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>101</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +107.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.46$  (AcOEt/Heptane, 50/50);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.50 (m, 5H, Ar-H), 5.49-5.50 (m, 2H, H-1, H-3), 5.32-5.36 (m, 2H, H-2, H-4), 4.53-4.56 (m, 1H, H-5), 4.31 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 6.0$  Hz,  $J_{6a,6b} = 12.3$  Hz, H-6a), 4.11 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 1.9$  Hz,  $J_{6a,6b} = 12.3$  Hz, H-6b), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7, 170.1, 170.0, 169.9, 132.8, 132.2 (2C), 129.3 (2C), 128.3, 85.9 (C-1), 71.1 (C-3), 69.7 (C-5), 69.5 (C-2), 66.6 (C-4), 62.6 (C-6), 21.0, 20.85 (2C), 20.78; **HRMS (ESI)**:  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_9\text{S}$ , 458.1485; found, 458.1491. **Anal. Calcd** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$ : C, 54.54; H, 5.49. Found: C, 54.73; H, 5.42.

#### Phenyl 1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.15**:



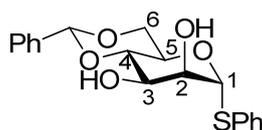
Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$   
Molecular Weight: 272,32

To a stirred solution of phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.14** (17.07 g, 38.7 mmol) in anhydrous methanol (185 mL), NaOMe (40  $\mu\text{L}$ , 25% in MeOH) was added at room temperature under argon. The mixture was stirred overnight, then neutralized with ion exchange Amberlite® 15 ( $\text{H}^+$ ) resin and filtered 5 min later, then concentrated under reduced pressure. The residue was dried over  $\text{P}_2\text{O}_5$  overnight giving 10.69 g (quant.) of the crude product in the form of a white foam, which was used in the next step without further purification. An additional trituration of the crude product with diethyl ether gave the

<sup>101</sup> Maity, S. K.; Dutta, S. K.; Banerjee, A. K.; Achari, B.; Singh, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6965-6974.

analytical sample: **mp** 127 °C (from diethyl ether); lit:<sup>101</sup> 128-129 °C (from diethyl ether/ethanol)  $[\alpha]_D^{25} +242.1$  ( $c = 3$ , absolute EtOH), lit:<sup>101</sup>  $[\alpha]_D^{27} +253.2$  ( $c = 3$ , EtOH);  $R_f = 0.12$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10/90); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.26-7.51 (m, 5H, Ar-H), 5.34 (s, 1H, H-1), 5.11 (d, 1H,  $J_{2,\text{OH}} = 4.3$  Hz, -C2-OH), 4.86 (d, 1H,  $J_{4,\text{OH}} = 5.2$  Hz, -C4-OH), 4.77 (d, 1H,  $J_{3,\text{OH}} = 5.3$  Hz, -C3-OH), 4.49 (t, 1H,  $J_{6,\text{OH}} = 6.0$  Hz, -C6-OH), 3.88 (br s, 1H, H-2), 3.77 (at, 1H,  $J = 7.0$  Hz, H-5), 3.66 (add, 1H,  $J_{5,6a} = 5.4$  Hz,  $J_{6a,6b} = 11.5$  Hz, H-6a), 3.44-3.54 (m, 3H, H-6b, H-4, H-3); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  134.9, 131.0 (2C), 129.0 (2C), 127.0, 88.9 (C-1), 75.4 (C-5), 71.9 (C-2), 71.5 (C-3), 67.0 (C-4), 60.9 (C-6); **HRMS (ESI)**:  $[M+\text{NH}_4]^+$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>S, 290.1062; found, 290.1062. **Anal. Calcd** for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S: C, 52.93; H, 5.92; S, 11.77. Found: C, 52.86; H, 6.12, S, 11.75.

Phenyl 4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.16**:



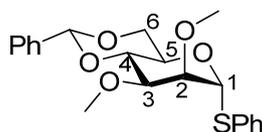
Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S  
Molecular Weight: 360,42

To a solution of phenyl 1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.15** (10.69 g, 39.3 mmol), previously dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> at room temperature under vacuum (< 1 mm Hg) in anhydrous DMF (80 mL) were added successively under argon at 0 °C  $\alpha,\alpha$ -dimethoxytoluene (6 mL, 40.0 mmol) and tetrafluoroboric acid diethyl ether complex (5.3 mL, 38.9 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, then neutralized with Et<sub>3</sub>N (20 mL), and concentrated under reduced pressure. The residue, a yellow-orange solid, was crystallized from absolute ethanol to give the 4,6-*O*-benzylidene acetal as a white powder (8.46 g, 60%): **mp** 207 °C (from absolute EtOH), lit.<sup>102</sup> 200 °C (from EtOH);  $[\alpha]_D^{26} +229$  ( $c = 0.5$ , DMSO), lit.<sup>102</sup>  $[\alpha]_D^{20} +292$  ( $c = 0.5$ , MeOH);  $R_f = 0.29$  (AcOEt/Heptane, 1:1); **<sup>1</sup>H NMR** (800 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.31-7.48 (m, 10 H, Ar-H), 5.63 (s, 1H, benzylidene-H), 5.54 (d, 1H,  $J_{2,\text{OH}} = 4.1$  Hz, -C2-OH), 5.46 (s, 1H, H-1), 5.22 (d, 1H,  $J_{3,\text{OH}} = 6.1$  Hz, -C3-OH), 4.04-4.07 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.00-4.01 (m, 1H, H-2), 3.95 (at, 1H,  $J = 9.4$  Hz, H-4), 3.77 (at, 1H,  $J = 11.8$  Hz, H-6b), 3.73-3.76 (m, 1H, H-3); **<sup>13</sup>C NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  137.8, 133.7, 131.3 (2C), 129.3 (2C), 128.9, 128.0 (2C), 127.5, 126.4 (2C), 101.2 (benzylidene), 89.3 (C-1),

<sup>102</sup> Cherif, S.; Clavel, J. M.; Monneret, C. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1203-1218.

78.4 (C-4), 72.4 (C-2), 68.1 (C-3), 67.6 (C-6), 65.3 (C-5); **HRMS (ESI)**:  $[M+H]^+$  calcd for  $C_{19}H_{21}O_5S$ , 361.1110; found, 361.1107. **Anal. Calcd** for  $C_{19}H_{20}O_5S$ : C, 63.32; H, 5.59; S, 8.90. Found: C, 63.20; H, 5.63; S, 8.72.

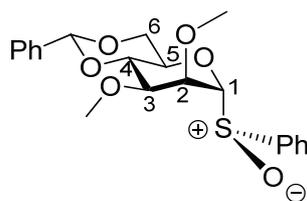
Phenyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.17**:



Chemical Formula:  $C_{21}H_{24}O_5S$   
Molecular Weight: 388,48

To a stirred solution of phenyl 4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.16** (2.55 g, 7.1 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (55 mL), NaH (1.53 g, 60% in oil) was added portionwise at 0 °C under argon. After 5 min, MeI (1.4 mL,  $d = 2.28$ , 22.5 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 h, and then concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane and water. The aqueous phase was extracted with dichloromethane, and the combined organic phase was dried over  $MgSO_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue, a white foam, was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (80 g, 50  $\mu$ m, AcOEt/Heptane: 25/75), to give the title compound (2.4 g, 86%) as a colorless oil:  $[\alpha]_D^{22} +280$  ( $c = 0.5$ ,  $CDCl_3$ );  $R_f = 0.64$  (AcOEt/Heptane, 50/50);  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35-7.49 (m, 10H, Ar-H), 5.63 (s, 1H, H-1), 5.60 (s, 1 H, benzylidene-H), 4.30-4.34 (m, 1H, H-5), 4.23 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 3.5$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.4$  Hz, H-6a), 4.16 (at, 1H,  $J = 9.6$  Hz, H-4), 3.92 (s, 1H, H-2), 3.77 (at, 1H,  $J = 10.1$  Hz, H-6b), 3.72-3.74 (m, 1H, H-3), 3.59 (s, 3H, -C3-OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, -C2-OCH<sub>3</sub>);  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  137.6, 134.1, 131.6 (2C), 129.3 (2C), 129.1, 128.4 (2C), 127.8, 126.3 (2C), 101.9 (benzylidene), 86.1 (C-1), 80.6 (C-2), 79.4 (C-4), 78.0 (C-3), 68.7 (C-6), 65.2 (C-5), 59.3 (-C3-OCH<sub>3</sub>), 59.1 (-C2-OCH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**:  $[M+H]^+$  calcd for  $C_{21}H_{25}O_5S$ , 389.1423; found, 389.1411.

Phenyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl sulfoxide **2.18a**:



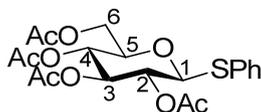
Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S

Molecular Weight: 404,48

To a solution of phenyl 2,3-4,6-*O*-benzylidene-dimethyl-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.17** (2.38 g, 6.1 mmol) in distilled dichloromethane (60 mL), *m*-CPBA (77%, 1.37 g, 6.1 mmol) was added portionwise at -78 °C under argon. After 1 h 30 min, NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. (100 mL) was added to quench the reaction at -78 °C. The aqueous phase was extracted with dichloromethane, and the combined organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue, a white oil, was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (80 g, 50  $\mu$ m, AcOEt/Heptane: 50/50), to give the title compound (2.14 g, 87%) as a white powder: **mp** 100 °C (from AcOEt/Heptane);  $[\alpha]_D^{22}$  -11.1 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.30 (AcOEt/Heptane, 50/50); **<sup>1</sup>H NMR** (800 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33-7.65 (m, 10H, Ar-H), 5.56 (s, 1H, benzylidene-H), 4.51 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, H-1), 4.24 (dd, 1H, *J*<sub>1,2</sub> = 1.0 Hz, *J*<sub>2,3</sub> = 3.4 Hz, H-2), 4.17 (at, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-4), 4.16 (dd, 1H, *J*<sub>5,6a</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>6a,6b</sub> = 10.4 Hz, H-6a), 4.03 (m, 2H, H-5, H-3), 3.69 (at, 1H, *J* = 10.4 Hz, H-6b), 3.60 (s, 3H, -C3-OCH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, -C2-OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.5, 137.0, 131.8, 129.4 (2C), 129.0, 128.2 (2C), 126.0 (2C), 124.4 (2C), 101.7 (benzylidene-C), 96.4 (C-1), 78.0 (C-4), 77.6 (C-3), 74.8 (C-2), 69.8 (C-5), 68.0 (C-6), 59.2 (-C3-OCH<sub>3</sub>), 59.1 (-C2-OCH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>SNa, 427.1191; found, 427.1203. **Anal. Calcd** for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S: C, 62.36; H, 5.98; S, 7.93. Found: C, 62.29; H, 5.84; S, 8.01.

### Preparation of phenyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide donors 2.27:

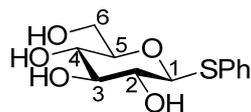
Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside 2.23:



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>S  
Molecular Weight: 440,46

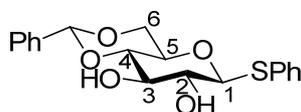
To a solution of peracetyl D-glucopyranose (21.73 g, 55.7 mmol,  $\alpha/\beta = 1/1$ ) in dichloromethane (53 mL), were added successively thiophenol (8.8 mL, 85.7 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (36 mL, 284.1 mmol) under argon at room temperature. The yellow-orange solution was stirred at room temperature for 4 days, during which it turned deep purple, and then was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and with 5% aqueous sodium hydroxide solution, then with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diethyl ether/cyclohexane to give the title compound (16.13 g, 66%) as a white powder: **mp** 116 °C (from diethyl ether/cyclohexane), lit:<sup>103</sup> 117-118 °C;  $[\alpha]_D^{22} -14.3$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>), lit:<sup>103</sup>  $[\alpha]_D -15.5$  ( $c 0.36$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.49$  (AcOEt/Heptane, 1:1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32-7.50 (m, 10H, Ar-H), 5.22 (at, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-3), 5.04 (at, 1H,  $J = 9.8$  Hz, H-4), 4.98 (at, 1H,  $J = 9.7$  Hz, H-2), 4.71 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz, H-1), 4.17-4.24 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.71-3.74 (m, 1H, H-5), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7, 170.3, 169.5, 169.4, 133.3 (2C), 131.8, 129.1 (2C), 128.6, 85.9 (C-1), 76.0 (C-5), 74.1 (C-3), 70.1 (C-2), 68.4 (C-4), 62.3 (C-6), 20.9 (2C), 20.7 (2C); **HRMS (ESI)**:  $[M+Na]^+$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>SNa, 463.1039; found, 463.1043. **Anal. Calcd** for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>S: C, 54.54; H, 5.49; S, 7.28. Found: C, 54.58; H, 5.38; S, 7.44.

<sup>103</sup> Motawia, M. S.; Olsen, C. E.; Enevoldsen, K.; Marcussen, J.; Møller, B. L. *Carbohydr. Res.* **1995**, 277, 109-123.

Phenyl 1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **2.24**:Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S

Molecular Weight: 272,32

To a stirred solution of phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **2.23** (12.07 g, 27.4 mmol) in anhydrous methanol (130 mL), NaOMe (33  $\mu$ L, 25% in MeOH) was added at room temperature under argon. The mixture was stirred overnight, then neutralized with ion exchange Amberlite® 15 (H<sup>+</sup>) resin and filtered 5 min later, then concentrated under reduced pressure. The residue was dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> overnight giving 7.38 g (quant.) of the crude product in the form of brilliant white solid, which was used in the next step without further purification: **mp** 129-130 °C (from MeOH); lit.<sup>103</sup> 132-133 °C;  $[\alpha]_D^{22}$  -52.2 (*c* = 1, absolute EtOH), lit.<sup>103</sup>  $[\alpha]_D^{27}$  -70.5 (*c* 0.8, H<sub>2</sub>O); **R<sub>f</sub>** = 0.2 (MeOH/DCM, 1:9); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.22-7.46 (m, 5H, Ar-H), 5.25 (d, 1H, *J*<sub>2,OH</sub> = 6.0 Hz, -C2-OH), 5.06 (d, 1H, *J*<sub>3,OH</sub> = 4.8 Hz, -C3-OH), 4.95 (d, 1H, *J*<sub>4,OH</sub> = 5.4 Hz, -C4-OH), 4.60 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-1), 4.53 (at, 1H, *J*<sub>6,OH</sub> = 5.7 Hz, -C6-OH), 3.67 (dd, 1H, *J*<sub>5,6a</sub> = 5.4 Hz, *J*<sub>6a,6b</sub> = 11.5 Hz, H-6a), 3.44 (m, 1H, H-6b), 3.21 (m, 2H, H-3, H-5), 3.07 (m, 2H, H-4, H-2); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  135.0, 129.6 (2C), 128.8 (2C), 126.3, 87.1 (C-1), 81.0 (C-5), 78.2 (C-3), 72.4 (C-2), 69.8 (C-4), 61.0 (C-6); **HRMS (ESI)**: [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>S, 290.1062; found, 290.1069.

Phenyl 4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **2.25**:Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S

Molecular Weight: 360,42

To a solution of phenyl 1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **2.24** (7.06 g, 25.9 mmol), previously dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, in anhydrous DMF (63 mL) were added successively with stirring under argon at 0 °C  $\alpha,\alpha$ -dimethoxytoluene (5.9 mL, 39.3 mmol) and tetrafluoroboric acid diethyl ether complex (4.3 mL, 31.6 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h, then neutralized with Et<sub>3</sub>N (15 mL), and concentrated under reduced

pressure. The residue, an orange oil, was crystallized from absolute ethanol to give the 4,6-*O*-benzylidene acetal as a white powder (8.25 g, 88%): **mp** 180 °C (from absolute EtOH), lit:<sup>103</sup> 183.5 °C (from EtOH);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -46 (*c* 1, absolute EtOH), lit:<sup>103</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -69.2 (*c* 0.36, MeOH);  $R_f$  = 0.36 (AcOEt/Heptane, 50/50); 0.63 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10/90); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.55 (m, 10 H, Ar-H), 5.53 (s, 1H, benzylidene-H), 4.64 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-1), 4.39 (dd, 1H, *J*<sub>5,6a</sub> = 4.1 Hz, *J*<sub>6a,6b</sub> = 10.3 Hz, H-6a), 3.85 (m, 1H, H-3), 3.78 (m, 1H, H-6b), 3.47-3.52 (m, 3H, H-4, H-5 and H-2), 2.80 (d, 1H, *J*<sub>3,OH</sub> = 2.1 Hz, -C3-OH), 2.67 (d, 1H, *J*<sub>2,OH</sub> = 2.4 Hz, -C2-OH); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.0, 133.3 (2C), 131.4, 129.5, 129.3 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 126.4 (2C), 102.1 (benzylidene-C), 88.8 (C-1), 80.4 (C-5), 74.8 (C-3), 72.8 (C-2), 70.7 (C-4), 68.7 (C-6); **HRMS (ESI)**:  $[M+\text{NH}_4]^+$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>S, 378.1375; found, 378.1387.

Phenyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **2.26**:



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>S  
Molecular Weight: 388,48

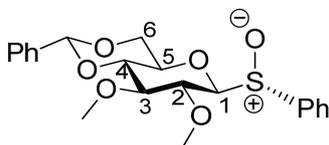
To a stirred solution of phenyl 4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-glucopyranoside **2.25** (8.06 g, 22.4 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (110 mL), NaH (2.7 g, 65% in oil) was added portionwise at 0 °C under argon. After 5 min, MeI (3.6 mL, 57.8 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight, and then concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane and water. The aqueous phase was extracted with dichloromethane, and the combined organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue, a yellow solid, was crystallized from diethyl ether to give the title compound as a white solid (5.24 g, 60%), **mp** 146-147 °C (from diethyl ether), lit:<sup>104</sup> 136-137 °C (from AcOEt/Hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -39.4 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>), lit:<sup>104</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -345.8 (*c* = 1.11 CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  = 0.79 (AcOEt/Heptane, 1:1); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31-7.53 (m, 10H, Ar-H), 5.54 (s, 1H, benzylidene-H), 4.63 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-1), 4.35 (dd, 1H, *J*<sub>5,6a</sub> = 4.9 Hz, *J*<sub>6a,6b</sub> = 10.4 Hz, H-6a), 3.77 (at, 1H, *J* = 10.1 Hz,

<sup>104</sup> Blom, P.; Ruttens, B.; Van Hoof, S.; Hubrecht, I.; Van der Eycken, J.; Sas, B.; Van hemel, J.; Vandekerckhove, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10109-10112.

H-6b), 3.65 (s, 3H, -C-OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, -C-OCH<sub>3</sub>), 3.56 (at, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-4), 3.46 (at, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H-3), 3.42 (td, 1H,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J_{4,5} = 9.7$  Hz, H-5), 3.12 (dd, 1H,  $J_{1,2} = 9.7$  Hz,  $J_{2,3} = 8.3$  Hz, H-2); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.4, 133.2, 132.5 (2C), 129.14, 129.12 (2C), 128.4 (2C), 128.0, 126.2 (2C), 101.4 (benzylidene-C), 88.1 (C-1), 85.0 (C-3), 82.4 (C-2), 81.4 (C-4), 70.3 (C-5), 68.8 (C-6), 61.4 (-C<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 61.2 (-C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>SNa, 411.1242; found, 411.1250. **Anal. Calcd** for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>S: C, 64.93; H, 6.23; S, 8.25. Found: C, 64.80; H, 6.39; S, 8.11.

### Phenyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide **2.27**:

To a solution of phenyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-dimethyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **2.26** (5.02 g, 12.9 mmol) in distilled dichloromethane (70 mL), *m*-CPBA (77%, 2.9 g, 12.9 mmol) was added portionwise at -78 °C under argon. After 1 h 40 min, NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. (100 mL) was added to quench the reaction at -78 °C. The aqueous phase was extracted with dichloromethane, and the combined organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue, a white solid, was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (120 g, 50  $\mu$ m, AcOEt/Heptane: 20/80), to give the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a white solid (3.59 g, 68 %).

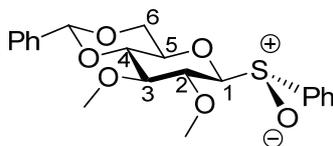


**2.27a**

Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S  
Molecular Weight: 404,48

Sulfoxide **2.27a** (1.53 g, 29 %): **mp** 133 °C (from AcOEt/Heptane);  $[\alpha]_D^{22}$  -115.1 ( $c = 1$ , CDCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.31 (AcOEt/Heptane, 50/50); <sup>1</sup>H NMR (800 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32-7.60 (m, 10H, Ar-H), 5.47 (s, 1H, benzylidene-H), 3.98 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 4.9$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.6$  Hz, H-6a), 3.89 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz, H-1), 3.76 (s, 3H, -C<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (at, 1H,  $J = 9.1$  Hz, H-2), 3.70 (at, 1H,  $J = 10.4$  Hz, H-6b), 3.65 (s, 3H, -C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.62 (at, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-4), 3.52 (at, 1H,  $J = 8.9$  Hz, H-3), 3.23 (td, 1H,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J_{4,5} = 9.6$  Hz, H-5); <sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.4, 137.0, 131.2, 129.0, 128.9 (2C), 128.2 (2C), 126.0 (2C), 125.1 (2C), 101.2 (benzylidene-C), 93.5(C-1), 84.8 (C-3), 80.7 (C-4), 77.6 (C-2), 70.8 (C-5), 68.0 (C-6), 61.5 (-C<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 60.9 (-C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>SNa, 427.1191;

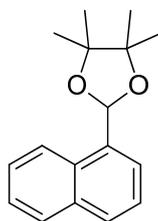
found, 427.1198. **Anal. Calcd** for  $C_{21}H_{24}O_6S$ : C, 62.36; H, 5.98; S, 7.93. Found: C, 62.41; H, 5.96; S, 7.98.

**2.27b**

Chemical Formula:  $C_{21}H_{24}O_6S$   
Molecular Weight: 404,48

Sulfoxide **2.27b** (2.06 g, 39 %), **mp** 165 - 167 °C (from AcOEt/Heptane);  $[\alpha]_D^{22}$  25.7 ( $c = 1$ ,  $CDCl_3$ );  $R_f = 0.46$  (AcOEt/Heptane, 50/50);  $^1H$  NMR (800 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35-7.64 (m, 10H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, benzylidene-H), 4.40 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-1), 4.37 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 4.0$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.8$  Hz, H-6a), 3.71 (m, 1H, H-6b), 3.62 (at, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-2); 3.59 (s, 3H, -C3-OCH<sub>3</sub>), 3.54 (at, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-3), 3.50 (m, 2H, H-4, H-5), 3.41 (s, 3H, -C2-OCH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  140.2, 137.0, 131.0, 129.0, 128.8 (2C), 128.2 (2C), 126.0 (2C), 124.6 (2C), 101.1 (benzylidene-C), 96.0 (C-1), 84.9 (C-3), 80.7 (C-4), 76.2 (C-2), 70.3 (C-5), 68.3 (C-6), 60.7 (-C3-OCH<sub>3</sub>), 60.0 (-C2-OCH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**:  $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{21}H_{24}O_6SNa$ , 427.1191; found, 427.1210. **Anal. Calcd** for  $C_{21}H_{24}O_6S$ : C, 62.36; H, 5.98; S, 7.93. Found: C, 62.35; H, 6.08; S, 7.92.

#### Preparation of the internal standard 4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-naphthyl)-1,3-dioxolane:



Chemical Formula:  $C_{17}H_{20}O_2$   
Molecular Weight: 256,34

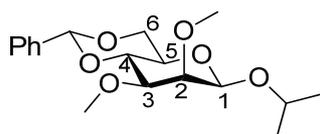
To a solution of 1-naphthaldehyde (1.75 mL, 12.8 mmol) in toluene (33 mL) were added successively with stirring under argon at room temperature pinacol (2.386 g, 20.2 mmol) and para-toluenesulfonic acid (0.012 g, 0.07 mmol). The reaction mixture was stirred

at reflux for 4 h in a dean stark apparatus, then neutralized with  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 g), and concentrated under reduced pressure. The residue, a yellow solid, was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (120 g, 50  $\mu\text{m}$ , AcOEt/Heptane: 5/95), to give the title compound (2.24 g, 68 %) as a white solid: **mp** 67  $^\circ\text{C}$ , lit.<sup>54</sup> 68  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  = 0.8 (AcOEt/Heptane, 1:1);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-8.20 (m, 7H, Ar-H), 6.65 (s, 1H, H-acetal), 1.42 (s, 6H), 1.29 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.6, 133.9, 131.2, 129.0, 128.6, 126.3, 125.7, 125.3, 124.3, 122.6, 97.7, 82.8 (2C), 24.3 (2C), 22.4 (2C); **HRMS (ESI)**:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2$ , 257.1542; found, 257.1534.

### General procedure for glycosylation:

The sulfoxide (0.025 M), the internal standard (0.5 equiv), and TTBP (4 equiv) were dissolved in freshly distilled dichloromethane in a Schlenk tube under argon. Freshly activated molecular sieves (*ca.* 0.15 g, 4  $\text{\AA}$ , powdered) were added. The mixture was vigorously stirred and then cooled to  $-72$   $^\circ\text{C}$ ; triflic anhydride (1.2-2.5 equiv) was added at once. After 15 min, isopropanol (0.8 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for a further 1 h 30 min, aqueous sodium hydrogen carbonate saturated solution  $\text{NaHCO}_3$  sat. aq. (1-2 mL) was added to quench the reaction at  $-72$   $^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred again for additional 1 h at  $-72$   $^\circ\text{C}$ , then warmed to room temperature. It was diluted with dichloromethane, and washed with  $\text{NaHCO}_3$  sat. aq. and with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography or supercritical fluid chromatography (SFC).

Isopropyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl- $\beta$ -D-mannopyranoside **2.21b**:

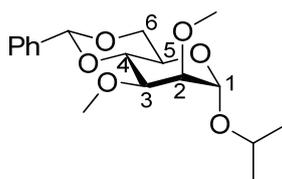


Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6$   
Molecular Weight: 338,40

$[\alpha]_D^{22}$  -65 ( $c$  = 1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  = 0.58 (AcOEt/Heptane, 50/50); colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (800

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.47 (m, 5H, Ar-H), 5.55 (s, 1H, benzylidene-H), 4.59 (s, 1H, H-1), 4.29 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 4.8$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.5$  Hz, H-6a), 4.04 (at, 1H,  $J = 9.5$  Hz, H-4), 4.01 (sept, 1H,  $J = 6.2 =$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.90 (at, 1H,  $J = 10.5$  Hz, H-6b), 3.69 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz, H-2), 3.67 (s, 3H, -C2-OCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3 H, -C3-OCH<sub>3</sub>), 3.42 (dd, 1 H,  $J_{2,3} = 3.0$  Hz,  $J_{3,4} = 9.8$  Hz, H-3), 3.33 (td, 1 H,  $J_{5,6a} = 4.8$  Hz,  $J_{4,5} = 9.8$  Hz, H-5), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.19 (d, 3 H,  $J_{6.2} =$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.6, 129.0, 128.3 (2C), 126.2 (2C), 101.6 (benzylidene-C), 100.0 (C-1,  $^1J_{C1-H} = 156.3$  Hz), 80.2 (C-3), 79.6 (C-2), 78.8 (C-4), 71.4 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.7 (C-6), 67.3 (C-5), 62.2 (-C<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 58.8 (-C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 23.5 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.7 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **HRMS (ESI):** [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>, 339.1808; found, 339.1815. The stereochemistry at C1 was assigned according to the coupling constant  $^1J_{C1-H}$ , which is bigger in  $\alpha$  configuration than in  $\beta$ .<sup>105</sup>

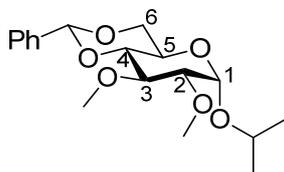
Isopropyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.21a**:



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>  
Molecular Weight: 338,40

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> 69 ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.61$  (AcOEt/Heptane, 50/50); colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (800 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33-7.49 (m, 5H, Ar-H), 5.59 (s, 1H, benzylidene-H), 4.99 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-1), 4.23 (m, 1H, H-6a), 4.04-4.08 (m, 1H, H-4), 3.93 (sept, 1H,  $J = 6.1$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.83-3.87 (m, 2H, H-5, H-6b), 3.75 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 3.2$  Hz,  $J_{3,4} = 9.9$  Hz, H-3), 3.59 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 3.1$  Hz,  $J_{1,2} = 1.2$  Hz, H-2), 3.57 (s, 3H, -C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, -C<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.8, 129.0, 128.3 (2C), 126.2 (2C), 101.7 (benzylidene-C), 96.6 (C-1,  $^1J_{C1-H} = 170.7$  Hz), 79.63 (C-2), 79.57 (C-4), 77.9 (C-3), 69.6 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 69.0 (C-6), 64.2 (C-5), 59.9 (-C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 59.3 (-C<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 23.5 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.5 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **HRMS (ESI):** [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>, 339.1808; found, 339.1817. The stereochemistry at C1 was assigned according to the coupling constant  $^1J_{C1-H}$ , which is bigger in  $\alpha$  configuration than in  $\beta$ .<sup>105</sup>

<sup>105</sup> Perkins, M. J.; Roberts, B. P. *J. Chem. soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 297-304.

Isopropyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside **2.30a**:

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>  
Molecular Weight: 338,40

**mp** 76 -77 °C (from AcOEt/Heptane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  81.7 ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.57$  (AcOEt/Heptane, 50/50); white solid.; **<sup>1</sup>H NMR** (800 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33-7.50 (m, 5H, Ar-H), 5.55 (s, 1H, benzylidene-H), 5.06 (s, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H-1), 4.26 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.3$  Hz, H-6a), 3.93 (sept, 1H,  $J = 6.2$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.90 (atd, 1H,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J_{4,5} = 10.2$  Hz, H-5), 3.71 (at, 1H,  $J = 10.3$  Hz, H-6b), 3.70 (at, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-3), 3.65 (s, 3H, -C3-OCH<sub>3</sub>), 3.53 (at, 1H,  $J = 9.5$  Hz, H-4), 3.51 (s, 3H, -C2-OCH<sub>3</sub>), 3.28 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 9.2$  Hz,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-2), 1.27 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.4, 129.0, 128.3 (2C), 126.1 (2C), 101.3 (benzylidene-C), 95.2 (C-1), 82.5 (C-4), 81.3 (C-2), 79.6 (C-3), 69.6 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 69.1 (C-6), 62.4 (C-5), 61.1 (-C3-OCH<sub>3</sub>), 58.7 (-C2-OCH<sub>3</sub>), 23.4 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.3 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **HRMS (ESI)**: [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>, 339.1808; found, 339.1799. **Anal. Calcd** for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>: C, 63.89; H, 7.74. Found: C, 63.88; H, 7.67.

Isopropyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methyl- $\beta$ -D-glucopyranoside **2.30b**:

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>  
Molecular Weight: 338,40

**mp** 88 - 89 °C (from AcOEt/Heptane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -43.5 ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.71$  (AcOEt/Heptane, 50/50); white solid.; **<sup>1</sup>H NMR** (800 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.49 (m, 5H, Ar-H), 5.53 (s, 1H, benzylidene-H), 4.46 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H-1), 4.31 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.5$  Hz, H-6a), 3.98 (sept, 1H,  $J = 6.2$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.77 (at, 1H,  $J = 10.5$  Hz, H-6b),

3.64 (s, 3H, -C2-OCH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, -C3-OCH<sub>3</sub>), 3.56 (at, 1H,  $J = 9.4$  Hz, H-4), 3.36 (m, 2H, H-2 and H-5), 3.06 (at, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-3), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, -OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.4, 129.0, 128.3 (2C), 126.1 (2C), 102.6 (C-1), 101.2 (benzylidene-C), 83.9 (C-3), 82.7 (C-2), 81.3 (C-4), 72.7 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.9 (C-6), 65.9 (C-5), 61.04 (-C2-OCH<sub>3</sub>), 61.01 (-C3-OCH<sub>3</sub>), 23.6 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.1 (-OCH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); HRMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>, 339.1808; found, 339.1808. Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>: C, 63.89; H, 7.74. Found: C, 63.73; H, 7.78.

**KIEs measurements:**Table S1: Average of  $^{13}\text{C}$  integrations for the mannosylation products

Entry	$R_\theta$	$R_p$
<b><math>\alpha</math>-mannopyranoside 2.21a</b>		
1	1.0209 (12)	1.0120 (71) <sup>[1]</sup>
2	1.0209 (12)	1.0150 (68)
3	1.0209 (12)	1.0117 (112)
4	1.0209 (12)	1.0122 (73)
5	1.0209 (12)	1.0188 (95)
<b><math>\beta</math>-mannopyranoside 2.21b</b>		
6	1.0209 (12)	0.9932 (20)
7	1.0209 (12)	1.0023 (70)
8	1.0209 (12)	0.9933 (60)
9	1.0209 (12)	0.9955 (65)
10	1.0209 (12)	0.9910 (58)

[1]: 1.0120 (71) stands for  $1.0120 \pm 0.0071$ , the standard deviation in parenthesis is calculated from  $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}$  if  $n < 30$ ;  $n$  denotes the number of spectra,  $x_i$  denotes the  $^{13}\text{C}$  integration of each spectrum,  $\bar{x}$  denotes the average of all the integrations

Table S2: Average of  $^{13}\text{C}$  integrations for the glucosylation products

Entry	$R_\theta$	$R_p$
<b><math>\alpha</math>-glucopyranoside 2.30a</b>		
1	1.0175 (54) <sup>[1]</sup>	0.9826 (33)
2	1.0175 (54) <sup>[1]</sup>	0.9827 (57)
3	1.0279 (35) <sup>[2]</sup>	1.0062 (0)
4	1.0279 (35) <sup>[2]</sup>	0.9975 (36)
<b><math>\beta</math>-glucopyranoside 2.30b</b>		
5	1.0175 (54) <sup>[1]</sup>	0.9950 (29)
6	1.0175 (54) <sup>[1]</sup>	0.9893 (68)
7	1.0279 (35) <sup>[2]</sup>	1.0010 (26)
8	1.0279 (35) <sup>[2]</sup>	1.0017 (78)

[1]: starting sulfoxide **2.27a**

[2]: starting sulfoxide **2.27b**

Table S3 : Average of KIE at 25 °C and error analysis on KIE for mannosylation

Entry	KIE	$\Delta\text{KIE}_F$	$\Delta\text{KIE}_{(R/R0)}$	$\Delta\text{KIE}$
<b><math>\alpha</math>-mannopyranoside 2.21a</b>				
1	1.0063	0.0001	-0.0022	0.0023
2	1.0043	0.0001	-0.0022	0.0023
3	1.0064	0.0001	-0.0021	0.0022
4	1.0062	0.0001	-0.0022	0.0023
5	1.0016	0.0000	-0.0023	0.0023
Average (KIE)	<b>1.0050</b>			
Standard Deviation*	<b>0.0021</b>			
<b><math>\beta</math>-mannopyranoside 2.21b</b>				
6	1.0256	0.0008	-0.0029	0.0037
7	1.0192	0.0007	-0.0032	0.0039
8	1.0215	0.0004	-0.0024	0.0028
9	1.0206	0.0005	-0.0025	0.0030
10	1.0252	0.0006	-0.0026	0.0032
Average (KIE)	<b>1.0224</b>			
Standard Deviation*	<b>0.0028</b>			

Table S4 : Average of KIE at 25 °C and error analysis on KIE for glucosylation

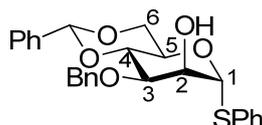
Entry	KIE	$\Delta\text{KIE}_F$	$\Delta\text{KIE}_{(R/R0)}$	$\Delta\text{KIE}$
<b><math>\alpha</math>-glucopyranoside 2.30a</b>				
1	1.0289	0.0007	-0.0026	0.0033
2	1.0250	0.0004	-0.0023	0.0027
3	1.0150	0.0002	-0.0022	0.0024
4	1.0219	0.0004	-0.0023	0.0027
Average (KIE)	<b>1.0227</b>			
Standard Deviation*	<b>0.0059</b>			
<b><math>\beta</math>-glucopyranoside 2.30b</b>				
5	1.0166	0.0003	-0.0023	0.0026
6	1.0199	0.0003	-0.0022	0.0025
7	1.0193	0.0003	-0.0023	0.0026
8	1.0188	0.0003	-0.0023	0.0026
Average (KIE)	<b>1.0187</b>			
Standard Deviation*	<b>0.0014</b>			

\*: The standard deviation is calculated from  $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}$ ; where n denotes the number of entries,  $x_i$  denotes the KIE value for each entry and  $\bar{x}$  denotes the average of all the KIEs values

**Preparative procedures of Chapter 3:**

Preparation of the glycosyl donor phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-mannopyranosyl sulfoxide **3.12a**:

Phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **3.16**:



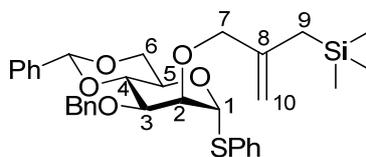
Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S

Molecular Weight: 450,55

The white suspension of phenyl 4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **2.16** (2.1311 g, 5.91 mmol) and dibutyltin oxide (1.55 g, 6.23 mmol) in toluene was heated at reflux for 3h. The mixture turned a clean solution and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was re-dissolved in anhydrous DMF (25 mL), CsF (1.0264 g, 6.76 mmol) and BnBr (0.81 mL, 6.77 mmol) were then added. The mixture was stirred at room temperature overnight, then turned a white suspension and poured into NaHCO<sub>3</sub> sat. aq., extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under reduced pressure. The crud was purified by flash chromatography on pre-packed column (120 g, 50  $\mu$ m) with a gradient (AcOEt/Heptane: 2/98 to AcOEt/Heptane: 20/80), to give the title compound **3.16** as a white foam (1,8186 g, 84%):  $[\alpha]_D^{25} +210$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>), lit:<sup>106</sup>  $[\alpha]_D +2139$  ( $c = 0.86$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.48$  (AcOEt/Heptane, 20/80); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28-7.52 (m, 15H, Ar-H), 5.63 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.60 (br s, 1H, H-1), 4.90 and 4.75 (AB,  $J_{AB} = 11.9$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.34 (atd,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-5), 4.29 (br s, 1H, H-2), 4.16-4.23 (m, 2H, H-6a and H-4), 3.97 (dd,  $J_{3,2} = 3.2$  Hz,  $J_{3,4} = 9.6$  Hz, 1H, H-3), 3.86 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-6b), 2.83 (br s, 1H, -OH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  137.8 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 133.4 (Ar-C<sup>IV</sup>), 131.9 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 101.8 (Benzylidene-C), 87.9 (C-1), 79.1 (C-4), 75.8 (C-3), 73.3 (Benzylic-C), 71.5 (C-2), 68.7 (C-6), 64.7 (C-5); HRMS (ESI):  $[M+H]^+$  calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S: 451.1579; found: 451.1570.

<sup>106</sup> Szurmai, Z.; Balatoni, L.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 301-309.

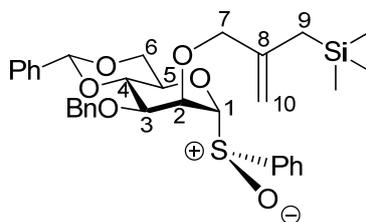
Phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **3.17**:



Chemical Formula: C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>SSi  
Molecular Weight: 576,82

To a stirred solution of Phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **3.16** (0.804 g, 1.78 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (1.8 mL), 0.213 g of NaH (60 %) was added portionwise at room temperature under argon. 12 min later; 2-chloromethyl-3-trimethyl-silyl-1-propene (0.6 mL, 3.33 mmol) was subsequently added into the reaction mixture, which was stirred at 50 °C for 7 days. The mixture was diluted with *tert*-butylmethyl ether (TBME), washed with water, then with brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic layer was evaporated under reduced pressure. The crude (1.209 g, dark yellow oil) was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (80 g, 50  $\mu$ m) with a gradient (AcOEt/Heptane: 0/100 (+1% Et<sub>3</sub>N) to AcOEt/Heptane: 50/50 (+0% Et<sub>3</sub>N)), to give the compound **3.17** as a pale yellow oil (0.4885 g, 47%);  $[\alpha]_D^{25} +107.8$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.6$  (AcOEt/Heptane, 20/80); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29-7.54 (m, 15H, Ar-H), 5.66 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.56 (d,  $J = 1$  Hz, 1H, H-1), 4.96 (br s, 1H, H-10a), 4.89 and 4.75 (AB,  $J = 12.1$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.74 (s, 1H, H-10b), 4.28-4.33 (m, 2H, H-5 and H-4), 4.22-4.25 (m, 1H, H-6a), 4.07-3.97 (m, 4H, H-7a, H-7b, H-2 and H-3), 3.88-3.92 (m, 1H, H-6b), 1.58 (s, 2H, H-9a and H-9b), 0.02 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  143.6 (C-8), 138.6 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.8 (Ar-C<sup>IV</sup>), 134.0 (Ar-C<sup>IV</sup>), 131.8 (Ar-C), 129.3 (Ar-C<sup>IV</sup>), 129.0 (Ar-C<sup>IV</sup>), 128.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 128.3 (Ar-C<sup>IV</sup>), 127.83 (Ar-C<sup>IV</sup>), 127.76 (Ar-C<sup>IV</sup>), 127.73 (Ar-C<sup>IV</sup>), 126.2 (Ar-C<sup>IV</sup>); 110.6 (C-10), 101.6 (Benzylidene-C), 87.2 (C-1), 79.3 (C-4), 78.1 (C-2), 76.3 (C-3), 75.4 (C-7), 73.3 (Benzylic-C), 68.7 (C-6), 65.6 (C-5), 23.1 (C-9), -1.3 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); HRMS (ESI): [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>5</sub>SiS: 594.2709; found: 594.2726.

Phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-mannopyranosyl sulfoxide **3.12a**:

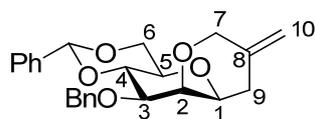


Chemical Formula: C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>SSi  
Molecular Weight: 592,82

To a stirred solution of phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranoside **3.17** (0.483 g, 0.838 mmol) in anhydrous dichloromethane (21 mL), *m*-CPBA (0.18 g, 0.80 mmol, 77%) was added portionwise at  $-78^{\circ}\text{C}$  under argon. 3 h later, the reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) and then warmed up to room temperature. The mixture was extracted twice with dichloromethane; all combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, the organic layer was evaporated under reduced pressure. The crude (0.519 g, pale yellow oil) was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (40 g, 50  $\mu\text{m}$ ) with a gradient (AcOEt/Heptane: 0/100 (+1% Et<sub>3</sub>N) to AcOEt/Heptane: 15/85 (+1% Et<sub>3</sub>N), to give the compound **3.12a** as a pale yellow oil (0.4035g, 81%);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -46.3$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.3$  (AcOEt/Heptane, 20/80); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29-7.60 (m, 15H, Ar-H), 5.65 (s, 1H, Benzyliden-H), 4.91 and 4.77 (AB,  $J = 12.0$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.73 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, H-10a), 4.59 (s, 1H, H-10b), 4.53 (br s, 1H, H-1), 4.31-4.33 (m, 3H, H-2, H-4 and H-3), 4.25 (dd,  $J_{6a,5} = 4.9$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.3$  Hz, 1H, H-6a), 4.16-4.11 (m, 1H, H-5), 3.94 and 3.87 (AB,  $J_{\text{AB}} = 12.7$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 3.78 (at,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-6b), 1.44 (s, 2H, H-9a and H-9b),  $-0.03$  (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  143.1 (C-8), 141.9 (Ar-C<sup>IV</sup>), 138.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.4 (Ar-C<sup>IV</sup>), 131.7 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 124.5 (Ar-C), 110.8 (C-10), 101.7 (Benzylidene-C), 98.0 (C-1), 78.3 (C-4), 76.5 (C-3), 76.0 (C-7), 73.5 (Benzylic-C), 72.7 (C-2), 70.2 (C-5), 68.4 (C-6), 23.1 (C-9),  $-1.3$  (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>O<sub>6</sub>SiS: 593.2393; found: 593.2402.

Preparation of compounds **3.31b** and **3.13a**:

The phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)-methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranosyl sulfoxide **3.12a** (0.062 g, 0.105 mmol) and anhydrous TTBP (0.105 g, 0.423 mmol) were dissolved in freshly distilled dichloromethane (5 mL) in a Schlenk tube under argon. Freshly activated molecular sieves (*ca.* 0.15 g, 4 Å, powdered) were added. The mixture was vigorously stirred and then cooled to  $-72$  °C before freshly distilled triflic anhydride (27  $\mu$ L, 0.16 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for a further 2.5 h at that temperature, and then a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) was added to quench the reaction at  $-72$  °C. The mixture was stirred again for a further 1 h at  $-72$  °C, then warmed to room temperature. It was diluted with dichloromethane, and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude (0.22 g, white solid) was purified to flash chromatography on pre-packed silica column (12 g, 50  $\mu$ m) with a gradient (AcOEt/Heptane: 1/99 to AcOEt/Heptane: 25/75, to give the compound **3.13b** as white solid (0.019 g, 45%) and the compound **3.13a** as colorless needles (0.010 g, 25%).



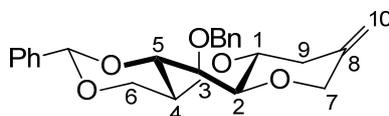
Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 394,46

(1*S*)-1,5-Anhydro-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-*C*,2-*O*-(3-methylenetetrahydro-2H-pyran)-D-mannitol **3.13b**:

**mp** 150-152 °C (from MeOH/TBME);  $[\alpha]_D^{25}$   $-25$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.15 (AcOEt/Heptane, 20/80); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28-7.51 (m, 10H, Ar-H), 5.61 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.94 (s, 1H, H-10a), 4.89 and 4.81 (AB,  $J_{AB} = 12.8$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.87 (s, 1H, H-10b), 4.38 and 4.00 (AB,  $J_{AB} = 12.5$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 4.27 (dd,  $J_{6a,5} = 4.9$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.4$  Hz, 1H, H-6a), 4.17 (at,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-4), 3.86 (at,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H-6b), 3.77 (d,  $J_{2,3} = 3.3$  Hz, 1H, H-2), 3.68 (dd,  $J_{3,2} = 3.3$  Hz,  $J_{3,4} = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 3.62-3.63 (m, 1H, H-1), 3.39 (atd,  $J_{5,6a} = 4.9$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-5), 2.56 (dt,  $J_{9a,9b} = 14.9$  Hz, 1H, H-9a), 2.41 (dd,  $J_{9a,9b} = 14.9$  Hz,  $J_{9b,1} = 2.0$  Hz, 1H, H-9b); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  139.1 (Ar-C<sup>IV</sup>), 138.6 (C-8), 137.9 (Ar-C<sup>IV</sup>), 129.0 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 112.1 (C-10), 101.5 (Benzylidene-C), 78.9 (C-4), 77.2 (C-3), 75.8 (C-2), 74.2 (C-1), 72.7 (C-7), 72.3 (Benzylic-C), 71.9 (C-5), 68.8 (C-6), 36.6 (C-9);

**HRMS (ESI):**  $[M+NH_4]^+$  calcd for  $C_{24}H_{30}NO_5$ : 412.2124; found: 412.2105.

(1*R*)-1,5-Anhydro-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-*C*,2-*O*-(3-methylenetetrahydro-2*H*-pyran)-*D*-mannitol **3.13b**:



Chemical Formula:  $C_{24}H_{26}O_5$   
Molecular Weight: 394,46

**mp** 130-132 °C (from MeOH/TBME);  $[\alpha]_D^{25}$  -35 ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.31$  (AcOEt/Heptane, 20/80);  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.27-7.46 (m, 10H, Ar-H), 5.47 (s, 1H, Benzylidene-C), 4.94 and 4.74 (AB,  $J_{AB} = 12.4$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.93 (br s, 1H, H-10a), 4.91 (br s, 1H, H-10b), 4.30 (dd,  $J_{6a,5} = 4.8$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.5$  Hz, H-6a), 4.28 (d,  $J_{7a,7b} = 12.4$  Hz, 1H, H-7a), 4.11 (at,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H-3), 4.07 (dd,  $J_{4,3} = 5.1$  Hz,  $J_{4,5} = 10.7$  Hz, 1H, H-4), 3.93-3.98 (m, 2H, H-1 and H-7b), 3.85 (d,  $J_{2,3} = 5.8$  Hz,  $J_{2,1} = 10.5$  Hz, 1H, H-2), 3.79 (atd,  $J_{5,6a} = 4.8$  Hz,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-5), 3.59 (at,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-6b), 2.78 (dd,  $J_{9a,1} = 5.0$  Hz,  $J_{9a,9b} = 13.1$  Hz, 1H, H-9a), 2.22 (at,  $J = 11.9$  Hz, 1H, H-9b);  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  140.3 (Ar- $C^{IV}$ ), 138.8 (C-8), 137.4 (Ar- $C^{IV}$ ), 129.1 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 112.6 (C-10), 101.3 (Benzylidene-C), 83.1 (C-4), 76.4 (C-3), 75.5 (C-2), 73.6 (Benzylic-C), 72.2 (C-7), 70.7 (C-6), 68.5 (C-1), 63.6 (C-5), 39.6 (C-9); **HRMS (ESI):**  $[M+NH_4]^+$  calcd for  $C_{24}H_{30}NO_5$ : 412.2124; found: 412.2119.

**General procedure for cyclization and *O*- glycosylation competition reactions** (Table 4, page 80):

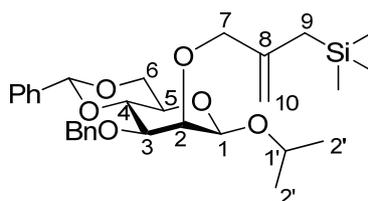
Freshly activated molecular sieves (ca. 0.15 g, 4 Å, powdered) and distilled 1-octene (10 equiv) were added to the phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)-methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -*D*-mannopyranosyl sulfoxide **3.12a** (0.017 M) and anhydrous TTBP (4 equiv) in freshly distilled dichloromethane under argon. The mixture was vigorously stirred and then cooled to -72 °C before freshly distilled triflic anhydride (1.2 equiv) was added in one portion. After 5 min, freshly distilled isopropanol (0.8-10 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for a further 2.5 h at that temperature, and then a small sample (5-10  $\mu$ L) was withdrawn (with a micro-syringe) and then dissolved in acetonitrile for UHPLC analysis

before saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) was added to quench the reaction at  $-72$  °C. The mixture was stirred again for a further 1 h at this temperature, and then warmed to room temperature. It was diluted with dichloromethane, and washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on pre-packed silica columns.

Isolation of compounds **3.24b** and **3.24a**: exemple of entry 3 in Table 4 (page 80):

According to general procedure described above, sulfoxide **3.12a** (0.088 g, 0.149 mmol), TTBP (0.148 g, 0.596 mmol), 1-octene (0.25 mL, 1.593 mmol), triflic anhydride (30  $\mu\text{L}$ , 0.178 mmol) and isopropanol (17.5  $\mu\text{L}$ , 0.227 mmol) gave, after purification by flash chromatography on pre-packed silica column (25 g, 50  $\mu\text{m}$ ) with a gradient (AcOEt/Heptane: 0/100 (+1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) to AcOEt/Heptane: 50/50 (+0%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), the two diastereoisomers **3.24b** and **3.24a** as a colorless oil (0.033 g, 42%). A portion of this mixture was separated to obtain samples of the pure anomers by Supercritical Fluid Chromatography (SFC) using isopropanol (5%) as co-solvent, to give the analytical samples.

Isopropyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\beta$ -D-mannopyranoside **3.24b**:



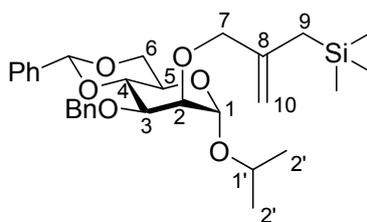
Chemical Formula:  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$

Molecular Weight: 526,74

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} -40$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.45$  (AcOEt/Heptane, 20/80); colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27-7.50 (m, 10H, Ar-H), 5.61 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.05 (br s, 1H, H-10a), 4.80 and 4.74 (AB,  $J_{\text{AB}} = 12.4$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.73 (br s, 1H, H-10b), 4.53 (s, 1H, H-1), 4.16-4.30 (m, 4H, H-6a, H-7a, H-7b and H-4), 3.98 (sept,  $J_{1'2'} = 6.2$  Hz, 1H, H-1'), 3.94 (at,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-6b), 3.86 (d,  $J_{2,1 \text{ or } 3} = 2.8$  Hz, 1H, H-2), 3.60 (dd,  $J_{3,2} = 3.1$  Hz,  $J_{3,4} = 10.0$  Hz, 1H, H-3), 3.31 (atd,  $J_{5,6a} = 4.8$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-5), 1.68 and 1.63 (AB,  $J_{\text{AB}} =$

13.7 Hz, 2H, H-9a and H-9b), 1.24 (d,  $J_{2,1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2'), 1.16 (d,  $J_{2,1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2'), 0.01 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.4 (C-8), 138.7 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.9 (Ar-C<sup>IV</sup>), 128.9 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 110.7 (C-10), 101.5 (Benzyldiene-C), 100.3 (C-1,  $^1J_{\text{C1-H}} = 154.8$  Hz), 78.8 (C-4), 78.4 (C-3), 77.1 (C-7), 76.4 (C-2), 72.6 (Benzylic-C), 71.4 (C-1'), 68.9 (C-6), 67.8 (C-5), 23.7 (C-2'), 23.2 (C-9), 21.8 (C-2'),  $-1.2$  ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); **HRMS (ESI)**:  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_6\text{Si}$ : 544.3094; found: 544.3109. The stereochemistry at C1 was assigned according to the coupling constant  $^1J_{\text{C1-H}}$ , which is bigger in  $\alpha$  configuration than in  $\beta$ .<sup>105</sup>

Isopropyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-mannopyranoside **3.24a**:



Chemical Formula:  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$   
Molecular Weight: 526,74

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +60$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.52$  (AcOEt/Heptane, 20/80); colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29-7.50 (m, 10H, Ar-H), 5.64 (s, 1H, Benzyldiene-H), 4.95 (br s, 1H, H-10a), 4.93 (d,  $J_{1,2} = 1.2$  Hz, 1H, H-1), 4.86 and 4.71 (AB,  $J_{\text{AB}} = 12.1$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.73 (br s, 1H, H-10b), 4.18-4.24 (m, 2H, H-6a and H-4), 4.03-4.12 (AB,  $J_{\text{AB}} = 13.0$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 3.97 (dd,  $J_{3,2} = 3.2$  Hz,  $J_{3,4} = 10.0$  Hz, 1H, H-3), 3.90 (sept,  $J_{1',2'} = 6.2$  Hz, 1H, H-1'), 3.87-3.85 (m, 1H, H-6b and H-5), 3.75 (dd,  $J_{2,3} = 3.2$  Hz,  $J_{2,1} = 1.2$  Hz, 2H, H-2), 1.56 (br s, 2H, H-9a and H-9b), 1.20 (d,  $J_{2,1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2'), 1.13 (d,  $J_{2,1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2'), 0.01 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.1 (C-8), 139.1 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.9 (Ar-C<sup>IV</sup>), 128.9 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 110.3 (C-10), 101.5 (Benzyldiene-C), 97.6 (C-1,  $^1J_{\text{C1-H}} = 170.6$  Hz), 79.6 (C-4), 77.1 (C-2), 76.7 (C-3), 76.0 (C-7), 73.4 (Benzylic-C), 69.4 (C-1'), 69.1 (C-6), 64.4 (C-5), 23.4 (C-2'), 23.1 (C-9), 21.4 (C-2'),  $-1.2$  ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); **HRMS (ESI)**:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{NaSi}$ : 549.2648; found: 549.2656. The stereochemistry at C1 was assigned according to the coupling constant  $^1J_{\text{C1-H}}$ , which is bigger in  $\alpha$  configuration than in  $\beta$ .<sup>105</sup>

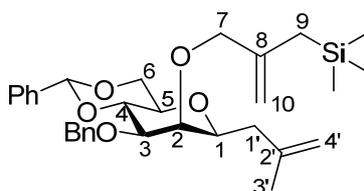
**General procedure for cyclization and C- glycosylation competition** reactions (Table 5, page 84):

Freshly activated molecular sieves (*ca.* 0.15 g, 4 Å, powdered), anhydrous methallyltrimethylsilane (2-30 equiv) and anhydrous triphenylmethane (0.1-0.3 equiv) were added to the phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)-methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranosyl sulfoxide **3.12a** (0.017 M) and anhydrous TTBP (4 equiv) in freshly distilled dichloromethane under argon. The mixture was vigorously stirred and then cooled to  $-72$  °C before freshly distilled triflic anhydride (1.2 equiv) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for a further 2.5 h at that temperature, and then a small sample (5-10  $\mu$ L) was withdrawn (with a micro-syringe) and then dissolved in acetonitrile for UHPLC analysis before saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) was added to quench the reaction at  $-72$  °C. The mixture was stirred again for a further 1 h at this temperature, and then warmed to room temperature. It was diluted with dichloromethane, and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude was purified to flash chromatography on pre-packed silica columns.

Isolation of compound **3.28**: example of entry 5 in Table 5 (page 84):

According to general procedure described above, sulfoxide **3.12a** (0.041 g, 0.069 mmol), TTBP (0.072 g, 0.29 mmol), triphenylmethane (5 mg, 0.02 mmol), methallyltrimethylsilane (182  $\mu$ L, 1.036 mmol) and triflic anhydride (14  $\mu$ L, 0.083 mmol) gave, after purification by flash chromatography on pre-packed silica column (12 g, 50  $\mu$ m) with a gradient (AcOEt/Heptane: 0/100 (+1% Et<sub>3</sub>N) to AcOEt/Heptane: 20/80 (+1% Et<sub>3</sub>N), the compound **3.28** as colorless oil (0.0102 g, 28%).

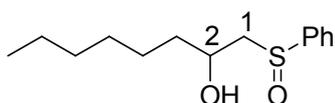
1,5-Anhydro-2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)]-3-*O*-benzylidene-1-methallyl- $\beta$ -D-mannitol **3.28**:



Chemical Formula: C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si

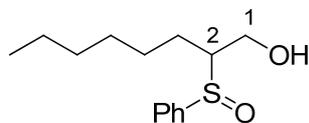
Molecular Weight: 522,75

$[\alpha]_D^{25}$   $-35$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.61$  (AcOEt/Heptane, 20/80); colorless oil; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27-7.51 (m, 10H, Ar-H), 5.63 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.98-4.99 (m, 1H, H-10a), 4.88 and 4.73 (AB,  $J_{AB} = 12.4$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.81 (m, 1H, H-4'a), 4.76 (m, 1H, H-4'b), 4.70 (m, 1H, H-10b), 4.38 and 3.95 (AB,  $J_{AB} = 12.4$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 4.27 (dd,  $J_{6a,5} = 4.9$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.4$  Hz, 1H, H-6a), 4.19 (at,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 3.84 (at,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-6b), 3.68-3.70 (m, 1H, H-2 and H-3), 3.59 (at,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H-1), 3.37 (atd,  $J_{5,6a} = 4.9$  Hz,  $J_{5,6a} = 9.8$  Hz, 1H, H-5), 2.44 and 2.33 (ABX,  $J_{AB} = 14.4$  Hz,  $J_{AX} = 7.3$  Hz,  $J_{BX} = 5.9$  Hz, 2H, H-1'a and H-1'b), 1.75 (s, 3H, H-3'), 1.55-1.61 (AB,  $J_{AB} = 13.7$  Hz, 2H, H-9a and H-9b), 0.01 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.2 (C-8), 142.3 (C-2'), 138.9 (Ar-C<sup>IV</sup>), 138.0 (Ar-C<sup>IV</sup>), 128.9 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 112.9 (C-10), 109.6 (C-4'), 101.5 (Benzylidene-C), 80.8 (C-3), 79.7 (C-4), 78.6 (C-1), 77.6 (C-7), 77.4 (C-2), 73.1 (Benzylic-C), 72.1 (C-5), 69.0 (C-6), 39.4, 23.7, 23.1,  $-1.2$ ; **HRMS (ESI)**:  $[M+H]^+$  calcd for C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>O<sub>5</sub>Si: 523.2880; found: 523.2882. **Anal. Calcd** for C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si: C, 71.23; H, 8.10. Found: C, 71.23; H, 8.19. The stereochemistry at C1 in **3.28** is assigned by Noesy, H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> correlation was observed.

1-(phenylsulfinyl)octan-2-ol **3.27b**:Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S

Molecular Weight: 254,39

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20-7.40 (m, 5H, Ar-H), 3.64-3.69 (m, 1H, H-2), 3.16 and 2.84 (ABX,  $J_{AB} = 13.7$  Hz,  $J_{AX} = 3.4$  Hz,  $J_{BX} = 8.8$  Hz, 2H, H-1a and H-1b), 2.37 (d,  $J_{1,2} = 3.3$  Hz, 1H, -OH), 1.27-1.53 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>), 0.87 (at,  $J = 6.9$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 130.2 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 126.7 (Ar-C), 69.5 (C-2), 42.4 (C-1), 36.3 (-CH<sub>2</sub>), 31.9 (-CH<sub>2</sub>), 29.4 (-CH<sub>2</sub>), 25.8 (-CH<sub>2</sub>), 22.7 (-CH<sub>2</sub>), 14,2(-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>S: 255.1419; found: 255.1413.

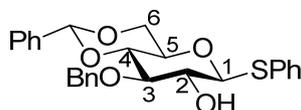
2-(phenylsulfinyl)octan-1-ol **3.27a**:Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S

Molecular Weight: 254,39

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.45 (m, 5H, Ar-H), 3.60-3.66 (m, 1H, H-1a), 3.49-3.54 (m, 1H, H-1b), 3.13 and 3.18 (m, 1H, H-2), 2.15 (dd,  $J_{OH,1} = 6.1$  Hz, 1H, -OH), 1.26-1.67 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>), 0.88 (at,  $J = 6.9$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 133.7 (Ar-C<sup>IV</sup>), 133.0 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 63.9 (C-1), 53.0 (C-2), 31.8 (-CH<sub>2</sub>), 31.5 (-CH<sub>2</sub>), 29.2 (-CH<sub>2</sub>), 27.2 (-CH<sub>2</sub>), 22.7 (-CH<sub>2</sub>), 14,2 (-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>S: 255.1419; found: 255.1411.

**Preparation of the glucosyl donor: phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide 3.31:**

Phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **3.16**:

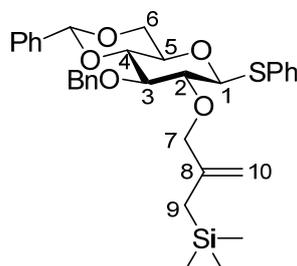


Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S  
Molecular Weight: 450,55

To a suspension of phenyl 4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **2.25** (1.5191 g, 4.21 mmol) in toluene (38 mL), dibutyltin oxide (1.115 g, 4.48 mmol) was added. The mixture was heated at reflux for 3h and then concentrated under reduced pressure. The resulting residu was redissolved in toluene (18 mL), TBAB (2.1285 g, 6.60 mmol) and BnBr (2.5 mL, 20.90 mmol) were added at 60 °C. The reaction mixture was stirring at 60 °C overnight, and then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure. The crude was a yellow oil, was purified by flash chromatography on pre-packed column (40 g, 50  $\mu$ m) with a gradient (AcOEt/Heptane: 0/100 + 1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to AcOEt/Heptane: 40/60), to give the title compound as a white solid (1,1115 g, 59%): **mp** 133-134 °C, lit:<sup>107</sup> 120.5-121.5 °C (Diethyl ether / Hexane) ;  $[\alpha]_D^{25}$  -60 ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>), lit:<sup>107</sup>  $[\alpha]_D$  -41 ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.21 (AcOEt/Heptane, 20/80); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28-7.55 (m, 15H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.95 and 4.79 (AB,  $J_{AB} = 11.7$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.63 (d,  $J_{2,1} = 9.8$  Hz, 1H, H-1), 4.39 (dd,  $J_{6a,5} = 5.1$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.5$  Hz, 1H, H-6a), 3.80 (at,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H-6b), 3.64-3.71 (m, 2H, H-4 and H-3), 3.50-3.54 (m, 2H, H-2 and H-5), 2.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, -OH); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.3 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.3 (Ar-C<sup>IV</sup>), 133.3 (Ar-C), 131.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 129.15 (Ar-C), 129.12 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 101.84 (Benzylidene-C), 88.6 (C-1), 81.8 (C-3), 81.2 (C-4), 74.9 (Benzylic-C), 72.4 (C-2), 70.8 (C-5), 68.7 (C-6); **HRMS (ESI)**:  $[M+H]^+$  calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>S: 451.1579; found: 451.1569.

<sup>107</sup> Pougny, J.-R.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073-4076.

Phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **3.30**:

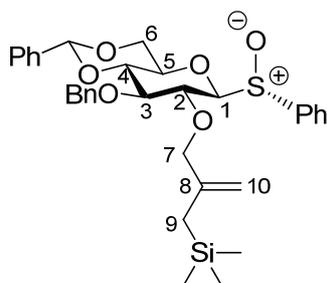


Chemical Formula:  $C_{33}H_{40}O_5SSi$   
Molecular Weight: 576,82

To a stirred solution of phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **3.29** : (0.3292 g, 0.73 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (0.7 mL), 0.213 g of NaH (0.088 g, 2.2 mmol, 60 %) was added portionwise at room temperature under argon. 9 min later; 2-chloromethyl-3-trimethyl-silyl-1-propene (0.5 mL, 2.78 mmol) was subsequently added into the reaction mixture, which was stirred at reflux for 9 days. The mixture was diluted with *tert*-butylmethyl ether (TBME), washed with water, then with brine, and dried over  $Na_2SO_4$ . The organic layer was evaporated under reduced pressure. The crude (0.5625 g, dark yellow oil) was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (25 g, 50  $\mu$ m) with a gradient (AcOEt/Heptane: 0/100 (+1%  $Et_3N$ ) to AcOEt/Heptane: 20/80 (+1%  $Et_3N$ )), to give the compound **3.30** as a pale yellow solid (0.1318 g, 31%): **mp** 57-58  $^{\circ}C$ ;  $[\alpha]_D^{25}$   $-40$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.53$  (AcOEt/Heptane, 20/80);  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.28-7.53 (m, 15H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.00 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, H-10a), 4.91 and 4.79 (AB,  $J_{AB} = 11.2$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.71-4.73 (m, 2H, H-10b and H-1), 4.37 (dd,  $J_{6a,5} = 5.0$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.6$  Hz, 1H, H-6a), 4.21 and 4.17 (AB,  $J_{AB} = 11.8$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 3.77-3.81 (m, 2H, H-3 and H-6b), 3.67 (at,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 3.46 (atd,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-5), 3.37 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-2), 1.67 and 1.54 (AB,  $J_{AB} = 13.7$  Hz, 2H, H-9a and H-9b), 0.02 (s, 9H,  $-Si(CH_3)_3$ );  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  144.0 (Ar- $C^{IV}$ ), 138.5 (Ar- $C^{IV}$ ), 137.4 (C-8), 133.5 (Ar- $C^{IV}$ ), 132.4 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 109.4 (C-10), 101.3 (Benzylidene-C), 88.6 (C-1), 83.1 (C-3), 81.5 (C-4), 80.7 (C-2), 77.9 (C-7), 75.3 (Benzylic-C), 70.4 (C-5), 68.9 (C-6), 23.6 (C-9),  $-1.2$  ( $-Si(CH_3)_3$ ); **HRMS (ESI)**:  $[M+NH_4]^+$  calcd for  $C_{33}H_{44}NO_5SiS$ : 594.2709; found: 594.2701.

Phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide **3.31**:

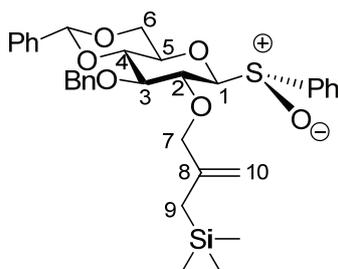
To a stirred solution of glucopyranoside **3.30**: (0.2745 g, 0.476 mmol) in anhydrous dichloromethane (20 mL), *m*-CPBA (0.1055 g, 0.471 mmol, 77%) was added portionwise at  $-78^{\circ}\text{C}$  under argon. 1 h 15 later, the reaction mixture was neutralized with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) and then warmed up to room temperature. The mixture was extracted twice with dichloromethane; all combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, the organic layer was evaporated under reduced pressure. The crude (0.3 g, white foam) was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (25 g, 50  $\mu\text{m}$ ) with a gradient (AcOEt/Heptane: 1/99 (+1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) to AcOEt/Heptane: 10/90 (+1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), to give a mixture of two diastereoisomers (0.2297 g, 81 %);



Chemical Formula:  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{SSi}$

Molecular Weight: 592,82

Sulfoxide **3.31a** ( $S_R$ ) (Gel, 0.1334 g, 47%):  $[\alpha]_D^{27} -130$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.08$  (AcOEt/Heptane, 20/80);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.62 (m, 15H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.01 (br s, 1H, H-10a), 4.95 and 4.81 (AB,  $J_{AB} = 11.3$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.76 (br s, 1H, H-10b), 4.39 and 4.29 (AB,  $J_{AB} = 11.8$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 3.97-4.02 (m, 3H, H-6a, H-2 and H-1), 3.86 (at,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-3), 3.72-3.76 (m, 2H, H-6b and H-4), 3.28 (atd,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-5), 1.64 and 1.57 (AB,  $J_{AB} = 11.8$  Hz, 2H, H-9a and H-9b), 0.03 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.6 (C-8), 139.8 (Ar-C<sup>IV</sup>), 138.4 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.2 (Ar-C<sup>IV</sup>), 131.2 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 125.3 (Ar-C), 109.7 (C-10), 101.4 (Benzylidene-C), 94.0 (C-1), 82.7 (C-3), 81.2 (C-4), 78.0 (C-7), 76.3 (C-2), 75.0 (Benzylic-C), 71.0 (C-5), 68.2 (C-6), 23.7 (C-9),  $-1.2$  ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); **HRMS (ESI)**:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{NaSiS}$ : 615.2213; found: 615.2201.



Chemical Formula:  $C_{33}H_{40}O_6SSi$

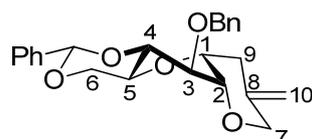
Molecular Weight: 592,82

Sulfoxide **3.31b** ( $S_s$ ) (white solide, 0.0963 g, 34%): **mp** 130-131 °C;  $[\alpha]_D^{27} -45$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.17$  (AcOEt/Heptane, 20/80);  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.29-7.66 (m, 15H, Ar-H), 5.49 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.88 and 4.72 (AB,  $J_{AB} = 11.2$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.77 (br s, 1H, H-10a), 4.63 (br s, 1H, H-10b), 4.59 (d,  $J_{1,2} = 9.0$  Hz, 1H, H-1), 4.41 (dd,  $J_{6a,5} = 4.2$  Hz,  $J_{6a,6b} = 9.8$  Hz, 1H, H-6a), 4.21 and 4.04 (AB,  $J_{AB} = 12.7$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 3.87 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 3.57-3.66 (m, 3H, H-5, H-6b, H-2), 3.51 (at,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-4), 1.49 and 1.44 (AB,  $J_{AB} = 13.6$  Hz, 2H, H-9a and H-9b), 0.01 (s, 9H,  $-Si(CH_3)_3$ );  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  143.2 (C-8), 139.7 (Ar-C<sup>IV</sup>), 138.1 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.2 (Ar-C<sup>IV</sup>), 131.6 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 108.9 (C-10), 101.4 (Benzylidene-C), 95.1 (C-1), 82.7 (C-3), 81.2 (C-4), 76.2 (C-7), 76.0 (C-2), 74.8 (Benzylic-C), 69.9 (C-5), 68.6 (C-6), 23.6 (C-9),  $-1.2$  ( $-Si(CH_3)_3$ ); **HRMS (ESI)**:  $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{33}H_{40}O_6NaSiS$ : 615.2213; found: 615.2216.

**Intramolecular reaction:**

The phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide **3.31** (0.0908 g, 0.153 mmol) and anhydrous TTBP (0.155 g, 0.624 mmol) were dissolved in freshly distilled dichloromethane (9 mL) in a Schlenk tube under argon. Freshly activated molecular sieves (*ca.* 0.15 g, 4 Å, powdered) were added. The mixture was vigorously stirred and then cooled to  $-72$  °C before freshly distilled triflic anhydride (38  $\mu$ L, 0.226 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for a further 2.5 h at that temperature, and then a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) was added to quench the reaction at  $-72$  °C. The mixture was stirred again for a further 1 h at  $-72$  °C, then warmed to room temperature. It was diluted with dichloromethane, and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude (0.143 g, white solid) was purified by HPLC with a Eurospher 100-5 Si column (20×250 mm) using AcOEt/Heptane as eluent (Flow rate: 18 mL/min) with a gradient (AcOEt/Heptane: 5/95 to AcOEt/Heptane: 50/50 in 40 min), to give the compound **3.34** as white solid (0.0105 g, 17%) and the compounds **3.35a,b** as gel (0.0214 g, 27%).

(1*S*)-1,5-Anhydro-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-*C*,2-*O*-(3-methylenetetrahydro-2H-pyran)-D-gluconitol **3.34**:

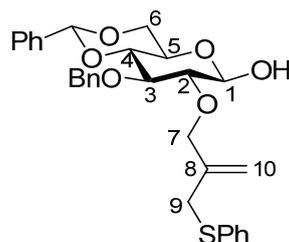


Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 394,46

**mp** 102-103 °C;  $[\alpha]_D^{27} +145$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.4$  (AcOEt/Heptane, 20/80); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28-7.51 (m, 10H, Ar-H), 5.56 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.93 (br s, 1H, H-10a), 4.89 (br s, 1H, H-10b), 4.85 and 4.79 (AB,  $J_{AB} = 11.9$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.30-4.33 (m, 1H, H-6a), 4.15-4.18 (m, 1H, H-1), 3.91-3.99 (m, 3H, H-7a, H-7b and H-3), 3.88 (dd,  $J = 3.8$  Hz, 1H, H-2), 3.79 and 3.86 (m, 2H, H-4 and H-5), 3.66-3.69 (m, 1H, H-6b), 2.59 and 2.37 (ABX,  $J_{AB} = 13.8$  Hz,  $J_{AX} = 7.6$  Hz,  $J_{BX} = 4.1$  Hz, 2H, H-9a and H-9b); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  140.0(C-8), 138.3 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.6 (Ar-C<sup>IV</sup>), 129.1 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 126.3 (Ar-C), 112.6 (C-10), 101.4 (Benzylidene-

C), 82.2 (C-4), 77.0 (C-2), 75.7 (C-3), 73.1 (Benzylic-C), 70.4 (C-1), 70.0 (C-6), 68.9 (C-7), 64.2 (C-5), 34.8 (C-9); **HRMS (ESI)**:  $[M+NH_4]^+$  calcd for  $C_{24}H_{30}NO_5$ : 412.2124; found: 412.2130.

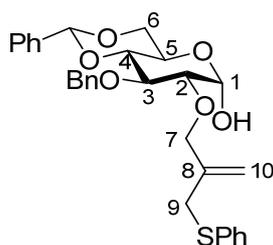
2-*O*-allyl-[(2-thiophenyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\beta$ -D-glucose **3.35b**:



Chemical Formula:  $C_{30}H_{32}O_6S$

Molecular Weight: 520,64

$R_f$  = 0.06 (AcOEt/Heptane, 20/80);  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.18-7.51 (m, 15H, Ar-H), 5.59 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.13 (s, 1H, H-10a), 5.05 (s, 1H, H-10b), 4.94 and 4.81 (AB,  $J_{AB}$  = 11.4 Hz, 2H, Benzylic-H), 4.78 (dd,  $J_{1,2}$  = 8.0 Hz,  $J_{1,OH}$  = 5.6 Hz, 1H, H-1), 4.48 and 4.44 (AB,  $J_{AB}$  = 11.9 Hz, 2H, H-7a and H-7b), 4.37 (dd,  $J_{6a,5}$  = 5.0 Hz,  $J_{6a,6b}$  = 10.5 Hz, 1H, H-6a), 3.80 (at,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.70-3.77 (m, 2H, H-4 and H-3), 3.69 and 3.65 (AB,  $J_{AB}$  = 13.7 Hz, 2H, H-9a and H-9b), 3.48 (atd,  $J_{5,6a}$  = 5.0 Hz,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, H-5), 3.41 (d,  $J_{OH,1}$  = 5.6 Hz, 1H, -OH), 3.33 (at, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, H-2);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  141.7 (C-8), 138.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.4 (Ar-C<sup>IV</sup>), 136.2 (Ar-C<sup>IV</sup>), 130.2 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 116.4 (C-10), 101.3 (Benzylidene-C), 97.9 (C-1), 82.8 (C-2), 81.8 (C-3), 80.9 (C-4), 75.2 (Benzylic-C), 74.3 (C-7), 68.8 (C-6), 66.4 (C-5), 37.4 (C-9); **HRMS (ESI)**:  $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{30}H_{32}O_6NaS$ : 543.1817; found: 543.1824.

2-*O*-allyl-[(2-thiophenyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-glucose **3.35a**:Chemical Formula: C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>S

Molecular Weight: 520,64

$R_f$  = 0.06 (AcOEt/Heptane, 20/80);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.19-7.51 (m, 15H, Ar-H), 5.58 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.32 (dd,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz,  $J_{1,\text{OH}} = 2.2$  Hz, 1H, H-1), 5.11 (s, 1H, H-10a), 5.05 (s, 1H, H-10b), 4.92 and 4.79 (AB,  $J_{AB} = 11.3$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.34 (s, 2H, H-7a and H-7b), 4.31 and 4.34 (m, 1H, H-6a), 4.09 (atd,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-5), 3.97 (at,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-3), 3.67-3.59 (m, 3H, H-4, H-9a and H-9b), 3.54 (dd,  $J_{2,1} = 3.6$  Hz,  $J_{2,3} = 9.2$  Hz, 1H, H-2), 3.14 (d,  $J_{\text{OH},1} = 2.2$  Hz, 1H, -OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  141.2 (C-8), 138.6 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 136.0 (Ar-C<sup>IV</sup>), 130.4 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 126.7 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 116.7 (C-10), 101.4 (Benzylidene-C), 92.0 (C-1), 82.1 (C-4), 79.5 (C-2), 78.2 (C-3), 75.3 (Benzylic-C), 72.7 (C-7), 69.2 (C-6), 62.7 (C-5), 37.5 (C-9); **HRMS (ESI)**: [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>NaS: 543.1817; found: 543.1824.

**General procedure for cyclization and *O*- glycosylation competition reactions:**

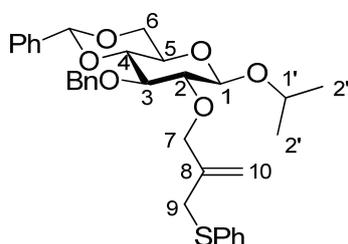
Freshly activated molecular sieves (*ca.* 0.15 g, 4 Å, powdered) and distilled 1-octene (10 equiv) were added to the glucosyl sulfoxide (0.017 M) and anhydrous TTBP (4 equiv) in freshly distilled dichloromethane under argon. The mixture was vigorously stirred and then cooled to  $-72$  °C before freshly distilled triflic anhydride (1.2 equiv) was added in one portion. After 5 min, freshly distilled isopropanol (0.8-10 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for a further 2.5 h at that temperature, and then a small sample (5-10  $\mu\text{L}$ ) was withdrawn (with a micro-syringe) and then dissolved in acetonitrile for UHPLC analysis before saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) was added to quench the reaction at  $-72$  °C. The mixture was stirred again for a further 1 h at this temperature, and then warmed to room temperature. It was diluted with dichloromethane, and washed with saturated aqueous

NaHCO<sub>3</sub> and with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on pre-packed silica columns.

### Glycosylation reaction quenched with isopropanol at –72 °C:

The phenyl 2-*O*-allyl-[(2-trimethylsilyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-β-D-glucopyranosyl sulfoxide **3.31** (0.0517 g, 0.0872 mmol) and anhydrous TTBP (0.088 g, 0.354 mmol) were dissolved in freshly distilled dichloromethane (5 mL) in a Schlenk tube under argon. Freshly activated molecular sieves (*ca.* 0.15 g, 4 Å, powdered) were added. The mixture was vigorously stirred and then cooled to –72 °C before freshly distilled triflic anhydride (22 μL, 0.131 mmol) was added in one portion. 8 min later, distilled isopropanol (13.5 μL, 0.175 mmol) was added into the reaction mixture, The reaction mixture was stirred for a further 2.5 h at that temperature, and then distilled isopropanol (1 mL) was added to quench the reaction at –72 °C. The mixture was stirred again for a further 1 h at –72 °C, then warmed to room temperature. It was diluted with dichloromethane, and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude (0.19 g, white solid) was purified by HPLC with a Eurospher 100-5 Si column (20×250 mm) using AcOEt/Heptane as eluent (Flow rate: 18 mL/min) with a gradient (AcOEt/Heptane: 5/95 to AcOEt/Heptane: 50/50 in 40 min), to give the compound **3.44a** as colorless oil (0.007 g, 14%) and the compounds **3.44b** as colorless oil (0.013 g, 26%).

Isopropyl 2-*O*-allyl-[(2-thiophenyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-β-D-glucoside **3.44b**:

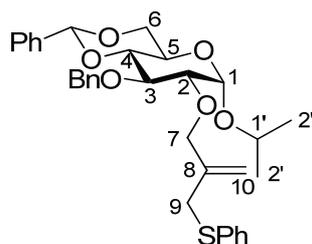


Chemical Formula: C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>S  
Molecular Weight: 562,72

$[\alpha]_D^{27} -50$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.5$  (AcOEt/Heptane, 20/80); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.15-7.49 (m, 15H, Ar-H), 5.55 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.10 (s, 1H, H-10a), 5.01 (s, 1H, H-10b), 4.90 and 4.78 (AB,  $J_{AB} = 11.5$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.51 (dd,  $J_{1,2} = 8.1$  Hz, 1H, H-1),

4.49 and 4.35 (AB,  $J_{AB} = 12.0$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 4.31-4.34 (m, 1H, H-6a), 3.99 (sept,  $J_{1',2'} = 6.2$  Hz, H-1'), 3.78 (at,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-6b), 3.65-3.71 (m, 2H, H-3 and H-4), 3.64 and 3.60 (AB,  $J_{AB} = 14.0$  Hz, 2H, H-9a and H-9b), 3.39 (atd,  $J_{5,6a} = 5.1$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-5), 3.34 (at,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-2), 1.26 (d,  $J_{2',1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2'), 1.21 (d,  $J_{2',1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.8 (C-8), 138.6 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.6 (Ar-C<sup>IV</sup>), 130.1 (Ar-C<sup>IV</sup>), 129.1 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 128.43 (Ar-C), 128.37 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 126.3 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 116.1 (C-10), 102.6 (C-1), 101.3 (Benzylidene-C), 81.7 (C-4), 81.3 (C-2), 81.1 (C-3), 75.2 (Benzylic-C), 74.0 (C-7), 72.6 (C-1'), 69.0 (C-6), 66.2 (C-5), 37.3 (C-9), 23.7 (C-2'), 22.2 (C-2'); **HRMS (ESI)**:  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{NO}_6\text{S}$ : 580.2733; found: 580.2725.

Isopropyl 2-*O*-allyl-[(2-thiophenyl)methyl]-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-glucoside  
**3.44a**:

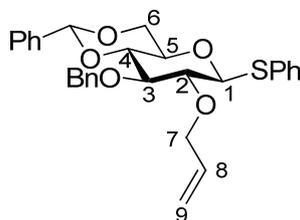


Chemical Formula:  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{S}$   
 Molecular Weight: 562,72

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.4$  (AcOEt/Heptane, 20/80);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.19-7.53 (m, 15H, Ar-H), 5.60 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.13 (s, 1H, H-10a), 5.05 (s, 1H, H-10b), 5.04 (br s, 1H, H-1), 4.93 and 4.83 (AB,  $J_{AB} = 11.1$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.35 and 4.31 (AB,  $J_{AB} = 12.3$  Hz, 2H, H-7a and H-7b), 4.30 (dd,  $J_{6a,5} = 5.1$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.1$  Hz, 1H, H-6a), 4.04 (at,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-3), 3.92-3.99 (m, 2H, H-5 and H-1'), 3.75 (at,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-6b), 3.62-3.68 (m, 3H, H-4, H-9a and H-9b), 3.52 (at,  $J_{2,1} = 3.8$  Hz,  $J_{2,3} = 9.3$  Hz, 1H, H-2), 1.29 (d,  $J_{2',1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2'), 1.22 (d,  $J_{2',1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.6 (C-8), 140.0 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.6 (Ar-C<sup>IV</sup>), 136.2 (Ar-C<sup>IV</sup>), 130.3 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 128.43 (Ar-C), 128.36 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 116.3 (C-10), 101.3 (Benzylidene-C), 96.1 (C-1), 82.6 (C-4), 79.4 (C-2), 78.7 (C-3), 75.4 (Benzylic-C), 72.5 (C-7), 70.2 (C-1'), 69.3 (C-6), 62.6 (C-5), 37.3 (C-9), 23.5 (C-2'), 21.6 (C-2'); **HRMS (ESI)**:  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{NO}_6\text{S}$ : 580.2733; found: 580.2728.

**Preparation of the glucosyl donor: Phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-propanol- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide 3.50:**

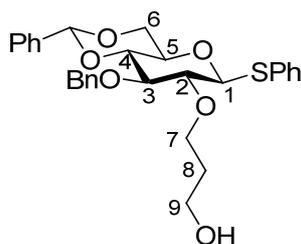
Phenyl 2-*O*-allyl-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **3.48**:



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>S  
Molecular Weight: 490,61

To a stirred solution of phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **3.29** (1.3655 g, 2.78 mmol) in distilled tetrahydrofuran (15 mL), NaH (0.3631 g, 9.15 mmol, 60 % in oil) was added portionwise at room temperature under argon. 8 min later, allyl bromide (1.15 mL, 9.62 mmol) was added into the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (1 mL) was then added into the mixture (a white suspension), which was then concentrated under reduced pressure. The obtained residue was re-dissolved in AcOEt, washed with NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. and then with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude (1.3655 g, quant.) was obtained as yellow pale solid, which was used in the next step without further purification : **mp** 126-127 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -35 ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.36 (AcOEt/Heptane, 20/80); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27-7.54 (m, 15H, Ar-H), 5.95-6.02 (m, 1H, H-8), 5.57 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.30 and 5.19 (ABX,  $J_{AB} = 1.5$  Hz,  $J_{AX} = 17.2$  Hz (trans),  $J_{BX} = 10.4$  Hz (cis), 2H, H-9a and H-9b), 4.91 and 4.79 (AB,  $J_{AB} = 11.3$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.69 (d,  $J_{1,2} = 9.7$  Hz, 1H, H-1), 4.30-4.39 (m, 3H, H-6a, H-7b and H-7b), 3.75-3.81 (m, 2H, H-6b and H-3), 3.66 (at,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-4), 3.46 (atd,  $J_{5,6a} = 5.1$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-5), 3.38 (dd,  $J_{2,1} = 9.7$  Hz, 1H, H-2); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.4 (Ar-C<sup>IV</sup>), 134.9 (C-8), 133.3 (Ar-C<sup>IV</sup>), 132.4 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 117.4 (C-9), 101.3 (Benzylidene-C), 88.4 (C-1), 83.0 (C-3), 81.5 (C-4), 80.4 (C-2), 75.4 (Benzylic-C), 74.8 (C-7), 70.4 (C-5), 68.9 (C-6); HRMS (ESI):  $[M+NH_4]^+$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub>S: 508.2158; found: 508.2145.

Phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-propanol-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **3.49**:



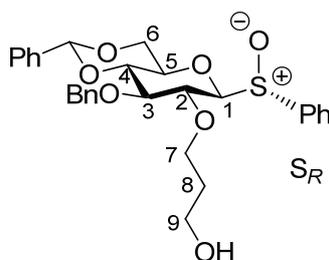
Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>S

Molecular Weight: 508,63

To a stirred solution of phenyl 2-*O*-allyl-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **3.48** (1.3655 g, 2.78 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 mL), 9-BBN (0.7151 g, 2.93 mmol) was then added at room temperature under argon, the mixture was stirred for 5h39. Water (1 mL) was then added at 0 °C to destroy the 9-BBN in excess. NaOH (0.93 mL, 2.78 mmol, 3M) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.9 mL, 8.91 mmol, 30 %) were then added successively, the mixture turned a white suspension and stirred at room temperature overnight, then concentrated in vacuo. The crude as oil and was purified by flash chromatography (with a pre-column) on pre-packed silica column (40 g, 50  $\mu$ m) with a gradient (AcOEt/Heptane: 5/95 to AcOEt/Heptane: 30/70.), to give the compound **3.49** as a pale yellow oil (1.0157 g, 72%): **mp** 145-146 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -40 ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.54 (AcOEt/Heptane, 50/50); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.54 (m, 15H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.94 and 4.77 (AB,  $J_{AB} = 11.2$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.65 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-1), 4.37 (dd,  $J_{6a,5} = 5.0$  Hz,  $J_{6a,6b} = 8.5$  Hz, 1H, H-6a), 3.99-4.03 (m, 1H, H-7a), 3.91 (atd,  $J_{7b,8a} = 4.3$  Hz,  $J_{7b,7a} = 9.7$  Hz, 1H, H-7b), 3.73-3.81 (m, 4H, H-9a, H-9b, H6b and H-3), 3.67 (at,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-4), 3.45 (atd,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-5), 3.30 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-2), 2.23 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, -OH), 1.78-1.89 (m, 2H, H-8a, H-8b); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.4 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.4 (Ar-C<sup>IV</sup>), 132.9 (Ar-C<sup>IV</sup>), 132.6 (Ar-C), 129.23 (Ar-C), 129.16 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 101.3 (Benzylidene-C), 88.5 (C-1), 82.9 (C-3), 81.6 (C-4), 80.8 (C-2), 75.3 (Benzylic-C), 72.4 (C-7), 70.4 (C-5), 68.8 (C-6), 61.2 (C-9), 32.7 (C-8); **HRMS (ESI)**:  $[M+NH_4]^+$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>6</sub>S: 526.2263; found: 526.2265.

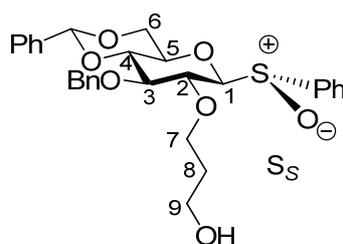
Phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-propanol- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide **3.50**:

To a stirred solution of thioglycoside Phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-propanol-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **3.49** (0.5007 g, 0.98 mmol) in dichloromethane (24 mL), *m*-CPBA (0.2228 g, 0.99 mmol, 77%) was added at  $-78^{\circ}\text{C}$  under argon. 1h10 later, the temperature increased progressively to  $-36^{\circ}\text{C}$  over 55 min.  $\text{NaHCO}_3$  sat. aq. (2 mL) was then added at that temperature. The mixture was extracted twice with dichloromethane; all combined organic phases were washed with  $\text{NaHCO}_3$  sat. aq., with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, the organic layer was evaporated under reduced pressure. The crude as white solid was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (40 g, 50  $\mu\text{m}$ ) with a gradient (AcOEt/Heptane: 10/90 to AcOEt/Heptane: 50/50, to give a mixture of two diastereoisomers as a white solid (0.4419 g, 85 %).



Chemical Formula:  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{S}_2$   
Molecular Weight: 556,69

Sulfoxide **3.50a** ( $S_R$ ) (0.297g, 57 %): **mp**  $143^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} -155$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.08$  (AcOEt/Heptane, 50/50);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.62 (m, 15H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.97 and 4.79 (AB,  $J_{AB} = 11.5$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.16-4.20 (m, 1H, H-7a), 3.99-4.07 (m, 2H, H-7b, H-6a), 4.00 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-1), 3.90 (at,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-2), 3.84-3.69 (m, 5H, H-3, H-9a, H-9b, H-6b and H-4), 3.29 (dd,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-5), 2.18 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, -OH), 1.85-1.90 (m, 2H, H-8a and H-8b);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139.1 (Ar-C<sup>IV</sup>), 138.3 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.1 (Ar-C<sup>IV</sup>), 131.4 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 125.4 (Ar-C), 101.4 (Benzylidene-C), 93.5 (C-1), 82.6 (C-3), 81.3 (C-4), 76.8 (C-2), 75.0 (Benzylic-C), 72.2 (C-7), 71.2 (C-5), 68.2 (C-6), 60.7 (C-9), 33.0 (C-8); HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{S}$ : 525.1947; found: 525.1948.

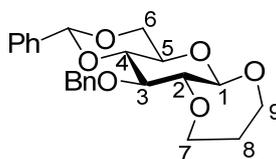
Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub>

Molecular Weight: 588,76

Sulfoxide **3.50b** (S<sub>S</sub>) (0.145g, 28 %): **mp** 138°C;  $[\alpha]_D^{25} +5$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.14$  (AcOEt/Heptane, 50/50); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.68 (m, 15H, Ar-H), 5.53 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.93 and 4.74 (AB,  $J_{AB} = 11.2$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-1), 4.30 (dd,  $J_{6a,5} = 4.9$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.7$  Hz, 1H, H-6a), 3.99-4.03 (m, 1H, H-7a), 3.77-3.89 (m, 3H, H-7b, H-2 and H-3), 3.57-3.70 (m, 3H, H-9a, H-6b and H-9b), 3.46 (atd,  $J_{5,6a} = 4.9$  Hz,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-7b), 2.62 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, -OH), 1.61-1.68 (m, 2H, H-8a and H-8b); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  140.7 (Ar-C<sup>IV</sup>), 138.2 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.1 (Ar-C<sup>IV</sup>), 131.6 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 125.4 (Ar-C), 101.4 (Benzylidene-C), 95.1 (C-1), 83.0 (C-2), 81.1 (C-4), 77.4 (C-3), 75.2 (Benzylic-C), 70.37 (C-7), 70.34 (C-5), 68.4 (C-6), 60.0 (C-9), 32.7 (C-8); HRMS (ESI):  $[M+H]^+$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub>S: 525.1947; found: 525.1948.

**Intramolecular reaction:**

(1*R*)-1,5-Anhydro-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-1,2-*O*-propane- $\alpha$ -D-glucose **3.51**:



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>

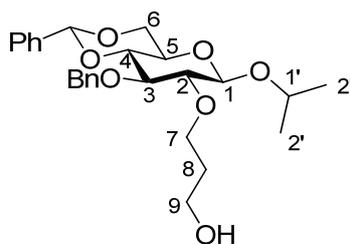
Molecular Weight: 398,45

The phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-propanol- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide **3.50** (0.052 g, 0.099 mmol) and anhydrous TTBP (0.1525 g, 0.614 mmol) were dissolved in freshly distilled dichloromethane (6 mL) in a Schlenk tube under argon. 1-Octene (0.16 mL, 1.02 mmol) and triflic anhydride (25  $\mu$ L) was then added at  $-72^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $-72^{\circ}\text{C}$  for a further 2h30, and then saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> was added to quench the reaction at that temperature. The mixture was stirred again at room temperature for additional 1h. It was diluted with dichloromethane, washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under reduced pressure. The crude was as white solid purified by flash chromatography on pre-packed silica column (12 g, 50  $\mu\text{m}$ ) with a gradient (AcOEt/Heptane: 1/99 +1% Et<sub>3</sub>N to AcOEt/Heptane: 50/50 +1% Et<sub>3</sub>N), to give the compound **3.51** as white solid (0.015g, 38%): **mp** 147-158  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-35$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.32 (AcOEt/Heptane, 50/50); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28-7.49 (m, 10H, Ar-H), 5.56 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.89 and 4.85 (AB,  $J_{\text{AB}} = 11.7$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-1), 4.37 (dd,  $J_{6\text{a},5} = 4.8$  Hz,  $J_{6\text{a},6\text{b}} = 10.4$  Hz, 1H, H-6a), 4.11-4.16 (m, 2H, H-7a and H-9a), 3.91-3.95 (m, 1H, H-9b), 3.75-3.81 (m, 2H, H-6b and H-7b), 3.63-3.70 (m, 2H, H-3 and H-4), 3.45-3.50 (m, 2H, H-5 and H-2), 2.05-2.13 (m, 1H, H-8a), 1.93-2.00 (m, 1H, H-8b); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.8 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.4 (Ar-C<sup>IV</sup>), 129.1 (Ar-C), 128.40 (Ar-C), 128.37 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 103.9 (C-1), 101.5 (Benzylidene-C), 83.9 (C-2), 81.4 (C-4), 79.8 (C-3), 75.1 (Benzylic-C), 69.6 (C-7), 68.9 (C-6), 67.5 (C-5), 64.8 (C-9), 32.3 (C-8); HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$  calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na: 421.1627; found: 421.1633.

**Cyclization and *O*- glycosylation competition reactions:**

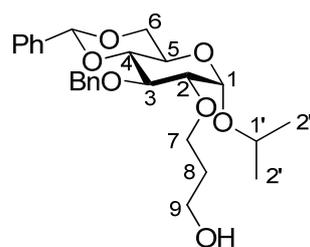
Freshly activated molecular sieves (*ca.* 0.15 g, 4  $\text{\AA}$ , powdered) and distilled 1-octene

(0.1 mL, 0.637 mmol) were added to the phenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-propanol- $\beta$ -D-glucopyranosyl sulfoxide **3.50** (0.0313 g, 0.06 mmol) and anhydrous TTBP (0.063 g, 0.254 mmol) in freshly distilled dichloromethane under argon. The mixture was vigorously stirred and then cooled to  $-72$  °C before freshly distilled triflic anhydride (16  $\mu$ L, 0.095 mmol) was added in one portion. After 6 min, freshly distilled (14  $\mu$ L, 0.182 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for a further 2.5 h at that temperature, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) was added to quench the reaction at  $-72$  °C. The mixture was stirred again for a further 1 h at this temperature, and then warmed to room temperature. It was diluted with dichloromethane, and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on pre-packed silica column (4 g, 50  $\mu$ m) with a gradient (AcOEt/Heptane: 1/99 to AcOEt/Heptane: 50/50), to give a mixture of two diastereoisomers as a white solid (0.069 g, 25 %).



Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>  
Molecular Weight: 458,54

Isopropyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-propanol- $\beta$ -D-mannopyranoside **3.52b** (4.2 mg, 15%): **mp** 89 °C;  $[\alpha]_D^{25}$   $-45$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.49 (AcOEt/Heptane, 50/50); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29-7.49 (m, 10H, Ar-H), 5.55 (s, 1H, Benzylidene-H), 4.93 and 4.77 (AB,  $J_{AB} = 11.2$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.48 (d,  $J_{1,2} = 7.7$  Hz, 1H, H-1), 4.32 (dd,  $J_{6a,5} = 5.0$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.5$  Hz, 1H, H-6a), 3.99-4.03 (m, 2H, H-1' and H-7a), 3.89-3.93 (m, 1H, H-7b), 3.74-3.81 (m, 3H, H-6b, H-9a and H-9b), 3.64-3.67 (m, 2H, H-3 and H-4), 3.36-3.41 (m, 1H, H-5), 3.22-3.25 (m, 1H, H-2), 2.25 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H, -OH), 1.76-1.86 (m, 2H, H-8a and H-8b), 1.26 (d,  $J_{2',1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2'), 1.23 (d,  $J_{2',1'} = 6.2$  Hz, 3H, H-2'); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.6 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.5 (Ar-C<sup>IV</sup>), 129.1 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 102.2 (C-1), 101.3 (Benzylidene-C), 82.7 (C-2), 81.8 (C-3), 81.1 (C-4), 75.1 (Benzylic-C), 72.7 (C-7), 72.5 (C-1'), 69.0 (C-6), 66.2 (C-5), 61.7 (C-9), 32.6 (C-8), 23.7 (C-2'), 21.9 (C-2'); HRMS (ESI):  $[M+Na]^+$  calcd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>Na: 481.2202; found: 481.2222.

Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>

Molecular Weight: 458,54

Isopropyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-propanol- $\alpha$ -D-mannopyranoside **3.52a** (2.7 mg, 10%): mp 82 °C;  $[\alpha]_D^{25} +20$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.29$  (AcOEt/Heptane, 20/80); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28-7.50 (m, 10H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, Benzylidene-H), 5.07 (d,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, 1H, H-1), 4.91 and 4.79 (AB,  $J_{AB} = 11.3$  Hz, 2H, Benzylic-H), 4.27 (dd,  $J_{6a,5} = 4.9$  Hz,  $J_{6a,6b} = 10.1$  Hz, 1H, H-6a), 3.97 (at,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-3), 3.89-3.94 (m, 2H, H-1' and H-5), 3.77-3.81 (m, 4H, H-7a, H-7b, H-9a and H-9b), 3.72 (at,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-6b), 3.62 (at,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-4), 3.45 (dd,  $J_{2,1} = 3.8$  Hz,  $J_{2,3} = 9.3$  Hz, 1H, H-2), 1.77-1.92 (m, 2H, H-8a and H-8b), 1.26 (d,  $J_{2',1'} = 6.1$  Hz, 3H, H-2'), 1.22 (d,  $J_{2',1'} = 6.1$  Hz, 3H, H-2'); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.9 (Ar-C<sup>IV</sup>), 137.6 (Ar-C<sup>IV</sup>), 129.1 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 126.2 (Ar-C), 101.4 (Benzylidene-C), 95.7 (C-1), 82.6 (C-4), 80.4 (C-2), 78.5 (C-3), 75.3 (Benzylic-C), 71.2 (C-7), 70.3 (C-1'), 69.2 (C-6), 62.6 (C-5), 62.3 (C-9), 32.3 (C-8), 23.5 (C-2'), 21.4 (C-2'); HRMS (ESI):  $[M+Na]^+$  calcd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>Na: 481.2202; found: 481.2215.



# Bibliographie

---

- <sup>1</sup> (a) Gabius, H.-J. *The Sugar Code*; Wiley-VCH, 2009. (b) Wu, C.-Y.; Wong, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6201-6207. (c) Seeberger, P. H. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, 5, 368-372.
- <sup>2</sup> (a) Boltje, T. J.; Kim, J.-H.; Park, J.; Boons, G.-J. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 552-557. (b) Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5561-5577.
- <sup>3</sup> (a) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1900-1934. (b) Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*; Wiley-VCH, 2008.
- <sup>4</sup> (a) Barresi, F.; Hindsgaul, O. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 1043-1087. (b) Horenstein, N. A. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2006**, 41, 275-314.
- <sup>5</sup> IUPAC. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 1919-2008.
- <sup>6</sup> Le centre anomérique est un nouveau centre stéréogène généré par la fermeture du cycle de la forme hydroxyaldéhyde en hémiacétal ou acétal
- <sup>7</sup> L'atome de référence est un atome de numéro atomique le plus élevé lié à un carbon asymérique le plus proche du centre anomérique, qui est impliqué dans l'hétérocycle
- <sup>8</sup> Capon, B. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 407-498.
- <sup>9</sup> Sinnott, M. L. *Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* (RSC Publishing, 2007).
- <sup>10</sup> Cumpstey, I. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2503-2508.
- <sup>11</sup> Koenigs, W.; Knorr, E. *Ber. Dsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 957-981.
- <sup>12</sup> (a) Crich, D.; Dai, Z.; Gastaldi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5224-5229.  
(b) Garegg, P. J.; Konradsson, P.; Kvarnstrom, I.; Norberg, T.; Svensson, S. C. T.; Wigilius, B. *Acta. Chem. Scand.* **1985**, 39, 569-577.
- <sup>13</sup> Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4056-4062.
- <sup>14</sup> (a) Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 212-235. (b) Schmidt, R. R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1257-1270.
- <sup>15</sup> Pougny, J.-R.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 4073-4076.
- <sup>16</sup> (a) Schmidt, R. R.; Behrendt, M.; Toepfer, A. *Synlett* **1990**, 694-696. (b) Vankar, Y. D.; Vankar, P. S.; Behrendt, M.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9985-9992.
- <sup>17</sup> (a) Pougny, J.-R.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 4073-4076. (b) Braccini, I.; Derouet, C.; Esnault, J.; de Penhoat, C. H.; Mallet, J. M.; Michon, V.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1993**, 246, 23-41.
- <sup>18</sup> Stalford, S. A.; Kilner, C. A.; Leach, A. G.; Turnbull, W. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4842-4852.
- <sup>19</sup> Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3491-3497.
- <sup>20</sup> Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviv. *N. Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 55-61.
- <sup>21</sup> Lonn, H.; Lonngren, J. *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, 39-44.
- <sup>22</sup> Fugedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, 149, C9-C12.
- <sup>23</sup> Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, 177, C13-C17.
- <sup>24</sup> Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1061-1064.
- <sup>25</sup> Veenenman, G. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 275.
- <sup>26</sup> Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; McDevitt, R. E.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 270-272.
- <sup>27</sup> Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9015-9020.
- <sup>28</sup> (a) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 435-436. (b) Crich, D.; Sun, S. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11217-11223. (c) Crich, D.; Sun, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 8321-8348.

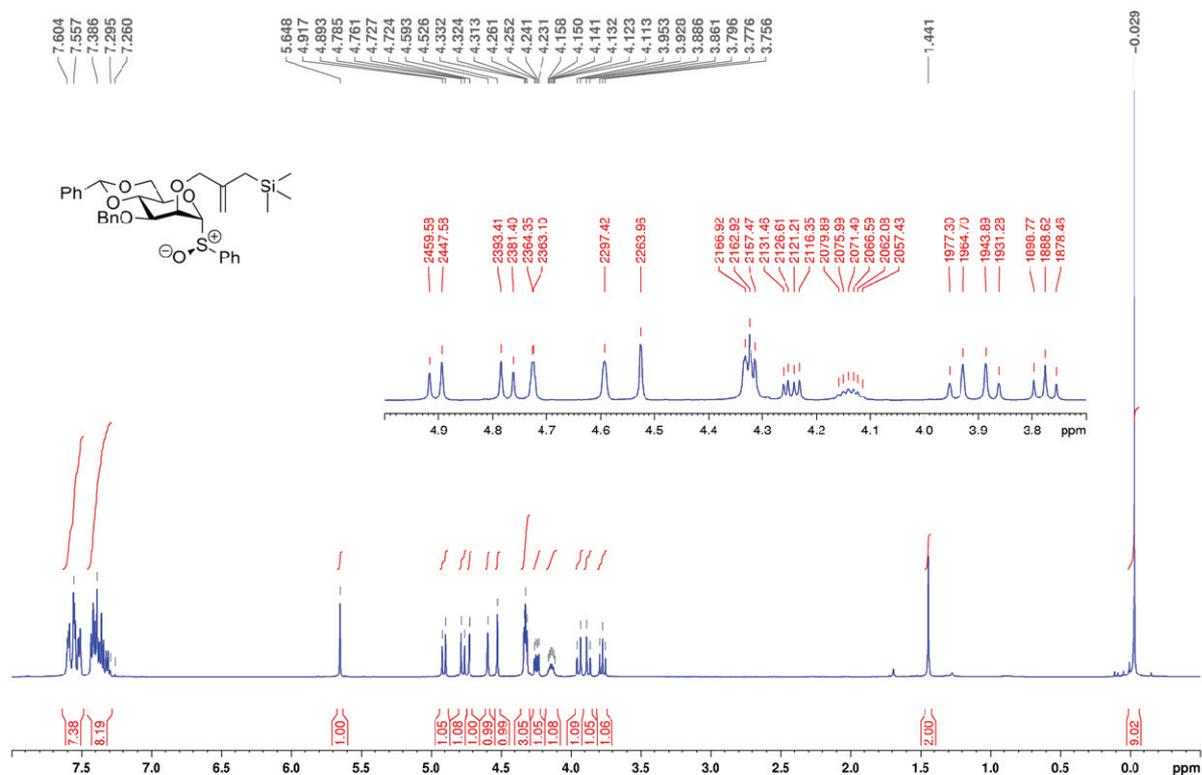
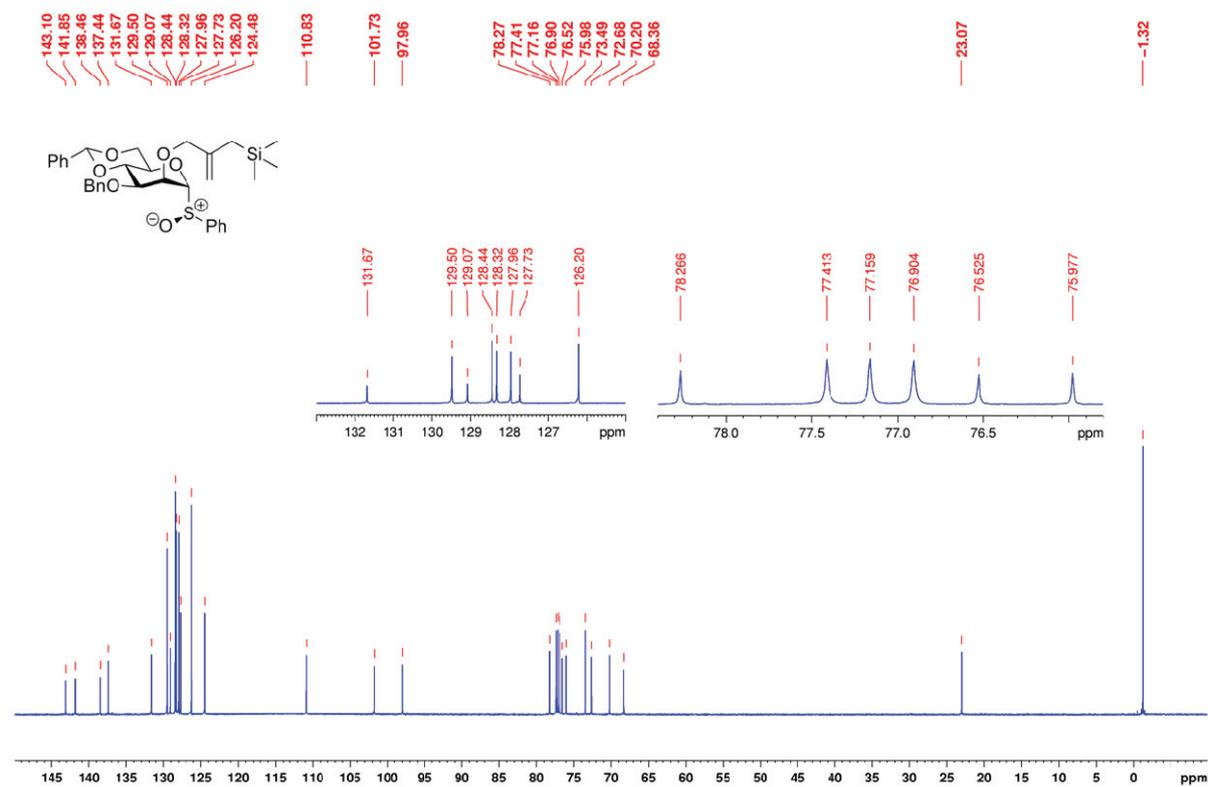
- <sup>29</sup> Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Van Engen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881-6882.
- <sup>30</sup> Weingart, R.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8753-8758.
- <sup>31</sup> Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q. J.; Picione, J. *Synthesis* **2001**, 323-326.
- <sup>32</sup> (a) Barresi, F.; Hindsgaul, O. *In Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*. (b) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ, P.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Vol. 1, pp 319-343.
- <sup>33</sup> (a) Jensen, H. H.; Nordström, L. U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205-9213. (b) Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144-1153.
- <sup>34</sup> Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Udodong, U. E.; Ottosson, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6068-6070.
- <sup>35</sup> (a) Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 932-934. (b) Olah, G. A.; Comisaró, M. B.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1265-1265.
- <sup>36</sup> Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Molnar, A.; Sommer, J. *Superacid Chemistry*; Wiley, 2009.
- <sup>37</sup> Olah, G. A.; McIntyre, J. S.; Bastien, I. J.; Tolgyesi, W. S.; Baker, E. B.; Evans, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1360-1373.
- <sup>38</sup> Meerwein, H.; Bodenbenner, K.; Borner, P.; Kunert, F.; Wunderlich, K. *Chem. Ber.* **1960**, *632*, 38-55.
- <sup>39</sup> (a) Olah, G. A.; Parker, D. G.; Yoneda, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 32-37. (b) Olah, G. A.; Parker, D. G.; Yoneda, N.; Pelizza, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2245-2250.
- <sup>40</sup> Olah, G. A.; Yu, S.; Liang, G.; Matseescu, G. D.; Bruce, M. R.; Donovan, D. J.; Arvanaghi, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 571-577.
- <sup>41</sup> (a) Suga, S.; Suzuki, S.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4717-4720. (b) Suzuki, S.; Matsumoto, K.; Kawamura, K.; Suga, S.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3755-3758.
- <sup>42</sup> (a) Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Suzuki, S.; Suga, S.; Yoshida, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10901-10907. (b) Suga, S.; Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7710-7711.
- <sup>43</sup> Suzuki, S.; Matsumoto, K.; Kawamura, K.; Suga, S.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3755-3758.
- <sup>44</sup> (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Mallet, J. M.; Meyer, G.; Sinay, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 718-719. (b) Balavoine, G.; Gref, A.; Fischer, J.-C.; Lubineau, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5761-5764.
- <sup>45</sup> Saito, K.; Ueoka, K.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J.-i. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5153-5156.
- <sup>46</sup> Chamberland, S.; Ziller, J. W.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5322-5323.
- <sup>47</sup> Yang, M. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 545-553.
- <sup>48</sup> Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1195-1201.
- <sup>49</sup> Rhind-Tutt, A. J.; Vernon, C. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4637-4644.
- <sup>50</sup> Lucas, T. J.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 39-45.
- <sup>51</sup> Bohé, L.; Crich, D. *C. R. Chimie* **2011**, *14*, 3-16.
- <sup>52</sup> Wurst, J. M.; Liu, G.; Tan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7916-7925.
- <sup>53</sup> Gouliaras, C.; Lee, D.; Chan, L.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13926-13929.
- <sup>54</sup> Crich, D.; Chandrasekera, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5386-5389.
- <sup>55</sup> Singleton, D. A.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9357-9358.
- <sup>56</sup> Melander, L.; Saunders, W. H., Jr. *Reactions Rates of Isotopic Molecules*; Wiley: New York, 1980.
- <sup>57</sup> Berti, P. J.; Tanaka, K. S. E. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2002**, *37*, 239-314.
- <sup>58</sup> Lee, J. K.; Bain, A. D.; Berti, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3769-3776.
- <sup>59</sup> Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books: Sausalito, California, 2006.
- <sup>60</sup> Silverstein, M. R.; Webster, X. F.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; 7th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2005.

- <sup>61</sup> Zhou, Z.; Kummerle, R.; Qiu, X.; Redwine, D.; Cong, R.; Taha, A.; Baugh, D.; Winniford, B. *J. Magn. Reson.* **2007**, *187*, 225-233.
- <sup>62</sup> Huang, M.; Garrett, G. E.; Birlirakis, N.; Bohé, L.; Pratt, D. A.; Crich, D. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 663-667.
- <sup>63</sup> Kartha, K. P. R.; Field, R. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11753-11766.
- <sup>64</sup> Chevalier, R.; Esnault, J.; Vandewalle, P.; Sendid, B.; Colombel, J.-F.; Poulain, D.; Mallet, J.-M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7669-7677.
- <sup>65</sup> Oshitari, T.; Shibasaki, M.; Yoshizawa, T.; Tomita, M.; Takao, K.-i.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10993-11006.
- <sup>66</sup> Huang, M.; Tran, H.-A.; Bundle, D. R.; Bohé, L.; Crich, D. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*. **2011**, *2*, in press.
- <sup>67</sup> Kirby, A. J. *Stereoelectronic Effects*; Oxford University Press Inc.: New York, 1996.
- <sup>68</sup> Liang, H.; MacKay, M.; Grindley, T. B.; Robertson, K. N.; Cameron, T. S. *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 1154-1174.
- <sup>69</sup> Crich, D.; Mataka, J.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L.; Wink, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6028-6036.
- <sup>70</sup> Crich, D.; Mataka, J.; Sun, S. X.; Lam, K. C.; Rheingold, A. L.; Wink, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2763-2764.
- <sup>71</sup> Crich, D. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 667-690.
- <sup>72</sup> Dagnelie, P. *Statistique Théorique et Appliquée*; 2e ed.; De Boeck & Larcier s.a., 2007, Tome 1.
- <sup>73</sup> Chen, X.-Y.; Berti, P. J.; Schramm, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1609-1617.
- <sup>74</sup> (a) Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652. (c) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- <sup>75</sup> Whitfield, D. M. In *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; Elsevier Academic Press Inc: San Diego, 2009; Vol. 62, p 83.
- <sup>76</sup> (a) Crich, D. *Acc. Chem. Rec.* **2010**, *43*, 1144-1153. (b) Aubry, S.; Sasaki, K.; Sharma, I.; Crich, D. In *Reactivity Tuning in Oligosaccharide Assembly*; Springer-Verlag Berlin: Berlin, 2011; Vol. 301, p 141-188.
- <sup>77</sup> Crich, D.; Cai, W. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4926-4930.
- <sup>78</sup> Walvoort, M. T. C.; Lodder, G.; Mazurek, J.; Overkleeft, H. S.; Codée, J. D. C.; van der Marel, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12080-12081.
- <sup>79</sup> Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83-134.
- <sup>80</sup> Lemieux, R. U. in *Molecular Rearrangements (ed. De Mayo, P.) part 2, (Interscience Publishers, 1964)*, 709-769.
- <sup>81</sup> Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Rec.* **1980**, *13*, 317-323.
- <sup>82</sup> Julia, M. *Acc. Chem. Rec.* **1971**, *4*, 386-392.
- <sup>83</sup> Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176.
- <sup>84</sup> (a) Schmid, P.; Griller, D.; Ingold, K. U. *Int. J. Chem. Kinet.* **1979**, *11*, 333-338. (b) Lal, D.; Griller, D.; Husband, S.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6355-6357.
- <sup>85</sup> (a) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Rec.* **1980**, *13*, 317-323. (b) Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176. (104) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941.
- <sup>86</sup> Crich, D.; Cai, W.; Dai, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1291-1297.
- <sup>87</sup> (a) Barresi, F.; Hindsgaul, O. *Synlett* **1992**, 759-761. (b) Stork, G.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087-1088.
- <sup>88</sup> Crich, D.; Wu, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4879-4882.
- <sup>89</sup> (a) Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500-9512. (b) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *36*, 66-77.

- <sup>90</sup> Schinzer, D. *Synthesis* **1988**, 263-273.
- <sup>91</sup> David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643-663.
- <sup>92</sup> Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15.
- <sup>93</sup> Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J.-H.; Chelius, E. C. *Acc. Chem. Rec.* **1998**, *32*, 183-190.
- <sup>94</sup> Nukada, T.; Bérces, A.; Whitfield, D. M. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 765-774.
- <sup>95</sup> Huang, M.; Retailleau, P.; Bohé, L.; Crich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14746-14749.
- <sup>96</sup> Crich, D.; Sharma, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4731-4734.
- <sup>97</sup> Moume-Pymbock, M.; Crich, D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8905-8912.
- <sup>98</sup> Nous avons commencé avec seulement 4 équivalents pour éviter que le piégeage soit en compétition avec la glycosylation.
- <sup>99</sup> Kim, J.-H.; Yang, H.; Park, J.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12090-12097.
- <sup>100</sup> Fascione, M. A.; Adshead, S. J.; Mandal, P. K.; Kilner, C. A.; Leach, A. G.; Turnbull, W. B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2987-2997.
- <sup>101</sup> Maity, S. K.; Dutta, S. K.; Banerjee, A. K.; Achari, B.; Singh, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6965-6974.
- <sup>102</sup> Cherif, S.; Clavel, J. M.; Monneret, C. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1203-1218.
- <sup>103</sup> Motawia, M. S.; Olsen, C. E.; Enevoldsen, K.; Marcussen, J.; Møller, B. L. *Carbohydr. Res.* **1995**, *277*, 109-123.
- <sup>104</sup> Blom, P.; Ruttens, B.; Van Hoof, S.; Hubrecht, I.; Van der Eycken, J.; Sas, B.; Van hemel, J.; Vandekerckhove, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10109-10112.
- <sup>105</sup> Perkins, M. J.; Roberts, B. P. *J. Chem. soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 297-304.
- <sup>106</sup> Szurmai, Z.; Balatoni, L.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 301-309.
- <sup>107</sup> Pougny, J.-R.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073-4076.

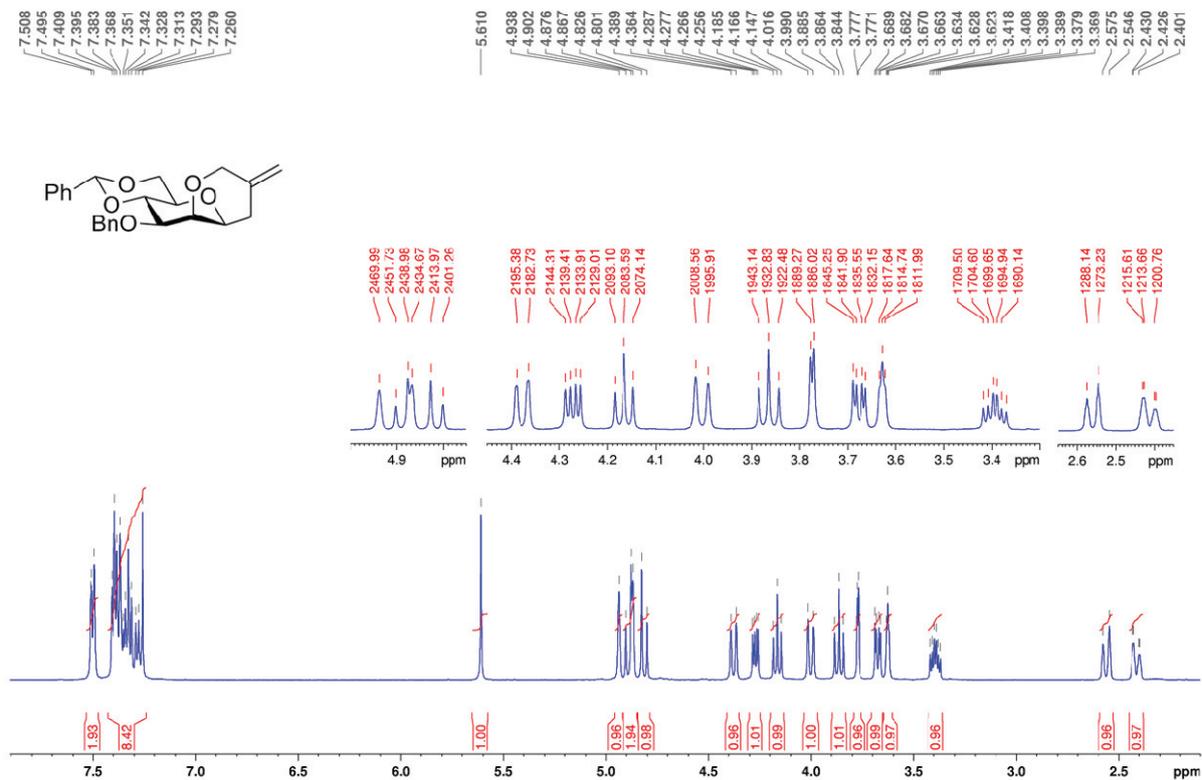
## **Annexe : Spectres RMN**

---

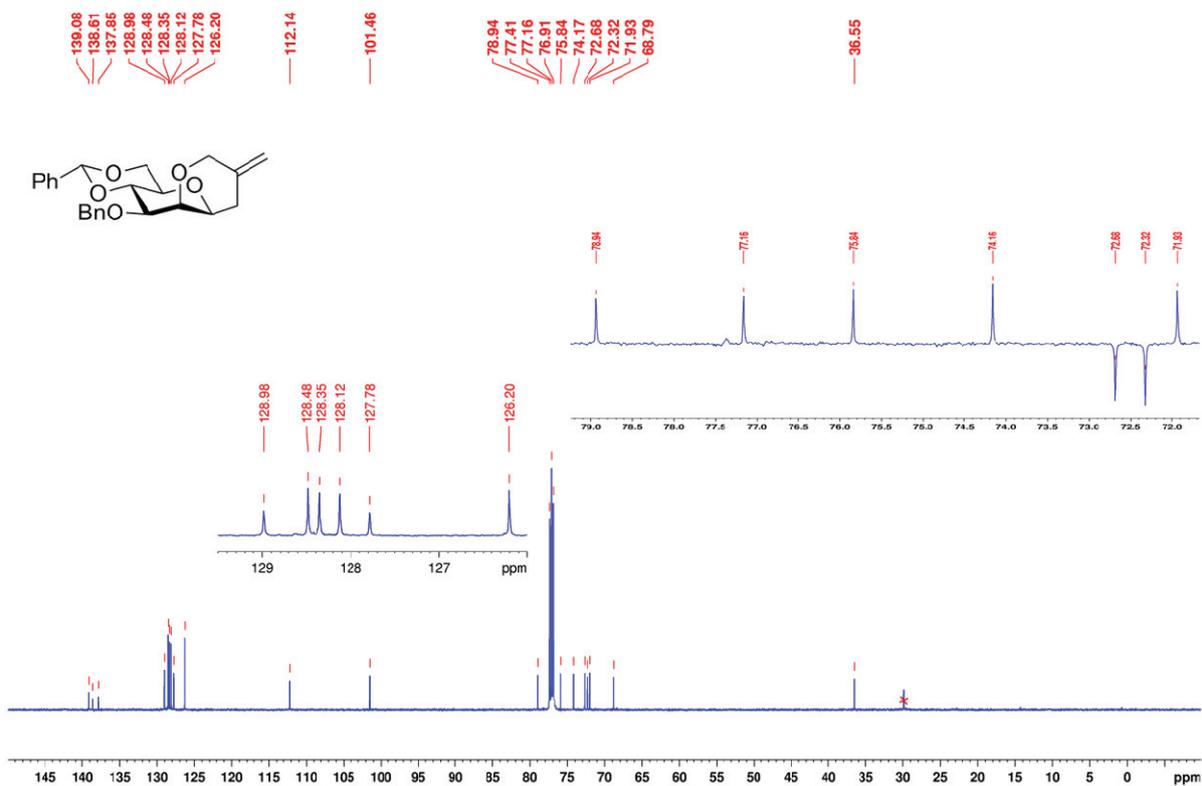
Composé **3.12a** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Composé **3.12a** : RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

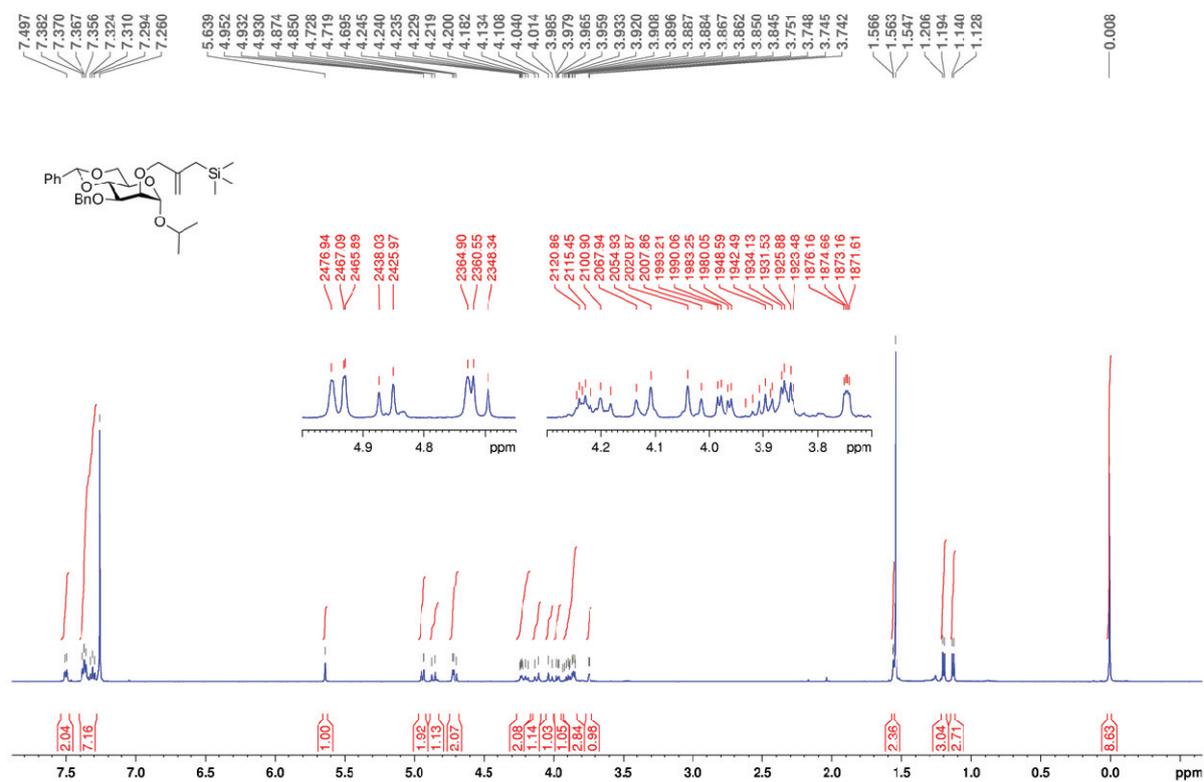
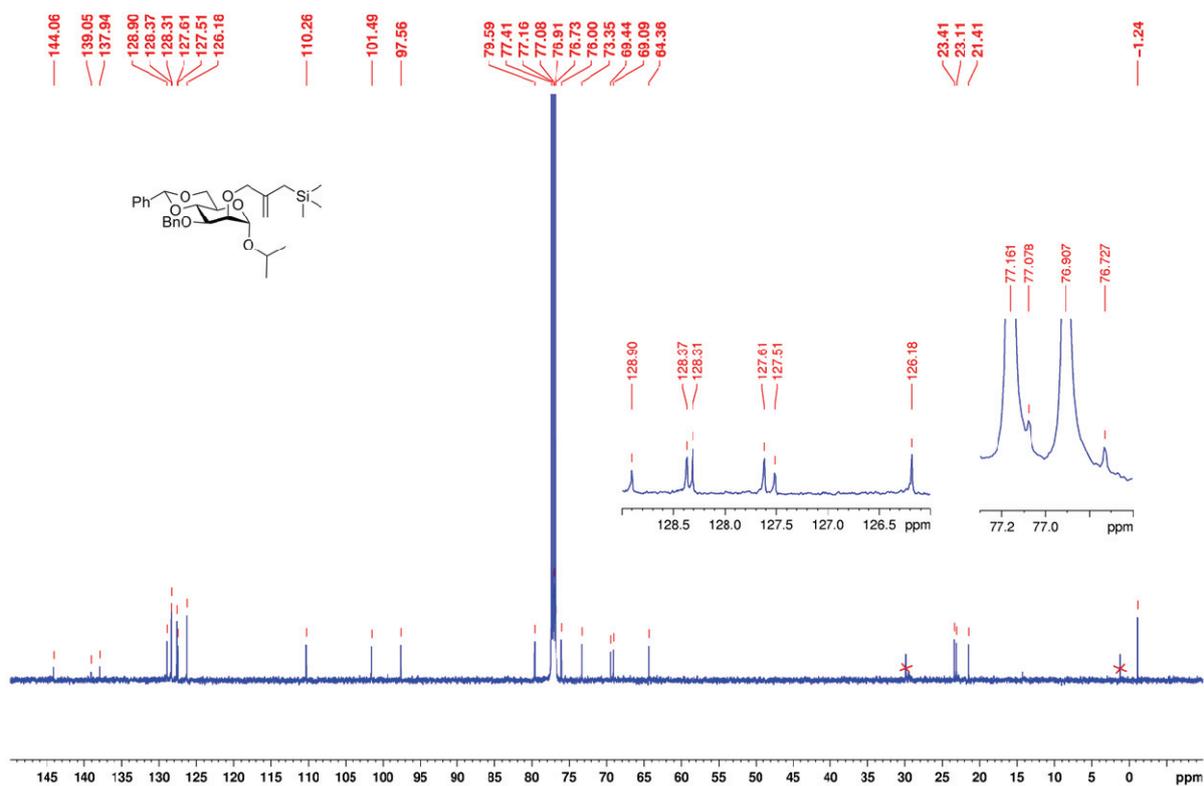


Composé **3.13b** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

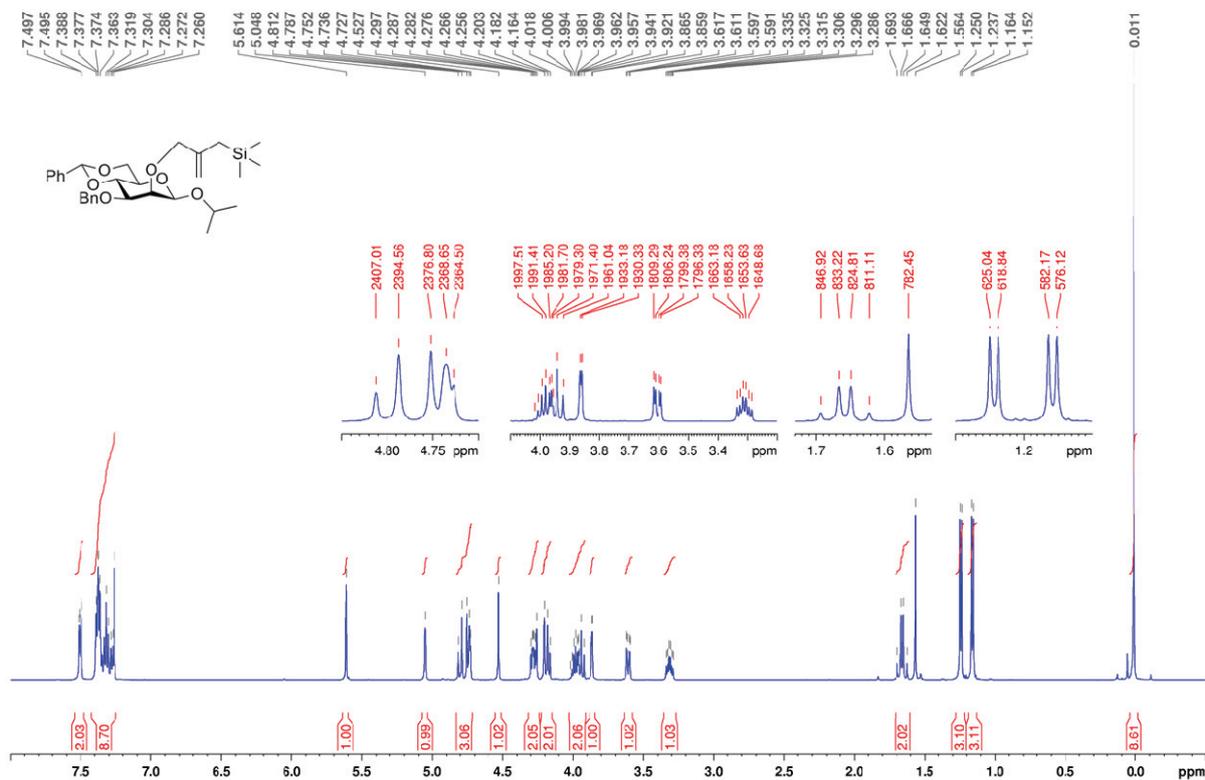


Composé **3.13a** : RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

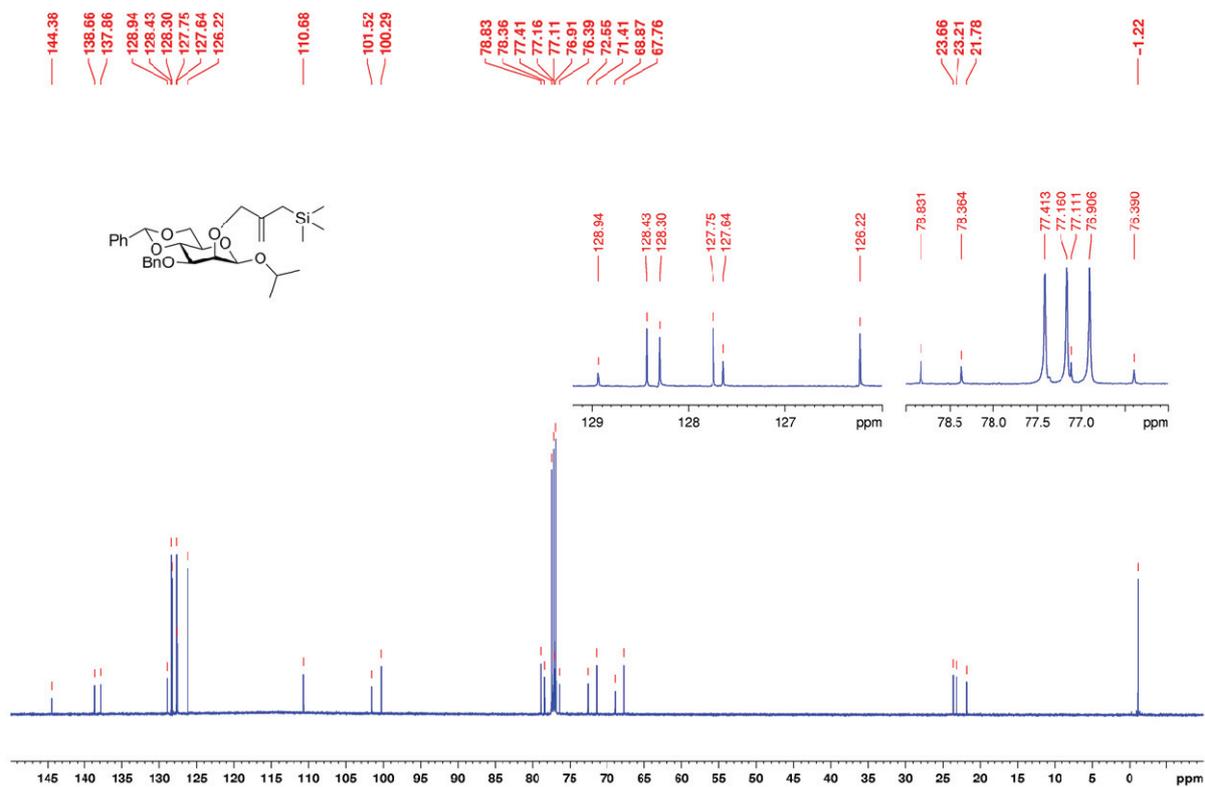


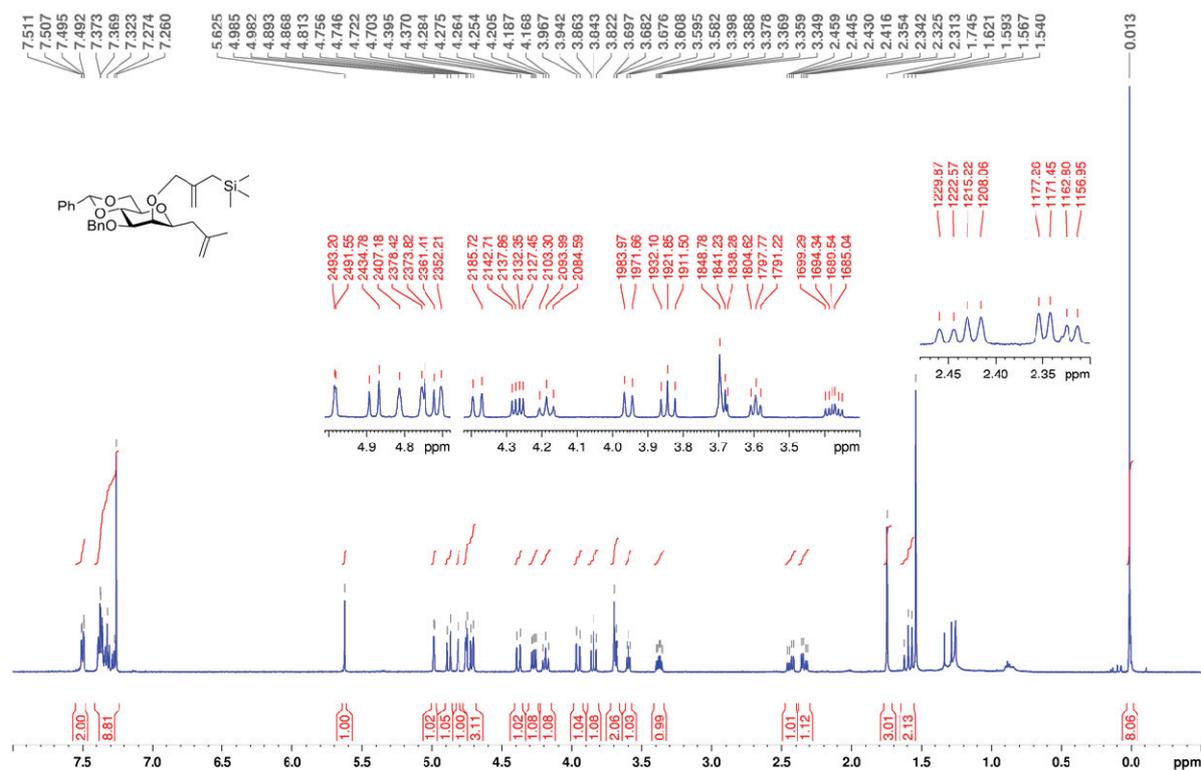
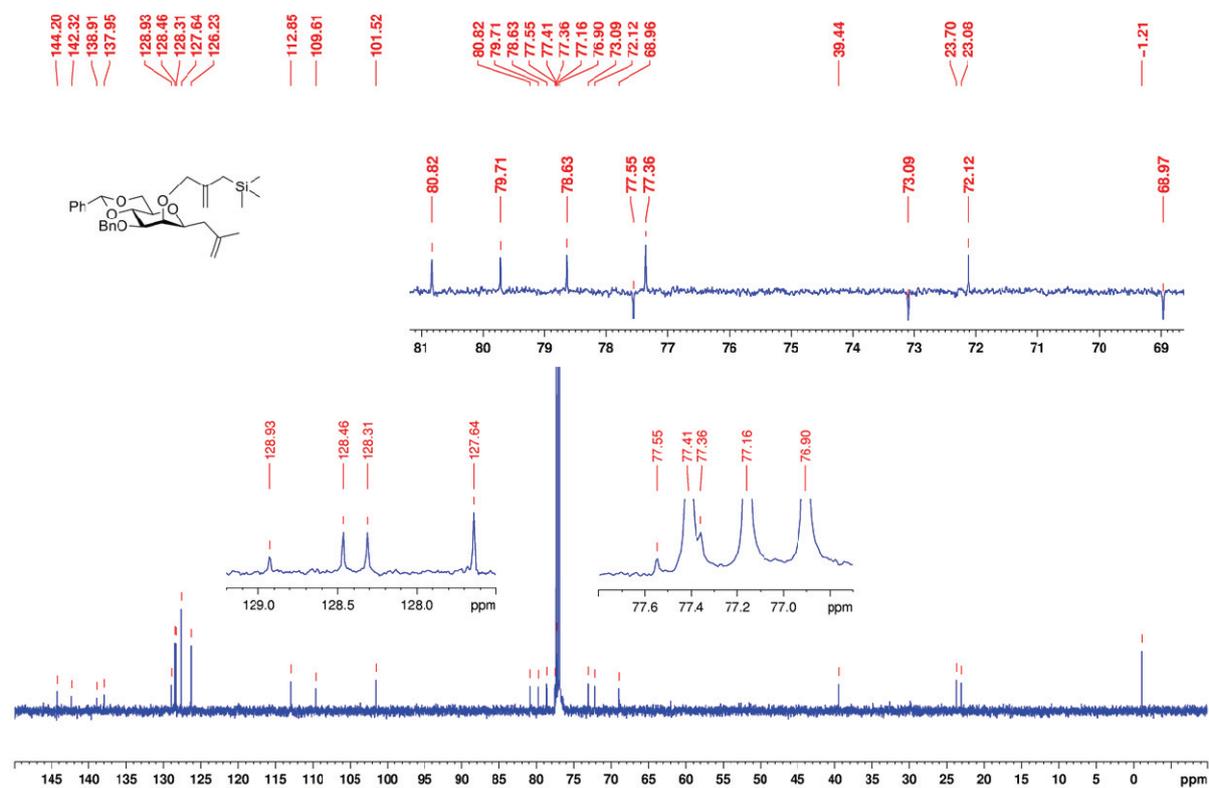
Composé **3.24a** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Composé **3.24a** : RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Composé **3.24b** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

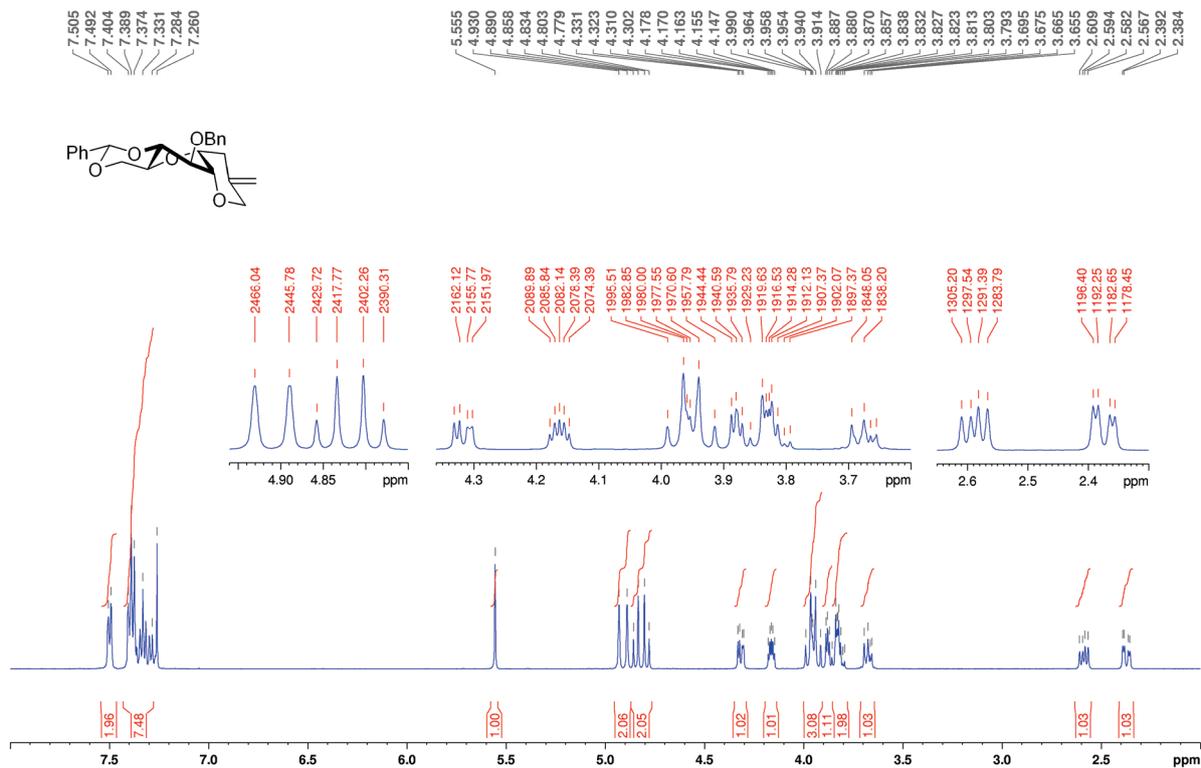


Composé **3.24b** : RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

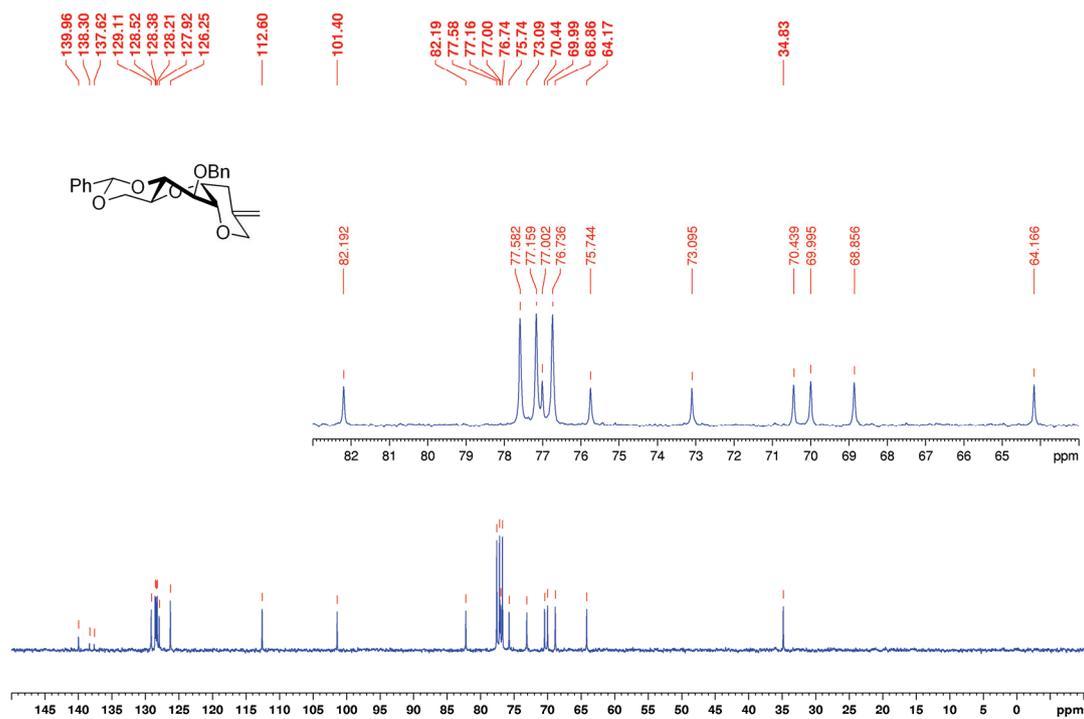


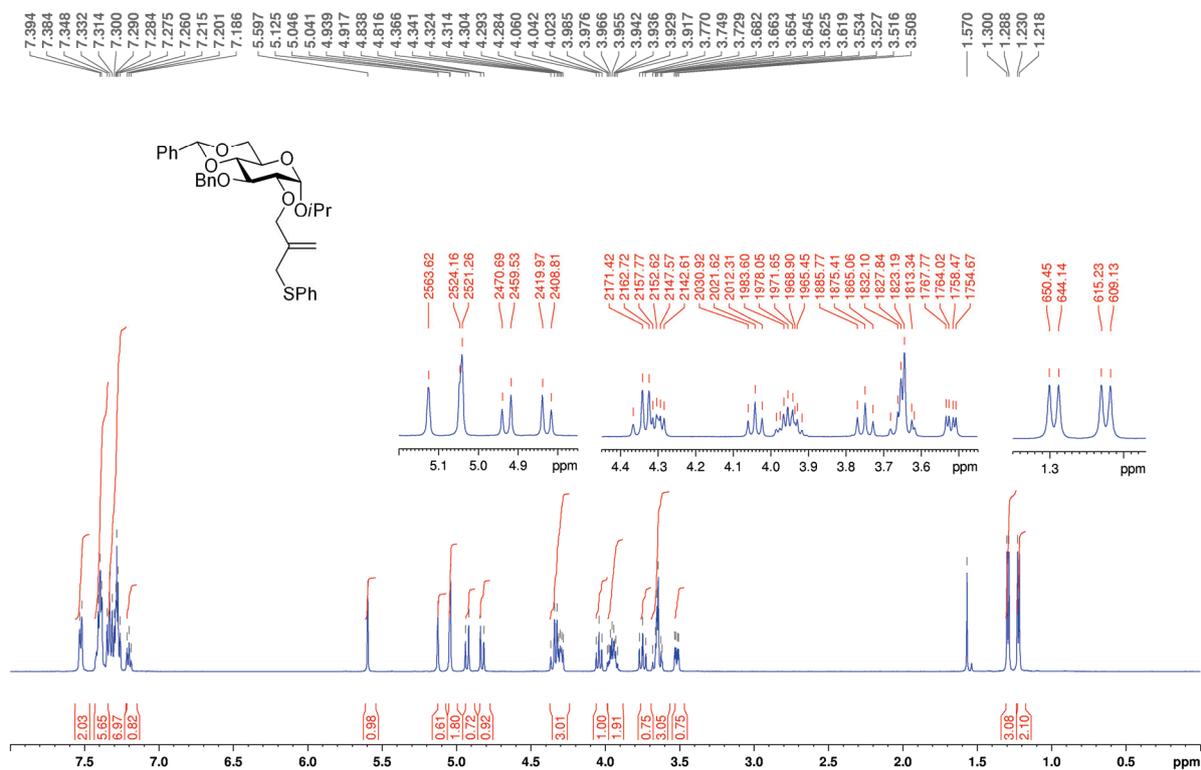
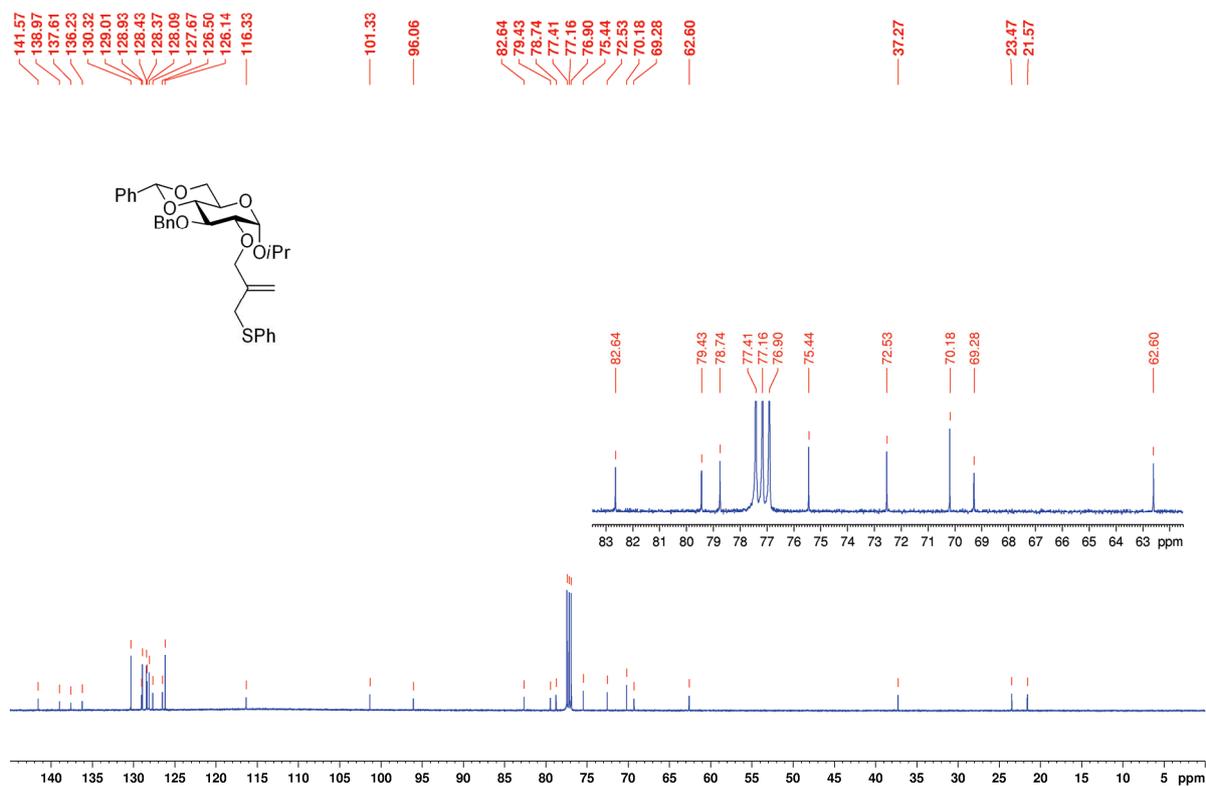
Composé **3.28** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Composé **3.28** : RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

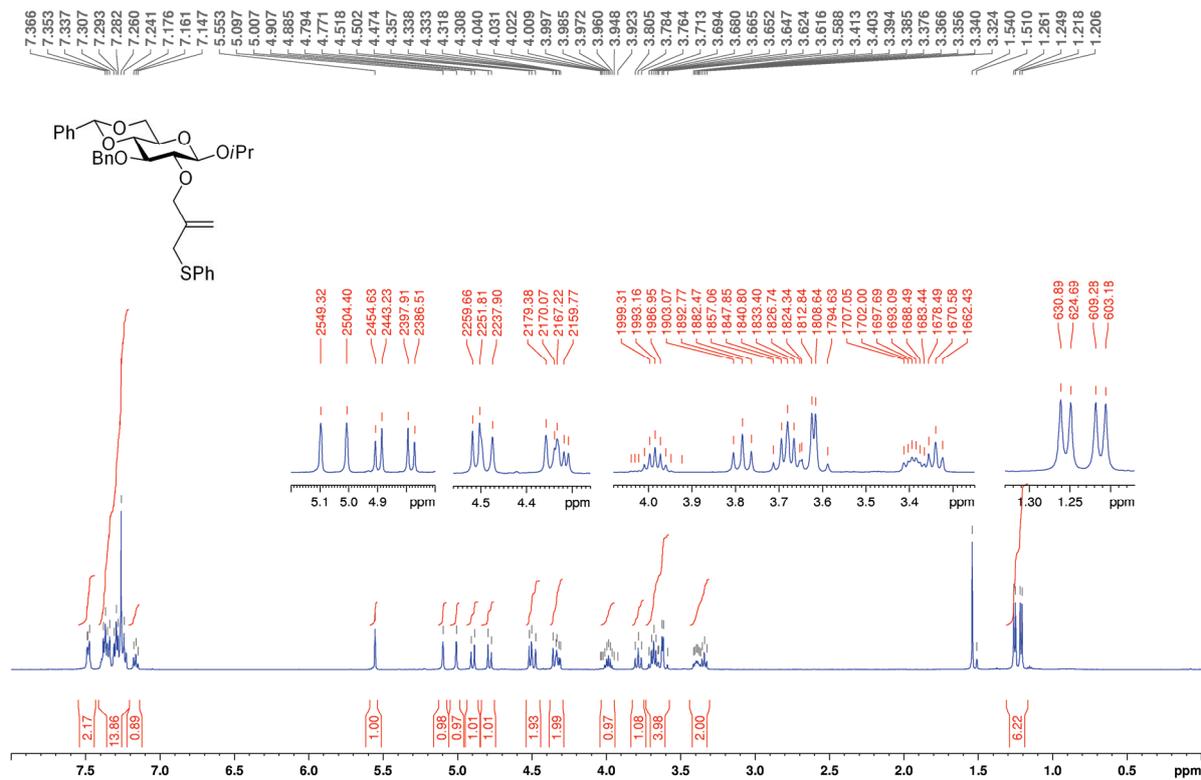
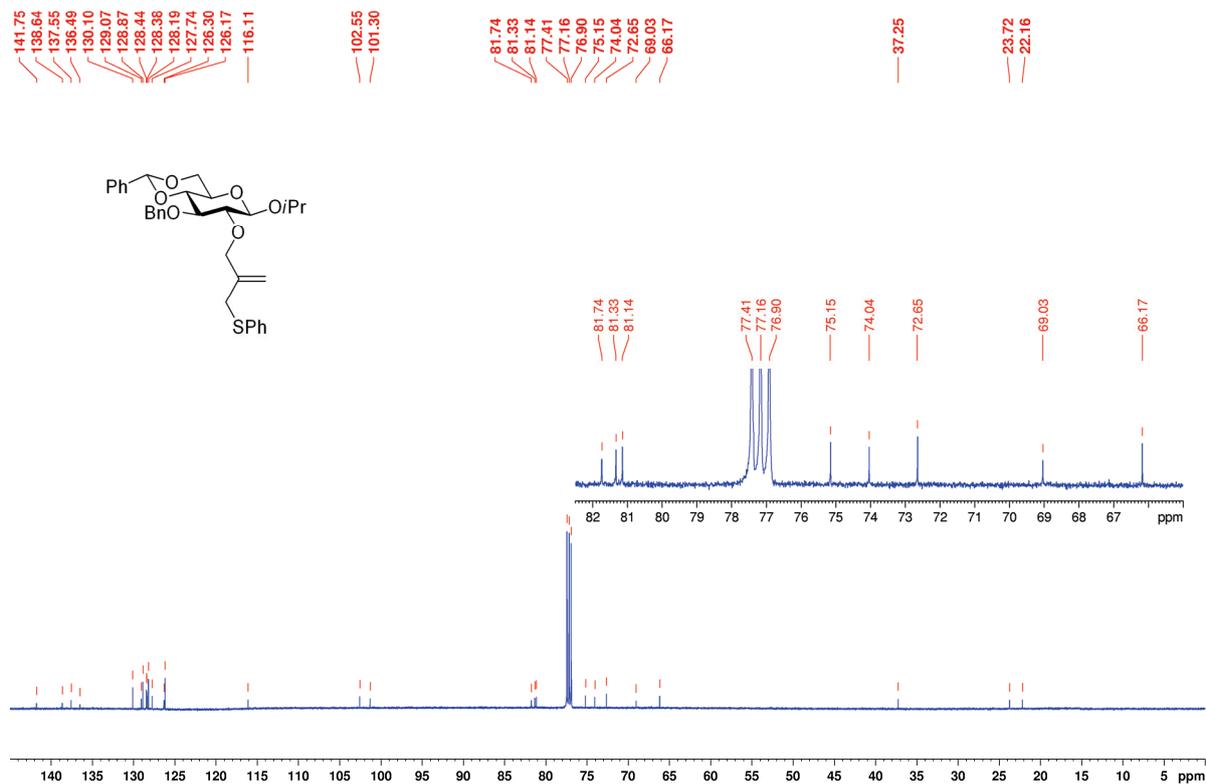
Composé **3.34** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



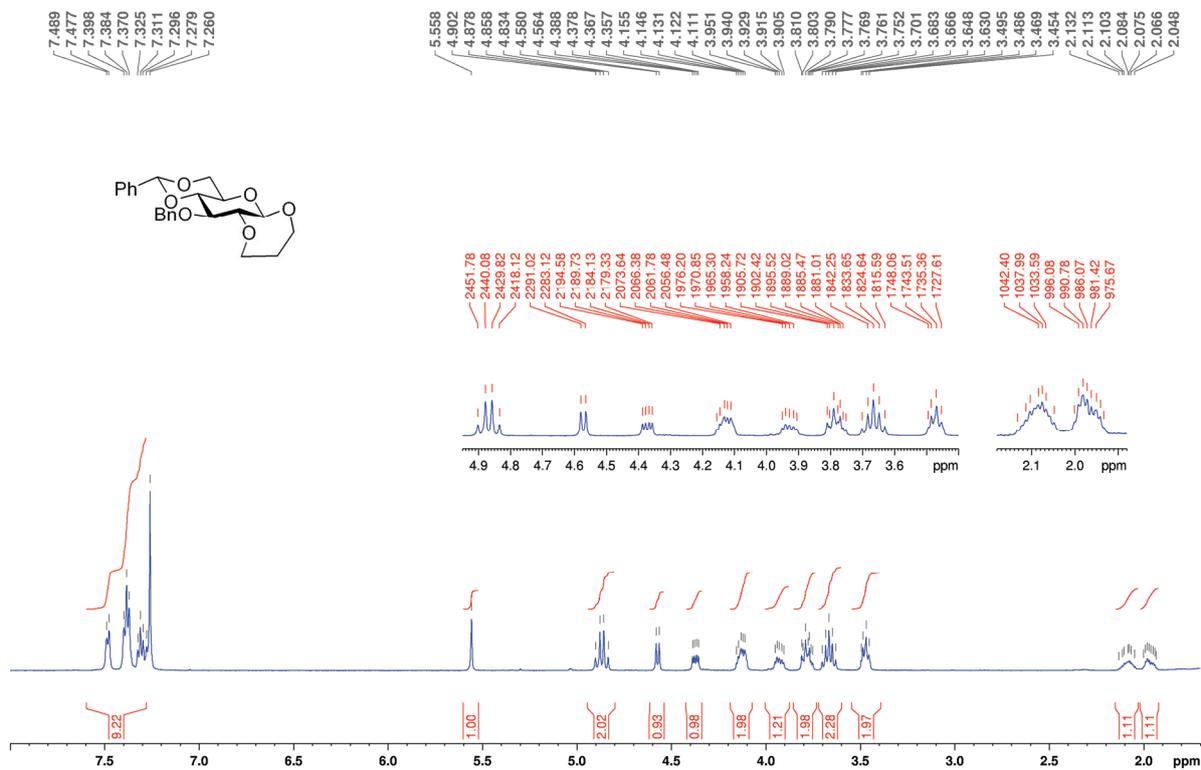
Composé **3.34** : RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Composé **3.44a** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Composé **3.44a** : RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Composé **3.44b** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Composé **3.44b** : RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Composé **3.51** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Composé **3.51** : RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

