

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie – UMR 7177

THÈSE présentée par :

Eliot STARCK

soutenue le : **10 novembre 2023**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

C- et O-glycosylations : de nouveaux développements « en or »

THÈSE dirigée par :

M PALE Patrick

M WEIBEL Jean-Marc

Professeur, Université de Strasbourg

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme LUBIN-GERMAIN Nadège

M BOUR Christophe

Professeure, Université Cergy-Paris

Maitre de conférences, Université Paris-Saclay

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M DALLA Vincent

Professeur, Université du Havre

INVITÉ :

M BLANC Aurélien

Chargé de recherche, Université de Strasbourg

À mon frère, héros ayant troqué sa cape contre une blouse blanche, sauveur de vies du quotidien.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord adresser mes remerciements aux membres du jury, la Professeure **Nadège Lubin-Germain** et le Docteur **Christophe Bour**, pour avoir accepté de juger mes travaux de thèse. Je souhaite également remercier les membres du jury de ma mi-thèse, le Docteur **Florian Gallier** et le Docteur **Armen Panossian**, pour leurs remarques et conseils pertinents.

Je souhaiterais aussi remercier nos chers collaborateurs du Havre, **Vincent Dalla** et **Catherine Taillier**. Merci pour toutes ces discussions scientifiques et pour tous ces conseils qui ont permis de mener le projet jusque-là où il en est ! **Vincent**, j'espère pouvoir un jour te voir manger ton chapeau (on peut s'arranger pour qu'il soit en chocolat), le SbF_6 se rappelle ce défi !

Patrick et Jean-Marc, merci du fond du cœur de m'avoir permis de réaliser mon rêve et de me permettre de concrétiser ce long, tumultueux et passionnant périple universitaire. **Patrick**, merci pour toutes les explications et conseils que tu m'as apportés tout au long de ma thèse, et bien sûr, merci pour toutes ces discussions légèrement moins scientifiques que l'on a pu avoir. **Jean-Marc**, chef. En combien de bouteilles de crémant pourrai-je te remercier pour tout ce que tu m'as apporté ? Je ne sais trop. Je n'ai pas eu le plaisir de t'avoir plus souvent en tant que prof' durant mes années passées sur le campus, mais que fusse un plaisir que de t'avoir comme codirecteur de thèse ! Ta vision de la chimie ainsi que ta méthode pédagogique sont des exemples que j'espère pouvoir suivre au mieux durant ma carrière !

Mathieu, mon cher jumeau de thèse. Cette aventure n'aurait pas été la même sans toi. Ce fut un énorme plaisir de vivre cette expérience à tes côtés et d'avoir partagé, ensemble, nos premiers échecs et réussites à la paillasse ! Bien que tu aies dû partir à l'autre bout de la France en cours de route pour mener à bien tes projets au bord de la plage, ta présence, ta personnalité et ton soutien se sont toujours fait ressentir au sein du bureau 752. Un énorme merci pour tout. Puisse l'avenir nous réserver encore moult expériences (pas que chimiques, si possible.. !).

Andrés, Gran Don Andrés. Je ne pourrai résumer notre relation et les pensées que j'ai pour toi en quelques lignes. Ce fut avec un plaisir incommensurable que j'ai partagé ces trois années de vies à tes côtés, au bureau, au labo ou autour d'un bon verre de tequila (le nectar des dieux !). Quelle que soit la situation, scientifique ou personnelle, j'ai toujours pu compter sur toi et je t'en serai éternellement reconnaissant. Merci pour tous les fous-rires que l'on a pu partager ensemble ainsi que pour toutes ces discussions que l'on a eu au sein de notre fief (la porte fermée bien évidemment).

Pierre, quelques lignes ne suffisent à résumer tant d'heures passées devant la machine à café et à arpenter les rues ensemble lorsque tu me raccompagnais. Merci pour toutes ces discussions passionnantes que l'on a pu avoir sur tous les sujets possibles et inimaginables, j'ai pris un plaisir immense à t'écouter parler avec tant d'énergie et de vivacité de tes passions !

Et bien sûr, merci pour ces quelques grilles de mots croisés que l'on a pu partager, je sais dorénavant ce qu'est un necton !

Robin, merci pour tes précieuses aides (en m'aidant notamment à synthétiser le cata' le plus chatouilleux et complexe : Me_2SAuCl) ainsi que pour ta présence durant ces trois dernières années. C'était un plaisir que de parsemer « quelques-unes » de tes journées d'easter-eggs (il est fort probable que tu en découvres encore bien après mon départ). À bon entendeur. PS : il n'est jamais trop tard pour rejoindre le clan des sucriers, tu as juste à reconnaître le fait que notre chimie est « supérieure ».

Loïc, fervent défenseur de la culture française et de son patrimoine (j'ai vérifié, le vin est reconnu patrimoine français !). Merci pour tous ces pots organisés à la dernière minute et les discussions qui vont avec. C'était un réel plaisir d'avoir dirigé avec toi le premier et dernier essai du programme LASYROC visant à développer des missiles sol-air à haute vitesse (on saura à présent que faire un doigt froid avec une fiole à vide, un réacteur et un zeste de carbo' n'est pas forcément le moyen le plus efficace pour purifier son produit). Longue vie au tellure !

Xioahui, it was a real pleasure to share this part of my life with you. Thank you for all (including all the Chinese biscuits you gave me!). Doing a PhD in organic chemistry with only few knowledges on it commands enormous respect. I hope you enjoyed as much as possible this "travel" and, of course, I hope the best for your future.

Aurélien, sauveur malgré-lui et organisateur suprême des séminaires hors-ville. Merci d'avoir libéré mes yeux du bromure de benzyle, il y a de ça 7 ans, à l'IUT. Mais avant tout, merci de m'avoir ouvert les portes de ton labo en début de thèse. Je ne sais pas si tu as remarqué, mais je m'en suis grandement « inspiré » pour façonner celui des sucriers..! Je te remercie aussi pour ton soutien moral durant ces trois années de thèse et pour toutes ces discussions matinales autour d'une tasse de café (ou plus...) et un petit pain (sans glaçage) que l'on a pu avoir.

Un grand merci au reste de la famille du LASYROC, **Stefan**, **Valérie**, **Victor** et **Delphine**, de m'avoir toujours accueilli les bras ouverts, quoique soit ma requête. **Marc**, merci pour tout ce savoir-faire que tu m'as transmis durant ces trois années. Certes je ne peux pas encore remonter une pompe à palettes les yeux fermés, mais grâce à tes précieux conseils et aides, je pense pouvoir entretenir un laboratoire de manière autonome à présent..! **Tanguy**, mon seul et unique stagiaire. C'était un immense plaisir d'avoir été ton encadrant le temps de quelques semaines. Merci pour tous tes travaux sur la O-glyco !

Flore, comment écrire ces remerciements sans t'y mentionner ? Tu m'as tant apporté tout au long de ces années. Je ne sais jusqu'où je serai allé sans toi. En tout cas, merci pour ton soutien, pour toutes ces bières partagées (ici, je ne mentionne pas forcément les monacos, pour des raisons évidentes que seuls toi, le lycée les Pontonniers et moi-même connaissons...). De manière globale merci d'avoir été là pendant tout ce temps. J'espère que l'avenir nous réserve encore bien des souvenirs mémorables. La bise.

J'aimerais remercier **Sonia** et **Maxime**, mes partenaires de « galère » depuis quelques années maintenant. Merci pour ces précieux souvenirs que l'on a forgés ensemble et pour toute l'énergie que vous avez pu m'envoyer durant tout ce temps.

Je remercie également toute la troupe de l'ILB pour tous ces moments inoubliables passés à vos côtés. Je remercie aussi l'ensemble de mes proches, qui ont participé de près ou de loin à cette aventure. Un grand merci à l'Exils, la Nouvelle-Poste ainsi qu'au Public House, de m'avoir soutenu à leur manière durant tout mon parcours universitaire. J'exprime aussi une pensée profonde envers mes cheveux, partis trop tôt hélas.

Enfin, j'aimerais conclure ces remerciements en remerciant chaleureusement **ma famille**. Merci pour votre soutien tant moral que financier. Je n'aurai pu arriver jusqu'ici sans vous. Merci d'avoir cru et de croire toujours en moi. Petite mention spéciale à mon frère, **Arthur**, d'avoir toujours été à mes côtés, physiquement ou au bout du fil. L'époque des bâtons est certes révolue, mais nous avons su nous adapter face au temps qui passe, et nombreux sont les moments que l'on partage encore ensemble ! On est bien d'accord.

Table des matières

TABLES DES ABREVIATIONS.....	1
INTRODUCTION GENERALE	3
CHAPITRE 1 : LES SUCRES, DE LA NATURE AU LABORATOIRE	5
I. Généralités.....	7
II. Définitions et représentations.....	8
II.1. Les glucides : que sont-ils ?.....	8
II.2. Représentation des glucides.....	9
III. Nomenclature en glycochimie : mise au point.....	10
III.1. Nomenclature D et L.....	10
III.2. Les anomères α et β	11
IV. La réaction de glycosylation : concepts et paramètres.....	12
IV.1. Effets anomériques.....	13
IV.2. Donneurs de glycosyles et promoteurs.....	14
IV.3. Les groupements protecteurs : de la simple protection à la stratégie de synthèse 23	
IV.4. Participation du solvant	24
V. Conclusion	25
CHAPITRE 2 : QUAND L'OR VIENT A LA RENCONTRE DE LA GLYCOCHIMIE.....	27
I. L'or : un métal convoité par tous.....	29
II. Les complexes d'or(I) et d'or(III).....	32
II.1. Géométrie des complexes	32
II.2. Or(I) ou or(III) : lequel choisir ?.....	33
III. Les complexes d'or(I).....	36
III.1. Formation du précatalyseur LAuCl et effets du ligand	36
III.2. Activation du précatalyseur et effets du contre-ion.....	39
IV. La rencontre de l'or et des sucres.....	41
IV.1. Glycosylations de glycols assistées par des complexes d'or(I) et d'or(III).....	41
IV.2. Application de groupements partants alcynylés dans les réactions de glycosylation assistée par l'or.....	43
IV.3. Application de groupements partants usuels.....	48

V. Objectifs de thèse : développement de nouvelles méthodes de glycosylation catalysées à l'or(I) à partir de substrats simples	52
---	----

CHAPITRE 3 : C-ALCYNYLATION DE GLYCOSIDES D'ACETYLE 55

I. Introduction.....	57
II. Synthèse de C-glycosides d'alcynyle : état de l'art	58
II.1. Les glycols comme donneurs de glycosyle	59
II.2. Utilisation de glycosides comme donneurs de glycosyle	79
III. Vers l'élaboration d'un nouveau système catalytique applicable aux donneurs de glycosyle.....	93
III.1. De l'alcynure d'argent à l'alcynylation de fonctions acétals/cétals assistée à l'or(I) : la genèse du projet	94
III.2. Concept.....	101
IV. Synthèse de C-glycosides d'alcynyle assistée à l'or(I)	102
IV.1. Étude préliminaire sur la transmétallation Si/Au	102
IV.2. Des premiers essais catalytiques à l'élaboration d'un système efficace.....	107
IV.3. Optimisation du système catalytique.....	109
IV.4. Expansion de la méthode d'alcynylation à l'or(I)	115
IV.5. Études mécanistiques de la réaction de C-alcynylation	121
V. Conclusion et perspectives	130

CHAPITRE 4 : O-GLYCOSYLATIONS DE GLYCOLS 135

I. O-glycosylations de glycols assistées par l'or : état de l'art.....	137
II. De la C-alcynylation à la O-glycosylation de glycols	144
III. Formation de 2-énopyranosides assistée par des complexes d'or(I).....	146
III.1. Optimisation de la réaction de O-glycosylation	146
III.2. Portée de la réaction de O-glycosylation assistée par un complexe d'or(I)	149
III.3. Hypothèses mécanistiques.....	153
IV. Conclusion et perspectives	156

CONCLUSION GENERALE 159

EXPERIMENTAL PART 163

I. Gold (I) catalysts.....	166
I.1. General procedures and synthesis of Me ₂ SAuCl	166
I.2. Phosphorus-containing complexes	167

I.3. Carbenic complexes	169
II. Substrates and products	171
II.1. General procedures	171
II.2. C-alkynylation of glycosyl donors (chapter 3).....	172
II.3. O-glycosylation of glycals (chapter 4)	189

Tables des abréviations

A.L.	Acide de Lewis
amu	Unified atomic mass (unité de masse atomique unifiée)
APTS	Acide <i>paratoluènesulfonique</i>
AQ	Aminoquinoline
ax.	Axiale
BArF ²⁴	tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BTZ	Benzotriazole
<i>cf.</i>	<i>Confer</i> (reportez-vous à)
CIP	Contact ion pair (paire d'ions en contact)
D	<i>Dextro</i> (droite)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	Dichloroéthane
dig	Digonale
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
E ⁺	Électrophile
EA	Acétate d'éthyle
<i>e.g.</i>	<i>Exempli gratia</i> (par exemple)
éq.	Équatoriale
équiv.	Équivalent
GAI	Gold Affinity Index
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy (spectrométrie de masse à haute résolution)
HSAB	Hard and Soft Acids and Basis (acides et bases dures et molles)
IDCP	Iodonium de dicollidine perchlorate
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
IR	(spectroscopie) infrarouge
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
JohnPhos	(2-biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amide de potassium
L	<i>Levo</i> (gauche)
LRMS	Low Resolution Mass Spectroscopy (spectrométrie de masse à basse résolution)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide

NKT	Natural Killer T (tueur naturel T)
PMP	<i>paraméthoxyphényl</i>
ppm	Parties par million
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
py	Pyridine
RMN/NMR	Résonnance magnétique nucléaire
S _N 1/S _N 2	Substitution nucléophile d'ordre 1 ou 2
SSIP	Solvent-Shared Ion Pairing (paire d'ions dissociés par le solvant)
T.A.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCA	Trichloroacétimide
tet	Tétragone
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonate (triflate)
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
Ts	<i>Paratoluènesulfonate</i> (tosylate)
XTaFluor-M	Tétrafluoroborate de morpholinodifluorosulfonium

Introduction générale

La glycochimie est sans aucun doute l'un des thèmes les plus intéressants et le plus étudiés de la chimie organique. Ce vaste domaine, bien que décrit comme tel depuis la fin du 19^{ème} siècle, reste au cœur de nombreuses recherches dans le monde, tant pour son utilité en chimie de synthèse que son importance dans la compréhension des systèmes vivants.

Le développement de nouvelles méthodes de synthèses métallocatalysées est un des axes majeurs de recherches de notre laboratoire. Au cours de ces travaux de thèse, nous avons voulu tirer parti des propriétés particulières de l'or, un métal longtemps mis de côté par la communauté chimique, afin de développer de nouvelles méthodes de glycosylation efficaces et innovantes.

Le **chapitre 1** se présente sous la forme d'un rappel des différents concepts et définitions clefs de la réaction de glycosylation, utiles à la bonne compréhension des chapitres suivants.

Le **chapitre 2** présente les propriétés particulières de l'atome d'or et ses sels, ainsi qu'un état de l'art sur les applications des sels et complexes d'or(I) et d'or(III) dans la réaction de glycosylation. En fin de partie, sont définis les objectifs des travaux effectués dans le cadre de cette thèse.

Le **chapitre 3** relate l'étude de la C-alcynylation de glycosides d'acétyle catalysée à l'or. Un état de l'art sur la C-alcynylation de donneurs de glycosyle est tout d'abord présenté, puis nos résultats obtenus sur la synthèse de C-glycosides d'alcynyle assistée par des complexes d'or(I) seront présentés et discutés.

Le **chapitre 4** est quant à lui consacré à la O-glycosylation de glycols catalysée à l'or. Un état de l'art complet de la réaction de glycosylation de glycol assistée par un sel ou complexe d'or y est présenté, ainsi que le détail de nos travaux sur la formation de 2-énopyranosides catalysée par des complexes d'or(I).

Enfin, une conclusion générale précède la partie expérimentale, dédiée à la description des diverses synthèses réalisées ainsi qu'à la caractérisation des produits synthétisés.

Chapitre 1 : Les sucres, de la Nature au laboratoire

I. Généralités

Source d'énergie pour certains, plaisir coupable pour d'autres, les glucides, plus couramment appelés sucres, et leurs rôles sont plus ou moins connus du grand public.

Afin de comprendre l'importance de ces composés, nous devons revenir quelque temps en arrière, où les continents ne formèrent qu'une vaste terre inhabitée. En effet, bien que l'utilisation des sucres par des organismes primitifs sur Terre ne puisse être datée, il est possible d'affirmer qu'elle date d'au minimum plusieurs milliards d'années, en pleine ère Paléoarchéenne.¹ Au cours de cette ère, les cyanobactéries, premiers organismes vivants, conquièrent les étendues d'eau. Afin de pouvoir vivre dans ce nouveau monde en constante transformation, les organismes procaryotiques ont développé un procédé physico-chimique qui consiste à exploiter l'énergie lumineuse venant du Soleil : la photosynthèse. Cette activité permet de transformer le dioxyde de carbone abondant dans l'atmosphère en un sucre : le glucose.

Depuis, le rôle des sucres au sein des organismes vivants n'a cessé d'évoluer, conduisant à l'évolution et la complexification de ces êtres, leur permettant de répondre aux nombreux défis liés à la survie. Ainsi, les sucres remplissent le rôle de réservoir d'énergie dans le métabolisme de base de tous les organismes vivants (le glycogène chez les animaux, l'amidon chez les végétaux). Mais ils constituent aussi des blocs essentiels à l'architecture des organismes et du code génétique (*e.g.* le glycocalyx, la cellulose, la chitine, l'acide désoxyribonucléique, l'acide ribonucléique...) et d'outils biochimiques (*e.g.* la glucuronidation, qui facilite l'excrétion de molécules lipophiles) Et on les retrouve aussi comme outils de communication (*e.g.* la composition des antigènes responsable des groupes sanguins).

Cependant, malgré l'utilité indéniable de ces molécules dans le bon fonctionnement de la vie, il a fallu attendre la fin du 19^{ème} siècle pour voir émerger leur étude en laboratoire, afin de mieux les identifier et de comprendre leurs rôles dans la Nature. À cette époque, un jeune chercheur allemand fraîchement diplômé de l'Université de Strasbourg, Emil H. Fischer, et ses collègues furent intéressés par cette thématique. Et c'est ainsi, avec les quelques outils

¹ L'apparition des sucres sur Terre, de manière générale, date probablement de sa formation. En effet, il a été prouvé que des sucres simples sont présents dans l'espace et plus particulièrement dans le gaz formant les protoétoiles (J. K. Jørgensen, C. Favre, S. E. Bisschop, T. L. Bourke, E. F. van Dishoeck, M. Schmalzl, *Astrophys. J. Lett.* **2012**, 757, L4).

d'analyses et diverses réactions connues à leur disposition, qu'ils posèrent les fondements de la chimie des sucres : la glycochimie naquît.

II. Définitions et représentations

II.1. Les glucides : que sont-ils ?

Quelles sont ces molécules que l'on nomme glucides et qui ont attisé la curiosité de E. H. Fischer ? Originellement, elles furent appelées hydrates de carbone (carbohydrates en anglais) car l'on supposait que cette famille était uniquement composée de molécules dont la formule brute était $C_x(H_2O)_y$. Leur nomenclature et leurs définitions ont été précisées par Alan D. McNaught et validées par l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) en 1996.²

À ce jour, les glucides désignent une famille plus large de composés organiques (Schéma 1) : ils doivent posséder un groupement carbonyle (aldéhyde pour les aldoses ou cétone pour les cétooses) ainsi qu'au moins deux groupements hydroxyle. Les glucides sont séparés en deux sous-familles :

- les oses : ce sont les composés les plus simples et possèdent au moins trois atomes de carbone,
- les osides : ils sont catégorisés en deux types majeurs : les holosides, polymères d'oses, et les hétérosides, résultant de l'association d'au moins un ose appelé glycone et d'une chaîne organique non-glucidique appelée aglycone.

Sont également appelés glucides tout dérivés d'oses issus de la réduction de la fonction aldéhyde des aldoses (que l'on nomme alditols), ainsi que ceux issus de l'oxydation d'un ou deux groupements terminaux en acide carboxylique (respectivement nommés acides aldoniques et glucariques). Enfin, le terme glucide s'applique aussi aux dérivés d'oses et d'osides dont certains groupements hydroxyles sont substitués par des hydrogènes (dérivés déoxy), des amines, des thiols ou autres hétéroatomes.

² A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919-2008.

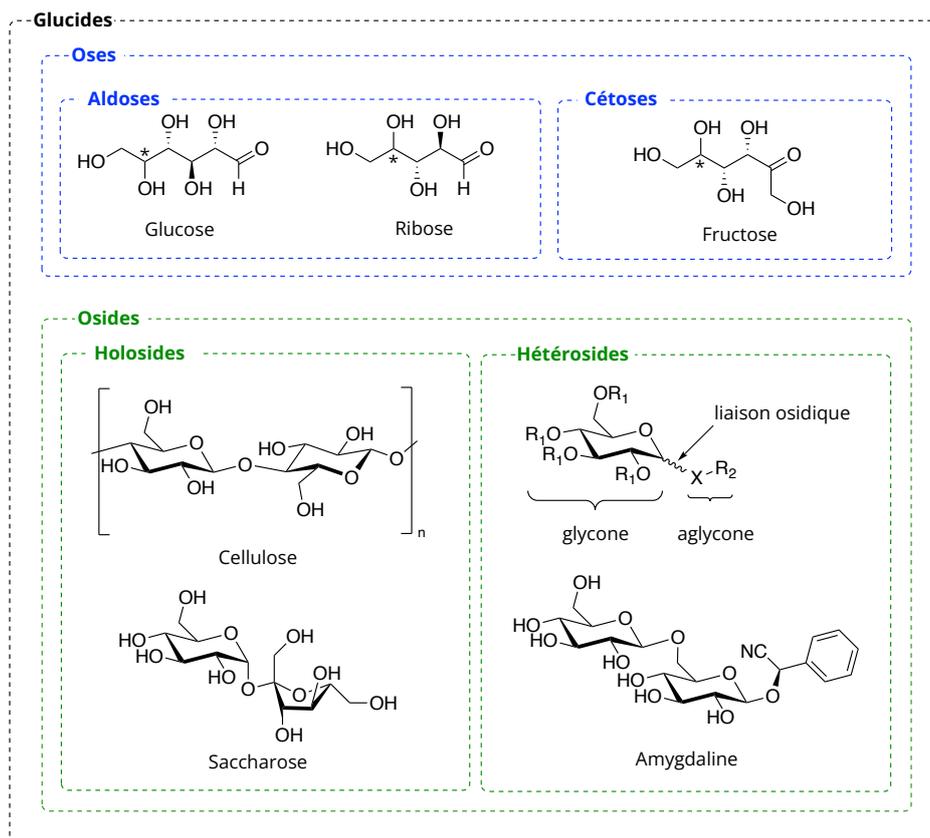


Schéma 1 : Exemples de divers glucides.

II.2. Représentation des glucides

Durant leurs travaux, les pionniers de la glycochimie ont mis en évidence que les oses existaient sous diverses formes en solution. Ils existent sous forme de composés linéaires polyhydroxylés carbonylés. Mais ils peuvent aussi être cycliques et présenter une fonction (hémi)acétalique. Cette dernière résulte de l'addition nucléophile de l'alcool porté par le carbone 4 (C₄) ou 5 (C₅) de la chaîne linéaire sur le carbone électrophile de la fonction aldéhyde ou cétone. Cette cyclisation intramoléculaire étant diastéréotopique (face *Re* et *Si* du carbonyle), deux paires de diastéréoisomères peuvent être formés : une paire de sucres à 6 chaînons nommés pyranoses et une paire de sucres à 5 chaînons nommés furanoses.

Pour représenter les sucres, il existe à ce jour plusieurs possibilités :

- les sucres acycliques : la représentation de Cram peut convenir, mais est très peu utilisée. C'est la projection développée par E. H. Fischer en 1891 qui est plus généralement employée. Elle consiste à représenter la chaîne carbonée principale du sucre à la verticale, orientée de façon à avoir le carbone le plus oxydé vers le haut.

Les liaisons verticales vont vers l'arrière du plan et les liaisons horizontales vont en avant du plan (Schéma 2, a),

- les sucres cycliques : en 1926, Walter N. Haworth proposa l'utilisation de projection de la molécule. Ceci facilite l'écriture des sucres cycliques à partir de la projection de Fischer : le cycle est représenté de manière orthogonale au plan de la feuille et les liaisons restantes de chaque atome de carbone du cycle figurent au-dessus et au-dessous du plan formé par ce dernier. Cependant, ce type d'écriture n'est pas le plus employé en glycochimie. En effet, depuis les travaux d'Odd Hassel sur le cyclohexane, prouvant la non-planéité de ce type de molécules, les dérivés de pyranose peuvent aussi être représentés sous forme de chaise : c'est la représentation de Reeves (cette écriture sera employée dans ce manuscrit lorsqu'il sera nécessaire de visualiser les sucres dans l'espace). Enfin, la représentation de Mills (analogue à la représentation de Cram) peut aussi convenir pour ces dérivés, et sera privilégiée dans ce manuscrit pour sa simplicité de lecture (Schéma 2, b).

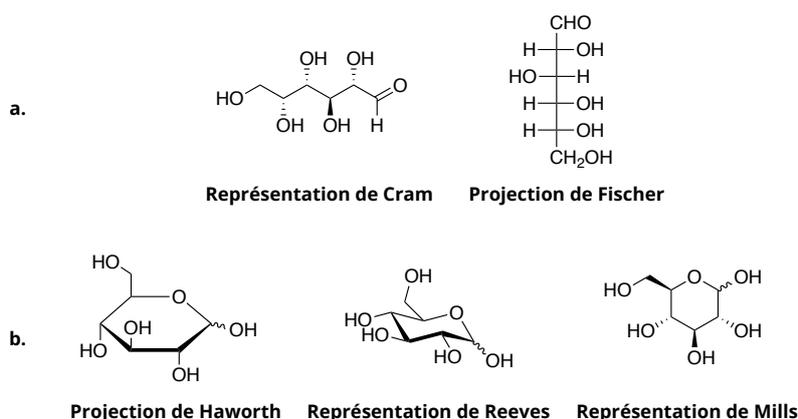


Schéma 2 : Représentations et projections des sucres acycliques (a) et cycliques (b).

III. Nomenclature en glycochimie : mise au point

III.1. Nomenclature D et L

Au début du 20^{ème} siècle, Martin A. Rosanoff décrit de manière arbitraire que les deux énantiomères (+)- et (-)-glycéraldéhyde pouvaient s'écrire D-glycéraldéhyde et L-glycéraldéhyde respectivement (Schéma 3). Ceci permet de décrire un composé optiquement

actif sans tenir compte le signe du pouvoir rotatoire.³ Les lettres D et L viennent des mots latins *dextro* (droite) et *levo* (gauche). Elles renseignent le positionnement du groupement hydroxyle sur le carbone asymétrique le plus éloigné du carbone le plus oxydé. Ce moyen de description a été ensuite généralisé aux sucres, simplifiant leur compréhension et leur écriture.

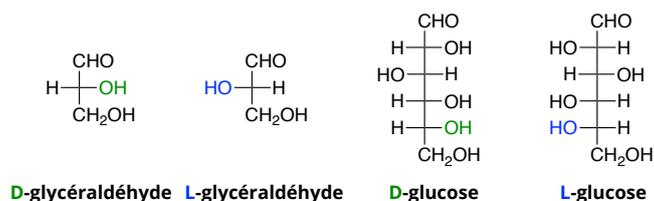


Schéma 3 : Représentation du D/L-glycéraldéhyde et du D/L-glucose.

III.2. Les anomères α et β

La cyclisation intramoléculaire des sucres conduit à la formation de deux paires de diastéréoisomères (une paire en série pyranoside et une autre en série furanoside), plus couramment appelés anomères. Au sein d'une même paire de stéréoisomères, la différence structurale se situe uniquement au niveau du carbone de la fonction (hémi)acétalique (C_1 , le carbone anomérique). Il est important ici de faire la distinction entre les anomères et les épimères, qui décrivent tous deux des diastéroisomères. Un épimère est un stéréoisomère dont la configuration diffère sur un atome de carbone du cycle autre que C_1 (e.g. le D-galactose est l'épimère en C_4 du D-glucose). Un anomère désigne spécifiquement un épimère en C_1 . Une nomenclature a été établie afin de distinguer le type d'anomère (Schéma 4) :

- anomère α : l'oxygène osidique (lié à C_1 , en rouge) et la liaison C-O du stéréocentre le plus éloigné (en bleu) ont une relation *cis* lorsque l'on représente le sucre en projection de Fischer,
- anomère β : l'oxygène osidique et la liaison C-O du centre asymétrique le plus éloigné ont une relation *trans* lorsque l'on représente le sucre en projection de Fischer.

Concrètement, cela peut être plus simplement rationalisé grâce à l'utilisation de l'écriture des sucres dans l'espace. En représentation chaise, l' α -D-glucose est l'anomère dont le

³ M. A. Rosanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1906**, 28, 114-121.

groupement hydroxyle en C₁ est en position axiale (ou représenté en arrière selon la représentation de Cram), et le β-D-glucose a le groupement hydroxyle en C₁ en position équatoriale (ou représenté en avant selon la représentation de Cram). Par opposition, en série L, les positions sont inversées.⁴

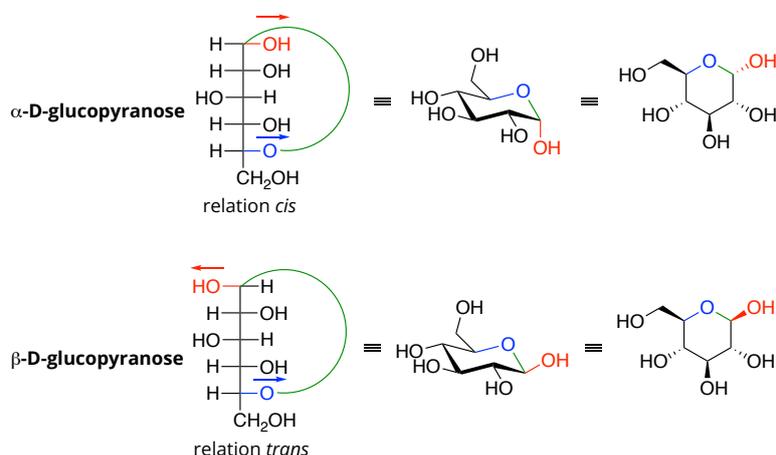


Schéma 4 : Détermination et représentation des anomères α et β.

IV. La réaction de glycosylation : concepts et paramètres

La réaction de glycosylation consiste en l'addition d'une molécule sur le carbone anomérique d'un donneur de glycosyle. De cette réaction résulte la formation d'un hétéroside ou, si l'accepteur est une unité osidique, un dioside. Bien qu'il existe des donneurs de glycosyle nucléophiles (e.g. des dérivés métallés), dans la grande majorité des cas, les donneurs portent un groupement électroattracteur en C₁, conférant un caractère électrophile au sucre.

Ce groupement électroattracteur est transformé durant la réaction en un bon nucléofuge *via* son activation par une espèce chimique tierce appelée promoteur. Deux mécanismes limites peuvent être envisagés lors d'une telle réaction :

- lorsque l'accepteur de glycosyle est fortement nucléophile et que le promoteur est un puissant acide de Lewis, un mécanisme de type S_N2 peut avoir lieu lors de l'addition du nucléophile,
- lorsque l'accepteur de glycosyle est faiblement nucléophile, le doublet non-liant axial de l'oxygène endocyclique (O_{endo}) permet l'élimination du nucléofuge. Il en résulte la

⁴ P. M. Collins, R. J. Ferrier, *Monosaccharides: Their Chemistry And Their Roles in Natural Products (1995)*, John Wiley & Sons, Chichester, p.14.

formation d'un intermédiaire positivement chargé : un oxocarbenium. Dans ce cas, un mécanisme de type S_N1 est envisagé. L'addition du nucléophile peut donc se faire sur l'une des deux faces du C_1 d'hybridation sp^2 .

Afin de maîtriser l'art de la glycosylation et favoriser la formation spécifique d'un produit, divers paramètres sont pris en compte comme la nature du groupement partant et du promoteur, le choix des groupements protecteurs ainsi que la nature du solvant.

IV.1. Effets anomériques

L'effet anomérique, découvert par John T. Edward en 1955 et appelé de la sorte par Raymond U. Lemieux quelques années plus tard, traite de la préférence spatiale qu'adoptera un aglycone lié à la partie glycone par un hétéroatome.⁵ Après moult débats sur l'origine de ces effets, il a pu être établi l'existence de trois types d'effets anomériques (Schéma 5) :

- l'effet endo-anomérique : celui-ci résulte du recouvrement orbitalaire entre le doublet non-liant axial de O_{endo} et l'orbital σ^* de la liaison glycosidique $C_1-X_{\text{exo}}R$ ($X_{\text{exo}}R$ représente la partie aglycone de l'hétéroside). Cette interaction favorise le positionnement de la partie aglycone en position axiale comme illustré,
- l'effet exo-anomérique : c'est un phénomène similaire au premier effet, mais s'applique à une autre portion de l'hétéroside. Ici, le recouvrement orbitalaire se fait entre le doublet non-liant de l'hétéroatome de X_{exo} et l'orbitale σ^* de la liaison C_1-O_{endo} . Cette interaction favorise l'orientation antiparallèle de la liaison exocyclique $X_{\text{exo}}-R$ par rapport à la liaison C_1-C_2 de la partie glycone,
- l'effet anomérique inverse : cet effet concerne les groupements aglycones encombrés et électropositifs comme les dérivés de types *N*-glycosides de pyridinium. Ici, l'encombrement stérique et le manque de doublet non-liant sur l'hétéroatome faisant la jonction entre les deux parties du sucre vont favoriser le positionnement de la partie aglycone en position équatoriale.

Les effets endo-anomérique et anomérique inverse peuvent aussi s'expliquer par la minimisation de la répulsion entre les dipôles comme illustré ci-dessous.

⁵ (a) J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)* **1955**, 1102-1104; (b) R. U. Lemieux, in P. de Mayo (ed.), *Molecular Rearrangements, Vol. 2* (1964), Interscience, New York, p.709-769.

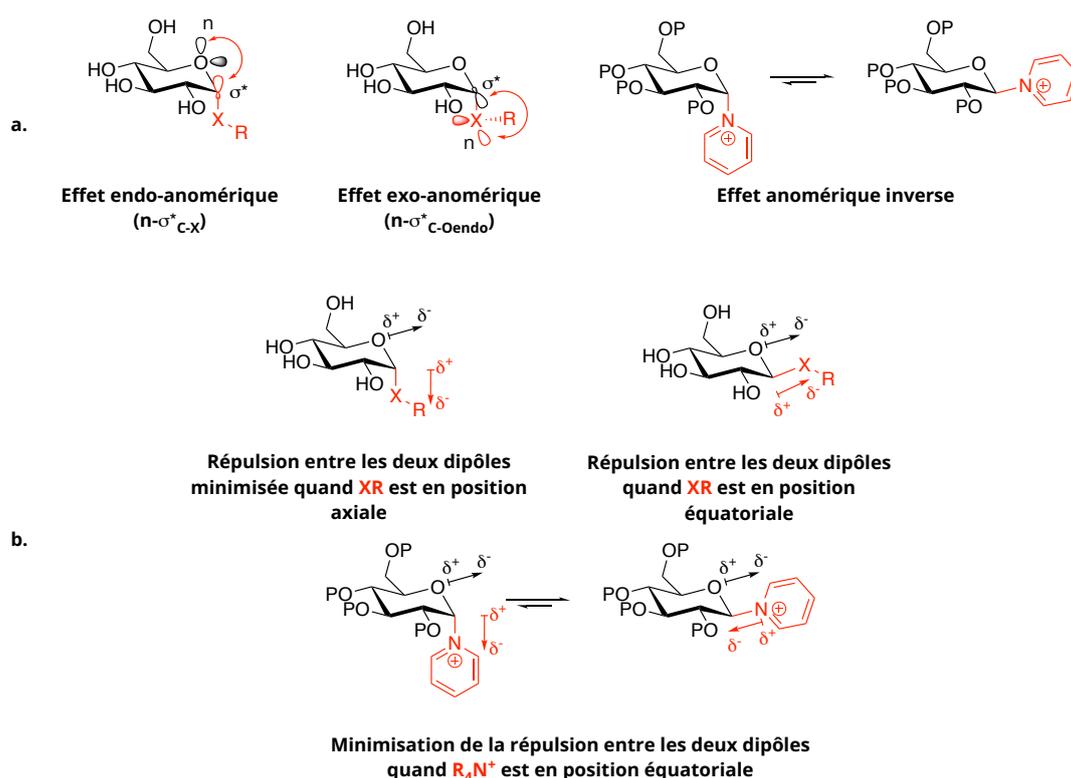


Schéma 5 : Rationalisation des effets anomériques d'un point de vue orbitalaire/stérique (a) et dipolaire (b).

IV.2. Donneurs de glycosyles et promoteurs

La réaction de glycosylation peut avoir lieu sans modifier au préalable l'hydroxyle anomérique, comme l'a démontré E. H. Fischer en 1893 lorsqu'il a obtenu un mélange de deux acétals diastéréoisomériques en faisant chauffer à reflux du D-glucose dans une solution méthanolique d'acide chlorhydrique (Schéma 6).⁶

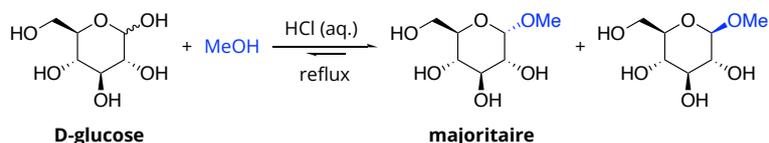


Schéma 6 : Glycosylation de Fischer.

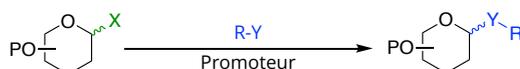
Depuis, la glycosylation de Fischer a été sujette à diverses optimisations, par l'application d'autres acides ou par la mise en œuvre d'une assistance réactionnelle (e.g. utilisation de micro-ondes, d'ultrasons).⁷ Cependant, les conditions réactionnelles employées sont

⁶ E. H. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2400-2412.

⁷ M. Haese, K. Winterhalter, J. Jung, M. S. Schmidt, *Topp. Curr. Chem.* **2022**, 380, 26.

généralement dures (emploi d'acides forts et de températures élevées). Cela a pour conséquence de réduire le champ d'application de cette méthode. C'est pourquoi, dès le début du 20^{ème} siècle, diverses recherches se sont orientées vers l'élaboration de groupements partants efficaces et innovants : le caractère nucléofuge et l'impact sur la sélectivité obtenue post-glycosylation sont les paramètres principalement pris en compte. C'est pourquoi, une pléthore de groupements ont été élaborés en un peu plus d'un siècle de recherche, dont les plus usuels sont listés ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Exemples de groupements partants et leurs promoteurs associés usuellement rencontrés en glycochimie.



X	Promoteurs couramment associés
Br	AgOTf, Ag ₂ CO ₃ , Hg(CN) ₂
Cl	AgOTf, Hg(Br) ₂ , Hg(CN) ₂
F	SnCl ₂ - AgOTf
OC(NH)CCl ₃	BF ₃ .OEt ₂ , TMSOTf
O(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	NIS-TESOTf, IDCP
OAc	BF ₃ .OEt ₂ , SnCl ₄ , TMSOTf
SR	TfOH - NIS, IDCP

IV.2.1. Les halogénures de glycosyle

En 1901, Wilhelm Koenigs et son étudiant Edward Knorr ont mis au point une voie d'accès révolutionnaire aux hétérosides.^{8a} Elle repose sur l'utilisation de bromure de glycosyle en présence d'un sel d'argent comme promoteur (initialement du carbonate d'argent). L'anomère majoritaire obtenu résulte d'une inversion de Walden. Ainsi, à partir du α-bromoglycoside, on obtient un β-hétéroside (Schéma 7, a) et, ceci, quel que soit les groupements protecteurs du sucre.

Plus tard, l'utilisation de triflate d'argent comme promoteur permet de réaliser la réaction en milieu homogène.^{8b} En revanche, l'hétéroside obtenu dépendra du groupement protecteur en C₂ (cf. chapitre 1, partie IV.3.1, p23). Sans groupement participant, l'hétéroside

⁸ (a) W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 957-981; (b) S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **1977**, 53, C13-C16.

majoritaire obtenu sera le plus souvent l' α -glycoside, l'effet anomère étant prédominant (Schéma 7, b).

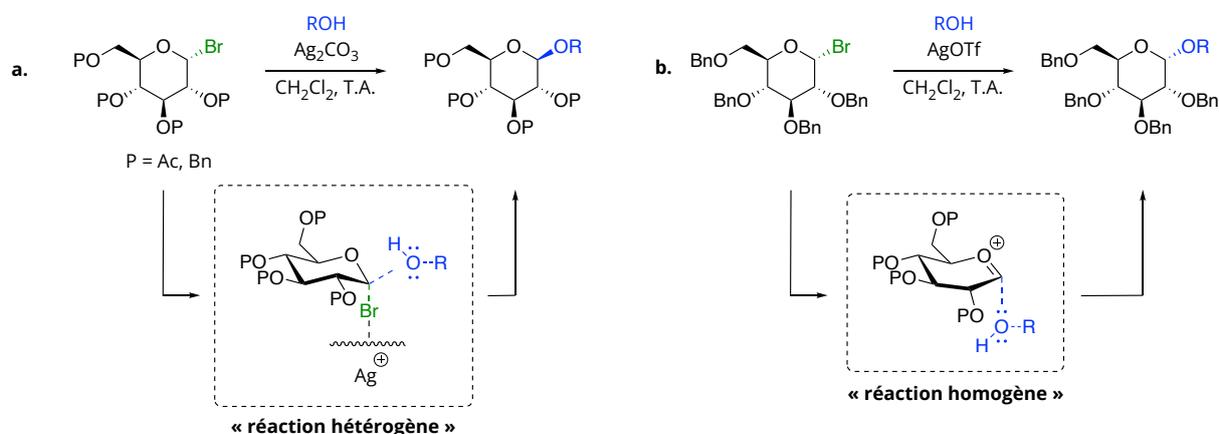


Schéma 7 : Glycosylation de Koenigs-Knorr réalisée en milieu hétérogène (a) et homogène (b).

Les halogénures de glycosyle sont toujours employés de nos jours.^{9,10,11} Il est intéressant de constater un ordre de réactivité et de stabilité en fonction de l'halogénure utilisé comme groupement partant (Schéma 8). Ainsi, alors que les fluorures de glycosyle peuvent être stockés durant de longues périodes, les iodures de glycosyle, très réactifs, doivent être formés *in situ*.

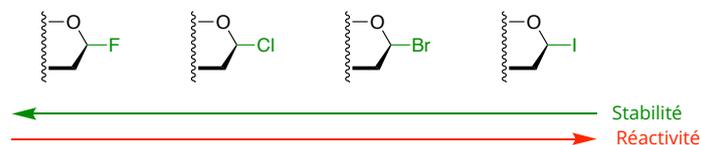


Schéma 8 : Ordre de réactivité et de stabilité des halogénures de glycosyle.

IV.2.2. Les trichloroacétimides et analogues

Connue depuis le début des années 1970 grâce aux travaux de Pierre Sinaÿ, la réactivité des imidates n'a cependant pas été immédiatement exploitée pour en tirer tout son potentiel en glycochimie (Schéma 9, a).¹² Il aura fallu attendre les travaux du groupe de Richard R.

⁹ Les chlorures de glycosyle, bien que moins réactifs que les dérivés bromés, peuvent être activés de la même façon que ces derniers.

¹⁰ Exemples d'applications de fluorures de glycosyle : (a) Y. Takahashi, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 277-296; (b) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tet. Lett.* **1984**, 25, 1379-1382; (c) H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta.* **1985**, 68, 283-287.

¹¹ Exemples d'applications de iodures de glycosyle : (a) J. Gervay, T. N. Nguyen, M. J. Hadd, *Carbohydr. Res.* **1997**, 300, 119-125; (b) S. M. Chervin, P. Abada, M. Koreeda, *Org. Lett.* **2000**, 2, 369-372; (c) M. J. Hadd, J. Gervay, *Carbohydr. Res.* **1999**, 320, 61-69.

¹² J.-R. Pougny, J.-C. Jacquinet, M. Naser, D. Duchet, M.-L. Milat, P. Sinaÿ, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6762-6763.

Schmidt sur l'application des trichloroacétimides (TCA) dans les années 80 pour que ce type de groupement soit universalisé. En effet, ces travaux ont contribué à l'utilisation de dérivés d'imidate au sein des réactions de glycosylation, tant dans le domaine des *O*-glycosylations que celui des *C*-glycosylations, faisant des imidates une alternative efficace aux dérivés halogénés employés dans la glycosylation de Koenigs-Knorr (Schéma 9, b).¹³

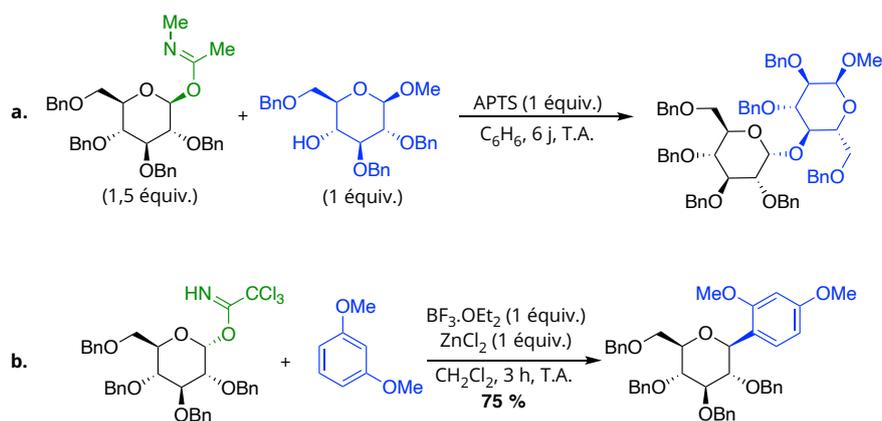


Schéma 9 : Application de dérivés d'imidates en *O*- et *C*-glycosylation.

Deux avantages essentiels ont contribué à l'expansion des imidates dans la chimie des sucres. Le premier est l'obtention exclusive d'un imidate α ou β selon la nature de la base utilisée lors de leur synthèse (Schéma 10, a). Le traitement d'un ose par une base forte (e.g. NaH ou DBU) permet d'obtenir le produit thermodynamique (anomère α) : la sélectivité sera donc liée à l'effet endo-anomérique. Tandis qu'en présence d'une base faible/insoluble (e.g. K_2CO_3), la formation du produit cinétique (anomère β) est favorisée.

Le second point, quant à lui, est la possibilité de contrôler la sélectivité des TCA lorsqu'ils sont engagés dans des réactions de glycosylation (Schéma 10, b). Ils permettent autant la formation d'un produit de configuration 1,2-*cis* que d'un produit 1,2-*trans* et ceci, sans que la présence d'un groupement participant en C_2 ne soit requise (cf. chapitre 1, partie IV.3.1, p23) ! Les travaux pionniers décrits par le groupe de R. R. Schmidt illustrent aussi parfaitement l'importance du promoteur utilisé.

Lorsque la glycosylation est réalisée en présence d'un acide de Lewis fort (e.g. TMSOTf), le produit thermodynamique est obtenu de manière préférentielle *via* la formation d'un oxocarbénium intermédiaire. La sélectivité est donc régie par l'effet endo-anomérique.

¹³ R. R. Schmidt, M. Hoffmann, *Tet. Lett.* **1982**, 23, 409-412.

En présence d'un acide de Lewis faible (e.g. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), un mécanisme dit « push-pull » (similaire au mécanisme d'une $\text{S}_{\text{N}}2$) est observé. L'addition du nucléophile et le départ du groupement TCA (favorisé par l'activation de l'imine) s'opèrent de manière plus ou moins concertée, sans formation d'un oxocarbenium. Ceci favorise l'obtention du produit issu d'une réaction type $\text{S}_{\text{N}}2$ qui aura une configuration relative inverse à celle du TCA utilisé.

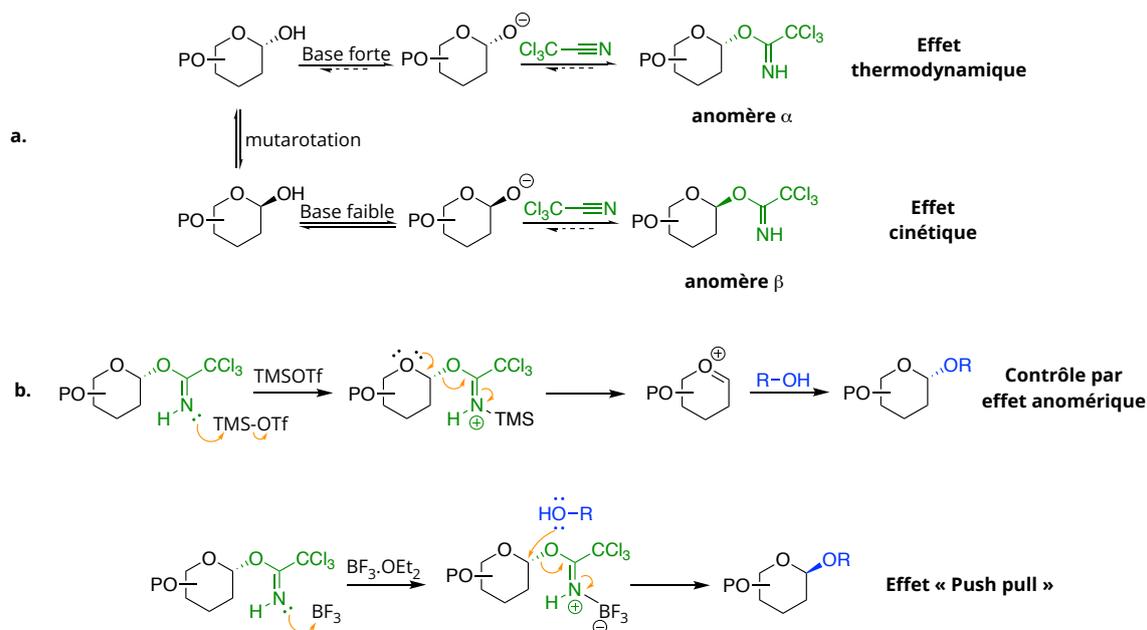


Schéma 10 : Formation sélective des TCA (a) ; activations des TCA en présence d'un acide de Lewis (b).

Depuis, plusieurs variantes ont été développées avec soit d'autres acides de Lewis, parfois en quantité catalytique, comme Tf_2NH ^{14a} ou TMSNTf_2 ^{14b}, soit avec d'autres dérivés d'imidates, notamment le (*N*-phényl)trifluoroacétimidate.¹⁵ Ce dernier, développé par le groupe de Biao Yu au début des années 2000, présente le net avantage d'être plus robuste qu'un TCA classique, facilitant la synthèse du donneur de glycosyle. De plus, en raison de la présence d'un groupement $-\text{CF}_3$ et d'un groupement phényle lié à l'atome d'azote, le sous-produit de réaction résultant de l'activation du donneur de glycosyle est bien moins nucléophile que son homologue chloré. Cela permet d'éviter l'addition nucléophile de l'azote sur le sucre activé, donnant lieu au réarrangement $\text{O} \rightarrow \text{N}$ (Schéma 11).¹⁶

¹⁴ (a) K. Kowalska, C. M. Pedersen, *ChemComm.* **2017**, 53, 2040-2043; (b) C. Zandanel, L. Dehuyser, A. Wagner, R. Baati, *Tetrahedron* **2010**, 66, 3365-3369.

¹⁵ (a) Biao Yu, Houchao Tao, *Tet. Lett.* **2001**, 42, 2405-2407; (b) Biao Yu, Houchao Tao, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9099-9102.

¹⁶ K. Larsen, C. E. Olsen, M. S. Motawia, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 383-387.

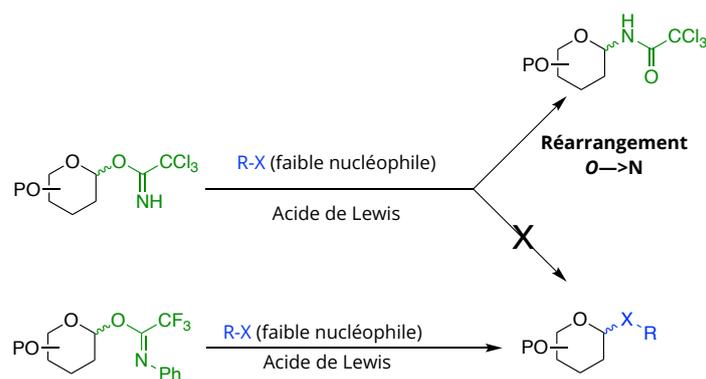


Schéma 11 : Application de dérivés de TCA moins nucléophiles.

IV.2.3. Les glycosides de 4-pentényle

En 1987, le groupe de Bertram Fraser-Reid découvrit par un heureux hasard le réarrangement d'un pentène substitué en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) et d'eau, conduisant à la formation d'un furane de bromométhyle (Schéma 12, a).¹⁷

Cette réactivité inattendue motiva B. Fraser-Reid à exploiter la réactivité des 4-pentényles comme groupement protecteur de la position anomérique. Cet éther peut être déprotégé de manière orthogonale par de la NBS (ou d'un autre donneur d'halonium). L'alcène forme un intermédiaire cyclique à trois membres : l'ion bromonium (Schéma 12, b). L'oxygène exocyclique s'additionne ensuite rapidement sur l'halonium cyclique selon une cyclisation 5-*exo-tet*. Le nouvel intermédiaire cyclique cationique est ensuite éliminé de la partie glycone, formant ainsi l'oxocarbénium intermédiaire. Ce dernier est ensuite piégé par une molécule d'eau.¹⁸

¹⁷ D. R. Mootoo, V. Date, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1462-1464.

¹⁸ D. R. Mootoo, V. Date, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2662-2663.

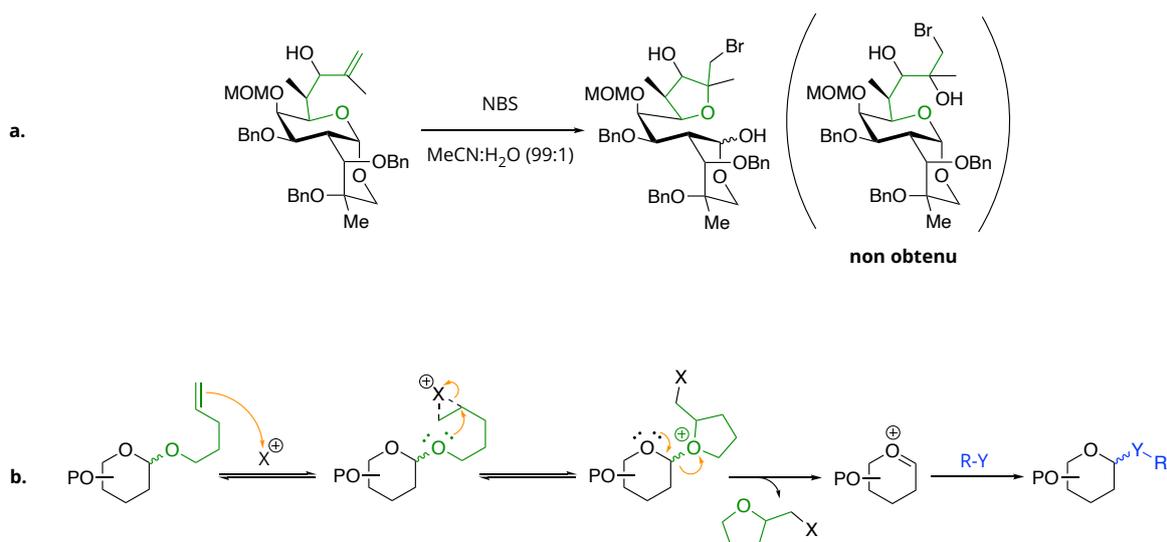


Schéma 12 : Formation inattendue d'un cycle furanique (a), mécanisme d'activation proposé par B. Fraser-Reid (b).^{17,18}

Cette réactivité a ensuite été appliquée à divers autres nucléophiles comme des alcools (*O*-glycosylations) ou des halogénures (halogénations).¹⁹ Ces donneurs de glycosyle ont le net avantage d'être des blocs moléculaires stables, comparés aux halogénures de glycosyles et aux dérivés d'imidates vus précédemment. Nonobstant, leur préparation nécessite de réaliser une réaction de *O*-glycosylation (généralement *via* une glycosylation de Fischer ou de Koenigs-Knorr), ce qui nécessite de réaliser deux glycosylations consécutives afin d'obtenir le produit final visé.

IV.2.4. Les glycosides d'ester

Les glycosides d'ester sont employés en glycochimie au minimum depuis les années 1930. Au début de cette décennie, Burckhardt Helferich et son groupe ont développé une nouvelle méthode de *O*-glycosylation basée sur l'utilisation d'un glucoside d'acétyle et d'un acide de Lewis (acide 4-toluène sulfonique ou chlorure de zinc).^{20a}

Depuis, cette méthode a été sans cesse perfectionnée pour répondre aux défis associés à l'emploi du groupement acétyle. En effet, bien que ces dérivés soient très accessibles à partir de l'acylation de l'ose correspondant dans des conditions standards (Schéma 13), ils

¹⁹ P. Konradsson, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1124-1125.

²⁰ (a) B. Helferich, E. Schmitz-Hillebrecht, *Chem. Ber.* **1933**, 66, 378-383; (b) T. Yamanoi, Y. Iwai, T. Inazu, *J. Carbohydr. Res.* **1998**, 17, 819-822; (c) H. Yamada, T. Hayashi, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 581-585; (d) S. Kaeothip, P. Pornsuriyasak, A. V. Demchenko, *Tet. Lett.* **2008**, 49, 1542-1545; (e) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1984**, 907-910; (f) Z. Li, L. Cai, M. Cai, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2121-2124; (g) Y. Kimura, M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe, S. Terashima, *Chem. Lett.* **1984**, 501-504.

nécessitent la plupart du temps des conditions relativement dures afin d'être efficaces (e.g. charge (sur)stœchiométrique du promoteur, nécessité d'appliquer une température élevée).²⁰

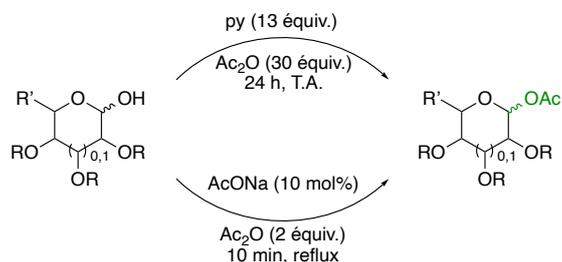


Schéma 13 : Exemples de conditions d'acylation standards d'un ose.

Ainsi, afin d'outre-passer ces barrières réactionnelles, divers promoteurs²⁰ ont été appliqués aux glycosides d'acétyle et des esters plus réactifs (comme le groupement bromoacétyle^{20e}, trifluoroacétyle^{20f} ou *p*-nitrobenzoylé^{20g} par exemple), ont été étudiés.

IV.2.5. Les 1-thioglycosides

Les 1-thioglycosides sont utilisés dans les réactions de glycosylation depuis 1973, année durant laquelle Robert J. Ferrier, Robert W. Hay et Nadarajah Vethaviasar publièrent la première application de ces sucres dans la synthèse d'osides (Schéma 14).^{21a}

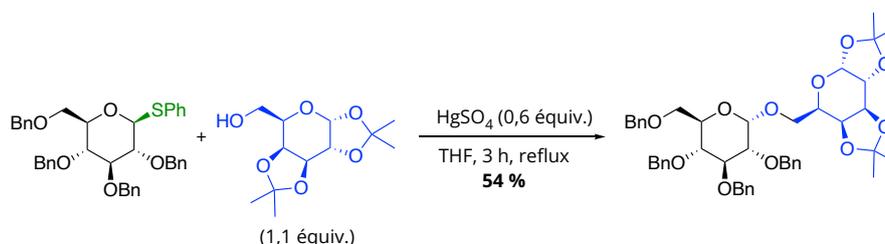


Schéma 14 : Première application des 1-thioglycosides au sein d'une réaction de glycosylation.

Depuis, les promoteurs se sont diversifiés et englobent à ce jour toute espèce thiophile, comme des sels métalliques,^{21a,b} des donneurs d'halonium^{21c-e} ou bien des sulfonium.^{21f} Ces sucres suscitent un réel intérêt en glycochimie, en raison de leur accessibilité, de leur stabilité et de leur efficacité au sein de synthèses complexes.

²¹ (a) R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61; (b) S. Sato, M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, C6-C10; (c) K.C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430-2434; (d) G. H. Vwneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334; (e) G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 275-278; (f) F. Andereon, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Naahed, *Tet. Lett.* **1986**, *27*, 3919-3922.

IV.2.6. Les glycols

Les glycols sont une famille de sucres présentant une insaturation entre les atomes de carbone C₁ et C₂. Il en existe deux types (Schéma 15, a) :

- les endo-glycols : l'insaturation est au sein du cycle de la partie glycone,
- les exo-glycols : l'insaturation est situé entre les atomes de carbone C₁ et C_{2_{exo}}.

Pour simplifier l'écriture, nous emploierons le terme glycols uniquement pour désigner les endo-glycols, les exo-glycols n'étant pas mentionnés ultérieurement dans ce manuscrit.

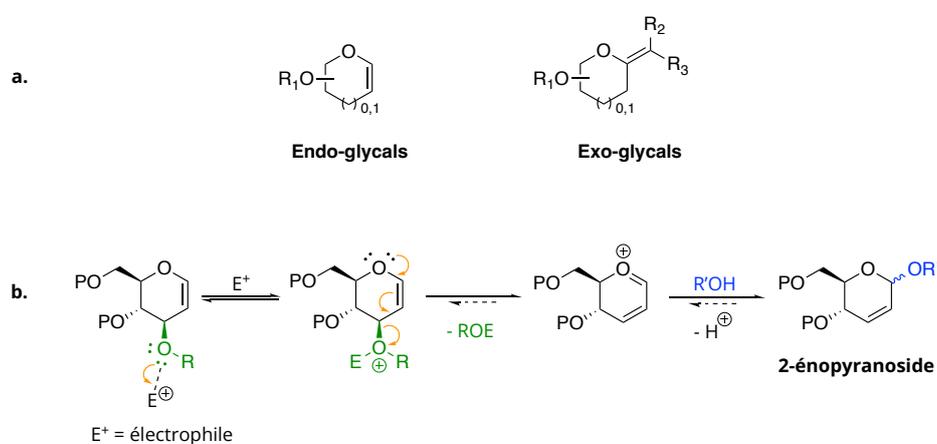


Schéma 15 : Schématisation des endo- et exo-glycols (a); formation de 2-énopyranosides à partir de glycols (b).

Leur mécanisme d'activation est différent de celui des glycosides : l'élimination du groupement partant situé en C₃ et l'addition d'une espèce nucléophile en C₁, conduisent à un réarrangement allylique. Ce dernier permet la formation d'un glycoside insaturé entre les atomes de carbone C₂ et C₃, appelé 2-énopyranoside (Schéma 15, b). Ce type de transformation a été baptisée réarrangement de Ferrier, en l'honneur de son inventeur, Robert J. Ferrier.²²

²² R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1455-1458.

IV.3. Les groupements protecteurs : de la simple protection à la stratégie de synthèse

Les osides étant des polyols, toute la chimie de protection de fonctions alcool peut s'appliquer aux sucres, offrant une multitude de possibilités de protections des sucres. Les groupements protecteurs représentent un paramètre majeur en glycochimie : ils influencent à la fois la stéréosélectivité et la chimiosélectivité ainsi que la réactivité du sucre.

IV.3.1. Groupements participants et non-participants

La stéréosélectivité issue de la réaction de glycosylation est un enjeu principal de la glycochimie. Elle peut être contrôlée grâce à l'utilisation d'un promoteur adéquat comme nous l'avons vu précédemment, mais peut aussi être contrôlée grâce à l'utilisation de groupements protecteurs participants ou non en C₂.

Un groupement protecteur est dit participant s'il intervient lors de la glycosylation, *via* une assistance anchimérique. C'est le cas des dérivés carbonylés (*e.g.* Ac, Piv, Bz), qui peuvent réagir avec l'ion oxocarbenium. Ce dernier est formé à la suite de l'action du promoteur sur le donneur de glycosyle. L'oxygène du carbonyle va ensuite réagir avec C₁ : il résulte de cette assistance un produit bicyclique chargé. Il n'y a plus que l'approche *anti* qui soit possible. L'utilisation de tels groupements protecteurs permet l'obtention sélective d'un glycoside de configuration 1,2-*trans* (Schéma 16).

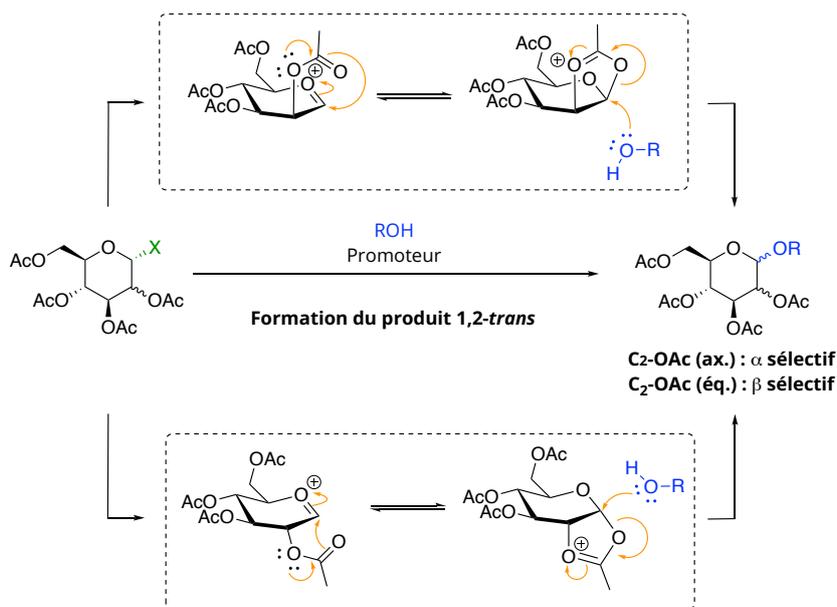


Schéma 16 : Application d'un groupement participant en C₂ afin d'obtenir un produit de glycosylation 1,2-*trans*.

IV.3.2. Principe de sucres armés/désarmés

Face à la difficulté pour obtenir des polyosides de manière sélective, le groupe de B. Fraser-Reid a introduit à la fin des années 80 le concept de sucre armé/désarmé à travers l'étude des glycosides de 4-pentényle.²³ Ce concept stipule que pour obtenir de manière élégante un polyoside, l'accepteur de glycosyle doit avoir un carbone anomérique moins réactif que celui du donneur de glycosyle, afin d'éviter la formation du produit d'auto-condensation (Schéma 17).

Cette stratégie repose sur le choix d'une activation (armement) du C₁ ou d'une désactivation (désarmement) selon le groupement protecteur :

- désarmement : l'utilisation de groupements électroattracteurs comme les dérivés carbonylés (-OAc, -OBz) ne favorise pas la formation d'un intermédiaire oxocarbénium du fait de la déstabilisation de la charge positive. L'activation de ce type de sucre sera donc cinétiquement lente,
- armement : à l'inverse, l'utilisation de groupements neutres ou électrodonneurs (-OBn, -OSiR₃) favorise la formation d'un intermédiaire oxocarbénium. Le sucre se retrouve dans un état armé et son activation sera favorisée.

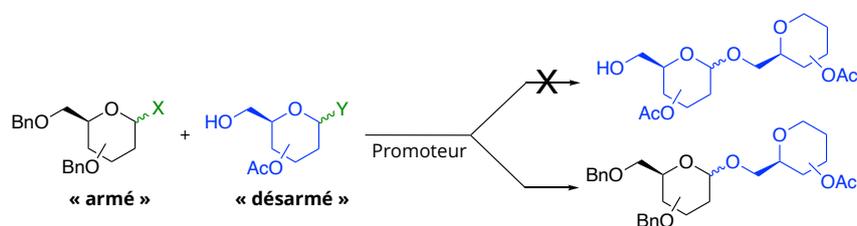


Schéma 17 : Synthèse sélective d'un dioside basée sur l'utilisation d'un sucre armé et désarmé.

IV.4. Participation du solvant

En l'absence de groupement protecteur participant en C₂, le solvant s'est avéré être un paramètre de choix pour influencer la sélectivité de la réaction de glycosylation : selon sa nature, celui-ci peut interagir avec l'ion oxocarbénium, et ainsi, participer au mécanisme de la réaction. De manière générale deux classes de solvants se distinguent :

²³ (a) D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584; (b) B. Fraser-Reid, Z. Wu, U. Udodong, H. Ottosson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6068-6070.

- les solvants étherés, qui permettent d'obtenir majoritairement l'anomère α (Schéma 18, a),
- les solvants de type acétonitrile, qui permettent d'obtenir majoritairement l'anomère β (Schéma 18, b).

À ce jour, l'hypothèse la plus communément adoptée pour expliciter ces sélectivités est celle dite « de coordination ». Elle se base sur les effets endo-anomérique et anomérique inverse. Le diéthyléther (cela est aussi valable pour le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane, ...) forme un ion oxonium de diéthyle avec le glycone activé. La partie aglycone étant chargée positivement et volumineuse, l'effet anomérique inverse est prédominant, favorisant le positionnement du groupement en équatoriale et bloquant ainsi cette face d'approche. Le réactif d'intérêt ne pourra s'approcher que par la face α du carbone anomérique.

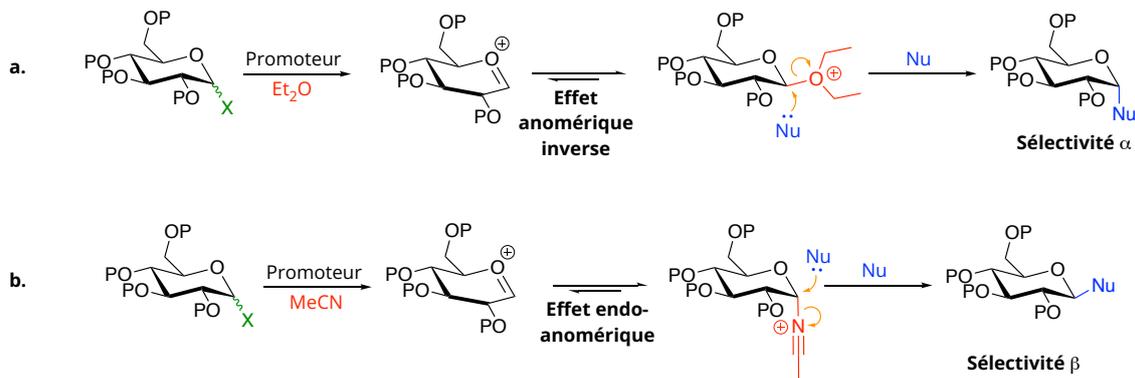


Schéma 18 : Participation du solvant lors des réactions de glycosylations.

À l'inverse, l'acétonitrile est une molécule plus petite et linéaire. Ce solvant permet la formation d'un ion α -nitrilium avec la partie glycone, l'effet endo-anomérique étant prédominant dans ce cas-ci. Le réactif d'intérêt ne pourra alors s'approcher que par la face β du glycone activé.

V. Conclusion

La réaction de glycosylation est la réaction phare de la glycochimie. Depuis plusieurs décennies, une multitude de recherche a été effectuée dans le domaine afin de pouvoir synthétiser des sucres quasiment « à la demande ».

Pour y parvenir, divers outils sont à la disposition du chimiste organicien (Schéma 19) :

- les groupements partants associés à leurs promoteurs : un grand nombre de donneurs de glycosyle a été élaboré. En fonction de leur nature, des mécanismes de types S_N1 (passant par un intermédiaire oxocarbenium) ou S_N2 peuvent être envisagés,
- les groupements protecteurs : leur rôle ne se restreint pas à la simple protection de fonctions sensibles. Ici, leur nature impacte directement la réactivité du donneur de glycosyle (armement/désarmement). De plus, les dérivés carbonylés peuvent interagir par assistance anchimérique avec l'ion oxocarbenium, favorisant la formation de produit 1,2-*trans*,
- le solvant : certains solvants, comme le diéthyléther ou l'acétonitrile, peuvent interagir avec le donneur de glycosyle activé, ce qui permet de bloquer une des deux faces d'approches des espèces nucléophiles.

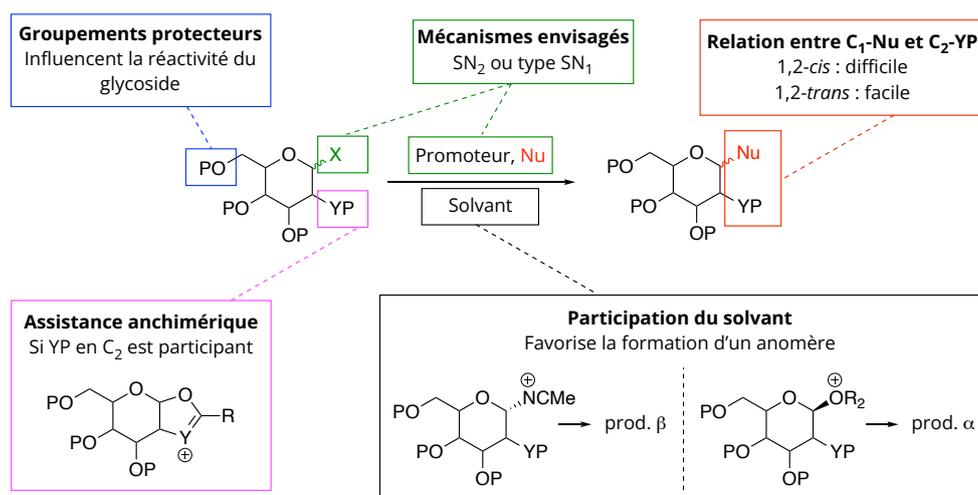


Schéma 19 : Paramètres à prendre en compte lors d'une réaction de glycosylation.

Chapitre 2 : Quand l'or vient à la rencontre de la glycochimie

I. L'or : un métal convoité par tous

Afin d'abaisser les barrières d'activation, d'accélérer la cinétique des réactions, ou éviter l'utilisation de réactifs en quantité (sur)stœchiométrique, des catalyseurs à base de métaux de transition (notamment sous forme de complexes organométalliques) ont été développés. Pratiquement tous les métaux de transition ont été testés et utilisés dans le domaine de la catalyse homogène au cours du 20^{ème} siècle. Cependant, l'un d'entre eux, et assurément le plus célèbre, n'a connu un essor de son utilisation dans ce domaine que depuis une vingtaine d'années : l'or.

L'or, ce métal si précieux et convoité de tous depuis les premières grandes civilisations qui peuplèrent la Terre, fut initialement utilisé (et l'est encore) dans la conception de bijoux et ornements afin de montrer la puissance et la richesse de la personne qui en possède. En effet, sa rareté, sa couleur et son caractère inaltérable ont directement associé ce métal à l'idée d'éternité et de pouvoir, ce qui n'a fait qu'exacerber la cupidité de l'Homme. Mais alors pour quelles raisons ce métal n'a pas eu le droit au même intérêt aux yeux des scientifiques que d'autres métaux de transition tout aussi rares comme le palladium, le ruthénium ou bien le rhodium ?

Pour comprendre ce manque d'intérêt initial, nous nous devons de faire un rapide descriptif de cet atome. L'or métallique, ^{79}Au , de configuration électronique $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$, possède une énergie de première ionisation très élevée (9,22 eV), bien supérieure à celle de ses atomes voisins dans le tableau périodique comme l'argent (7,57 eV), le cuivre (7,72 eV) ou bien le palladium (8,33 eV).²⁴ Cette haute énergie de première ionisation est l'origine même de son caractère inaltérable. En effet, l'or(0) est connu pour sa résistance face à la corrosion par divers acides et bases : seule l'eau régale, mélange d'acide nitrique et d'acide chlorhydrique, permet de le dissoudre.

Cette forte résistance à l'oxydation est directement liée à la structure intrinsèque de l'atome et à la présence d'orbitales 4f. Ces dernières ont un impact non négligeable sur le poids total de l'élément, nécessitant de prendre en compte un nouveau paramètre pour comprendre son caractère unique : l'effet relativiste. Dans sa théorie sur la relativité restreinte, Albert Einstein stipulât que la masse d'un corps augmente de manière proportionnelle

²⁴ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395-403.

par rapport à sa masse initiale, lorsque sa vitesse se rapproche de celle de la célérité de la lumière.²⁵

Par après, Paul A. M. Dirac développa une équation exprimant l'augmentation de la masse d'une particule par rapport à sa masse initiale, prenant en compte l'effet relativiste²⁶ :

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

m = masse corrigée, m_0 = masse au repos ou masse non relativiste, v = vitesse de la particule, c = la célérité de la lumière

Or, les électrons des orbitales les plus proches du noyau (s et p) voient leur vitesse augmenter de manière proportionnelle par rapport au numéro atomique de l'atome en question.²⁷ Ce gain de masse, significatif pour les atomes lourds comme l'or, entraîne une contraction des orbitales proches du noyau. En effet, d'après la relation ci-dessous, le rayon de Bohr est inversement proportionnel à la masse d'un électron. Ainsi, le gain de masse des électrons entraîné par l'élévation de leur vitesse, aura pour conséquence directe de contracter les orbitales dans lesquelles ils se situent. Cette conséquence, plus communément appelée « effet relativiste direct », se caractérise par la contraction des orbitales s et p.

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

r_B = rayon de Bohr, ϵ_0 = la permittivité du vide, m_e = masse d'un électron, e = charge élémentaire, \hbar = constante de Dirac

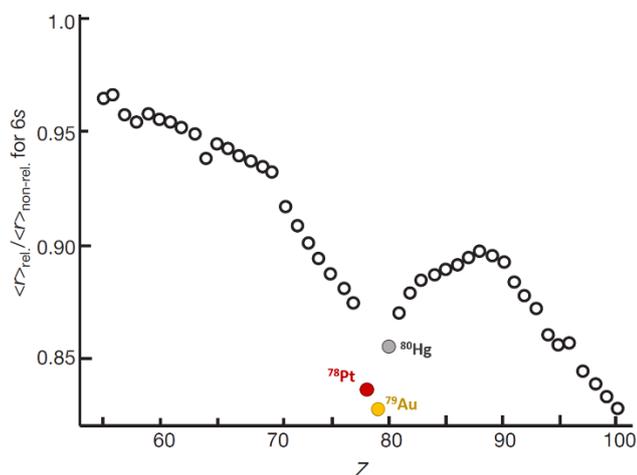
Les travaux réalisés par Pekka Pyykkö et Jean-Paul Desclaux²⁸ ont montré notamment que la contraction de l'orbitale 6s est maximale pour l'or, expliquant son énergie d'ionisation particulièrement élevée, et ainsi, son caractère inaltérable (Schéma 20).

²⁵ A. Einstein, *Relativity : The Special and General Theory*, **1920**.

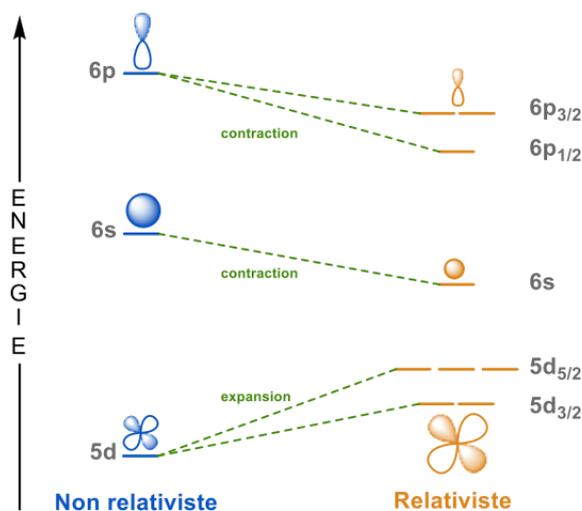
²⁶ P. A. M. Dirac, *Proceeding of the Royal Society of London*. Serie A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, **1928**, 117, 610-624.

²⁷ P. Pyykkö, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 563-564.

²⁸ P. Pyykkö, J-P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12,276-281.

Schéma 20 : Incidence de la contraction de l'orbitale 6s en fonction du numéro atomique.²⁸

La contraction des orbitales de valence n'est pas sans conséquence. En effet, celle-ci génère un fort effet d'écran, réduisant ainsi l'attraction du noyau pour les autres électrons. Cela a pour effet l'expansion des orbitales d et f : ce phénomène est communément appelé « effet relativiste indirecte » (Schéma 21).

Schéma 21 : Impact des effets relativistes sur les orbitales de valence.²⁹

Une autre conséquence des effets relativistes est la possibilité de réaliser des interactions aurophiles et donc de former des liaisons Au-Au. Ce phénomène, appelé aurophilie depuis 1989,³⁰ résulte du rapprochement énergétique des orbitales 5d et 6s du

²⁹ Romain Pertschi, *Élaboration d'hétérocycles complexes par ammoniation catalysée à l'or(I)* (2019), thèse de doctorat, Université de Strasbourg, p. 19.

³⁰ N. Rösch, A. Görling, D. E. Ellis, H. Schmidbaur, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1357-1359.

métal permettant une interaction entre celles-ci. Ce type de liaison est comparable aux liaisons hydrogène : leur longueur est comprise entre 2,7 et 3,3 Å (ce qui est inférieur à la somme des rayons de van der Waals égale à 3,7 Å) et leur énergie est d'environ 10 kcal/mol.³¹ L'aurophilie permet notamment d'expliquer la capacité de l'or à former des nanoparticules.

L'utilisation de l'or(0) n'est pas courante en chimie fine mais existe tout de même. À titre d'exemple, le groupe de David Thompson proposa en 1999 l'application de nanoparticules d'or(0) adsorbées sur de l'oxyde de fer (III) dans la réaction d'oxydation du monoxyde de carbone.³²

Cependant, les sels et complexes cationiques de l'or ont permis de rendre cet atome précieux en chimie de synthèse, et plus particulièrement en catalyse homogène.³³

II. Les complexes d'or(I) et d'or(III)

L'or admet un grand nombre de degrés d'oxydations, allant de -I à +V. Cependant, seuls l'or(I) et l'or(III) sont largement utilisés en chimie de synthèse, en raison de leur stabilité et de leur accessibilité.

II.1. Géométrie des complexes

Historiquement, l'or(III) fut le premier degré d'oxydation de l'or exploité en chimie de synthèse.³⁴ De configuration électronique $[\text{Xe}]4f^{14}5d^86s^0$, l'or(III) forme des complexes plans carrés stables à 16 électrons, géométrie classiquement adoptée par les métaux de transition ayant une configuration de type d^8 (Schéma 22). Bien que celle-ci offre une proximité spatiale entre les ligands et le substrat (angle de 90°), les complexes dimériques AuX_3 (X = halogène) restent les plus appliqués en synthèse. En effet, la formation de complexes élaborés à partir d'or(III) est freinée par sa stabilité moindre due à son fort caractère oxydant. Il existe tout de même des complexes de type $[\text{L}_n\text{Au}^{\text{III}}\text{X}_{4-n}]$ stables et accessibles, obtenus à partir de dérivés de l'acide picolinique ou de carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) par exemple.³⁵

³¹ H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **2000**, 33, 3-10.

³² D. Thompson, *Gold Bull.* **1999**, 32, 12-19.

³³ (a) D. Plästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1331-1367; (b) S. A. Shahzad, M. A. Sajid, Z. A. Khan, *Synth. Commun.* **2017**, 47, 735-755.

³⁴ G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, 96, 292-295.

³⁵ (a) A. S. K. Hasmi, J. P. Weyrauch, M. Rudolph, E. Kurpejović, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6545-6547; (b) S. Orbisaglia, B. Jacques, P. Braundstein, D. Hueber, P. Pale, A. Blanc, P. de Frémont, *Organometallics* **2013**, 32, 4153-4164.

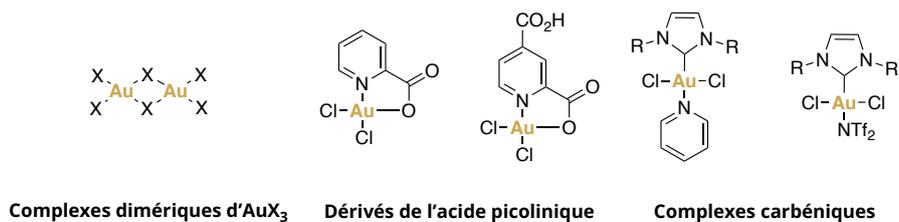
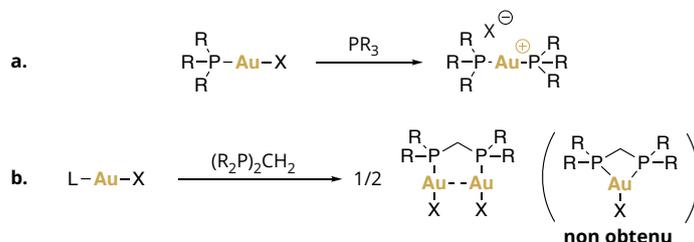


Schéma 22 : Exemples de complexes d'or(III) stables.

L'or(I), de configuration $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^0$, forme des complexes linéaires stables à 14 électrons. Contrairement aux autres métaux du groupe 11 (cuivre et argent), l'or(I) ne permet pas une expansion facile de sa sphère de coordination du fait de la plus forte contraction de ses orbitales s et p engendrée par les effets relativistes (Schéma 21). Cette difficulté à augmenter sa coordinance se manifeste sur deux aspects :

- en présence d'un excès de ligand libre, le complexe LAuX préférera l'expulsion d'un ligand X peu coordonnant afin de former un complexe $[\text{L}_2\text{Au}]^+\text{X}^-$ au détriment de la formation d'une espèce tricoordinée L_2AuX (Schéma 23, a),
- en présence d'un ligand bidentate, la formation d'un complexe dinucléaire sera favorisée à celle d'un complexe de type $\eta^2\text{-LAuX}$, où le noyau métallique est chélaté (Schéma 23, b).

Schéma 23 : Conséquences des effets relativistes sur les complexes LAuX .

II.2. Or(I) ou or(III) : lequel choisir ?

Outre leur géométrie respective, les complexes d'or(I) et or(III) présentent aussi des différences de réactivité. En effet, d'un degré d'oxydation plus élevé, l'or(III) est vu comme étant un acide plus « dur » que l'or(I) selon la théorie HSAB (*Hard And Soft Acids and Basis*) développée par Ralph G. Pearson en 1963.³⁶ Cette théorie stipule que les acides durs (entités

³⁶ R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.

ayant une charge électronique entière ou partielle très localisée) réagissent préférentiellement avec les bases dures, et par opposition, les acides mous (entités ayant une charge électronique entière ou partielle peu localisée) réagissent préférentiellement avec les bases molles.

Ainsi, d'après cette théorie, nous pouvons nous attendre à ce que les complexes d'or(III) aient un caractère oxo- et azaphile plus prononcés que les complexes d'or(I). À l'inverse, ces derniers ont d'un point de vue théorique une meilleure affinité avec les dérivés carbonés, faisant de ces complexes de bons acides carbophiles.

Ces suppositions théoriques furent vérifiées en 2007 par des calculs réalisés par Yoshinori Yamamoto³⁷ : il calcula diverses enthalpies de formation de complexes entre une espèce métallée et des composés insaturés, permettant d'apprécier les propriétés σ - et π -acide de Lewis des sels métalliques étudiés (Tableau 2).

Tableau 2 : Enthalpies de formation calculées pour différents sels métalliques en phase gazeuse (ΔH , en kcal.mol⁻¹).³⁷

Base de Lewis	Acide de Lewis	BCl ₃	MgCl ₂	AlCl ₃	CuCl	CuCl ₂	AgCl	AuCl	AuCl ₃	PtCl ₂
		σ		19	35	41	37	25	26	33
	42		44	55	52	41	40	54	60	72
π		1	15	19	33	14	23	35	33	49
		0	16	19	34	18	24	38	37	53

Les sels d'or(I) et d'or(III) se sont révélés être des acides polyvalents, avec des valeurs d'enthalpies de formation d'environ 35 kcal.mol⁻¹, exceptées celles obtenues avec le dérivé d'imine où les valeurs excèdent les 50 kcal.mol⁻¹. Bien que les valeurs obtenues soient quasiment similaires entre ces deux sels, nous pouvons tout de même noter un caractère plus oxo- et azaphile (et donc un caractère σ -acide de Lewis plus marqué) pour l'or(III), et un caractère carbophile/ π -acide de Lewis plus marqué pour l'or(I), confirmant les suppositions précédemment déclarées. Certes, ces données ne traduisent qu'un phénomène de

³⁷ Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817-7831.

complexation et non la réactivité des sels métalliques, mais cela permet tout de même de dessiner une tendance quant à l'affinité de l'or(I) et l'or(III) vis-à-vis des composés insaturés.

Plus tard, cette différence de chimiosélectivité a pu être mise en avant par les groupes de Nobuyoshi Morita et Osamu Tamura lors de la synthèse d'éthers cycliques à partir d'alcools propargyliques.³⁸ Leur stratégie de synthèse repose sur l'utilisation d'or(III) ou de la combinaison or(I)/or(III) afin d'obtenir deux types d'éther cyclique (Schéma 24).

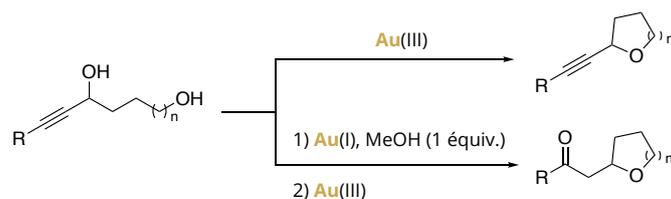
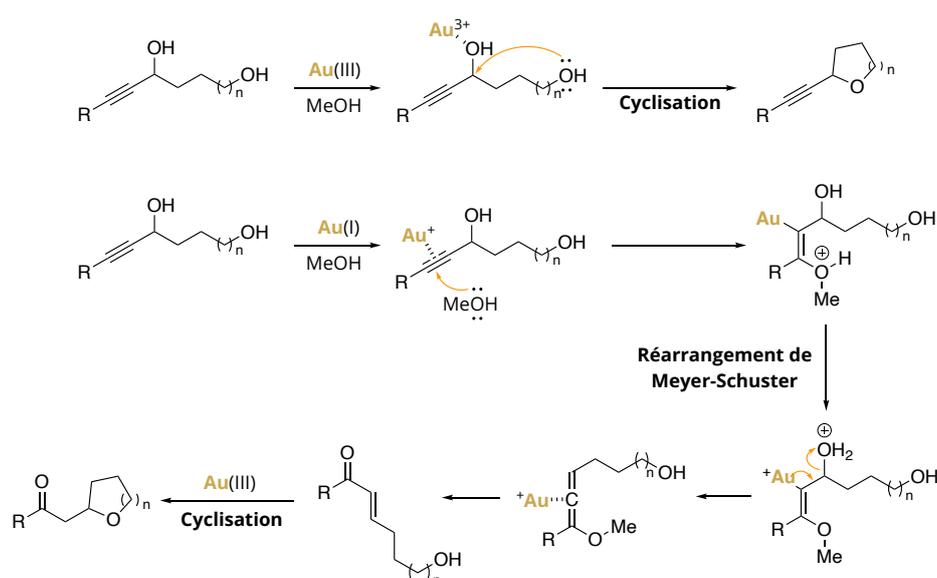


Schéma 24 : Chimiosélectivité observée lors de la formation d'éthers cycliques en fonction du degré d'oxydation de l'or employé.³⁸

Par application unique de complexe d'or(III), un éther propargylique est obtenu préférentiellement *via* activation de l'alcool secondaire (Schéma 25, activation a). L'utilisation d'or(I) sur le même substrat permet quant à elle de réaliser en premier lieu un réarrangement de Meyer-Schuster³⁹ *via* l'activation de la fonction alcyne (Schéma 25, activation b). La cétone α,β -insaturée résultante est ensuite mise en présence d'un complexe d'or(III) afin de former l'éther cyclique correspondant. Cet exemple nous permet de remarquer clairement le caractère oxophile de l'or(III) et le caractère carbophile de l'or(I).

³⁸ N. Morita, A. Yasuda, M. Shibata, S. Ban, Y. Hashimoto, I. Okamoto, O. Tamura, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2668-2671.

³⁹ D. A. Engel, G. B. Dudley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4149-4158.

Schéma 25 : Mécanismes proposés par N. Morita et O. Tamura.³⁸

III. Les complexes d'or(I)

La difficulté de l'or(I) à étendre sa coordination a un impact direct sur la conception de complexes. En effet, cela a pour conséquence de réduire l'élaboration de ce type de complexe à l'application d'un ligand neutre (noté L) et d'un ligand labile (noté X) faiblement coordonnant afin de permettre la rapide formation d'un site de coordination vacant, et ainsi de rendre possible l'interaction entre l'or et le substrat.

III.1. Formation du pré-catalyseur LAuCl et effets du ligand

Les complexes d'halogénure d'or(I) servent usuellement de pré-catalyseurs, en raison de leur accessibilité et de leur commodité d'utilisation (stabilité). Néanmoins, il est aussi possible d'utiliser des complexes de méthyle d'or(I), ceux-ci étant formés *via* la méthylation des complexes halogénés. Dans ce manuscrit, nous nous focaliserons uniquement sur les pré-catalyseurs chlorés.

III.1.1. Préparation des complexes LAuCl

Les complexes de chlorure d'or(I) sont synthétisés à partir de sels de tétrachloroaurate commerciaux : $HAuCl_4 \cdot 3H_2O$ ou $NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$. Les pré-catalyseurs sont obtenus à partir de la réduction de ces sels par deux équivalents de thioéthers. Un troisième équivalent permet ensuite la formation du complexe de thioéther $(R_2S)AuCl$. Leur stabilité ainsi que la faible

coordination du ligand thioéther font de ces complexes une source exploitable d'or(I). Le caractère labile du thioéther autorise ensuite la formation de complexes d'or(I) plus élaborés par échange de ligand : par exemple, un dérivé phosphoré (phosphine ou phosphite) ou un carbène d'argent ou libre généré *in situ*. De surcroît, la formation des complexes de type R_3PAuCl peut être réalisée en une seule étape ! Cette synthèse repose sur l'ajout de thiodiéthanol à une solution aqueuse de $Na/HAuCl_4$, directement suivi par l'addition d'une solution éthanolique de la phosphine d'intérêt. Le complexe d'or(I) final précipite dans la solution (Schéma 26).

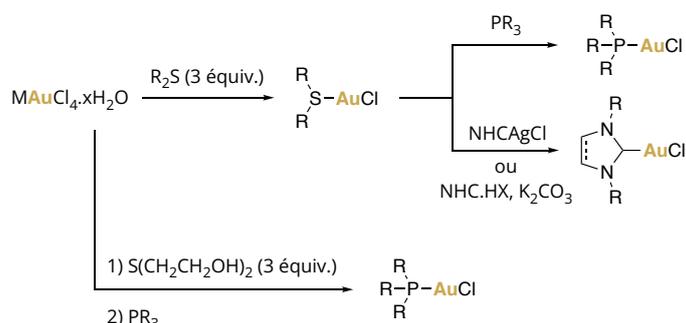


Schéma 26 : Synthèse des complexes phosphorés ou carbéniques d'or(I).

III.1.2. Classes et effets de ligand

Un large panel de ligands peut être utilisé lors de la conception des complexes d'or(I) dont la structure générale est $LAuCl$. Cependant, le choix du ligand L est relativement limité, car il influe directement sur la réactivité des complexes d'or(I) ainsi formés, du fait de la relation *trans* existante entre le ligand et le site de coordination restant. Selon sa nature, le ligand pourra apporter une certaine densité électronique à l'or par son caractère σ -donneur (densité électronique apportée par le ligand) ou soutirer une partie de la densité électronique de l'or *via* une rétrodonation, par son caractère π -accepteur. À ce jour, il existe deux classes majeures de ligands pour l'or(I) :

- les ligands phosphorés (phosphines, phosphites),
- les ligands carbéniques.

Grâce à la configuration électronique du phosphore, les ligands phosphorés sont dans la grande majorité des cas de très bons ligands σ donateurs. De plus, la disponibilité des

orbitales anti-liantes σ^*_{C-P} permet la rétrodonation métal-ligand *via* les orbitales d pleines de l'or(I), réduisant davantage la densité électronique du métal (Schéma 27, a).

Il est également possible de moduler le pouvoir σ -donneur et π -accepteur des ligands phosphorés selon la nature des substituants : l'emploi de groupements alkyle (inductifs donneurs) renforce la donation du ligand et ainsi son caractère σ -donneur. Cependant, cela affaiblit son caractère π -accepteur. Inversement, les ligands aryle substitué par des groupements électroattracteurs, ainsi que les phosphites, vont appauvrir le phosphore. Cela aura pour conséquence de diminuer la donation σ et d'exacerber le caractère π -accepteur du ligand, et par conséquent d'augmenter la rétrodonation de l'or vers le ligand.

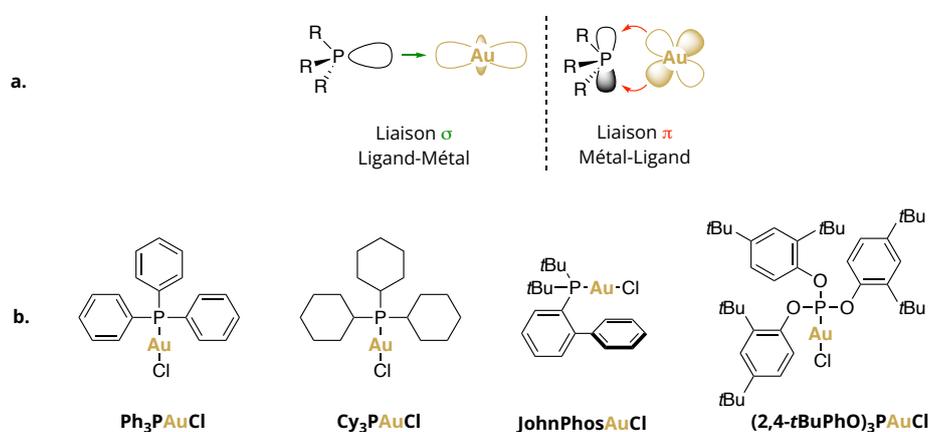


Schéma 27 : Liaisons Au-P (a) et exemples de ligands phosphorés (b).

La seconde classe de ligand couramment utilisée dans la chimie de l'or(I) regroupe les ligands carbéniques (Schéma 28). Bien qu'il en existe une grande diversité (notamment des carbènes acycliques⁴⁰), les ligands NHC sont de loin les plus employés. Ces carbènes sont des diaminocarbènes de type Fisher. Les deux électrons non-liants sont dans la même orbitale sp^2 avec des spins antiparallèles, conférant aux NHC un caractère monodentate à deux électrons comme les ligands phosphorés vus auparavant.

Malgré la présence d'une orbitale p vide, les NHC ne sont pas de bons ligands π -accepteurs. En effet, les doublets non-liants des atomes d'azote adjacents interagissent avec cette orbitale vide, défavorisant l'interaction métal-ligand. Ainsi, les NHC sont essentiellement de bons ligands σ -donneurs, permettant d'enrichir l'atome d'or et d'accroître la rétrodonation de l'or vers le substrat.

⁴⁰ C. Bartolomé, D. García-Cuadrado, Z. Ramiro, P. Espinet, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9758-9764

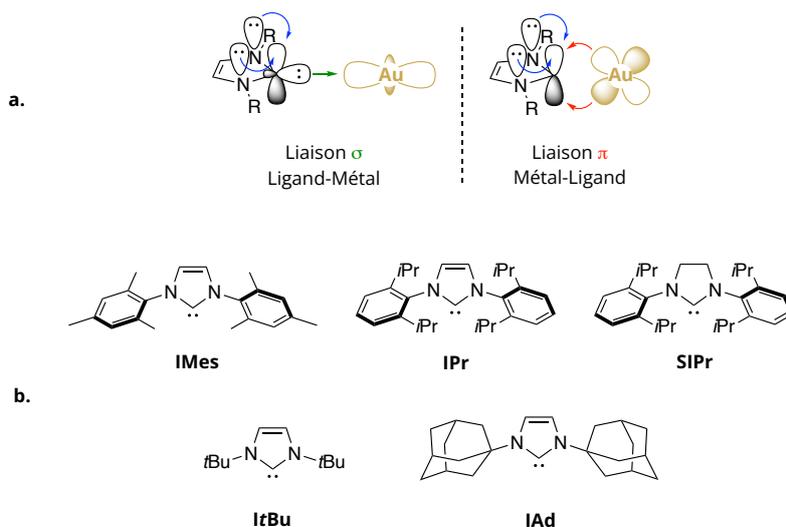
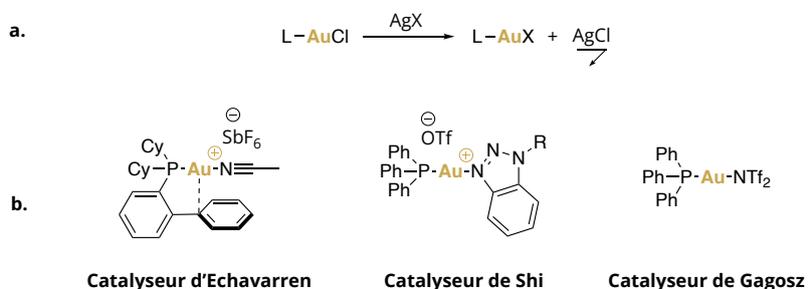


Schéma 28 : Liaisons Au-NHC (a) et exemples de ligands NHC (b).

III.2.Activation du précatalyseur et effets du contre-ion

III.2.1.Préparation des complexes activés

En raison de la forte coordination entre un halogène et un atome d'or (pour le complexe Me_3PAuCl : $\Delta E_{\text{diss}}(\text{Au-Cl}) = 12 \text{ kcal/mol}$)⁴¹, les complexes de la forme LAuCl sont très peu utilisés tels quels en chimie de synthèse. Afin de générer un catalyseur plus actif, il est nécessaire d'activer le complexe d'or(I) par une métathèse d'anions. Cette étape repose sur l'addition d'un sel d'argent (AgX) à une solution de précatalyseur LAuCl (Schéma 29, a). Bien que l'ion chlorure soit très coordonné à l'or, la réaction de métathèse est favorisée par la précipitation de chlorure d'argent, insoluble dans la plupart des solvants organiques. Cette méthode permet d'accéder à une multitude de complexes actifs.

Schéma 29 : Activation des complexes LAuCl (a) et exemples de complexes activés stables (b).

⁴¹ Z. Lu, J. Han, O. E. Okoromoba, N. Shimizu, H. Amii, C. F. Tormena, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5848-5851.

L'activation des complexes d'or(I) est généralement réalisée *in situ*. Cependant, certains complexes activés sont suffisamment stables pour être préparés et stockés (Schéma 29, b). A titre d'exemples, les complexes élaborés par le groupe d'Antonio M. Echavarren emploient une phosphine composée d'un groupement biaryle, permettant une interaction stabilisante entre le métal et le cycle aromatique (*via* le carbone *ipso*).^{42a} Dans le même esprit, le groupe de Xiaodong Shi propose l'utilisation d'un ligand labile en solution (dérivé de triazole), ce qui stabilise la charge positive de l'or.^{42b} Ce type de complexes permet de stabiliser à l'état solide des complexes constitués de contre-ions peu coordinants comme l'anion hexafluoroantimonate ou triflate. D'autres complexes d'or(I) préactivés peuvent aussi être formés et conservés à partir d'un contre-ion suffisamment coordinant pour que le complexe soit stable à l'état solide et suffisamment labile en solution pour rendre possible la formation d'un site vacant sur l'atome d'or : c'est le cas du complexe de Gagosz, qui utilise le contre-ion bistriflimidure (NTf₂⁻).^{42c}

III.2.2. Influence du contre-ion X

Le contre-ion dans un complexe est un ligand à un électron (type X) dont le rôle ne se limite pas à la « simple » compensation de la charge positive de l'or(I). En effet, celui-ci comporte des propriétés intrinsèques avec lesquelles le chimiste de synthèse peut jouer afin de moduler la réactivité du complexe. Divers paramètres permettent de les caractériser et de les classer, comme cela est possible avec l'indice d'affinité pour l'or(I) (Schéma 30, GAI : *Gold Affinity Index*). Ce paramètre a été élaboré par les groupes de Gérald B. Hammond et Bo Xu en 2017 et permet d'apprécier l'affinité (et donc la force de coordination) d'un contre-ion spécifique par rapport à l'or.⁴¹

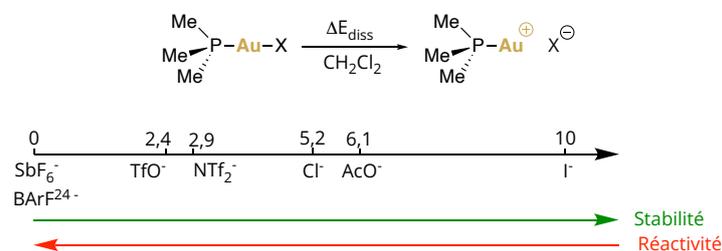


Schéma 30 : Quantification de l'affinité Au-X basée sur l'énergie de dissociation de Me₃PAuX en solution.

⁴² (a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. Paz Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148; (b) H. Duan, S. Sengupta, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100-12102; (c) N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

Le GAI est une échelle de valeurs sans unité définie arbitrairement de 0 (pour les contre-ions non-coordinants comme SbF_6^-) à 10 (pour le contre-ion le plus coordonnant : I^-). Celles-ci ont été obtenues à partir du calcul de l'énergie de dissociation ΔE_{diss} du contre-ion du complexe d'or(I) triméthylphosphine en solution dans le dichlorométhane.

Ainsi, à partir de ces paramètres clés, il est tout à fait possible de moduler la réactivité des complexes d'or et de les adapter au mieux au système étudié en ajustant la nature du ligand et du contre-ion. Ces différents effets ont été bien détaillés et étayés par des études cinétiques par les groupes de G. B. Hammond et B. Xu en 2019.⁴³

IV. La rencontre de l'or et des sucres

Il n'aura guère fallu beaucoup de temps entre le moment où la chimie de l'or fut décrétée comme un point chaud de la chimie organométallique par A. Stephen K. Hashmi⁴⁴ et les premières applications de ce métal en glycochimie.

IV.1. Glycosylations de glycols assistées par des complexes d'or(I) et d'or(III)

Cette rencontre s'est faite naturellement autour de la réaction phare de la chimie des sucres : la glycosylation. Dès 2006, le groupe de Srinivas Hotha a décrit une méthode de O-glycosylation de glucal de 3-O-propargyle assistée par AuCl_3 (Schéma 31, a).^{45a}

Depuis, les méthodes de glycosylation de glycols assistée par l'or se sont diversifiées. Les premières applications de l'or se sont basées sur l'utilisation de AuCl_3 , exploitant principalement le caractère acide de Lewis de l'or (Schéma 31).^{45a,d}

⁴³ Z. Lu, G. B. Hammond, B. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1275-1288.

⁴⁴ A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990-6993.

⁴⁵ (a) S. Kashyap, S. Hotha, *Tet. Lett.* **2006**, 2021-2023; (b) S. Kashyap, S. R. Vidadala, S. Hotha, *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 8960-8962; (c) R. Balamurugan, S. R. Koppolu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8139-8142; (d) R. Roy, P. Rajasekaran, A. Mallick, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5564-5573; (e) S. Hosseini, C. A. Smith, X. Shi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6336-6339; (f) C. Palo-Nieto, A. Sau, M. C. Galan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14041-14044; (g) N. Huang, H. Liao, H. Yao, T. Xie, S. Zhang, K. Zou, X-W. Liu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 16-19.

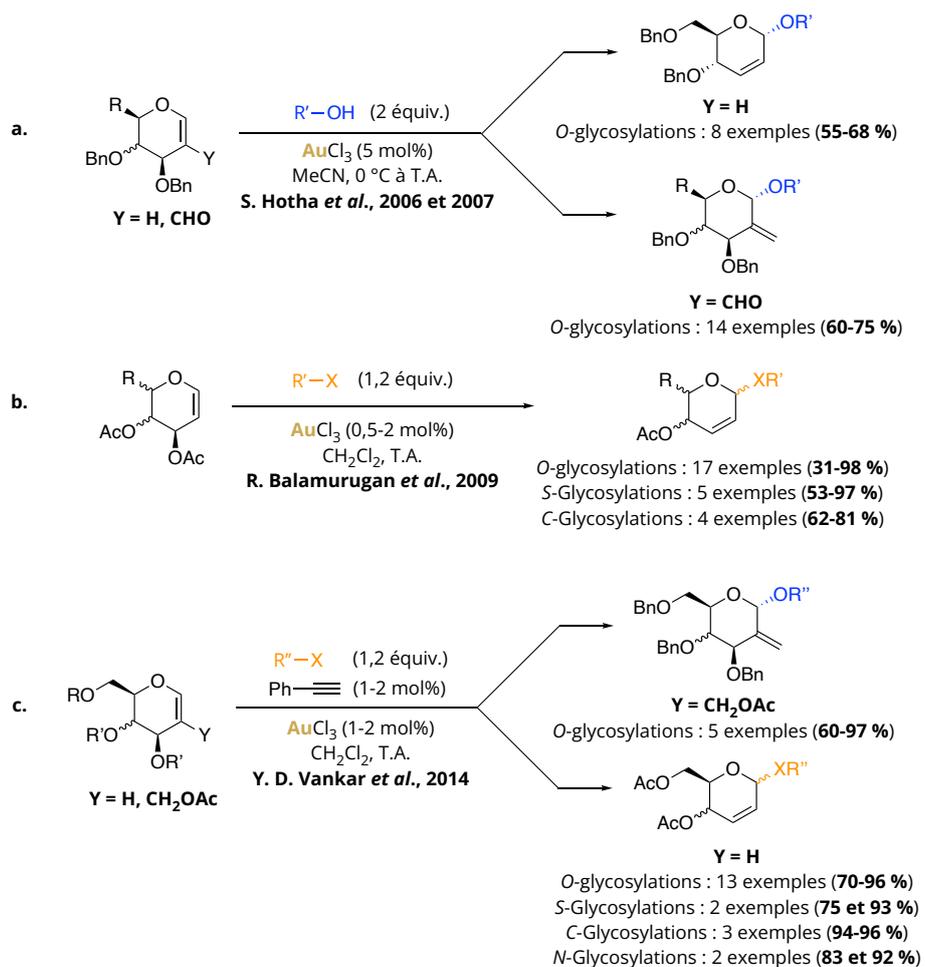


Schéma 31 : Glycosylations de glycols assistées par l'or(III).

Depuis 2016, les complexes d'or(I) ont été introduits pour cette chimie et trois méthodes novatrices (dont deux dédiées à la réaction de C-glycosylation) ont été développées (Schéma 32) : elles exploitent toutes le caractère carbophile de l'or.^{45e-g} Les méthodes a à e décrites dans les schémas 31 et 32 seront traitées plus en détail ultérieurement dans le manuscrit.

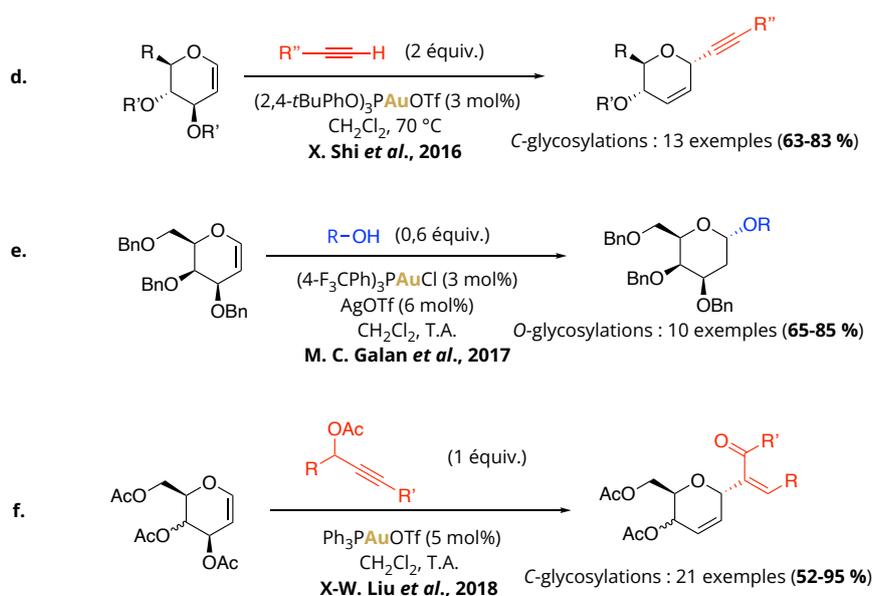


Schéma 32 : Glycosylations de glycals assistées par l'or(I).

Ce bref aperçu bibliographique montre qu'il y a néanmoins très peu de réaction de C-glycosylation de glycals catalysées par des sels ou complexes d'or(III) et qu'il n'y a pas d'exemples de O-glycosylation catalysée par des sels d'or(I) conduisant à la formation de 2-énopyranosides décrits dans la littérature.

IV.2. Application de groupements partants alcynylés dans les réactions de glycosylation assistée par l'or

Parallèlement aux études menées sur les glycals, le groupe de S. Hotha a décrit la même année une méthode de O-glycosylation de glycosides de 1-O-propargyle impliquant l'or(III) (Schéma 33).⁴⁶ Cette méthode reprend les mêmes conditions réactionnelles que celles de la précédente étude, et se base sur le caractère π -acide de ce métal et sa capacité intrinsèque à activer des liaisons triples C-C pour permettre la formation d'un nucléofuge.

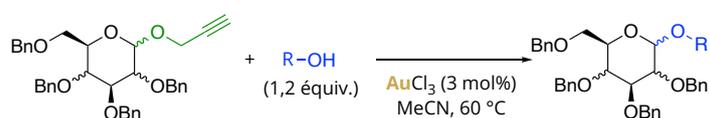


Schéma 33 : O-Glycosylation de glycosides de 1-O-propargyle.

Ici, un rapprochement peut être fait avec la méthode de glycosylation de Fraser-Reid (Schéma 34). Cependant, là où la glycosylation de Fraser-Reid nécessite l'emploi d'une quantité (sur)stœchiométrique d'un halonium comme promoteur, la glycosylation de S. Hotha

⁴⁶ S. Hotha, S. Kashyap, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9620-9621.

nécessite uniquement une quantité catalytique de sels d'or(III) pour activer le glycoside de propargyle.

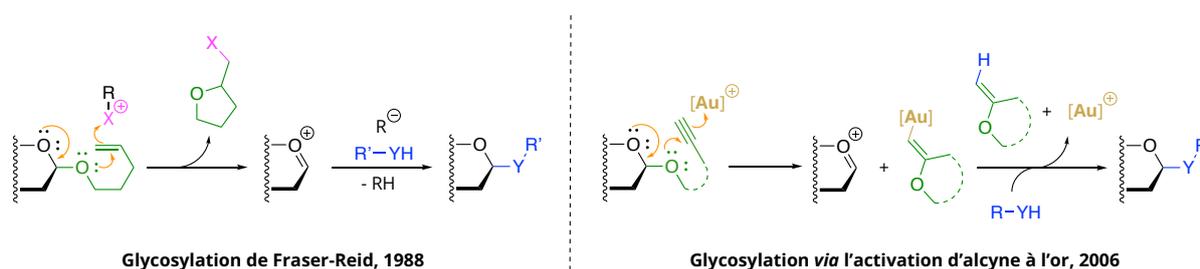


Schéma 34 : Similarités mécanistiques entre la glycosylation de Fraser-Reid et l'activation de glycosides alcynylés assistée par l'or.

Toutefois, cette méthode basée sur l'utilisation du sel d'or AuCl_3 et d'éther propargylique fait face à des limites : la présence de sucres armés est nécessaire et les alcools peu réactifs (e.g. le cholestérol) donnent lieu à de faibles rendements. Pour y pallier, divers autres groupements alcynylés ont été élaborés afin d'améliorer l'efficacité de la catalyse à l'or (Schéma 35).

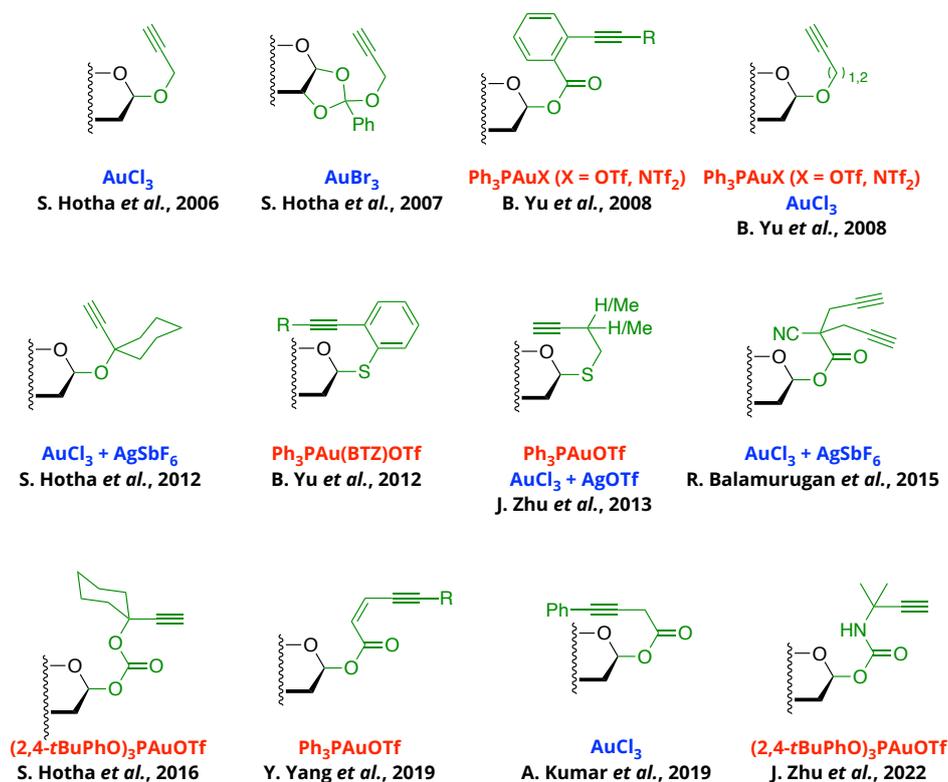


Schéma 35 : Donneurs de glycosyle composés d'un groupement partant alcynylé. Bleu : glycosylation catalysée à l'or(III) ; rouge : glycosylation catalysée à l'or(I).

IV.2.1. Application de dérivés de glycoside de propargyle

Dans le même esprit que ce qui avait été réalisé avec le groupement propargyle (**A**), le groupe de S. Hotha proposa l'application d'un groupement *gem*-disubstitué (**B**) dans des réactions de *O*-glycosylation (Schéma 36).^{47a} L'emploi d'un groupement substitué a permis d'abaisser la température du milieu réactionnel : la réactivité accrue de ce groupement pouvant être due à l'effet Thorpe-Ingold.⁴⁸ Malgré des résultats prometteurs obtenus en série armée, l'introduction de ce groupement partant n'a pas été élargi à d'autres types de glycosylations. Le groupe de Biao Yu s'est penché quant à lui sur l'application de pent-4-yne et de hex-5-yne comme groupement partant (**C**).⁴⁹ Mais aucun résultat probant n'a été obtenu, tant *via* l'emploi de sels d'or(III) que des complexes d'or(I). Cependant, seule l'hydratation de l'alcyne a pu être observée durant ces travaux, ce qui révèle tout de même la bonne activation de l'alcyne. Néanmoins, cette activation n'est pas assez forte pour permettre l'addition nucléophile de O_{exo} sur la triple liaison C-C.

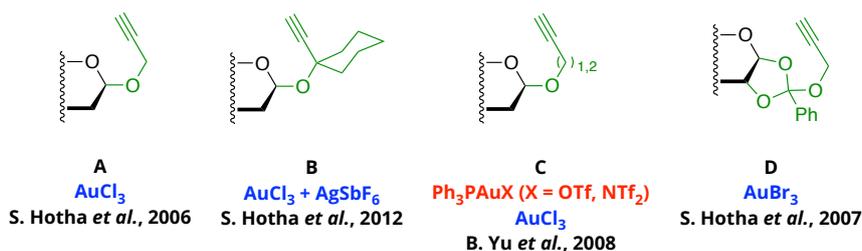


Schéma 36 : Donneurs de glycosyle composés d'un groupement propargyle.

En 2007, le groupe de S. Hotha proposa l'application d'un groupement 1,2-orthoester alcynylé (**D**) dans le but de synthétiser des 1,2-*trans* glycosides.^{50a} Ce groupement peut être activé à l'aide de AuBr_3 dans des conditions douces (dichlorométhane, température ambiante). Dans de telles conditions, ces donneurs de glycosides peuvent être sélectivement activés par rapport à un glycoside de 1-*O*-propargyle, permettant la synthèse sélective de diosides.^{50b} L'application de cette méthode de glycosylation a ensuite été élargie à la synthèse de carbamates de glycosyle, de furanosides ou de thioglycosides par exemple.^{50c-e}

⁴⁷ (a) A. K. Kayastha, S. Hotha, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7161-7163; (b) A. K. Kayastha, S. Hotha, *Beil. J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2147-2155.

⁴⁸ R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080-1106.

⁴⁹ Y. Li, X. Yang, Y. Liu, C. Zhu, Y. Yang, B. Yu, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1871-1882.

⁵⁰ (a) G. Sureshkumar, S. Hotha, *Tet. Lett.* **2007**, 48, 6564-6568; (b) G. Sureshkumar, S. Hotha, *Chem. Commun.* **2008**, 4282-4284; (c) A. Y. Shaikh, G. Sureshkumar, D. Pati, S. S. Gupta, S. Hotha, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5951-5959; (d) S. A. Thadke, B. Mishra, S. Hotha, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7358-7371; (e) B. V. Rao, S. Manmode, S. Hotha, *Carbohydr. Res.* **2015**, 417, 103-108.

IV.2.2. Application d'esters alcynylés de glycosyle

En 2008, le groupe de B. Yu développa la chimie de glycosides d'orthobenzoate alcynylé (Schéma 37, a, **E**).^{51a} Ces travaux, inspirés de ceux du groupe de Naoki Asao^{51b} sur la réaction d'éthérification, se basent sur la formation d'un meilleur nucléofuge à l'issue de l'activation du benzoate d'alcynyle par l'or. En effet, à la suite de cette activation, un dérivé d'isocoumarine stable est formé, rendant le donneur de glycosyle plus réactif (Schéma 37, b).

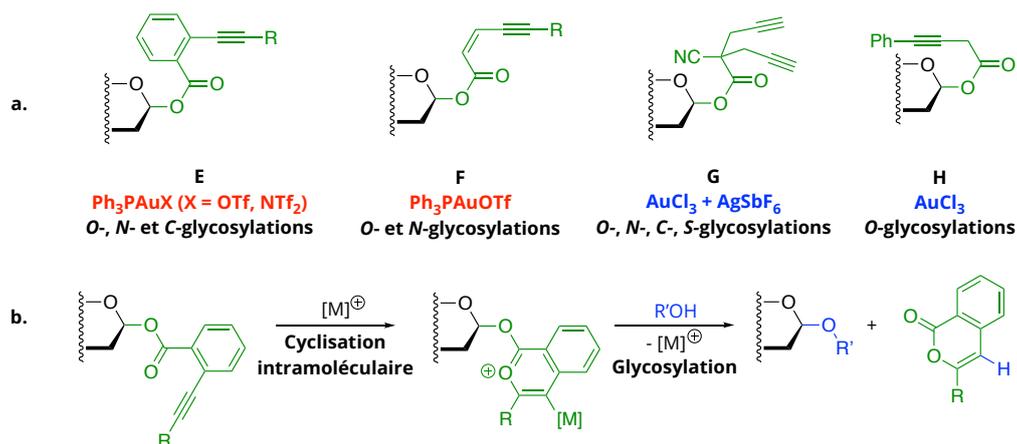


Schéma 37 : Donneurs de glycosyle composés d'un ester d'alcynyle (a) ; activation du benzoate d'alcynyle (b).

Ces donneurs de glycosyle se sont avérés être très efficaces dans des réactions de O-glycosylation, tant en série armée que désarmée.^{51a} À ce jour, ce groupement a été appliqué à diverses autres réactions, notamment des réactions de N-, C- et P-glycosylations, ainsi que dans la synthèse de molécules complexes.⁵¹

Dans la continuité des travaux du groupe de B. Yu, le groupe de Li Chen développa à la fin des années 2010 un groupement partant alcynylé comportant un motif énynoate. Contrairement au motif benzoate d'alcynyle étudié précédemment, celui-ci est composé d'une double liaison en position α de l'alcynyle à la place du motif benzénique (**F**).^{52a} Bien que ce motif ait été initialement conçu pour la catalyse à l'argent(I), le groupe de You Yang a repris ces travaux et les appliqua en catalyse à l'or. L'objectif principal est alors d'employer cette

⁵¹ (a) Y. Li, Y. Yang, B. Yu, *Tet. Lett.* **2008**, 49, 3604-3608; (b) N. Asao, H. Aikawa, S. Tago, K. Umetsu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4299-4302; (c) Q. Zhang, J. Sun, Y. Zhu, F. Zhang, B. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4933-4936; (d) X. Chen, Q. Wang, B. Yu, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12183-12186; (e) X. Zhang, Y. Yang, J. Ding, Y. Zhao, H. Zhang, Y. Zhu, *Nat. Commun.* **2022**, 13, 421-431; (f) W. Li, B. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7954-7984.

⁵² (a) X. Dong, L. Chen, Z. Zheng, X. Ma, Z. Luo, L. Zhang, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8626-8629; (b) X. Li, C. Li, R. Liu, J. Wang, Z. Wang, Y. Chen, Y. Yang, *Org. Lett.* **2019**, 21, 9693-9698; (c) R. Liu, Y. Chen, J. Zheng, L. Zhang, T. Xu, P. Xu, Y. Yang, *Org. Lett.* **2022**, 24, 9479-9484; (d) L. Zhang, Y. Zhang, Q. Hua, T. Xu, J. Liu, Y. Zhu, Y. Yang, *Org. Lett.* **2022**, 24, 8381-8386.

méthode d'activation sur des sucres désarmés, la méthode à l'argent ne pouvant pas glycosyler ce type d'osides.^{52b} Cette même méthode a ensuite été appliquée dans la synthèse d'analogues de nucléosides et de potentiels vaccins composés d'hétérosides complexes.⁵²

L'application de cyanoacétate d'éthyle dipropargylique (**G**) a été étudiée par le groupe de R. Balamurugan.⁵³ Des réactions de *O*-*C*-, *N*- et *S*-glycosylations assistées par l'or(III) ont pu être réalisées : bien que les réactions de *O*-glycosylations se soient avérées être efficaces, les autres réactions n'ont permis d'obtenir, globalement, que des rendements modestes.

Récemment, le groupe de Amit Kumar a proposé l'emploi de glycosides de propiolate de phényle (**H**).⁵⁴ Une large bibliothèque moléculaire a été obtenue à partir de ces substrats et de l'application, dans des conditions douces, d' AuCl_3 comme promoteur. Cependant, à ce jour, seules des réactions de *O*-glycosylations (à l'exception d'une réaction d'azoturation de la position anomérique) ont été étudiées dans ce domaine.

IV.2.3. Application de thioglycosides alcynylés

Le groupe de B. Yu s'est aussi penché sur des analogues des glycosides d'orthobenzoate alcynylé : les thioglycosides de phénylalcynyle (Schéma 38, **I**).⁵⁵ Ces sucres, activés par un complexe d'or(I) $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{BTZ})\text{OTf}$ (BTZ = benzotriazole), ont été appliqués dans l'élaboration de diosides et d'osides complexes (*O*-glycosylation par le cholestérol). Malgré l'obtention de rendements excellents en un temps restreint (inférieur à deux heures), ce groupement n'a, à ce jour, pas encore été utilisé dans d'autres réactions de glycosylations.



Schéma 38 : Donneurs de glycosyle composés d'un groupement alcynyle soufré.

⁵³ S. R. Koppolu, R. Niddana, R. Balamurugan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5094-5097.

⁵⁴ M. Shaw, R. Thakur, A. Kumar, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 589-605.

⁵⁵ F. Yang, Q. Wang, B. Yu, *Tet. Lett.* **2012**, *53*, 5231-5234.

Une année plus tard, le groupe de Jianglong Zhu proposa l'application de deux nouveaux groupements partants soufrés : le *S*-but-3-ynyle et le *S*-but-3-ynyl de *gem*-diméthyle (**J**).⁵⁶ Cette méthode de glycosylation a été appliquée à divers donneurs de glycosyle (dont des dérivés de la glucosamine) et seules des réactions de *O*-glycosylation ont été examinées durant cette étude.

IV.2.4. Application de carbonate et de carbamate de glycosyle

En 2016, le groupe de S. Hotha a montré l'efficacité des dérivés d'alcynyl carbonate (Schéma 39, **K**) de glycosyle dans des réactions de *O*-glycosylation.^{57a} Plus récemment, ces dérivés ont été employés dans la synthèse de *N*-glycosides, notamment des dérivés de bases nucléiques.^{57b}



Schéma 39 : Donneurs de glycosyle composés d'un groupement carbonate ou carbamate.

Le groupe de J. Zhu a proposé en 2022, une voie de synthèse de diosides assistée par l'or(I).⁵⁸ Cette méthode repose sur l'application de dérivés de carbamate (**L**) et de bons, voire d'excellents rendements ont été obtenus après seulement dix minutes de réactions.

IV.3. Application de groupements partants usuels

Depuis 2006, l'emploi de groupements partants alcynylés a été largement développé en glycochimie assistée par l'or(I) ou l'or(III). Bien qu'efficaces, certains de ces groupements nécessitent tout de même plusieurs étapes de synthèse.^{52,53,57} En parallèle, diverses recherches se sont dirigées vers l'élaboration de systèmes de *O*-glycosylations se basant sur des donneurs de glycosyle plus accessibles et usuellement rencontrés en glycochimie (Schéma 40).

⁵⁶ S. Adhikari, X. Li, J. Zhu, *J. Carbohydr. Chem.* **2013**, *32*, 336-359.

⁵⁷ (a) B. Mishra, M. Neralar, S. Hotha, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7786-7791; (b) S. Chakraborty, B. Mishra, P. Kumar D., S. Pasari, S. Hotha, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214167.

⁵⁸ P. B. Gurung, P. Thapa, I. L. Hettiarachchi, J. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 7006-7010.

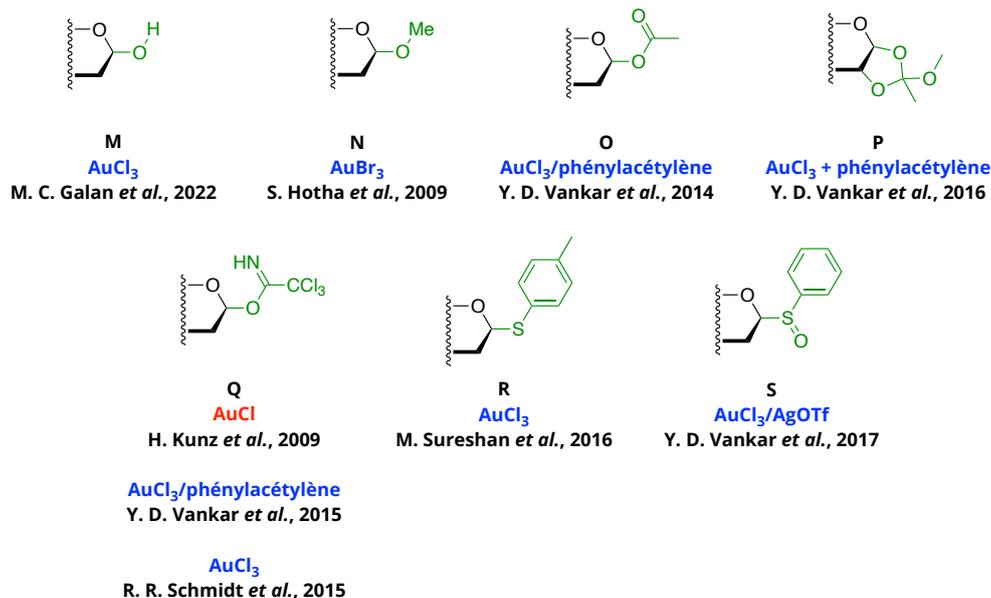


Schéma 40 : Donneurs de glycosyle composés d'un groupement partant usuel. Bleu : glycosylation catalysée à l'or(III) ; rouge : glycosylation catalysée à l'or(I).

IV.3.1. Application d'oses et de glycosides de méthyle

En 2022, le groupe de M. Carmen Galan a proposé une méthode de O-glycosylation assistée par l'or(III) basée sur la glycosylation de Fischer (**M**).⁵⁹ En effet, l'acidité de Lewis de AuCl₃ a été exploitée afin d'activer l'hémiacétal de 2-déoxy-pyranoses armés. Cette méthode a été appliquée à divers alcools, notamment des pyranoses dans le but de synthétiser des tréhaloses (dioside avec un pont α 1→1) asymétriques.

Plus tôt, le groupe de S. Hotha a découvert de manière inattendue l'activation d'un glycoside de méthyle armé (**N**) lors de leurs travaux sur les glycosides de 1-O-propargyle, conduisant à la formation d'un 1,6-anhydroglycoside *via* une cyclisation intramolécule (Schéma 41).^{60a}

⁵⁹ R. Jeanneret, C. Walz, M. van Meerbeek, S. Coppock, M. C. Galan, *Org. Lett.* **2022**, 24, 6304-6309.

⁶⁰ (a) S. R. Vidadala, S. Hotha, *Chem. Commun.* **2009**, 2505-2507; (b) S. R. Vidadala, T. M. Pimpalpal, T. Linker, S. Hotha, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2426-2430.

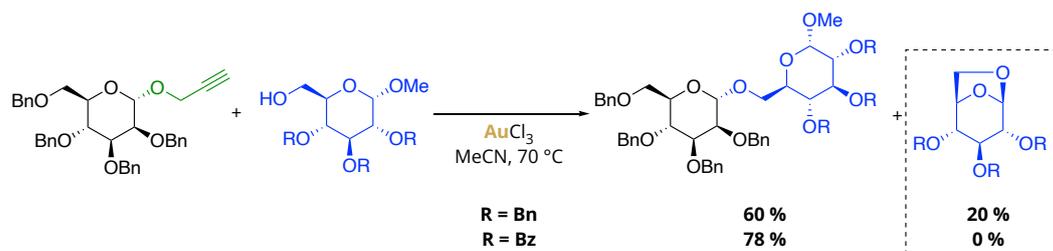
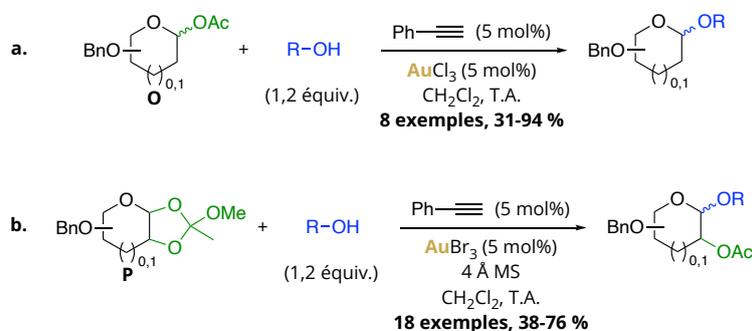


Schéma 41 : Synthèse de 1,6-anhydropyranose par activation d'un glycoside de méthyle armé.

Cette méthode d'activation a été appliquée à divers alcools et donneurs de glycosyle⁶⁰, cependant, des rendements globalement modestes ont été obtenus, malgré une charge catalytique de 10 mol% d' AuBr_3 et de temps de réaction longs (2 à 48 heures).

IV.3.2. Application de glycosides d'acétyle et de dérivés d'orthoesters

L'emploi de glycosides d'acétyle (**O**) a été promu par le groupe de Yashwant D. Vankar au milieu des années 2010 (Schéma 42, a).^{45d, 61} En présence d'un système catalytique inédit basé sur l'application duelle de AuCl_3 et de phénylacétylène (*cf.* chapitre 4, partie I, p137), diverses réactions de *O*-glycosylations ont été réalisées tant sur des pyranosides^{45d} que des furanosides.⁶¹

Schéma 42 : *O*-glycosylations de glycosides d'acétyle développées par le groupe de Y. D. Vankar.

Considéré comme un « groupement acétyle caché », le groupement 1,2-orthoester (**P**) a aussi été étudié par le groupe de Y. D. Vankar (Schéma 42, b).⁶¹ Divers alcools ont été engagés et des rendements modestes ont été obtenus. Néanmoins, d'excellentes sélectivités ont été observées.

⁶¹ A. Mallick, Y. Mallikharjunarao, P. Rajasekaran, R. Roy, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 579-588.

IV.3.3. Application de trichloroacétimidates de glycosyle

En 2009, le groupe de Horst Kunz a développé une méthode de *O*-glycosylation de dérivés de TCA articulée autour du sel d'or(I) AuCl.⁶² Cependant, une application réduite a été décrite durant ces travaux, ne nous permettant d'apprécier l'efficacité de cette méthode de *O*-glycosylation.

Le groupe de Y. D. Vankar a aussi appliqué leur système catalytique duel à des dérivés de TCA (**Q**) armés et désarmés en 2015.^{62b} La même année, le groupe de R. R. Schmidt développa une méthode de glycosylation sur les mêmes dérivés.^{62c} Dans ce cas, la température de réaction est de - 70 °C et seul AuCl₃ a été employé comme catalyseur. Les sels d'or(III) étant des acides de Lewis mous, l'emploi de l'anomère α d'un TCA per-*O*-benzylé a permis l'obtention d'une excellente sélectivité β (cf. chapitre 1, partie IV.2.2., p16).

IV.3.4. Application de glycosides soufrés

À ce jour, il existe deux méthodes de *O*-glycosylations de glycosides soufrés assistées par l'or(III).⁶³ La première, développée par le groupe de Kana M. Sureshan en 2016, repose sur l'activation de thioglycoside de tolyle (**R**). Bien qu'efficace, cette méthode nécessite l'emploi de 0,8 équivalent d'AuCl₃.^{63b} La seconde méthode, développée par le groupe de Y. D. Vankar, est basée sur l'activation d'un groupement sulfoxide (**S**) par AuCl₃/AgOTf, le chlorure d'or(I) seul s'étant révélé inefficace pour activer un tel système.^{63c}

Les réactions de *O*-glycosylations assistées par l'or sont donc, à ce jour, essentiellement basées sur l'emploi de groupements partants alcynylés et sur l'emploi de sels d'or(III) comme promoteur. L'utilisation de groupements partants usuels et de complexes d'or(I) reste alors un large axe de recherches à explorer pour la communauté scientifique.

⁶² (a) S. Götze, R. Fitzner, H. Kunz, *Synlett* **2009**, 3346-3348; (b) R. Roy, A. K. Palanivel, A. Mallick, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4000-4005; (c) P. Peng, R. R. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12653-12659.

⁶³ (a) A. M. Vibhute, A. Dhaka, V. Athiyarath, K. M. Sureshan, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 4259-4263; (b) A. M. Vibhute, A. Dhaka, V. Athiyarath, K. M. Sureshan, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 6282; (c) A. Palanivel, A. chennaiah, S. Dubbu, A. Mallick, Y. D. Vankar, *Carbohydr. Res.* **2017**, 437, 43-49.

V. Objectifs de thèse : développement de nouvelles méthodes de glycosylation catalysées à l'or(I) à partir de substrats simples

Depuis ses origines, la chimie de synthèse n'a cessé de produire des molécules diverses et variées, en s'inspirant de la Nature, en mimant les systèmes vivants... La complexité des molécules ciblées a continuellement augmenté, suscitant de nombreux développements en synthèse. En effet, la complexité et la diversité structurale (et la combinaison des deux !) ont rapidement représenté des défis pour les chimistes. Pour les relever, certaines recherches se sont orientées vers le développement de briques moléculaires innovantes permettant l'accès à des molécules complexes de manière plus élégante et efficace.

Parmi les nombreuses briques moléculaires à disposition du chimiste, les sucres, en plus d'être la famille de biomolécules la plus abondante sur Terre, présentent de nombreux avantages : une large diversité d'oses sont accessibles à bas prix, et sont composés d'au moins un centre asymétrique défini. De plus, ces molécules sont diversement fonctionnalisées. Ces atouts ont fait des sucres des synthons ainsi que des outils moléculaires essentiels dans divers domaines de la chimie synthèse.

Cependant, en parallèle de cette course vers la complexité, l'industrie chimique et plus généralement l'impact de l'activité humaine sur la Nature ne cesse de croître au fil des années. Face à cette bombe à retardement, une réelle conscience écologique a émergé et se met en place dans le monde de la chimie depuis quelques décennies. En effet, maintes recherches ont été réalisées dans le but de trouver des alternatives plus vertueuses, répondant aux mieux aux 12 principes de la chimie verte établis par Paul Anastas et John Charles Warner à la fin du 20^{ème} siècle.⁶⁴

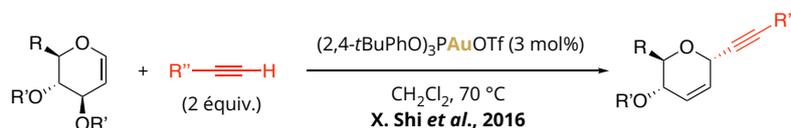
C'est dans ce contexte que se placent les travaux de cette thèse. Ceux-ci auront pour but d'élaborer de nouveaux systèmes catalytiques utilisant des complexes d'or (I) tout en utilisant un donneur de glycosyle simple ou commercialement accessible. Les résultats obtenus seront retranscrits dans les deux prochains chapitres de ce manuscrit.

Le troisième chapitre présentera l'ensemble des résultats obtenus concernant la synthèse de C-glycosides d'alcynyle (Schéma 43). Ces derniers n'ont, à l'heure actuelle, jamais

⁶⁴ P. T. Anastas, J. C. Warner. *Green Chemistry : theory and practice*. Oxford : Oxford university press, 2000.

été préparés *via* une réaction utilisant un promoteur à base d'or(I) ou d'or(III). Autre originalité, nos travaux utilisent des glycosides d'acétyle comme donneur de glycosyle, et un alcyne silylé comme accepteur de glycosyle. Des études mécanistiques permettront de définir le rôle exact du complexe d'or.

Travaux précédents :



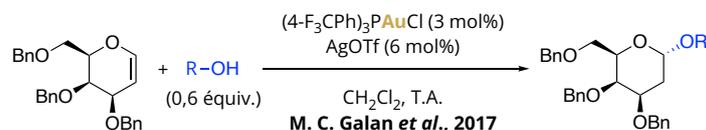
Travaux actuels :



Schéma 43 : C-alkynylation de glycoside d'acétyle assistée par des complexes d'or(I).

Le quatrième chapitre, quant à lui, portera sur l'application des complexes d'or(I) dans des réactions de *O*-glycosylation de glycols (Schéma 44). Bien que l'or(III) se soit avéré être un bon promoteur dans ce domaine, l'or(I) a, jusqu'à aujourd'hui, été appliqué uniquement pour son caractère carbophile et sa capacité à activer des système insaturés. Cette réactivité intrinsèque a permis de réaliser des réactions de C-glycosylation de glycols, ou de synthétiser des 2-déoxyypyranosides. Ainsi, le défi de ce projet sera de synthétiser des 2-énopyranosides, résultants de la *O*-glycosylation de glycols.

Travaux précédents :



Travaux actuels :

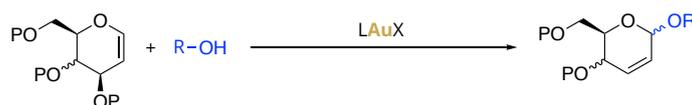


Schéma 44 : Formation de 2-énopyranosides par *O*-glycosylation de glycols assistée par des complexes d'or(I).

Chapitre 3 : C-alcynylation de glycosides d'acétyle

I. Introduction

Les C-glycosides représentent une famille suscitant un réel intérêt dans le monde scientifique depuis la fin des années 1960. Ces osides sont les analogues carbonés des O-glycosides, largement plus communs dans la chimie organique et la chimie du Vivant. La modification de la liaison glycosidique C-O_{exo} hydrolysable par une liaison C-C inerte et stable (Schéma 45, a) confère des propriétés biologiques intéressantes à ces analogues. À titre d'exemple, ils présentent un grand intérêt pour leur résistance accrue vis-à-vis des glycosidases, enzymes catalysant l'hydrolyse des liaisons glycosidiques.⁶⁵ C'est pourquoi, les C-glycosides sont de bons candidats pour l'élaboration d'analogues d'O-, mais aussi de N-glycosides bioactifs. Par ailleurs, il est aussi intéressant de noter que divers composés naturels possèdent un motif de type C-glycoside, comme par exemple la vitexine ou bien le (+)-varitriol, un potentiel antitumoral (Schéma 45, b).⁶⁶

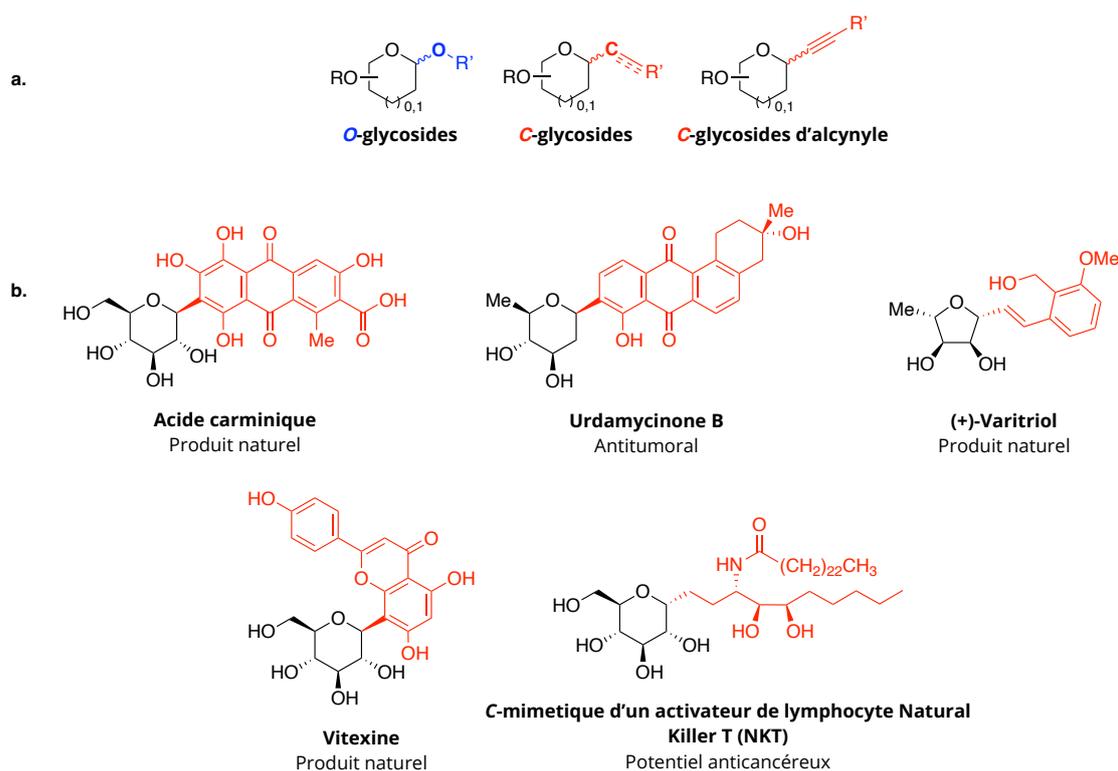


Schéma 45 : Représentation des O- et C- glycosides (a), exemples de divers C-glycosides naturels et/ou bioactifs (b).

⁶⁵ P. S. Belica, R. W. Franck, *Tet. Lett.* **1998**, 39, 8225-8228.

⁶⁶ V. Kumar, A. K. Shaw, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7526-7531.

La famille des C-glycosides regroupe un grand nombre de composés : la partie aglycone peut être aliphatique, aromatique, vinylique ou acétylénique par exemple. Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons aux sucres C-alcynylés, les C-glycosides d'alcynyle (Schéma 45, a). Ils sont extrêmement intéressants par la présence d'un groupement alcynyle lié au carbone anomérique. Grâce à cette particularité structurale, diverses post-fonctionnalisations peuvent être envisagées, permettant un rapide accès à des sucres complexes (Schéma 46).⁶⁷

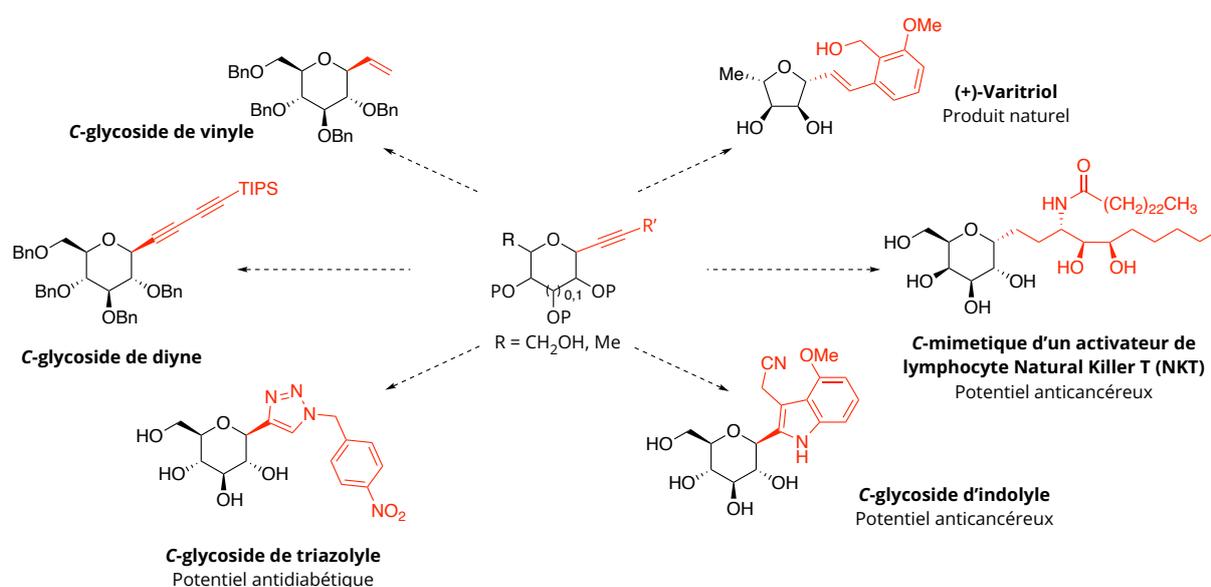


Schéma 46 : Exemples d'application des C-glycosides d'alcynyles.

II. Synthèse de C-glycosides d'alcynyle : état de l'art

À ce jour, diverses voies de synthèse de C-glycosides d'alcynyle ont été élaborées. Ce sous-chapitre aura pour but de décrire les principales méthodes ayant été développées autour de l'utilisation de glycols et de glycosides comme donneurs de glycones. Bien que quelques autres méthodes de synthèses existent, reposant sur la cyclisation de molécules

⁶⁷ (a) F. Rouzier, R. Sillé, A. Nourry, A. Tessier, M. Pipelier, S. Guillaume, *Synthesis* **2019**, 51, 2484-2488; (b) S. Banerjee, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7937-73940; (c) L.-T. Li, L.-F. Zhou, Y.-J. Li, J. Huang, R.-H. Liu, B. Wang, P. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 22, 642-644; (d) V. kumar, A. K. Shaw, *Org. Lett.* **2008**, 73, 7526-7531; (e) T. Toba, K. Murata, J. Futamura, K. Nakanishi, B. Takahashi, N. Takemoto, M. Tomino, T. Nakatsuka, S. Imajo, M. Goto, T. Yamamura, S. Miyake, H. Annoura, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2850-2859; (f) A. Ypremyan, T. G. Minehan, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5194-5196.

linéaires, l'ouverture d'époxyglycols et d'addition nucléophile sur la fonction carbonyle d'une glyconolactone, elles ne seront pas abordées dans ce manuscrit (Schéma 47).^{68,69,70}

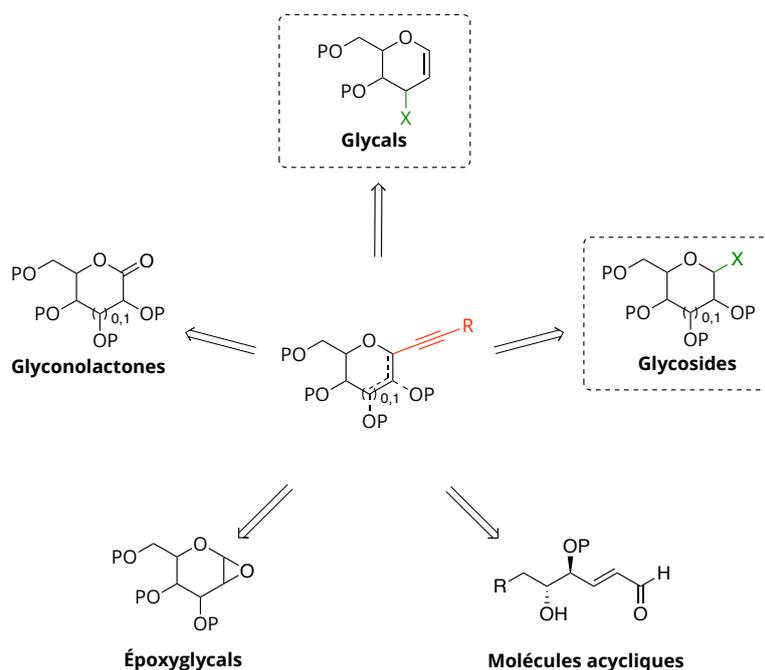


Schéma 47 : Voies d'accès aux C-glycosides d'alcynyle.

II.1. Les glycals comme donneurs de glycosyle

II.1.1. Utilisation d'une espèce métallée ou organométallée comme promoteur ou additif

II.1.1.1. Alcynylation assistée par des métaux des colonnes IVA et IVB

L'alcynylation de glycals a été popularisée à la fin des années 1980 grâce aux travaux du groupe de Minoru Isobe.⁷¹ En 1987, il publia l'utilisation de tétrachlorure de titane(IV) (TiCl₄) comme promoteur afin de permettre l'addition d'alcynes de triméthylsilyle en position anomérique d'un glycal. L'emploi de cet acide de Lewis est lui-même inspiré de travaux

⁶⁸ À partir de molécules linéaires : (a) J. S. Yadav, A. K. Raju, V. Sunitha, *Tet. Lett.* **2006**, 47, 5269-5272; (b) S. Guillarme, K. Plé, A. Haudrechy, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1015-1017; (c) P. Patel, C. V. Ramana, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10509-10515.

⁶⁹ À partir d'époxyglycols : (a) M. A. Leeuwenburgh, C. M. Timmers, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, J.-M. Mallet, P. G. Sinaý, *Tet. Lett.* **1997**, 38, 6251-6254; (b) M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleef, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett* **1997**, 1263-1264; (c) S. P. Allwein, J. M. Cox, B. E. Howard, H. W. B. Johnson, J. D. Rainier, *Tetrahedron* **1997**, 58, 1997-2009; (d) S. Xue, K.-Z. Han, L. He, Q.-X. Guo, *Synlett* **2003**, 870-872.

⁷⁰ À partir de glyconolactones : (a) H. Ogura, H. Takahashi, T. Itoh, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 72-75; (b) M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976-4978; (c) F. E. McDonald, H. Y. H. Zhu, C. R. Holmquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6605-6606; (d) A. Dondoni, G. Mariotti, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4475-4486.

⁷¹ Y. Ichikawa, M. Isobe, M. Konobe, T. Goto, *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 193-199.

antérieurs portant sur la réaction d'allylation de glycols.⁷² Lors de cette étude, le 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal a été ajouté à une solution de dichlorométhane contenant deux équivalents d'acétylène de bistriméthylsilyle et un équivalent de TiCl_4 à basse température (Schéma 48, a). Cette réaction, passant par un intermédiaire oxocarbénium généré par l'action de l'acide de Lewis sur le glucal, permet d'obtenir le pseudo-glucal alcynylé avec un rendement de 75 % en 2 heures de réaction à $-20\text{ }^\circ\text{C}$. M. Isobe a ensuite étendu l'utilisation de ce système réactionnel à divers autres alcynes silylés : des rendements allant de 22 à 75 % ont été obtenus, tous présentant une haute sélectivité en faveur de l'anomère α .⁷³ Cette sélectivité peut être expliquée par le rapprochement de l'alcyne silylé par la face α du sucre (Schéma 48, b). Ce rapprochement serait favorisé par l'interaction entre l'orbitale π^* de l'oxocarbénium intermédiaire et une orbitale π de l'alcyne. Un nouvel intermédiaire chargé résulterait de l'association de ces orbitales (un dérivé vinylique), le carbocation généré étant stabilisé par hyperconjugaison avec la liaison C-Si. L'élimination du groupement triméthylsilyle permettrait ensuite la reformation de l'alcyne et la formation du produit. Cependant, TiCl_4 est un réactif corrosif, sensible à l'humidité et doit être utilisé en quantité stœchiométrique. L'application d'autres acides de Lewis a donc été étudiée et quelques voies catalytiques ont été publiées depuis.

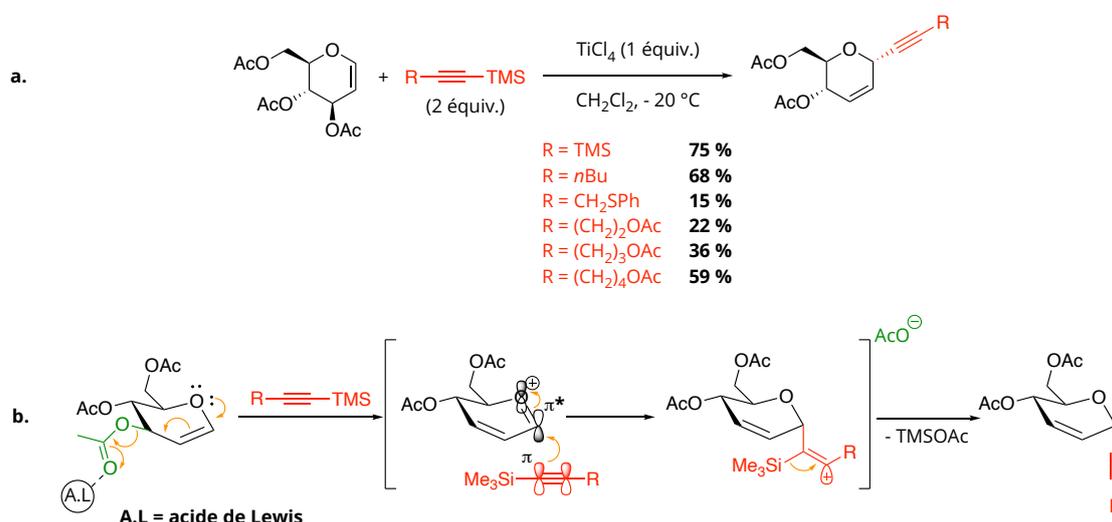


Schéma 48 : Synthèse de pseudo-glucals d'alcynyle assistée par TiCl_4 (a), mécanisme d'alcynylation proposé par le groupe de M. Isobe (b)⁷³

⁷² S. Danishefsky, J. F. Kerwin Jr., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3803-3804.

⁷³ M. Isobe, R. Nishizawa, S. Hosokawa, T. Nishikawa, *Chem. Commun.* **1998**, 2665-2676.

À titre d'exemple, nous pouvons citer l'utilisation du tétrachlorure d'étain(IV) par le groupe de M. Isobe et du tétrachlorure de zirconium(IV) par le groupe de C. Sanjeeva Reddy.⁷⁴ SnCl₄ fut employé dans des réactions d'alcynylation visant à former des pseudo-diosides avec une chaîne bisalcynylée comme espaceur (Schéma 49). Cependant, aucune autre information sur les conditions réactionnelles n'a été fournie dans la publication originale.

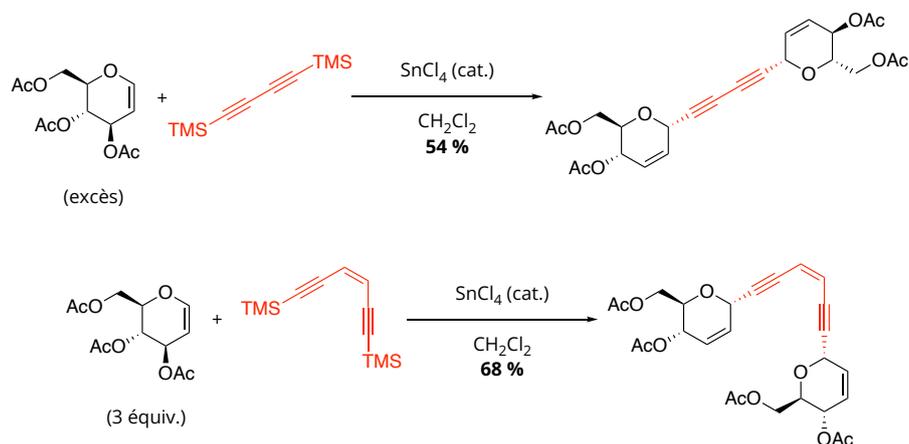


Schéma 49 : Exemples d'alcynylation de glucal assistées par SnCl₄.

Le sel de zirconium, quant à lui, a été utilisé de manière plus générale dans des réactions de C-, O- et S-glycosylation. Ici, seul un exemple d'alcynylation a été reporté (Schéma 50), où le 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal a été mis en solution dans l'acétonitrile en présence de 10 mol% de catalyseur et de 1,1 équivalent de 1-phényl-2-(triméthylsilyl)acétylène. Cette réaction a permis d'obtenir le 2-énopyranoside alcynylé correspondant après 8 minutes à température ambiante seulement. Le rendement est de 88 % et la sélectivité est similaire à celle atteinte lors de l'utilisation de TiCl₄.

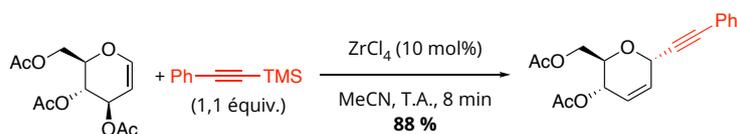


Schéma 50 : C-alcynylation de glucal assistée par ZrCl₄.

⁷⁴ (a) T. Tsukiyama, S. C. Peters, M. Isobe, *Synlett* **1993**, 413-414 ; (b) G. Smitha, C. S. Reddy, *Synthesis* **2004**, 834-836.

II.1.1.2. Alcynylation assistée par InBr_3 ou $\text{Er}(\text{OTf})_3$: des catalyseurs non-sensibles et potentiellement recyclables

Bien que les complexes SnCl_4 et ZrCl_4 furent des alternatives efficaces au sel de titane, ils nécessitent l'utilisation de conditions contrôlées. Pour aller vers des conditions plus douces, le groupe de Jhillusingh S. Yadav ont développé en 2002 une voie d'accès à des pseudo-glycals d'alcynyle *via* l'utilisation de tribromure d'indium(III) (Schéma 51).⁷⁵ Ce type de sel présente le net avantage de ne pas être sensible à l'eau et peut être recyclé. Lors de cette étude, divers glycals (armés ou désarmés) ont été mis en réaction dans du dichlorométhane à température ambiante, en présence d'un équivalent d'accepteur de glycal et de 5 mol% d'acide de Lewis. De manière globale, de bons, voire très bons rendements ont été obtenus tant à partir d'alcynes aromatiques qu'aliphatiques (78 à 95 %), en un temps relativement restreint (maximum 2 h de réaction). Là encore, une très bonne sélectivité en faveur de l'anomère α a été obtenue.

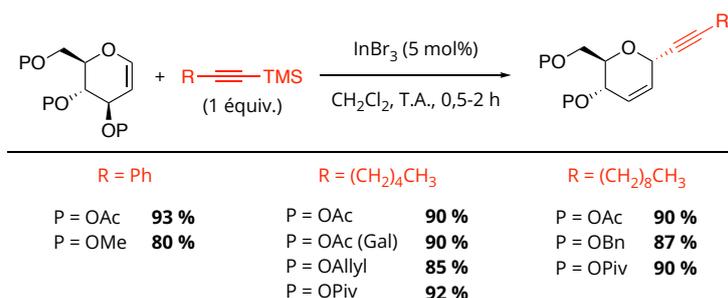


Schéma 51 : Utilisation de InBr_3 dans la synthèse de pseudo-glycals alcynylés.

Dans le même esprit d'utilisation d'une espèce catalytique pouvant être recyclée, le groupe d'Antonio Procopio a développé une méthode utilisant du triflate d'erbium(III) ($\text{Er}(\text{OTf})_3$) comme promoteur (Schéma 52).⁷⁶ Cette voie de C-glycosylation a été appliquée à divers accepteurs silylés comme des dérivés d'allyle ou de cyanure par exemple. Concernant la C-alcynylation, seul les alcynes 1-phényl-2-(triméthylsilyl)acétylène et 1-méthyl-2-(triméthylsilyl)acétylène ont été étudiés sur divers donneurs de glycals. Ces derniers sont tout d'abord mis en solution dans du dichlorométhane en présence de $\text{Er}(\text{OTf})_3$ avec la réaction est agitée à température ambiante pendant 5 minutes. S'en suit l'addition de 1,5 équivalent d'alcyne. Afin d'obtenir des rendements optimaux, il a été nécessaire d'ajuster la charge

⁷⁵ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Raju, C. V. Rao, *Tet. Lett.* **2002**, 43, 5437-5440.

⁷⁶ A. Procopio, R. Dalpozzo, A. de Nino, M. Nardi, B. Russo, A. Tagarelli, *Synthesis* **2006**, 332-338.

catalytique en fonction du donneur de glycal. 3 Mol% de $\text{Er}(\text{OTf})_3$ ont été nécessaires lorsque le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal est utilisé, mais il a fallu augmenter cette charge jusqu'à 10 mol% avec l'utilisation du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-galactal, ce qui peut paraître contre intuitif à la vue de la plus grande réactivité des dérivés du galactose par rapport à ceux du glucose.⁷⁷ De manière générale, des rendements supérieurs à 65 % ont été obtenus avec de bonnes sélectivités.

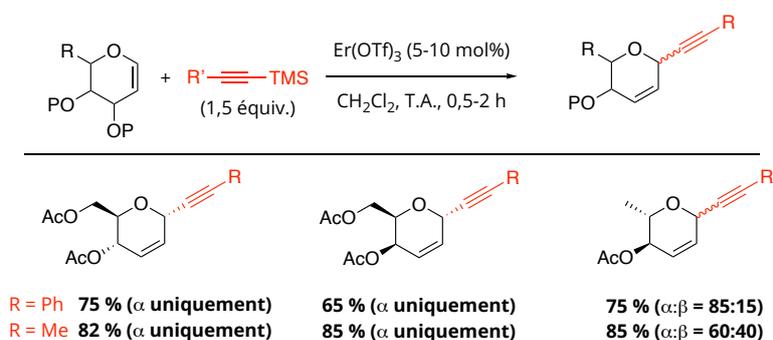


Schéma 52 : Application de $\text{Er}(\text{OTf})_3$ comme promoteur de C-alcynylation de glycals.

II.1.1.3. Alcynylation assistée par de l'indium(0)

C'est dans cet esprit qu'en 2007, Nadège Lubin-Germain et son équipe publièrent une méthode efficace d'alcynylation de glycals, basée sur l'emploi d'indium(0) et des alcynes iodés.⁷⁸ Cette voie de synthèse est inspirée des réactions de Barbier, réactions où un nucléophile métallique est formé *in situ* à partir d'un dérivé halogéné et un métal (*e.g.* zinc(0), indium(0) ou indium(II)). Cette espèce organométallique est ensuite additionnée à un groupement carbonyle ou équivalent.⁷⁹

Les divers alcynes iodés utilisés lors de cette étude ont été obtenus par l'action de diiode et de morpholine sur l'alcyne vrai correspondant.⁸⁰ Deux équivalents de dérivé halogéné sont mis en solution dans du dichlorométhane en présence d'un donneur de glycal et de 2,4 équivalents d'indium(0) (Schéma 53). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux entre 3 et 48 heures en fonction de l'alcyne et du glycal utilisé. À partir de cette méthode générale, divers types d'alcynes ont été testés sur le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal, notamment des C-glycosides de iodoalcyne. Globalement, des rendements ainsi que des stéréosélectivités

⁷⁷ C. McDonnell, O. López, P. Murphy, J. G. Fernández Bolaños, R. Hazell, M. Bols, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12374-12385.

⁷⁸ N. Lubin-Germain, A. Hallonet, F. Huguenot, S. Palmier, J. Uziel, J. Augé, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3679-3682.

⁷⁹ P. Barbier, « Synthèse du diéthylhepténol », *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **1899**, 128, 110-111.

⁸⁰ J. Picard, N. Lubin-Germain, J. Uziel, J. Augé, *Synthesis* **2006**, 979-982.

acceptables ont été obtenus : seule l'application d'un diyne aliphatique diiodé, le 1,8-diiodoocta-1,7-diyne, n'a permis l'obtention que de 34 % de produit de mono-alcynylation. Cela peut être expliqué par la probable formation de produit de bis-alcynylation. Ces conditions ont aussi été appliquées à d'autres glycols, et se sont avérées être très efficaces en série galactal et en série armée. De plus, l'utilisation de lactal peracylé a permis d'obtenir le produit de C-glycosylation correspondant à hauteur de 65 %, avec un ratio $\alpha:\beta$ égal à 78:22, ce qui est légèrement plus faible que ceux des autres exemples.

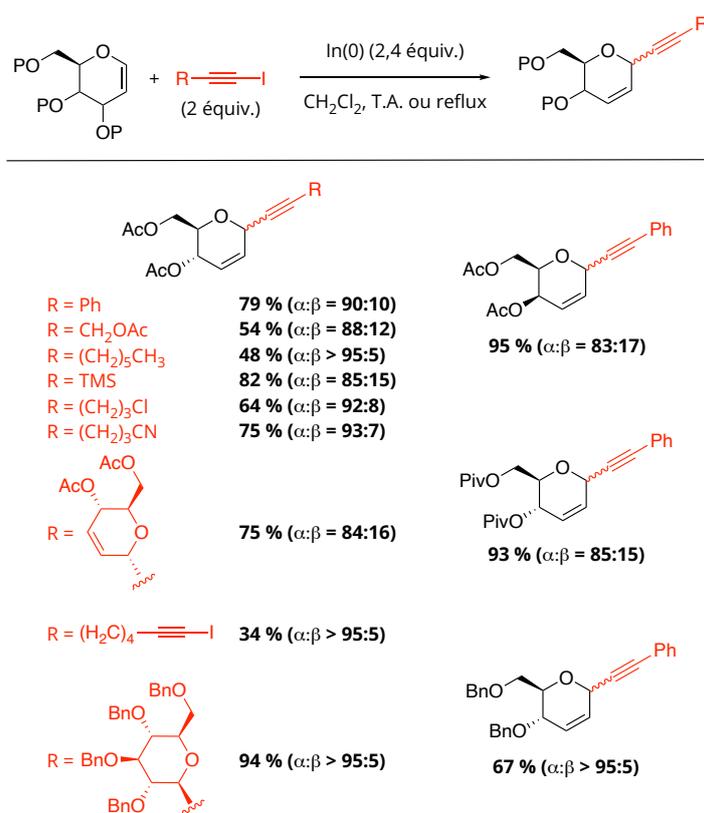


Schéma 53 : Alcynylation de glycols à partir d'alcynes iodés et d'indium(0).

Enfin, l'application de ces conditions réactionnelles sur un sucre alcynylé en C₆ a permis l'obtention d'un C-dioside peracylé avec un lien glycosidique α -(1 \rightarrow 6) en trois étapes et avec un rendement de couplage de 86 % (Schéma 54).

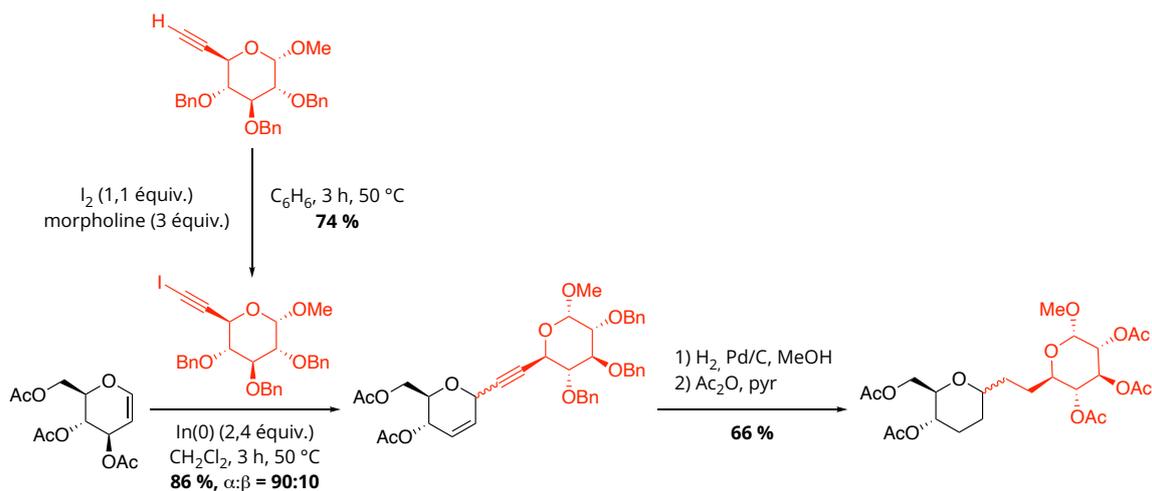


Schéma 54 : Synthèse de C-diosides peracylés *via* la méthode d'alcynylation développée par le groupe de N. Lubin-Germain.

II.1.1.4. Alcynylation assistée par du cuivre(I) ou du zinc(II) : deux méthodes complémentaires

Syed K. Yousuf, Debaraj Mukherjee et leurs collègues ont développé quant à eux une méthode d'alcynylation de glycols se basant sur la réactivité des alcynures de cuivre.⁸¹ Cependant, cette méthode représente un défi synthétique : la glycosylation de Ferrier nécessite des conditions acides, tandis que la formation d'alcynures de cuivre nécessite des conditions basiques. Pour y remédier, ils ont utilisé de l'acide ascorbique afin de générer *in situ* du triflate de cuivre(I), capable de former un alcynure métallique, à partir de son équivalent oxydé $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. La réduction du cuivre(II) par l'acide ascorbique permet également de former de l'acide triflique TfOH , servant de promoteur (Schéma 55).

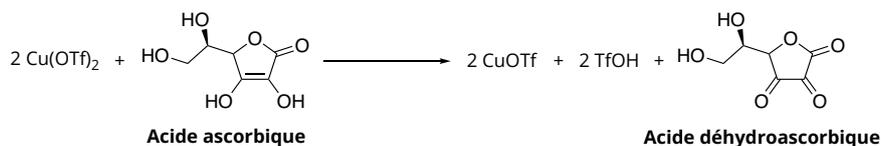


Schéma 55 : Formation de CuOTf et TfOH à partir de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et d'acide ascorbique.

Après des essais prometteurs réalisés sur le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal, ils ont développé une bibliothèque moléculaire en appliquant divers alcynes aromatiques (Schéma 56) : de manière générale, de très bonnes sélectivités ($\alpha > 99\%$) et des rendements allant de 65 à 70 % ont été obtenus en des temps très courts. Face à ces résultats encourageants, différents

⁸¹ A. K. Kusunuru, M. Tatina, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10154-10156.

glycals avec des groupements protecteurs éther ou ester ont été étudiés, en série glucal et galactal principalement.

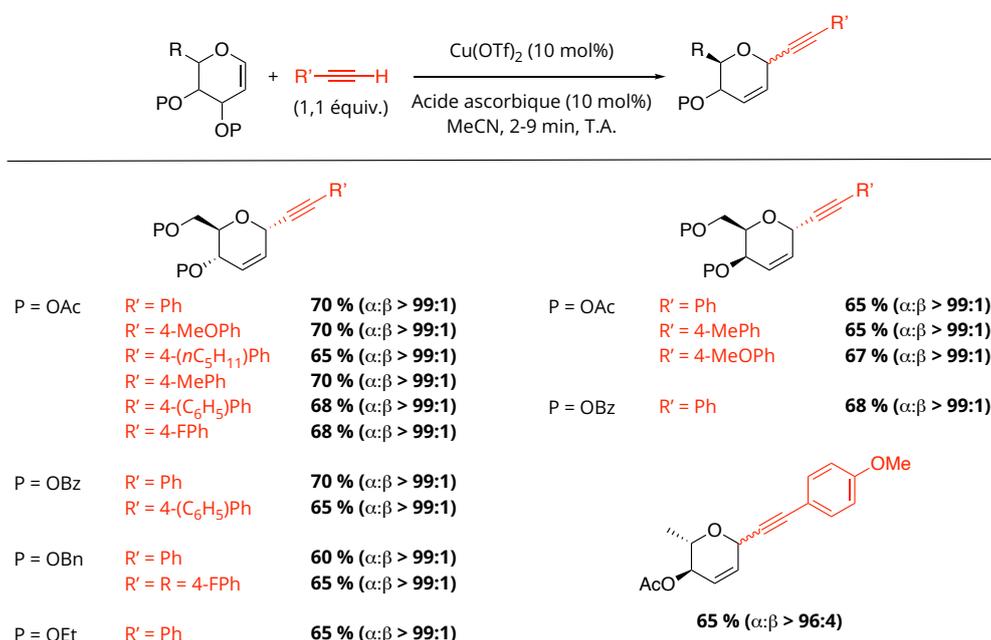


Schéma 56 : Bibliothèque moléculaire obtenue à partir de l'emploi de Cu(OTf)₂ et d'acide ascorbique dans la réaction de C-alcynylation de glycals.

Cependant, cette méthode au cuivre n'a pas été appliquée aux alcynes aliphatiques. Pour y pallier, les groupes de S. K. Yousuf et de D. Mukherjee ont développé une nouvelle méthode stéréosélective utilisant du zinc(0) comme espèce métallique et un α -haloester comme additif.⁸² Afin de mener à bien l'alcynylation de glycals, 1,5 équivalent de poudre de zinc(0) est d'abord ajoutés à une solution de dichlorométhane contenant un équivalent de bromoacétate d'éthyle et 1,5 équivalent d'alkyne. Cette solution est ensuite agitée pendant une heure, pour former *in situ* l'alcynure de zinc *via* la formation d'une espèce organozinc(II) (Schéma 57, a). Le glycal est ensuite ajouté à la solution. Celui-ci serait alors activé par l'alcynure de zinc, générant un complexe de zinc de type RZn(OAc)Br. Ce dernier réagirait ensuite avec le glycal activé afin de former le C-glycoside correspondant. Ces conditions ont pu être appliquées à un large panel d'alcynes aliphatiques et de bons, voire très bons, rendements ont été obtenus avec l'utilisation du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal (Schéma 57, b). Toutefois, le zinc(0) n'est pas utilisé en quantité catalytique.

⁸² M. B. Tatina, A. K. Kusunuru, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7900-7905.

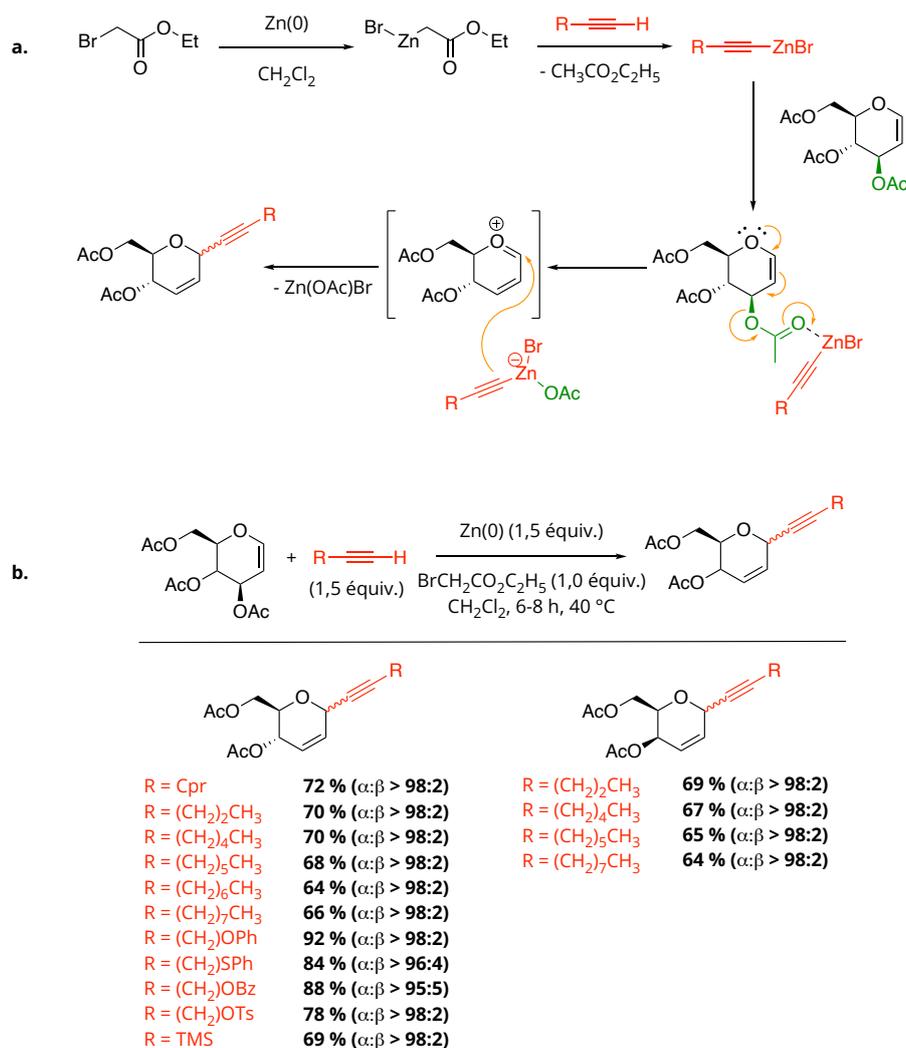


Schéma 57 : Mécanisme d'alcynylation proposé par le groupe de D. Mukherjee⁸² (a), champ d'application de la méthode d'alcynylation assistée par du zinc(0) (b).

En vue de la très bonne stéréosélectivité de cette méthode et de son potentiel vis-à-vis d'alcynes non-aromatiques, deux pseudo-diosides ont pu être synthétisés à partir de sucres composés d'un groupement propargyle en position anomérique (Schéma 58).

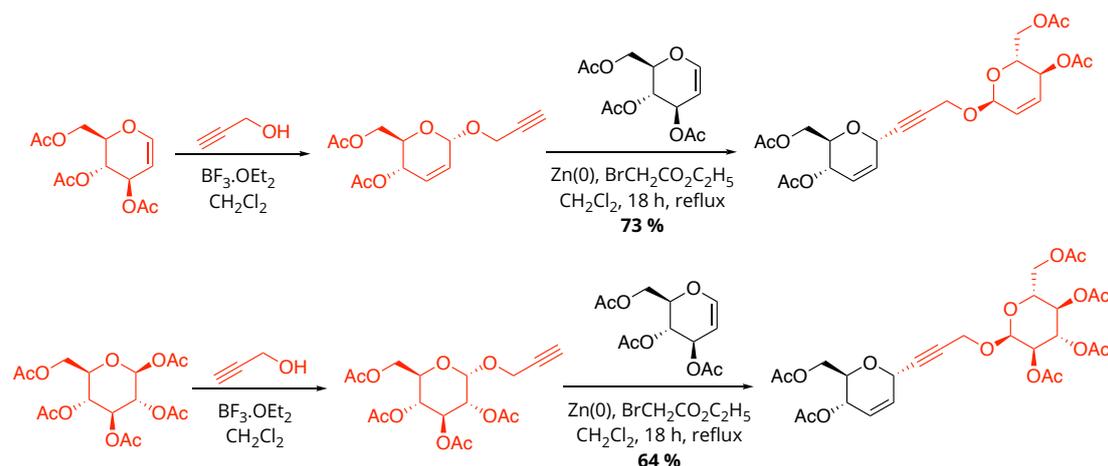


Schéma 58 : Synthèse de pseudo-diosides *via* la méthode d'alcynylation développée par le groupe de D. Mukherjee.

Une autre voie d'accès à ces composés consiste à appliquer 10 mol% de triflate de zinc(II) comme promoteur.⁸³ Cette méthode, introduite par le groupe de Sudhir Kashyap en 2015, a été élargie à la synthèse d'une multitude de C-glycosides dont 6 sucres alcynylés (Schéma 59). De très bons rendements, supérieurs à 84 %, ont été obtenus en ajoutant le promoteur à une solution de 1,2-dichloroéthane (DCE) contenant le glycal et 1,2 équivalent d'alcyne silylé à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 40 °C et les temps de réaction sont relativement acceptables (maximum 4 heures).

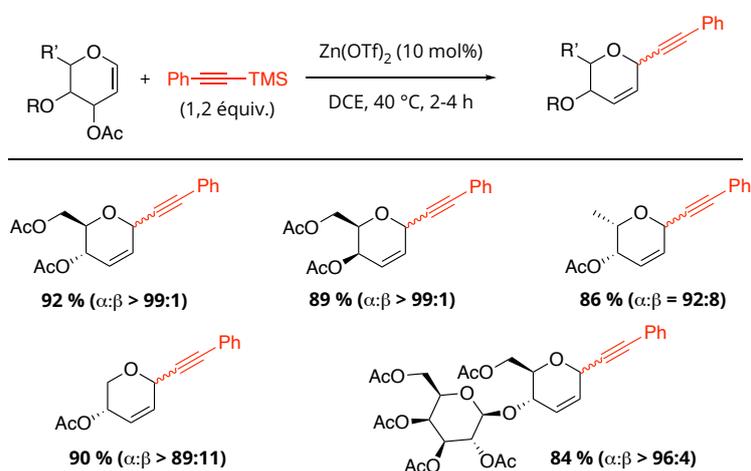


Schéma 59 : Synthèse de pseudo-glycals alcynylés assistée par Zn(OTf)_2 .

Bien que son rôle ne soit pas formellement établi, nous pouvons supposer que l'alcynylation est réalisée par un alcynure de zinc(II) formé *in situ*. En effet, l'obtention d'un tel

⁸³ T. R. Reddy, D. S. Rao, S. Kashyap, *RCS Adv.* **2015**, 5, 28338-28343.

alcynure à partir de $Zn(OTf)_2$ et de l'alcyne vrai correspondant en présence d'une base de Brønsted est décrit dans la littérature⁸⁴ : un complexe π serait tout d'abord formé, ce qui faciliterait la déprotonation de l'alcyne. Nous pouvons donc ici imaginer un mécanisme similaire (Schéma 60) : la formation du complexe π serait suivi par la désilylation de l'alcyne. Cette dernière permettrait de former de manière concomitante l'alcynure de zinc(II) et TMSOTf, un électrophile capable d'activer le donneur de glycone.

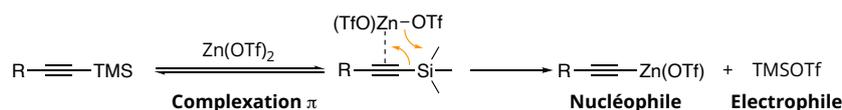
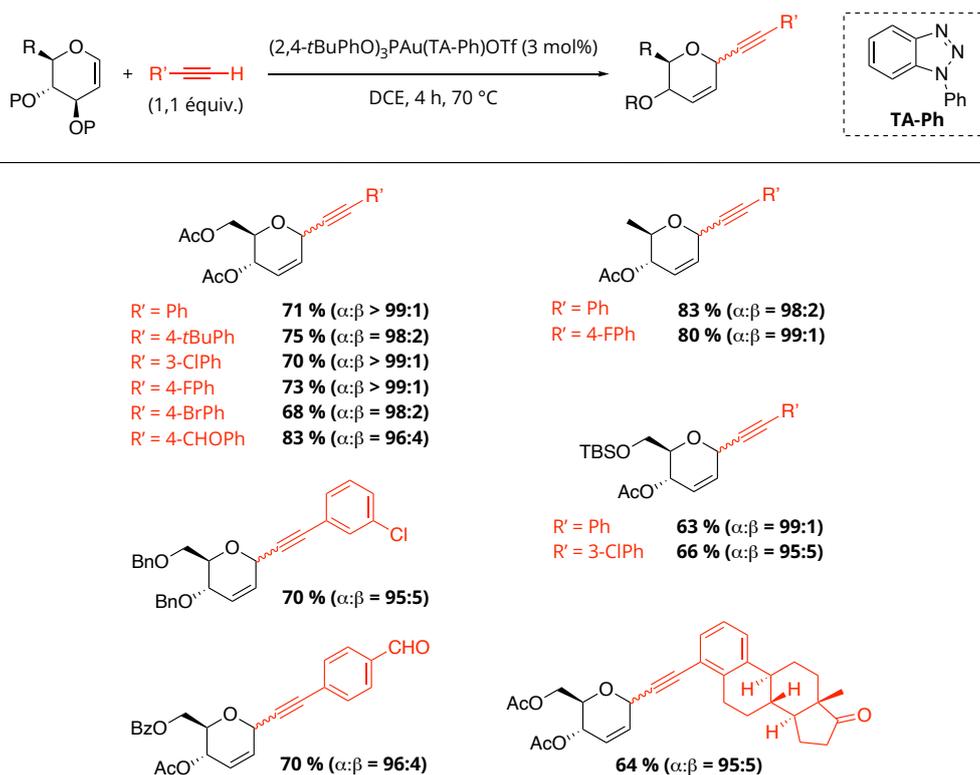


Schéma 60 : Mécanisme proposé pour la formation d'alcynure de zinc(II) et de TMSOTf.

II.1.1.5. Alcynylation assistée par un complexe d'or(I)

En 2016, le groupe de Xiadong Shi s'intéressa à l'alcynylation d'éther vinylique. Pour ce faire, ils ont utilisé un complexe d'or(I) : le $(2,4-tBuPhO)_3PAu(TA-Ph)OTf$ (Schéma 61).^{45e} Celui-ci est engagé à hauteur de 3 mol% par rapport à l'éther d'énol et est mis en solution dans du chloroforme en présence de deux équivalents d'alcyne vrai. Le glycal est ensuite ajouté à cette solution et le milieu réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à conversion complète du substrat. Après des résultats encourageants obtenus avec l'utilisation du 3,4-dihydro-2H-pyrane, la C-alcynylation de glycals a été explorée. L'utilisation de ce type de substrat a cependant nécessité d'élever la température à 70 °C afin de convertir le substrat. Différents alcynes aromatiques (dont un dérivé du stérol) et glucals ont été testés et de bons rendements ont pu être obtenus (63-83 %).

⁸⁴ D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381.



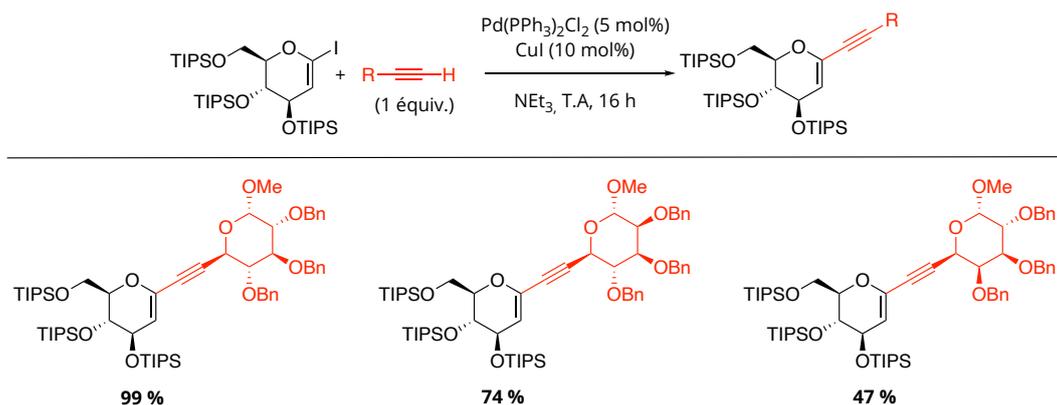
Sch\u00e9ma 61 : Application de sels d'or(I) dans la synth\u00e8se de pseudo-glucals d'alcynyle.

Concernant le m\u00e9canisme r\u00e9actionnel, diverses r\u00e9actions t\u00e9moins ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es autour de l'utilisation d'alcynure d'or(I) isol\u00e9 et du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane. Il en a r\u00e9sult\u00e9 que la conversion n'\u00e9tait compl\u00e8te que lorsque l'alcynure d'or \u00e9tait mis en pr\u00e9sence de 2 mol% de HOTf. Ces r\u00e9sultats sugg\u00e8rent l'hypoth\u00e8se qu'un alcynure m\u00e9tallique nucl\u00e9ophile est form\u00e9 au cours de la r\u00e9action conduisant \u00e0 la formation concomitante d'une esp\u00e8ce \u00e9lectrophile capable d'activer le substrat.

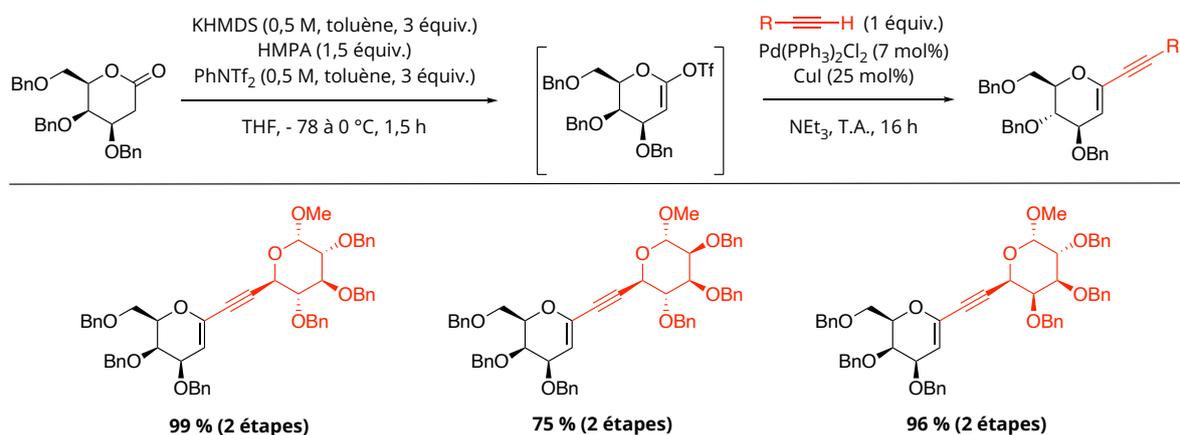
II.1.1.6. Alcynylation assist\u00e9e par palladium(0) et nickel(II) : vers la synth\u00e8se de C-glycals d'alcynyle

Le groupe de Daniel B. Werz a d\u00e9crit une m\u00e9thode d'alcynylation en 2010 se basant sur les r\u00e9actions de Sonogashira et de Cacchi, permettant le couplage entre un alcynure vrai et un halog\u00e9nure de vinyloxy ou un triflate de vinyloxy.⁸⁵ Dans un premier temps, le couplage de Sonogashira a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9, mettant en jeu un iodure de glucal persilyl\u00e9 et des C-6-glycosides d'alcynyles. Ces r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es dans des conditions standards de couplage de Sonogashira et des rendements de 47 \u00e0 99 % ont \u00e9t\u00e9 obtenus (Sch\u00e9ma 62).

⁸⁵ D. C. Koester, M. Leibelng, R. Neufeld, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3934-3937.

Schéma 62 : C-Alcynylation de iodure de glucal *via* un couplage de Sonogashira.

Dans un second temps, le groupe de D. B. Werz s'est intéressé à l'utilisation de galactal iodé. Cependant, la préparation de cette brique de base n'a pas été possible à cause de l'instabilité du substrat. Ainsi, ils se sont orientés vers l'utilisation d'un triflate de glucal comme électrophile. Celui-ci est obtenu en trois étapes à partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-galactal. Ce dérivé n'est pas isolé et est directement mis en présence de 7 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 25 mol% de Cul, un excès de triéthylamine et un équivalent de C-6-glycoside d'alcynyle afin de réaliser le couplage de Cacchi. Des rendements allant de 75 à 99 % ont été obtenus et ceux-ci comprennent le passage d'une lactone intermédiaire en sucre triflé ainsi que l'étape de couplage (Schéma 63).

Schéma 63 : C-Alcynylation de triflate de galactal *via* un couplage de Cacchi.

Plus tard, le même groupe développa l'application de cette méthode en l'étendant à divers alcynes simples, aromatiques et aliphatiques, sur la même source de glycal (Schéma 64).⁸⁶ De bons rendements (jusqu'à 92 %) ont été obtenus.

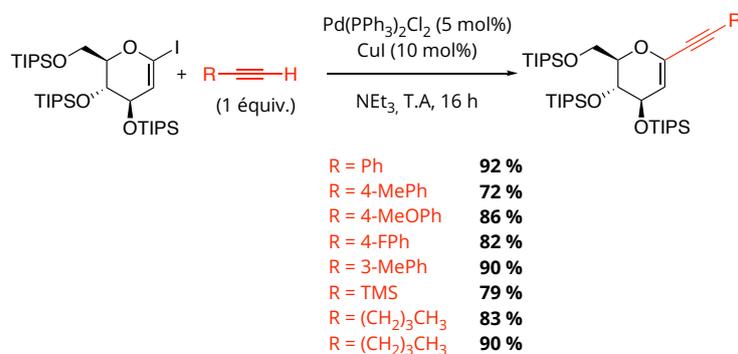


Schéma 64 : Application du couplage Sonogashira à divers alcynes.

Cette méthode d'alcynylation est novatrice. En effet, ici l'alcynylation des glycals permet d'obtenir des C-glycals d'alcynyle contrairement aux autres méthodes présentées jusqu'ici qui permettait d'obtenir des pseudo-glycals alcynylés : des 2-énopyranosides d'alcynyle.

Dans le même esprit, au début des années 2020, le groupe d'Angélique Ferry a proposé une nouvelle voie d'accès à des glycals alcynylés *via* une pseudo activation de la liaison C-H assistée par Ni(OAc)₂ et en utilisant un groupement directeur de type amidoquinoline en C₂.⁸⁷ Lors de ces travaux, inspirés de la méthode d'alcynylation de motif dihydropyrane développée par le groupe de Fuwei Li⁸⁸, divers glycals perbenzylés ont été étudiés. Ceux-ci sont ajoutés à une solution comprenant 1,2 équivalent de bromure d'alcynyle et cinq équivalents de carbonate de sodium dans du toluène. Après 4 heures à 140 °C, 20 mol% de complexe de nickel(II) sont ajoutés à la solution. Une bibliothèque de dix glycals alcynylés a été ainsi obtenue avec des rendements modestes (21-62 %, Schéma 65).

⁸⁶ D. C. Koester, D. B. Werz, *Beil. J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 675-682.

⁸⁷ M. de Robichon, D. Branquet, J. Uziel, N. Lubin-Germain, A. Ferry, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 5138-5148.

⁸⁸ J. Yi, C. Xia, F. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6213-6221.

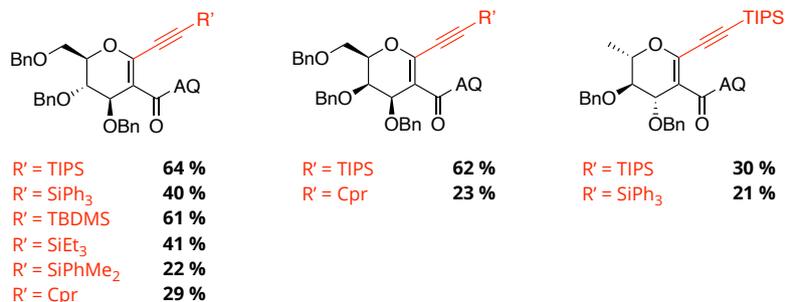
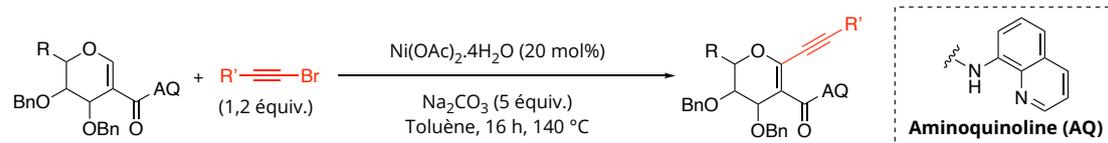


Schéma 65 : Synthèse de C-glycols d'alcynyle assistée par du Ni(II).

Les auteurs ont ensuite engagé le glucal alcynylé triisopropylsilylé dans des réactions de chimie click, réaction de cycloaddition entre un alcyne vrai et un dérivé azoturé (Schéma 66). Après la protection de l'atome d'azote du groupement directeur et la déprotection de l'alcynyle vrai par désilylation assistée par du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), quatre osides complexes ont pu être obtenus avec des rendements corrects mais variables (39-72 %).

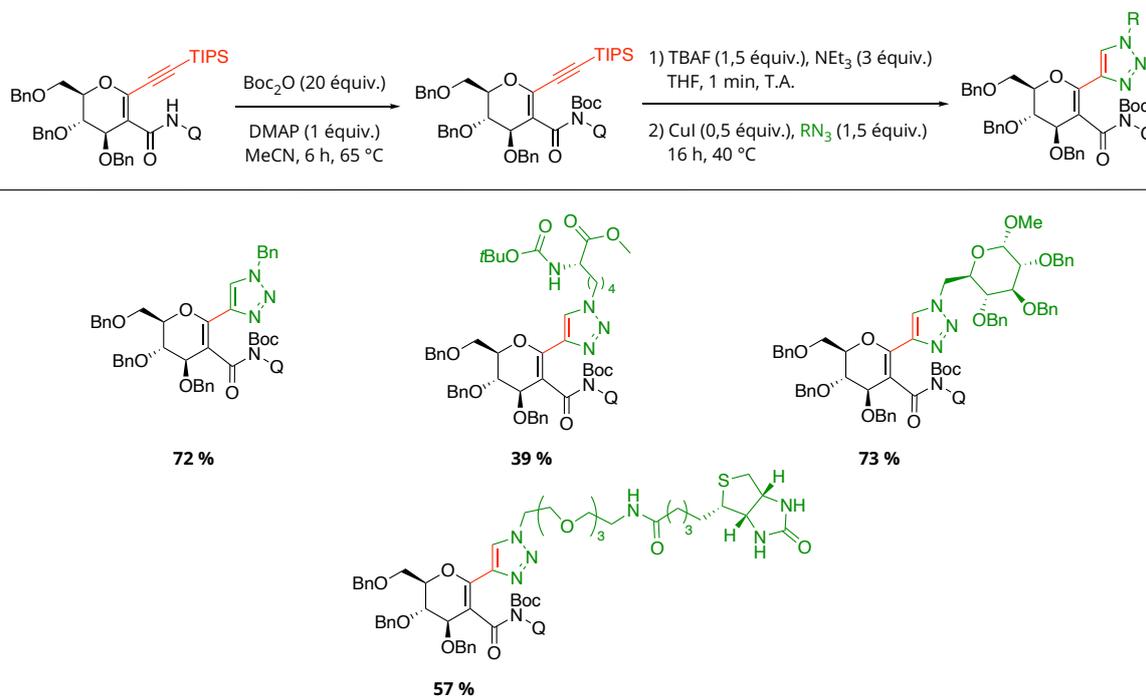


Schéma 66 : Formation de sucres complexes à partir d'un C-glycol d'alcynyle.

II.1.2. I₂, TMSOTf et BF₃.OEt₂ : utilisation de promoteurs organiquesII.1.2.1. Alcynylation assistée par I₂

Les groupes de J. S. Yadav et M. Isobe ont proposé simultanément deux voies de méthode de C-alcynylation utilisant du diiode comme promoteur (Schéma 67).⁸⁹ Le premier groupe s'est intéressé à l'utilisation de I₂ en quantité catalytique (5 mol%) alors que M. Isobe s'est orienté vers l'utilisation de I₂ en quantité stœchiométrique. Les applications de ces deux méthodes sont très complémentaires : les travaux de J. S. Yadav sont très complets et des sucres tant armés que désarmés ont été étudiés, alors que ceux de M. Isobe ont privilégié l'application d'un large panel d'alcynes (dont certains sont constitués d'un éther de silyle) sur le 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal.

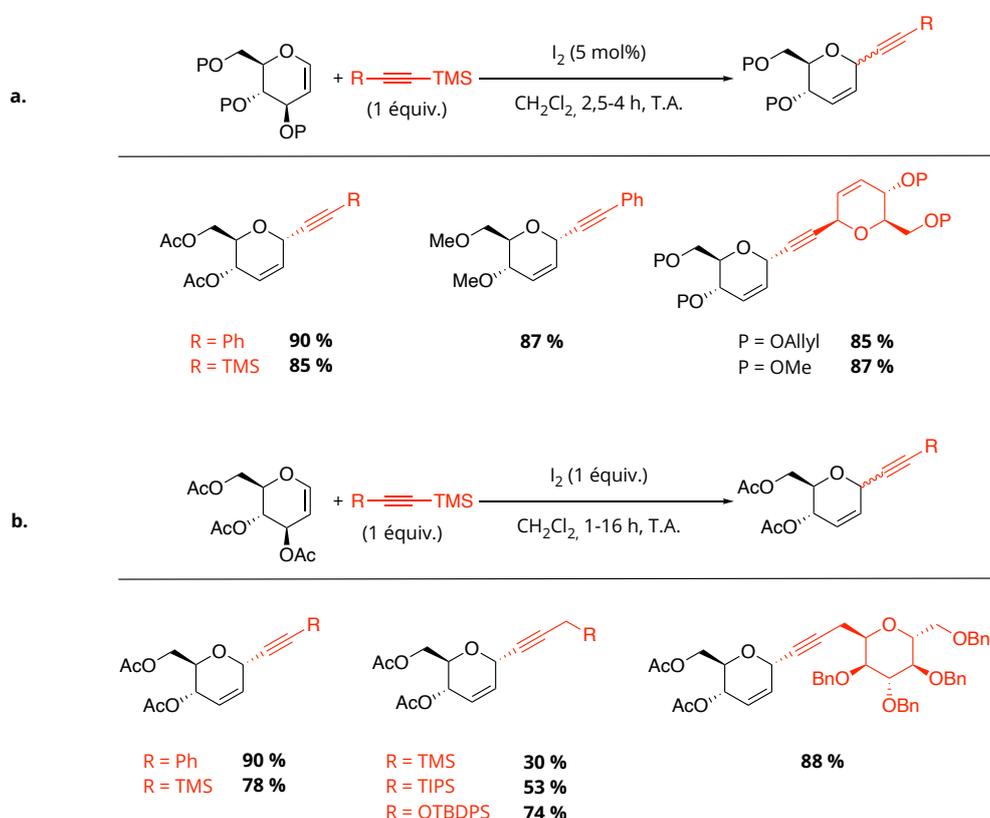


Schéma 67 : Quelques exemples de C-alcynylation de glycols assistée par I₂ réalisés par le groupe de J. S. Yadav (a) et M. Isobe (b).

De plus, M. Isobe a proposé un mécanisme d'activation différent de celui vu jusqu'ici : l'activation du donneur de glucal se ferait par l'addition d'un iodonium sur la double liaison du glucal sur la face β du sucre (Schéma 68, a). L'oxocarbenium iodé ainsi formé réagirait ensuite

⁸⁹ (a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. V. Rao, M. S. Reddy, *Synthesis* **2003**, 247-250; (b) R. Saeeng, U. Sirion, P. Sahakitpichan, M. Isobe, *Tet. Lett.* **2003**, 44, 6211-6215.

avec l'alcyne silylé pour former un intermédiaire vinylique. Enfin, une élimination concertée aurait lieu, permettant le départ d'AcOI (un excellent agent électrophile d'iodation) afin de former la double liaison C₂=C₃. Cette hypothèse mécanistique est étayée par l'isolement d'un dérivé iodé lorsque le donneur de glucal réagit avec de l'éthanol en présence d'un équivalent de diiode (Schéma 68, b). Cette réaction de O-glycosylation a aussi permis d'affirmer que l'approche du iodonium de l'électrophile se fait sur la face β.

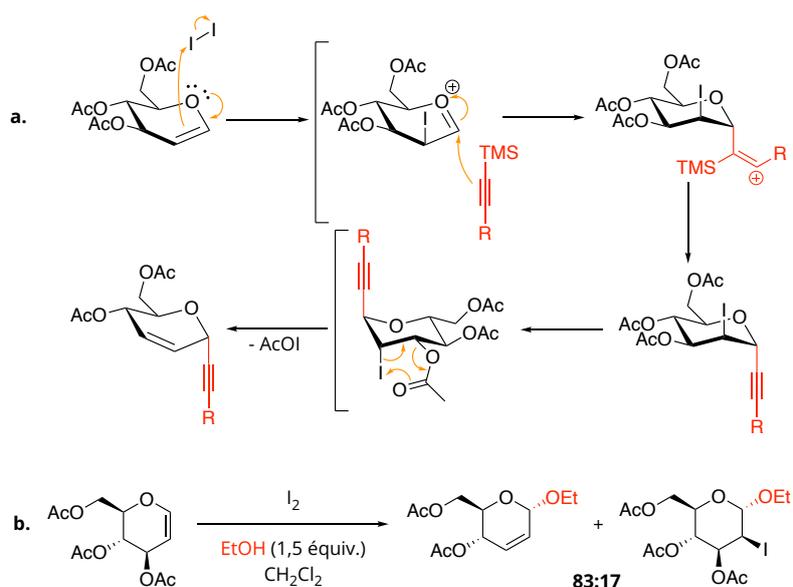


Schéma 68 : Mécanisme d'alcynylation assistée par I₂ proposé par le groupe de M. Isobe⁸⁹ (a), mise en évidence de la formation d'un produit iodé lors de la O-glycosylation d'un glucal (b).

II.1.2.2. Alcynylation assistée par BF₃.OEt₂

En 2008, le groupe d'Hélio A. Stefani a décrit une méthode de C-alcynylation du 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal par l'application d'alcynyltrifluoroborates de potassium (Schéma 69) comme précurseur d'accepteur de glycal et de BF₃.OEt₂ comme promoteur.⁹⁰ L'utilisation des sels trifluoroborés au lieu d'acides boroniques ou d'esters de boronates a été motivée par leur stabilité, leur nucléophilie accrue ainsi que leur synthèse efficace.

⁹⁰ A. S. Vieira, P. F. Fiorante, T. L. S. Hough, F. P. Ferreira, D. S. Lüttke, H. A. Stefani, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215-5218.

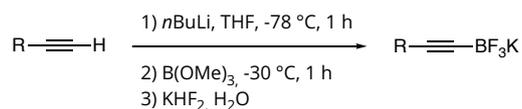
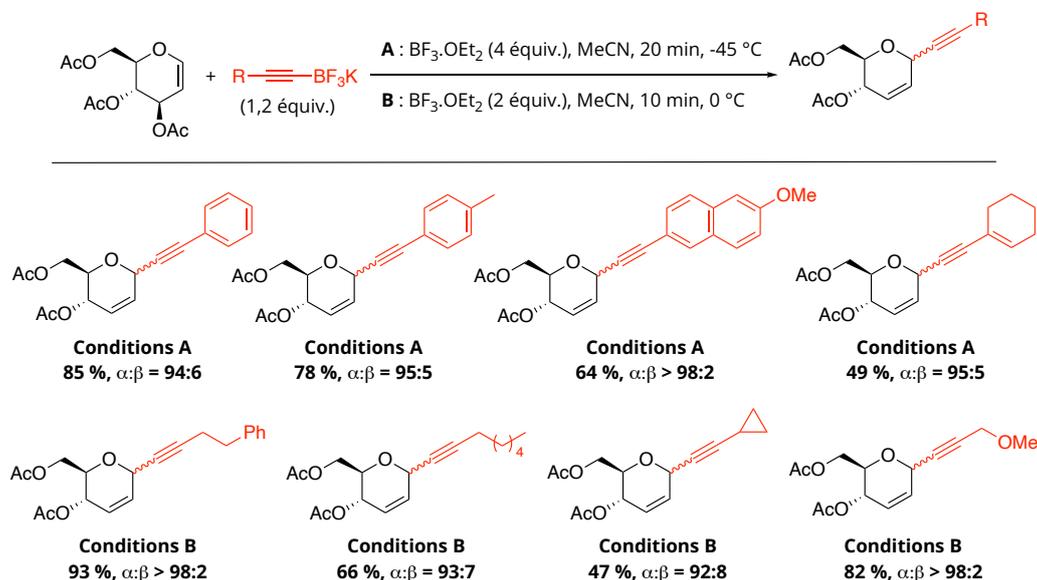


Schéma 69 : Synthèse d'alcynyltrifluoroborates de potassium.

Lors de cette étude méthodologique, il a été démontré que le promoteur $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ était le plus adéquat et que la présence d'un acide de Lewis supplémentaire était nécessaire à la bonne formation du produit d'alcynylation. L'acétonitrile est le solvant choisi : il permet d'obtenir des rendements avoisinant les 90 % en 10 minutes, tandis que les solvants chlorés (dichlorométhane, DCE) et le toluène offraient des rendements plus faibles en une heure de réaction. Malgré l'utilisation d'un solvant participant, la formation du produit d'alcynylation est quasiment sélective avec des ratio $\alpha:\beta$ supérieurs à 90:10. Deux conditions optimales ont été utilisées lors de l'application de cette méthode en fonction de l'alcyne utilisé (Schéma 70) : la première (**A**) repose sur l'utilisation de quatre équivalents de promoteur à $-45\text{ }^\circ\text{C}$ pendant vingt minutes et s'est avérée être la plus efficace lors de l'utilisation d'alcynes aromatiques. La seconde méthode (**B**) a été quant à elle privilégiée lors de l'applications d'alcynes aliphatiques et repose sur l'utilisation de deux équivalents de promoteur à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 10 minutes.

Schéma 70 : Synthèse de pseudo-glycals d'alcynyle *via* la méthode développée par le groupe H. A. Stefani.

D'un point de vue mécanistique, un alcynyle difluoroboré serait formé *in situ* par la réaction entre le sel trifluoroboré et le trifluorure de bore (Schéma 71). Cette espèce électrophile permettrait l'activation du donneur de glycal et de générer l'espèce $[\text{R}-\text{B}(\text{OAc})\text{F}_2]^-$ nucléophile.

Celle-ci réagirait ensuite avec l'oxocarbénium *via* la face α pour former le produit alcynylé correspondant.

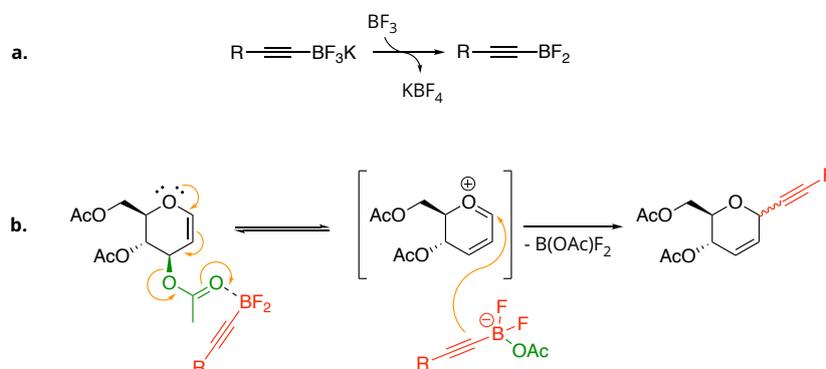


Schéma 71 : Mécanisme d'activation de l'alcyne (a) et de l'alcynylation de glucal (b) proposés par le groupe de H. A. Stefani.⁹⁰

II.1.2.3. Alcynylation assistée par TMSOTf

Les groupes de Masood Rizvi et Bhahwal A. Shah ont publié en 2014 une méthode permettant d'obtenir des pseudo-glycals alcynylés de manière rapide (moins de dix minutes) et stéréosélective, grâce à l'utilisation de TMSOTf (0,5 équivalent) comme catalyseur et d'alcynes non-activés (1,2 équivalent) comme accepteurs de glycal (Schéma 72).⁹¹ Cette méthode repose sur l'activation *in situ* de l'alcyne vrai par TMSOTf, formant ainsi l'alcyne de triméthylsilyle correspondant et de l'acide triflique TfOH, promoteur de la glycosylation. La réaction s'effectue dans le dichlorométhane et à la température de -20 °C pour obtenir des résultats optimaux. Une bibliothèque moléculaire a été réalisée durant ces travaux : de bons rendements ont été obtenus avec l'application d'alcynes aromatiques (74-80 %). Cependant, cette méthode n'a permis d'obtenir que des rendements modestes en série aliphatique (39-54 %). Cette voie de synthèse est applicable tant en série armée qu'en série désarmée : seule une faible différence d'efficacité est observable entre l'utilisation du glucal peracylé et du glucal perbenzylé.

⁹¹ S. Devari, M. Kumar, R. Deshidi, M. Rizvi, B. A. Shah, Beilstein *J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2649-2653.

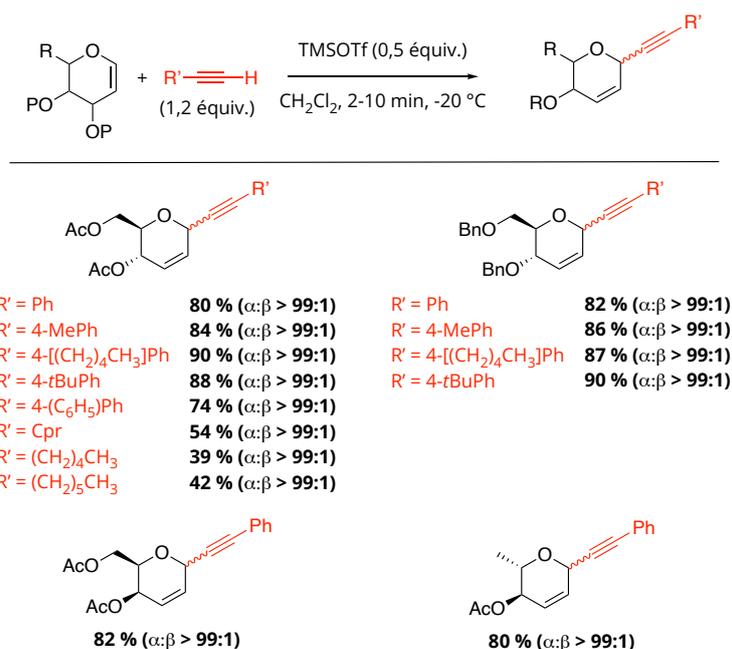


Schéma 72 : Bibliothèque de C-glycosides obtenue avec l'application de 0,5 équivalent de TMSOTf.

Trois années plus tard, le groupe de Jianbo Zhang proposa une voie de synthèse similaire, fondée également sur l'emploi de TMSOTf comme espèce catalytique et des alcynes vrais.⁹² Les conditions réactionnelles sont légèrement différentes : la réaction est réalisée dans ce cas à 80 °C dans du DCE et la charge catalytique est de 0,6 équivalent. L'application d'une haute température est justifiée par le souci lié à la formation d'un sous-produit comportant un triflate de vinyle (Schéma 73). Ce composé se formant de manière majoritaire à des températures proches de 20 °C, il a été nécessaire d'augmenter la température de réaction à 80 °C pour permettre l'élimination de HOTf et ainsi former le produit d'intérêt.

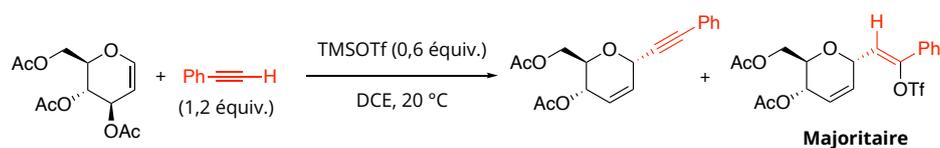


Schéma 73 : Compétition entre la formation du C-glycoside d'alcynyle et du C-glycoside de vinyle.

Cependant, l'utilisation de telles conditions agressives (acide de Lewis fort et température élevée) a un impact négatif sur les rendements obtenus : à substrats équivalents,

⁹² H. Chen, X. Luo, S. Qiu, W. Sun, J. Zhang, *Glycoconj. J.* **2017**, *34*, 13-20.

des rendements inférieurs de 13 à 30 % ont été obtenus par rapport à ceux obtenus par M. Rizvi et B. A. Shah.⁹¹

II.2. Utilisation de glycosides comme donneurs de glycosyle

II.2.1. Alcynylation d'halogénures de glycosyle

II.2.1.1. Alcynures métalliques pré-formés

II.2.1.1.1. Application de réactifs de Grignard

La première synthèse de C-glycoside d'alcynyle à partir d'un donneur de glycosyle fut décrite par le groupe de Robert Zelinski en 1958 (Schéma 74).⁹³ Elle repose sur le traitement d'un bromure de glucopyranosyle peracétylé par un alcynure de magnésium. Cette transformation est également accompagnée par la déacétylation du sucre. C'est pourquoi, après l'alcynylation du substrat, une étape d'acylation des alcools déprotégés est nécessaire. Cette séquence, quoique inédite à l'époque, est peu efficace et nécessite l'emploi de 11 équivalents d'alcynure.

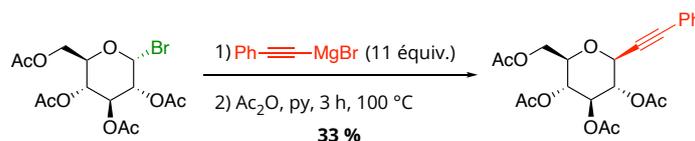


Schéma 74 : Première alcynylation d'un donneur de glycosyle reportée dans la littérature.

La réaction de R. Zelinski a été reprise une vingtaine d'années plus tard par le groupe de Grant Buchanan (Schéma 75). Un alcynure de magnésium a pu être additionné sur un chlorure de D-ribofuranosyle armé.⁹⁴ L'emploi de chlorure de tri-O-benzyl-D-ribofuranoside a permis l'obtention du produit alcynylé à hauteur de 71 % et avec un ratio $\alpha:\beta$ de 89:11. À nouveau, l'alcynure est utilisé en très large excès (23 équivalents).

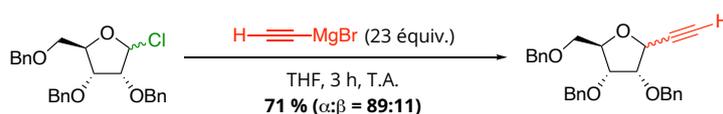


Schéma 75 : Alcynylation d'un chlorure de D-ribofuranoside par un réactif de Grignard.

⁹³ R. Zelinski, R. E. Meyer, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 810-813.

⁹⁴ J. G. Buchanan, A. R. Edgar, M. J. Power, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1943-1949.

II.2.1.1.2. Application d'alcynures d'argent et d'aluminium

Afin de former des C-nucléosides *via* une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un dérivé alcynylé et un dérivé azoturé, le groupe de Jack Fox utilisa, en 1976, l'halophilie d'un alcynure d'argent afin d'alcyniler un chlorure de ribofuranosyle.⁹⁵ L'utilisation d'un tel alcynure fut motivée par sa faible nucléophilie afin de limiter la formation de sous-produits lors de l'alcynylation, tirer bénéfice du caractère halophile de l'argent et de l'insolubilité du chlorure d'argent, sous-produit attendu de la réaction, dans l'acétonitrile. Le dérivé furanose est tout d'abord traité par de la triphénylphosphine et du tétrachlorométhane dans l'acétonitrile afin d'obtenir le dérivé chloré correspondant (Schéma 76). Celui-ci est ensuite directement mis en réaction avec un alcynure d'argent préformé à partir de propiolates de méthyle ou d'éthyle correspondants et du nitrate d'argent. Malgré l'utilisation de 2,3 équivalents de réactif et des temps de réactions longs (5 ou 10 jours), les rendements d'alcynylation obtenus furent inférieurs à 50 %. Assez étrangement, bien que ce concept réactionnel fonctionne, il n'existe pas d'autres exemples décrivant l'emploi d'alcynure d'argent à ce jour.

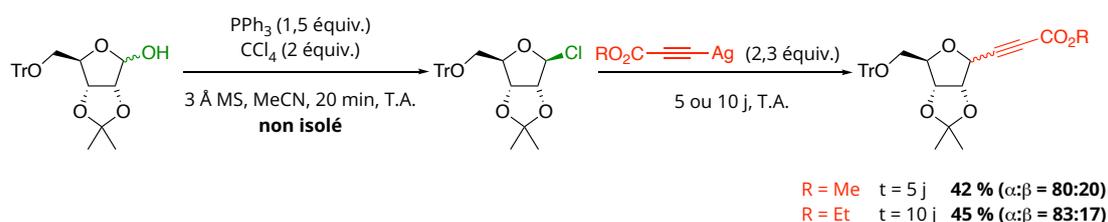


Schéma 76 : Synthèse d'esters acétyléniques de ribofuranosyle à partir d'un alcynure d'argent.

Quinze ans plus tard, en 1991, le groupe de Genrikh A. Tolstikov proposa une voie d'accès à des C-glycosides en utilisant des dérivés organo-aluminés comme accepteur de glycosyle (Schéma 77).⁹⁶ Parmi ceux-ci, l'heptynyldiéthylaluminium a été testé sur un bromure de glycosyle perbenzylé dans du toluène. Un rendement de 82 % a été obtenu, avec néanmoins une sélectivité très faible avec un ratio α : β de 56:44. Ce dernier est probablement dû à la formation d'un oxocarbénium intermédiaire.

⁹⁵ F. G. de las Heras, S. Y-K. Tam, R. S. Klein, J. J. Fox, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 84-90.

⁹⁶ G. A. Tolstikov, N. A. Prokhorova, A. Y. Spivak, L. M. Khalilov, V. R. Sultanmuratova, *Zh. Org. Khim.* **1991**, *10*, 2101-2106.

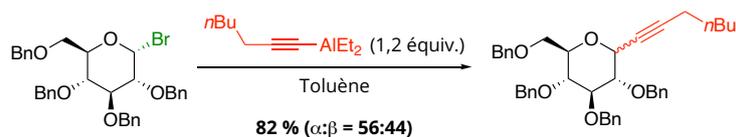


Schéma 77 : Alcynylation d'un bromure de glycosyle par un alcynure d'aluminium.

II.2.1.2. Activation de l'alcynure *in situ*

II.2.1.2.1. Activation assistée par $ZnCl_2$

Robert M. Williams et ses collègues se sont intéressés, à la fin des années 80, à l'utilisation de dérivés stannylés afin de synthétiser des C-glycosides d'alcynyle (Schéma 78).⁹⁷ Leur méthode s'articula autour de l'utilisation de bromure de glycosyle, de deux équivalents d'alcynure de stannyle comme nucléophile et de 0,5 équivalent de chlorure de zinc. Une bibliothèque de six osides alcynylés a pu ainsi être préparée avec des rendements modestes, tant en série pyranosyle que furanosyle (44 à 66 %).

Malgré le fait que les réactifs stannylés soient toxiques, l'application de ces dérivés a tout de même été privilégiée dans divers travaux postérieurs, notamment sur des osides azoturés en C_2 .⁹⁸

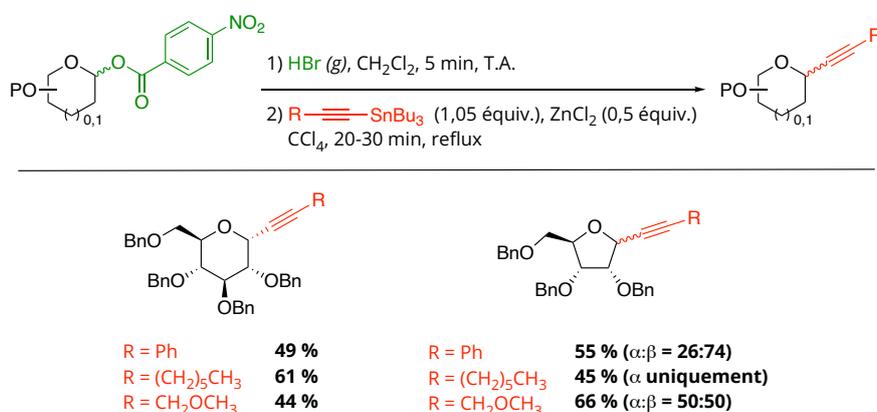


Schéma 78 : Alcynylation de bromures de glycosyle formés *in situ* par un dérivé stannylé.

II.2.1.2.2. Activation assistée par de l'indium(0)

À la suite des résultats prometteurs obtenus en série glycal⁷⁸, le groupe de N. Lubin-Germain et de Jacques Uziel appliqua leur méthode d'alcynylation avec de l'indium(0) sur des

⁹⁷ D. Zhai, W. Zhai, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501-2505.

⁹⁸ (a) C. Leteux, A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2647-2655 ; (b) D. Alvarez-Dorta, E. I. León, A. R. Kennedy, A. Martín, I. Pérez-Martín, C. Riesco-Fagundo, E. Suárez, *Eur. J. Chem.* **2013**, *19*, 10312-10333.

glycosides (Schéma 79).⁹⁹ Ainsi, les conditions réactionnelles décrites précédemment ont été utilisées sur un fluorure de glycosyle et des glycosides d'acétyl, ces derniers seront discutés ultérieurement (cf. chapitre 3, partie II.2.3.1. p86). Le dérivé fluoré utilisé, le fluorure de 2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyle, a permis l'obtention de 52 % du produit alcynylé correspondant après seize heures de réaction. Bien que dans ces conditions réactionnelles ce dérivé soit plus réactif que son homologue acylé, le rendement obtenu reste néanmoins plus faible (52 % en 16 h contre 60 % en 48 heures).

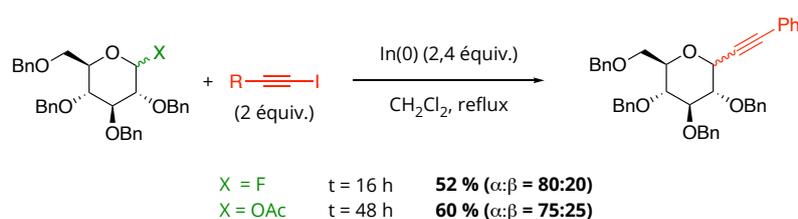


Schéma 79 : Alcynylation d'un sucre fluoré ou acylé *via* la méthode de N. Lubin-Germain.

II.2.1.2.3. Alcynylation assistée par $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Sur la base des travaux de H. A. Stefani⁹⁰, le groupe de Xue-Wei Liu a développé une méthode d'alcynylation de glycoside utilisant des dérivés d'alcynyltrifluoroborates de potassium comme donneurs d'alcynyle.¹⁰⁰ Durant leur optimisation, divers groupements partants ont été étudiés. Bien que le TCA offre un très bon rendement (81 % en 1 heure), l'utilisation de fluorure de glycosyle a été privilégiée pour la suite de l'étude, d'une part pour leur efficacité (94 % en 0,3 heure) et d'autre part pour la robustesse accrue des donneurs de glycosyles fluorés comparée à celle des dérivés de TCA (Schéma 80).

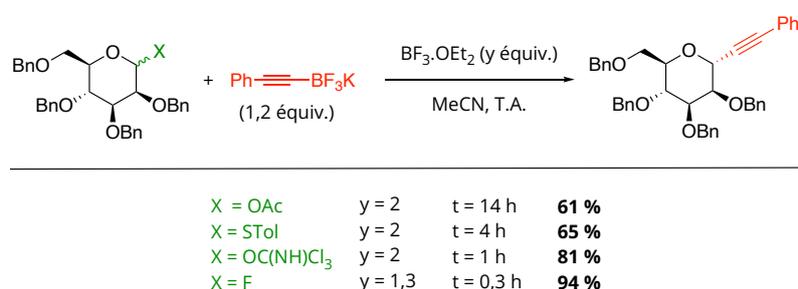


Schéma 80 : Optimisation du groupement partant.

⁹⁹ N. Lubin-Germain, J-P. Baltaze, A. Coste, A. Hallonet, H. Lauréano, G. Legrave, J. Uziel, J. Augé, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 725-728.

¹⁰⁰ J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X-W. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 42-45.

À partir des conditions optimisées, une large bibliothèque moléculaire a été obtenue, tant en faisant varier l'alcyne que le fluorure de glycosyle (Schéma 81). Quinze molécules ont ainsi pu être synthétisées avec des rendements supérieurs à 65 %.

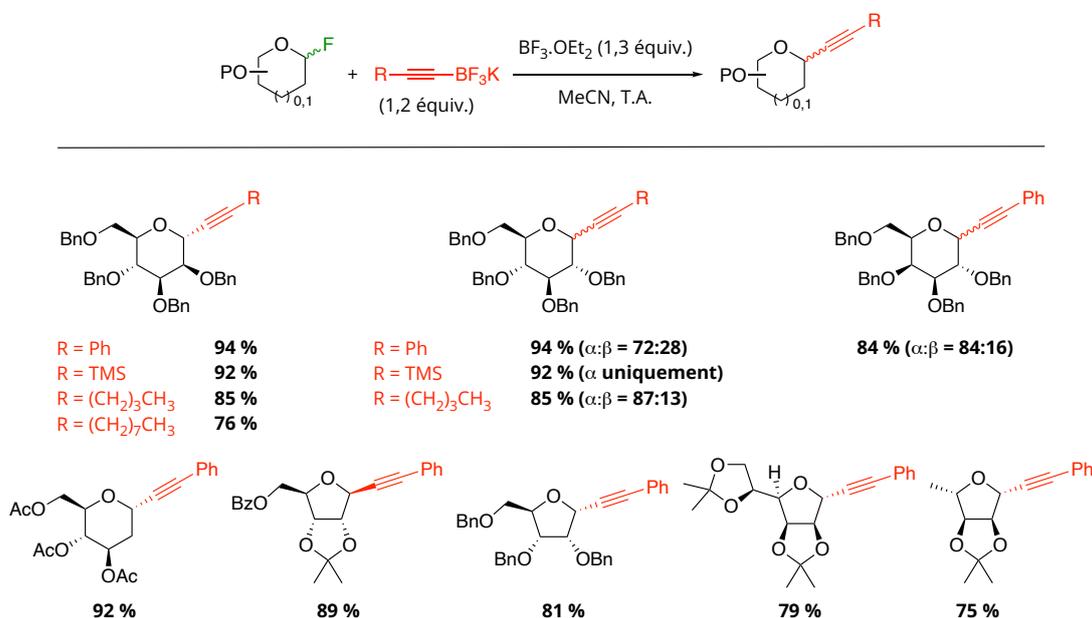


Schéma 81 : Bibliothèque de C-glycosides d'alcynyle obtenue à partir de l'emploi de fluorures de glycosyle et d'alcynyltrifluoroborates.

II.2.1.3. Alcynylation par voie radicalaire

En 2022, le groupe de Shouyun Yu proposa une méthode d'alcynylation reposant sur la formation d'un radical de glycosyle.¹⁰¹ Le point clef de cette méthode est l'utilisation de 2 mol% d'un organocatalyseur, l'éosyne Y, qui a la capacité d'accepter un photon et ainsi être dans un état excité pour initier la réaction radicalaire. Pour ce faire, cette voie de synthèse nécessite aussi l'utilisation de bromure de glycosyle, de deux équivalents de bromure d'alcynyle ainsi que de quatre équivalents de DIPEA. Cette dernière est transformée en un cation radicalaire par l'action de l'éosyne activée, permettant par la suite la formation du radical de glycosyle. Cette méthode a permis l'obtention d'une large bibliothèque moléculaire (Schéma 82). Néanmoins, cette voie catalytique n'a pas été appliquée à des alcynes aliphatiques.

¹⁰¹ L. Xia, M. Jin, S. Yu, *Org. Lett.* **2022**, 24, 364-368.

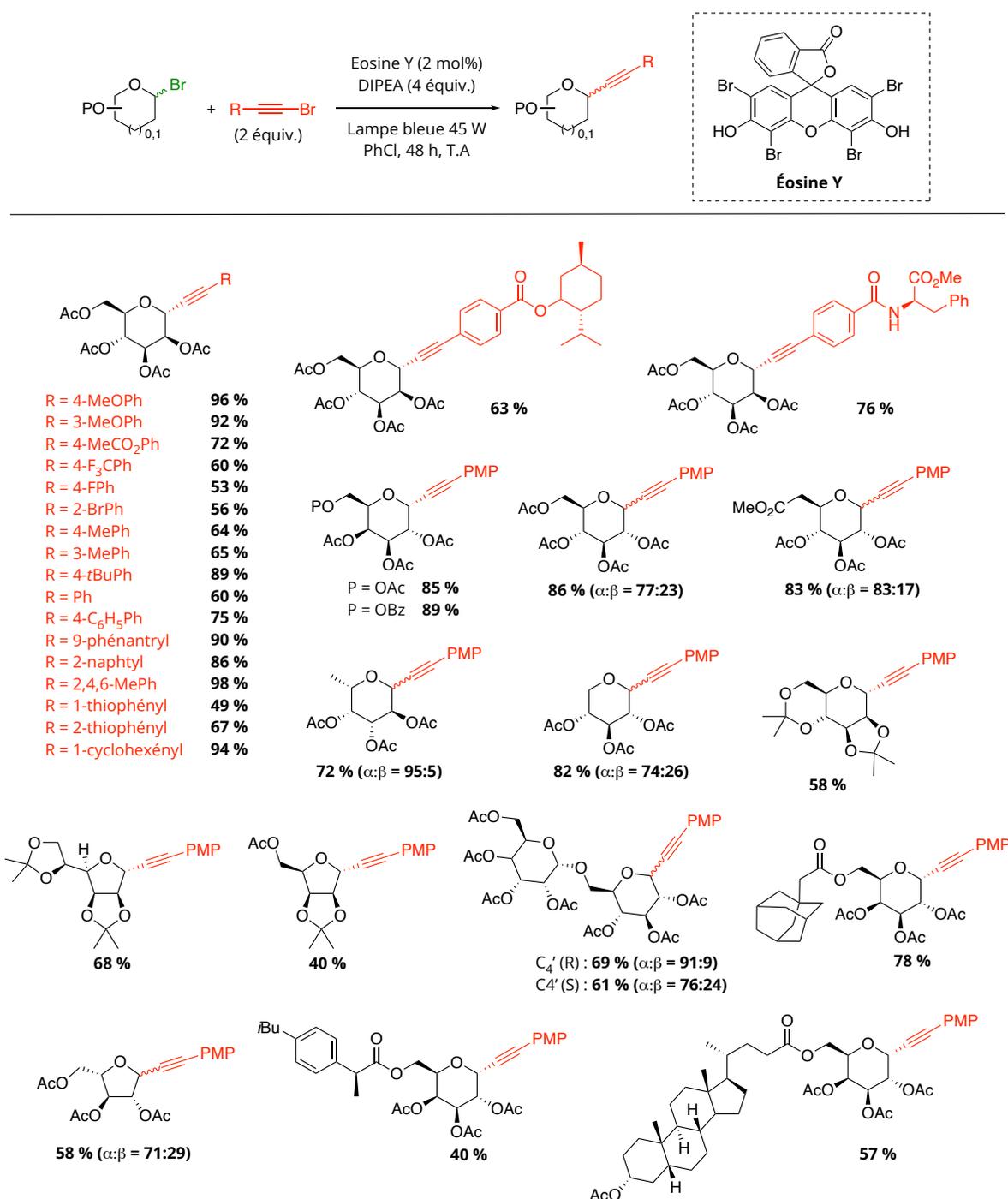


Schéma 82 : Bibliothèque moléculaire obtenue par la méthode radicalaire développée par le groupe de S. Yu.

II.2.2. Alcynylation de glycoses

II.2.2.1. Alcynylation par le bromure d'éthynylmagnésium

Durant leurs travaux sur l'alcynylation de donneurs de glycosyle par un alcynure de magnésium⁹⁴, le groupe de J. G. Buchanan a aussi étudié l'alcynylation du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose directement (Schéma 83). L'alcynylation de la fonction hémiacétal conduit à

l'ouverture du cycle et la formation du diol correspondant, de manière quantitative. Pour obtenir le ribofuranoside alcynylé cyclique, le diol ouvert formé est traité par une solution de chlorure de 4-toluènesulfonyle (TsCl) dans de la pyridine à 60 °C : l'alcool en C₃ de la chaîne linéaire sera tosylé préférentiellement car la position est moins encombrée que l'alcool en C₆. Le 2,3,5-tri-O-benzyl-D-ribofuranoside d'éthynyle est alors obtenu avec un rendement global de 65 % avec un ratio α : β de 20:80. L'avantage de cette méthode réside en la formation d'un C- β -glycoside d'alcynyle majoritaire. Cette sélectivité résulte de l'addition de l'alcynyle sur la face *Re* de l'aldéhyde résultant de l'ouverture de l'ose en solution, ce qui est en accord avec le modèle Cram chélaté.

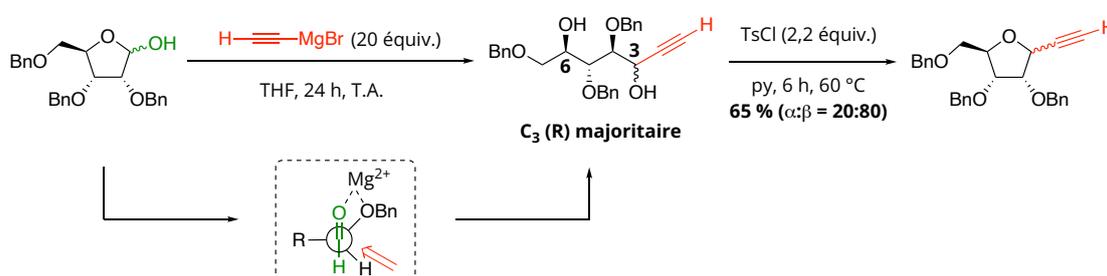


Schéma 83 : Alcynylation du 2,3,5-tri-O-benzyl-D-ribofuranose par le bromure d'éthynylmagnésium.

II.2.2.2. Alcynylation par un organolithien

Au début des années 2000, le groupe de Masahiko Inouye a promu l'utilisation directe de glucose comme donneur de glycosyle (Schéma 84).¹⁰² Leur méthode repose sur l'utilisation d'un alcynure de lithium : celui-ci s'ajoute sur l'hémiacétal du glucose provoquant l'ouverture du cycle. S'en suit la reformation du glycoside cyclique *via* une réaction de Nicholas, par application d'octacarbonyle de dicobalt ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$), complétée par une réaction en présence d'acide triflique.¹⁰³ Cette méthode s'est avérée être très efficace dans l'élaboration de sucres β -alcynylés. En effet, six C-3,5-di-O-benzyl-2-déoxy- β -D-ribofuranosides d'alcynyle ont été obtenus avec de bons voire très bons rendements, ainsi qu'une très bonne sélectivité.

¹⁰² M. Takase, T. Morikawa, H. Abe, M. Inouye, *Org. Lett.* **2003**, 5, 625-628.

¹⁰³ R. F. Lockwood, K. M. Nicholas, *Tet. Lett.* **1977**, 18, 4163-4165.

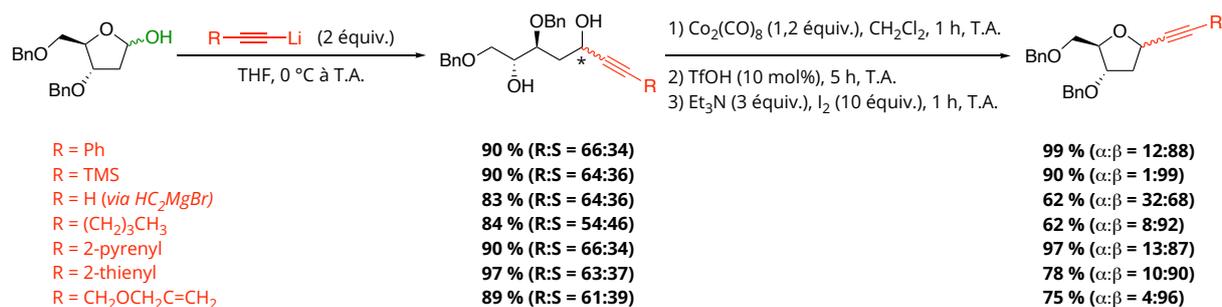


Schéma 84 : Synthèse en deux étapes de 2-déoxy-C-glycosides à partir du 2-déoxyfuranose correspondant.

II.2.3. Alcynylation de glycoside d'acétyle

II.2.3.1. Alcynylation assistée par In(0)

Déjà présentée précédemment, l'application des conditions élaborées par le groupe de N. Lubin-Germain s'est avérée être plus efficace sur les glycosides d'acétyle.⁹⁹

Lors de leur étude, des glycosides d'acétyle tant armés que désarmés ont été utilisés (Schéma 85). Cependant, l'utilisation de brique peracylée a été limitée par la formation d'un produit bicyclique, due à l'addition de l'espèce nucléophile sur l'acétoxonium intermédiaire. L'utilisation de 2-déoxyglucosides a alors été privilégiée afin de vérifier la bonne alcynylation d'un sucre désarmé et un rendement de 71 % a été obtenu avec un tel substrat. Divers autres pyranosides, ainsi que des furanosides, ont aussi été étudiés. De manière générale, de bons rendements ont été obtenus (60 à 70 % en série pyranoside, 44 % à 96 % en série furanoside).

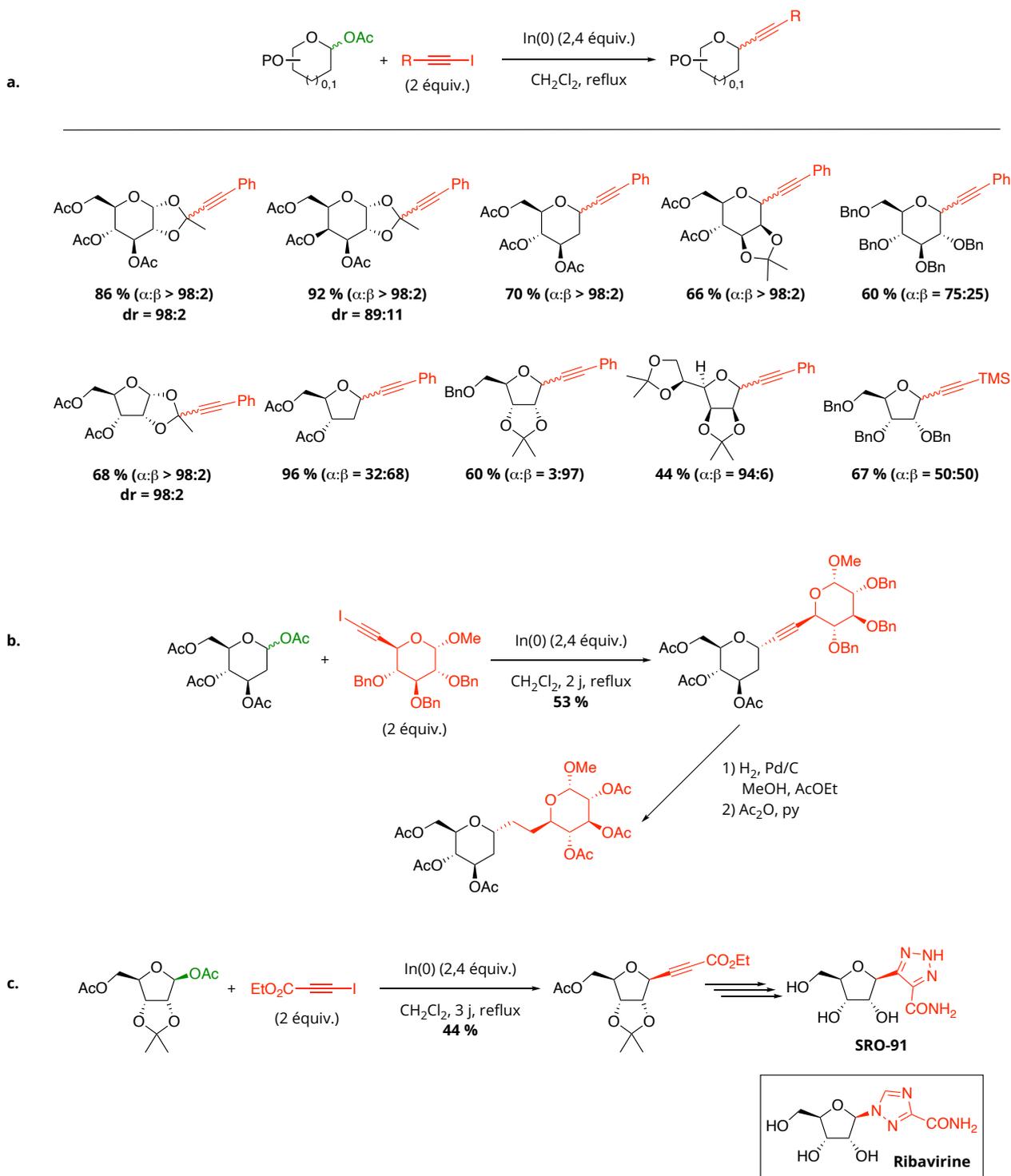


Schéma 85 : Applications de la méthode de N. Lubin-Germain à divers glycosides d'acétyle et d'alcyne iodés.

De plus, un pseudo-dioside a été synthétisé à hauteur de 53 % de rendement *via* cette méthode d'alkynylation, à partir d'un 2-déoxyglucoside peracétylé et d'un 6-glycoside d'alkynyle perbenzylé (Schéma 85, b). Ces travaux ont par la suite été appliqués dans l'élaboration d'un

analogue carboné de la ribavirine, le SRO-91, un composé potentiellement antitumoral (Schéma 85, c).¹⁰⁴

II.2.3.2. Alcynylation assistée par du zinc

Durant leurs travaux sur l'alcynylation de glycols, le groupe de D. Mukherjee a étendu sa méthode basée sur l'utilisation de Zn(0) et de bromoacétate d'éthyle à deux glycosides d'acétyles : un dérivé 2-déoxy-D-glucoside et un dérivé L-fucoside (Schéma 86).⁸² Chacun des deux sucres ont été mis en réaction avec du phénylacétylène ou du *n*-octylacétylène. Des rendements modestes, allant de 58 à 64 %, ont été obtenus avec une très bonne diastéréosélectivité.

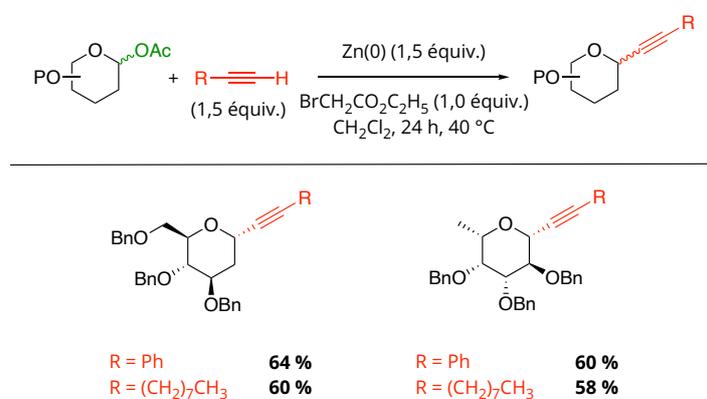


Schéma 86 : Alcynylation assistée par du Zn(0) et du bromoacétate d'éthyle.

Dans le même esprit, le groupe de Hong-Bo Qin a développé une méthode utilisant du bromure de zinc(II) en 2018.¹⁰⁵ Cette méthode s'articule autour de l'utilisation catalytique de ZnBr₂, à hauteur de 20 mol%, d'un alcyne vrai et d'un glycoside d'acétyle. Après l'activation de ce dernier par du triflate de triisopropylsilyle, un alcynure de zinc (*cf.* chapitre 3, partie II.1.1.4., p65) s'additionne en position anomérique permettant la formation du C-glycoside d'alcynyle correspondant (Schéma 87).

¹⁰⁴ N. Sabat, E. Migianu-Griffoni, T. Tudela, M. Lecouvey, S. Kellouche, F. Carreiras, F. Gallier, J. Uziel, N. Lubin-Germain, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *188*, 112009.

¹⁰⁵ H. He, H-B. Qin, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1962-1966.

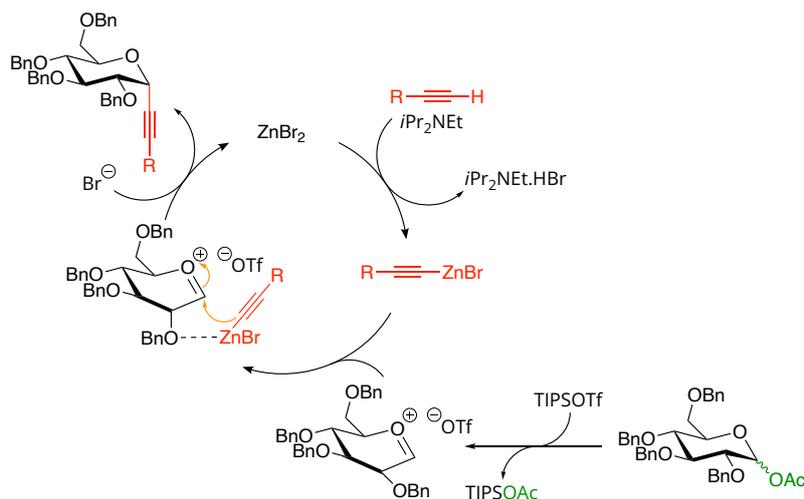


Schéma 87 : Mécanisme d'alcynylation d'un glycosyde d'acétyle proposé par le groupe de H-B Qin.¹⁰⁵

Divers alcynes, tant aromatiques qu'aliphatiques, ont été testés sur le tétra-O-benzyl-D-glucopyranoside d'acétyle et les rendements sont compris entre 42 et 86 % (Schéma 88). Cette bibliothèque moléculaire a été complétée par l'application de divers glycosides d'acétyle armés : tous ont donné lieu à des rendements supérieurs à 65 % lorsque le phénylacétylène a été utilisé comme donneur d'alcyne.

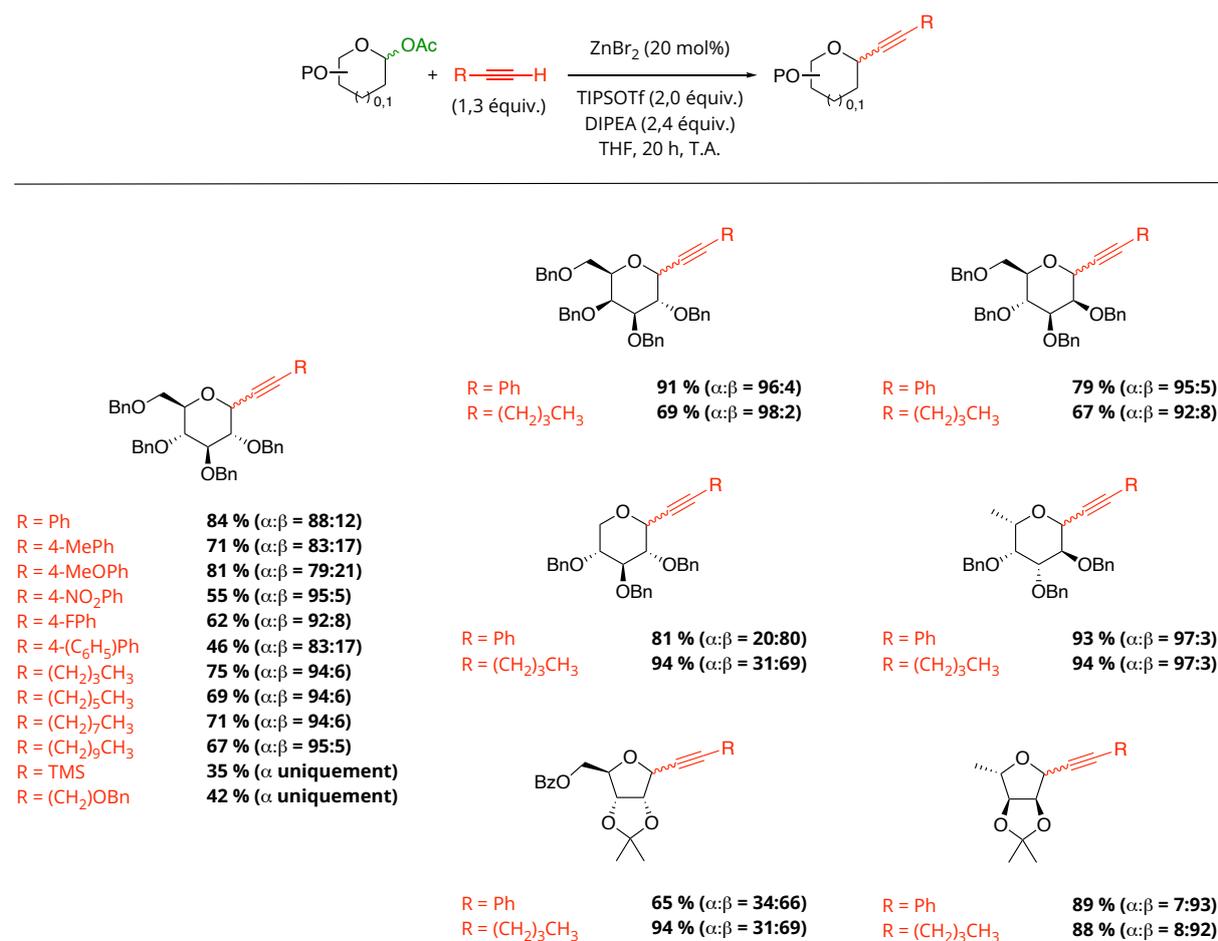


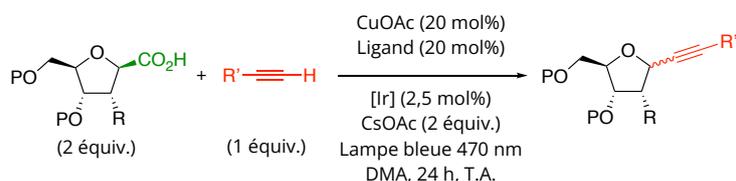
Schéma 88 : Bibliothèque de C-glycosides d'alcynyle développée par le groupe de H-B Qin.

II.2.4. Alcynylation de glycosides de carboxyle

Dans un tout autre registre, à la suite des résultats très encourageants obtenus par le groupe de Yongqiang Zhang sur la C-arylation stéréosélective de glycoside de carboxyle, le groupe de Samir Messaoudi proposa en 2021 une méthode d'alcynylation de ces osides, en se basant sur une catalyse duelle cuivre/photoredox (Schéma 89).¹⁰⁶ Cette voie d'accès permet de générer un radical de glycosyle *via* la décarboxylation du glycoside de carboxyle induite par un catalyseur photoredox à l'iridium(III) et de l'acétate de césium. Ce radical est ensuite piégé par un alcynure de cuivre(II) formé *in situ* à partir de l'alcynure vrai correspondant et d'un complexe de cuivre(I). Une large bibliothèque moléculaire a été obtenue avec des rendements quasiment tous supérieurs à 50 %. Le point fort de cette méthode, en plus de l'utilisation de briques de bases stables et sa grande tolérance fonctionnelle, est qu'elle permet d'obtenir des

¹⁰⁶ (a) Y. Ma, S. Liu, Y. Xi, H. Li, K. Yang, Z. Cheng, W. Wang, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14657-14660 ; (b) M. Zhu, S. Messaoudi, *ACS Catal.* **2021**, 11, 6334-6342.

C- β -glycofuranosides de manière sélective, stéréosélectivité induite par le radical de glycosyle formé.



R' = 4-MeOPh	96 %	R' = 3-MePh	74 %	R' = cyclohexényl	64 %
R' = Ph	93 %	R' = 3-ClPh	85 %	R' = 2-py	70 %
R' = 4-ClPh	84 %	R' = 3-FPh	67 %	R' = 2-thiophényl	56 %
R' = 4-FPh	79 %	R' = 3-MeOPh	81 %	R' = (CH ₂) ₃ CH ₃	56 %
R' = 4-CF ₃ Ph	62 %	R' = 2-MeOPh	81 %	R' = (CH ₂) ₅ CH ₃	52 %
R' = 4-MeCOPh	49 %	R' = 2-MePh	72 %	R' = Cy	54 %
R' = 4-CO ₂ MePh	84 %	R' = 4-MeO-2-MePh	75 %	R' = Cpr	60 %
R' = 3-CF ₃ Ph	59 %	R' = 2-ClPh	53 %	R' = (CH ₂) ₂ Ph	93 %
				R' = (CH ₂) ₃ Cl	54 %

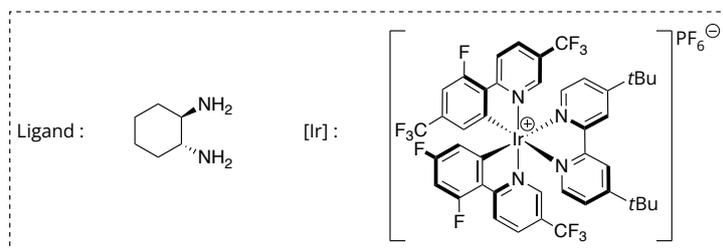
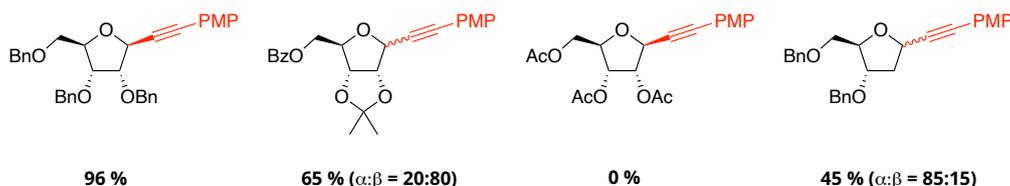
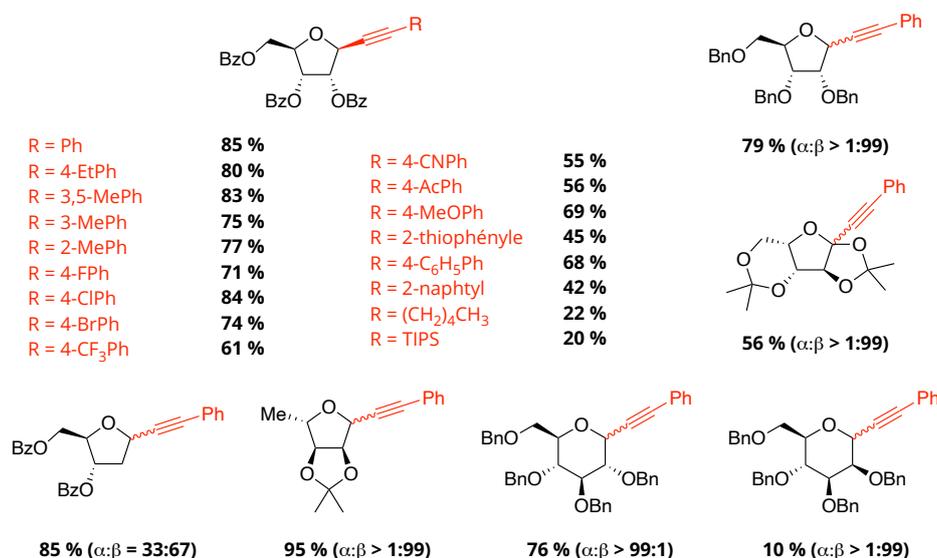
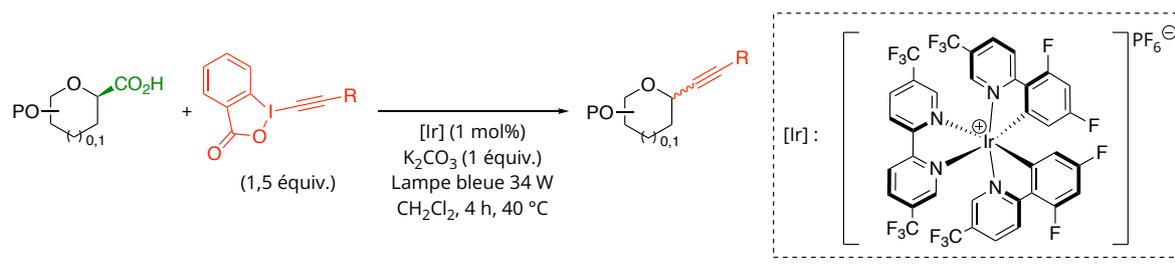


Schéma 89 : C-Alcynylation assistée par la décarboxylation de furanosides de carboxyle.

Une année plus tard, le groupe de Y. Zhang proposa une voie similaire à celle développée par le groupe de S. Messaoudi.¹⁰⁷ À nouveau, la méthode s'articule autour de la décarboxylation d'un glycoside de carboxyle ainsi que de l'emploi d'un photocatalyseur à base d'iridium (Schéma 90). Cette nouvelle voie de synthèse se démarque de celle du groupe de S. Messaoudi par l'application d'éthynyl benziodoxolones, des dérivés alcynylés électrophiles.¹⁰⁸ Les rendements s'évaluent sur une plage de 20 à 85 %.

¹⁰⁷ K-L. Lu, Y. Ma, S. Liu, S. Guo, Y. Zhang, *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 681-686.

¹⁰⁸ Autres exemples d'application de ces dérivés d'alcynes : (a) J. P. Brand, C. Chevalley, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655-5666; (b) H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2280-2283.



Sch\u00e9ma 90 : C-Alcynylation assist\u00e9e par la d\u00e9carboxylation de glucosides de carboxyle d\u00e9velopp\u00e9e par le groupe de Y. Zhang.

Bien qu'efficaces, ces deux derni\u00e8res m\u00e9thodes sont moins accessibles que la grande majorit\u00e9 des autres m\u00e9thodes d\u00e9velopp\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment. En effet, il est n\u00e9cessaire de synth\u00e9tiser les glucosides de carboxyles (certains substrats n\u00e9cessitent jusqu'\u00e0 six \u00e9tapes r\u00e9actionnelles !), et, pour la seconde m\u00e9thode, il est aussi n\u00e9cessaire de synth\u00e9tiser les d\u00e9riv\u00e9s de benziodoxolones.

II.2.5. Bilan

Pour conclure, diverses m\u00e9thodes d'alcynylation de donneurs de glycosyle ont \u00e9t\u00e9 \u00e9labor\u00e9es ces derni\u00e8res d\u00e9cennies (Sch\u00e9ma 91).

\u00c0 ce jour, les halog\u00e9nures de glycosyle et les glucosides d'ac\u00e9tyle sont les briques de bases privil\u00e9gi\u00e9es pour une telle r\u00e9action. Seul un exemple d'alcynylation de d\u00e9riv\u00e9s soufr\u00e9s ou de TCA a \u00e9t\u00e9 report\u00e9 dans la litt\u00e9rature par X-W. Liu.¹⁰⁰

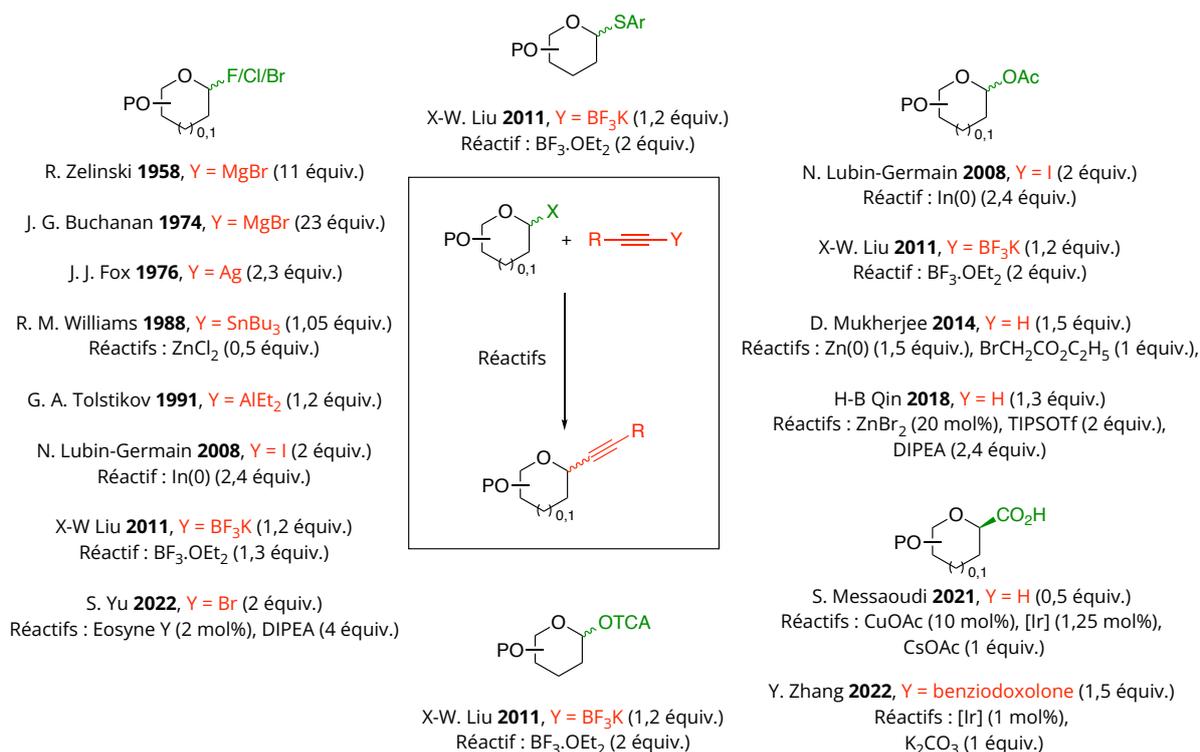


Schéma 91 : Bilan des méthodes d'alcynylation de donneurs de glycosyle.

Bien qu'efficaces, la grande majorité des méthodes d'alcynylation nécessitent néanmoins l'application d'une quantité (sur)stœchiométrique d'espèce organométallique. Il aura fallu attendre 2018 et les travaux de H-B Qin¹⁰⁵ pour que des voies de synthèses plus vertueuses soient développées *via* l'application d'espèces métalliques (ou organiques) en quantité catalytique.

Ces dernières années, l'emploi de glycosides de carboxyle dans les réactions de C-alcynylation a été développé par les groupes de S. Messaoudi¹⁰⁶ et Y. Zhang¹⁰⁷. Lors de leurs études, de larges bibliothèques moléculaires ont pu être obtenues à partir de ces donneurs de glycone, nous permettant d'apprécier l'application d'un tel dérivé, peu fréquemment utilisé en glycochimie.

III. Vers l'élaboration d'un nouveau système catalytique applicable aux donneurs de glycosyle

Le développement de nouvelles voies d'accès à des C-glycosides d'alcynyle à partir d'un donneur de glycosyle, ainsi que d'une espèce métallique ou organique en quantité catalytique représente un pas majeur vers la généralisation d'une chimie plus vertueuse. Cependant, ces voies nécessitent tout de même l'application de divers additifs en quantité (sur)stœchiométrique (Schéma 92) :

- la méthode de H-B Qin¹⁰⁵ nécessite l'application de deux équivalents de TIPSOTf ainsi que 2,4 équivalents de DIPEA afin d'assurer une activation efficace du sucre et la bonne formation de l'espèce organozinc,
- les méthodes décarboxylatives de S. Messaoudi¹⁰⁶ et de Y. Zhang¹⁰⁷ requièrent l'utilisation d'un équivalent de CsOAc et de K₂CO₃ respectivement, par rapport au glycoside de carboxyle pour assister la décarboxylation du sucre et donc la formation du radical de glycosyle,
- enfin, le système proposé par S. Yu¹⁰¹ implique l'utilisation de quatre équivalents de DIPEA. Ici, la DIPEA joue un double rôle : (1) celui d'agent réducteur, permettant de former le radical d'éosine Y, (2) celui de transfert de radical, permettant la formation du radical de glycosyle par transfert d'halogène.

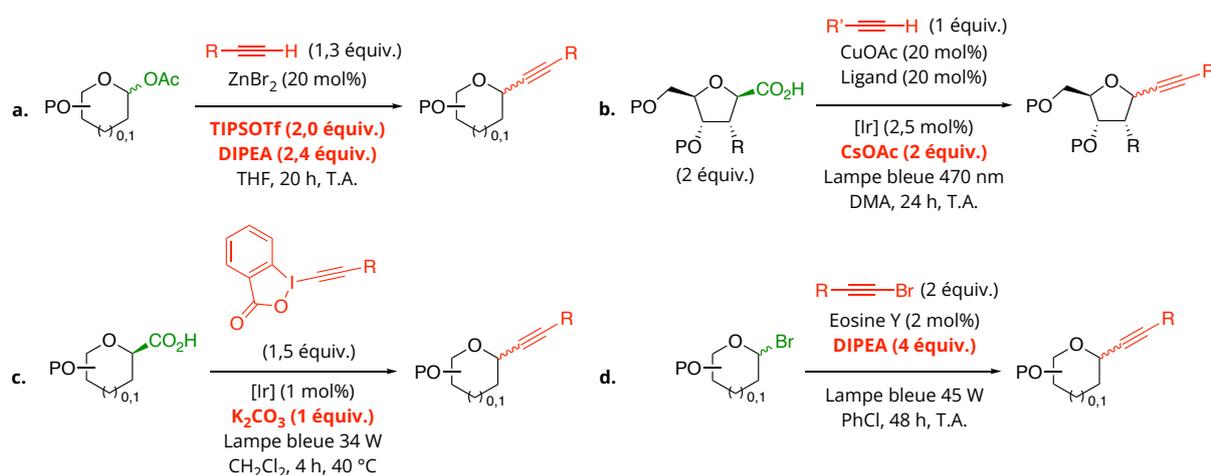


Schéma 92 : Méthodes d'alcynylation pseudo-catalytiques développées depuis 2018.

Ainsi, dans un souci d'élaborer une nouvelle méthode catalytique n'utilisant aucun additif, en gardant cependant un système simple (catalyseur et donneurs de glycosyle faciles d'accès), il est nécessaire de s'orienter vers l'étude de nouveaux systèmes catalytiques capables de réaliser l'alcynylation de fonctions acétals ou cétals.

III.1. De l'alcynure d'argent à l'alcynylation de fonctions acétals/cétals assistée à l'or(I) : la genèse du projet

III.1.1. Les alcynures d'argent : travaux antérieurs du laboratoire

L'argent, métal précieux dédié à la Lune et à la déesse grecque Artémis, est connu depuis l'Antiquité pour sa beauté et sa valeur économique, au même titre que son voisin de colonne

au sein du tableau périodique, l'or. Par sa nature de métal noble, l'argent(0) est très rarement utilisé en tant que tel en chimie de synthèse.¹⁰⁹ Comme l'or, ce métal est plus généralement utilisé sous sa forme oxydée argent(I), de configuration électronique $[\text{Kr}]4d^{10}5s^0$.¹¹⁰

L'un des domaines de réactivité de l'argent(I) exploité en chimie de synthèse est sa capacité à pouvoir former des complexes σ avec des alcynes, autrement appelés alcynures d'argent(I). Ces espèces organométallées nucléophiles peuvent être obtenues à partir de l'alcyne vrai correspondant ou d'un alcyne silylé (Schéma 93).¹¹¹



Schéma 93 : Voies de synthèse d'alcynures d'argent(I).

Une étude supportée par spectrométrie RMN de différents noyaux atomiques, dont l'argent ^{109}Ag , a permis de montrer que la formation d'un alcynure d'argent(I) passe par un complexe π intermédiaire.¹¹² Ces travaux étaient centrés sur l'utilisation de l'hexyne : cet alcyne a tout d'abord été solubilisé dans du benzène deutéré- d_6 (C_6D_6), puis un équivalent de triflate d'argent (AgOTf) a été ajouté (Schéma 94). Ce premier ajout a eu pour conséquence de déblinder le proton acétylénique, son déplacement chimique passant de 1,77 ppm à 2,67 ppm sur le spectre RMN ^1H . De surcroît, la constante de couplage du proton $^4\text{J}\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ entre le proton acétylénique et les protons du groupement méthylène en α de la fonction alcyne a elle aussi été impactée. Elle passe de 2,4 à 1,7 Hz, prouvant une perte de densité électronique de la liaison $\text{H}-\text{C}(\text{sp})$. Cette perte de densité est la cause d'un transfert partiel de cette dernière sur le cation argent(I). De plus, un déblindage du signal de l'argent a été observé par RMN ^{109}Ag . En effet, un large singulet est visible à 416 ppm, contre 294 ppm pour le signal caractéristique d' AgOTf .

¹⁰⁹ (a) X-Y Dong, Z-W Gao, K-F Yang, W-Q Zhang, L-W Xu, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2554-2574; (b) L. S. Ardakani, A. Surendar, K. Thangavelu, T. Mandal, *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1516-1536.

¹¹⁰ (a) J-M ; Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149-3173; (b) M. Li, W. Wu, H. Jiang, *ChemCatChem* **2020**, *12*, 5034-5050.

¹¹¹ (a) R. B. Davis, D. H. Scheiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1675-1678; (b) A. Viterisi, A. Orsini, J-M. Weibel, P. Pale, *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 2779-2781.

¹¹² U. Létinois-Halbes, P. Pale, S. Berger, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185-9190.

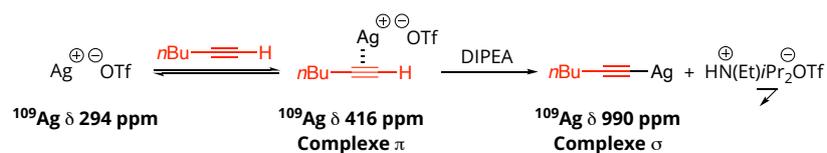


Schéma 94 : Mise en évidence par RMN ¹⁰⁹Ag de la formation d'un intermédiaire π lors de la formation d'un alcyne d'argent(I).

Pour achever la formation du dérivé organométallé, un équivalent de DIPEA a finalement été ajouté au mélange réactionnel, conduisant à la formation d'un précipité : HN(Et)₂Pr₂⁺OTf⁻. La RMN du noyau ¹⁰⁹Ag a montré la disparition du pic observé à 416 ppm ainsi que l'apparition d'un nouveau pic à 990 ppm, correspondant à l'alcyne d'argent. L'ensemble de ces résultats a ainsi pu mettre en évidence la formation d'un complexe π intermédiaire, dont le déplacement chimique du noyau ¹⁰⁹Ag est de 416 ppm dans le C₆D₆.

III.1.2. De l'alcyne d'or(I) à l'alcynylation de fonctions cétales

III.1.2.1. Les alcynes d'or(I)

Durant ces deux dernières décennies, la catalyse homogène à l'or(I) s'est démocratisée et est devenue l'un des outils les plus performant de la chimie de synthèse moderne. Sa capacité à activer le système π des alcynes en raison de son caractère π -acide de Lewis carbophile a été largement exploitée dans la littérature.³³ *A contrario*, sa capacité à activer des alcynes *via* une activation σ (formation d'un alcyne d'or) a été, quant à elle, moins décrite.

Comme pour les alcynes d'argent(I), les alcynes d'or(I) peuvent être générés à partir d'un alcyne vrai en présence d'une base, à partir de l'alcyne silylé correspondant, ou bien *via* une transmétallation entre un sel d'or(I) et un organomagnésien (Schéma 95).¹¹³

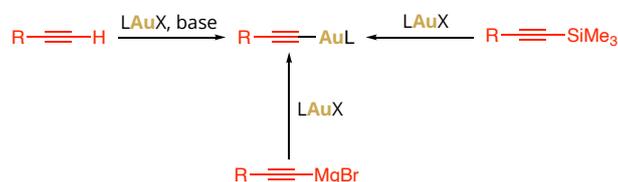


Schéma 95 : Voies de synthèse des alcynes d'or(I).

¹¹³ (a) R. J. Puddephatt, I. Treurnicht, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 319, 129-137; (b) P. Starkov, F. Rota, J. M. D'Oyley, T. D. Sheppard, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3217-3224; (c) A. S. K. Hashmi, T. Lauterbach, P. Nösel, M. H. Vilhelmsen, M. Rudolph, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 1058-1865.

La réactivité des alcynures d'or(I) a été mis en avant dans divers types de réaction, tant comme réactif que comme intermédiaire réactionnel. En effet, ces espèces ont, par exemple, été appliquées en quantité stœchiométrique dans des réactions d'halogénéation, de couplage, de transmétallation, ou dans des réactions de chimie click.¹¹⁴ Leur utilisation en chimie de synthèse peut aussi être réalisée en quantité catalytique, où leur formation est réalisée directement au sein du milieu réactionnel. En effet, les alcynures d'or(I) se sont avérés être des intermédiaires clés de diverses réactions catalysées à l'or(I) (cf. les parties III.1.2.2. et III.1.2.3., p97 et 99)

De plus, comme tout alcynure métallique, les alcynures d'or(I) ont un caractère nucléophile intrinsèque. Cette réactivité a notamment été employée dans des réactions d'alcynylation sur des espèces électrophiles.

III.1.2.2. Alcynylation de groupements insaturés

En 2009, le groupe de Jianbo Wang a décrit une méthode pour former des éthers propargyliques à partir de l'addition d'un alcynure d'or(I), formé en quantité catalytique, sur un aldéhyde activé.¹¹⁵ Durant ces travaux, le groupe de J. Wang proposa une méthode d'alcynylation de divers aldéhydes ayant été préalablement activés par de l'orthoformiate d'éthyle (Schéma 96, a). L'intermédiaire oxonium formé *in situ* réagit ensuite avec un alcynure d'or(I) formé à partir de l'alcyne vrai correspondant et du complexe d'or(I) Ph₃PAuOTf. À partir de cette méthode catalytique, dix-huit produits ont été obtenus avec des rendements variables (30-87 %). Plus tard, en 2020, une version hétérogène employant de l'or(I) ancré sur des nanoparticules ferromagnétiques a été développée par le groupe de Mingzhong Cai (Schéma 96, b).¹¹⁶

¹¹⁴ (a) A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, R. Döpp, M. Rudolph, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8243-8246; (b) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, M. H. Todd, A. S-K. Tsang, K. Graf, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 1619-1626; (c) M. Peña-López, M. Ayán-Varela, L. A. Sarandeses, J. P. Sestelo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9905-9909; (d) A. S. K. Hashmi, *Organometallics* **2011**, *30*, 457-3460; (e) C. J. Zeman IV, Y-H. Shen, J. K. Heller, K. A. Abboud, K. S. Schanze, A. S. Veige, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8331-8341; (f) W. Y. Man, S. Bock, N. N. Zaitseva, M. I. Bruce, P. J. Low, *J. Org. Chem.* **2011**, *696*, 2172-2176; (g) J. Wang, K. Yuan, G. Wang, Y. Liu, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 212-217.

¹¹⁵ C. Li, F. Mo, W. Li, J. Wang, *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 6053-6056.

¹¹⁶ J. Zeng, F. Yi, M. Cai, *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 1936-1945.

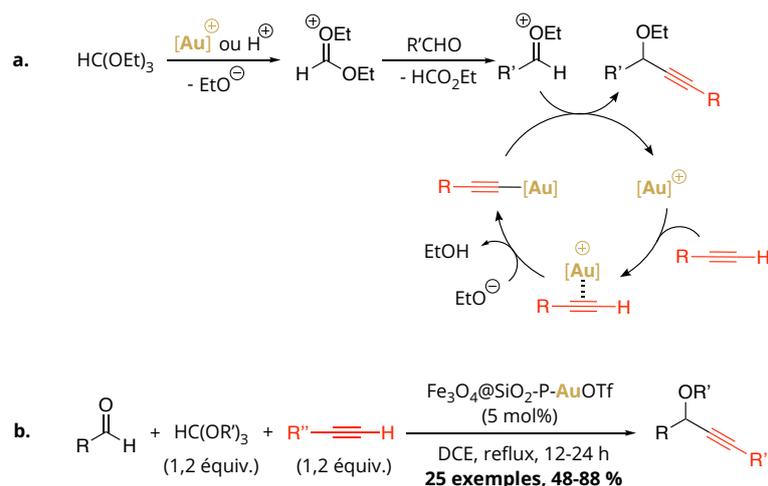


Schéma 96 : Mécanisme de formation d'éthers propargyliques proposé par le groupe de J. Wang¹¹⁵ (a); formation d'éthers propargyliques assistée par de la catalyse hétérogène à l'or(I) (b).

Le groupe d'Alfredo Ballesteros a contribué à l'expansion de l'application des alcynures d'or(I).¹¹⁷ À titre d'exemple, ils ont développé un système catalytique plus simple que celui développé par J. Wang pour insérer un alcynure sur un aldéhyde aromatique (Schéma 97, a).^{117a} Leur méthode catalytique repose sur l'emploi d'un alcynure silylé : la formation de l'alcynure d'or(I) permet la formation d'un dérivé silylé électrophile suffisamment électrophile pour activer un tel système. Ceci permet l'addition de l'alcynure sans l'emploi d'additif. De plus, la génération d'un second alcynure d'or(I) au sein de la même cascade réactionnelle permet l'ajout d'un second alcynure sur cette espèce, *via* le départ d'un éther de silyle. Plus tard, leurs recherches se sont penchées sur la formation du motif indanone à partir de silane d'acyle (Schéma 97, b).^{117b} Inspirés de leurs précédents travaux sur la fonction aldéhyde, le système repose aussi sur l'addition d'un alcynure d'or(I) sur le carbonyle du silane d'acyle. Le complexe d'or(I) présent dans le milieu réactionnel permet ensuite la π -activation de la fonction alcynure, conduisant à la formation de l'indanone correspondant *via* une cyclisation intramoléculaire.

¹¹⁷ (a) B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3337-3343; (b) J. González, J. Santamaría, A. Ballesteros, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13678-13681.

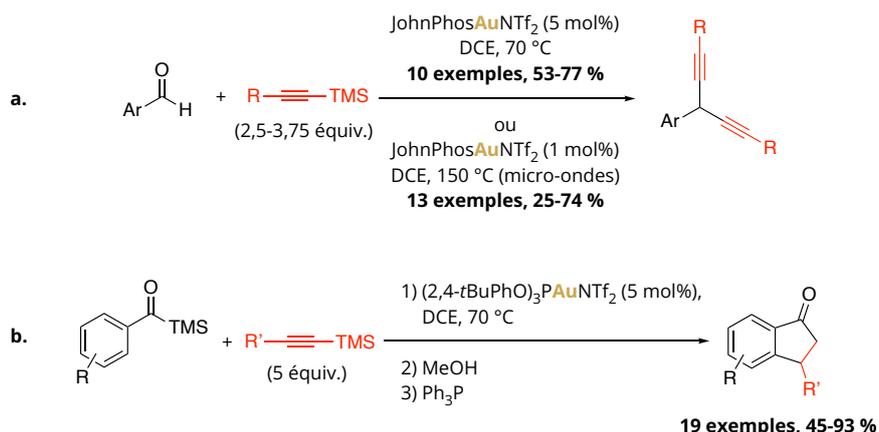


Schéma 97 : Alcynylations d'aldéhydes (a) et de silanes d'acyle (b) assistées par l'or(I).

Plus récemment, en 2022, le groupe de Rai-Shung. Liu proposa la formation de quinolines à partir d'un alcynure auré et une nitronne (Schéma 98).¹¹⁸ Dans ce cas, l'alcynure s'additionne sur la nitronne permettant la formation d'une *N*-propargyle hydroxylamine intermédiaire. Cette espèce subit ensuite une annélation [4+2] catalysée par le complexe d'or(I) présent dans le milieu réactionnel, conduisant à la formation de la quinoline.

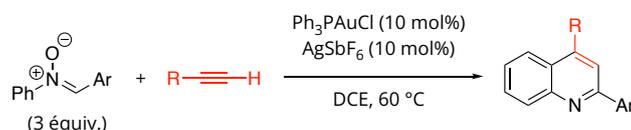


Schéma 98 : Synthèse de dérivés de quinoline assistée par de l'or(I).

III.1.2.3. Réactions d'alcynylation de fonctions acétals et cétales assistée à l'or(I)

Le caractère nucléophile des alcynures d'or(I) a aussi été exploité dans des réactions d'alcynylation de fonctions acétals et cétales. En 2014, le groupe de Vincent Dalla, avec qui le laboratoire LASYROC collabore pour ce projet, publia des travaux sur l'alcynylation de *N,O*-acétals.¹¹⁹ Leur méthode repose sur la formation *in situ* d'un système synergique basé sur la formation concomitante de l'alcynure d'or(I) nucléophile et d'un électrophile silylé (Schéma 99, a). Après la formation d'un cation *N*-acyliminium réactif résultant de l'activation du substrat par l'espèce électrophile générée, l'alcynylation est effectuée sur le carbone électrophile de l'iminium, conduisant ainsi à la formation du produit alcynylé et à la régénération du complexe

¹¹⁸ D. Barik, R-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7097-7105.

¹¹⁹ M. Michalska, O. Songis, C. Taillier, S. P. Bew, V. Dalla, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2040-2050.

d'or(I) actif, Ph_3PAuOTf . Cette méthode a aussi été appliquée sur un *O*-méthoxy acétal : la réaction s'est déroulée en seulement vingt minutes à 40 °C avec un rendement de 83 % (Schéma 99, b).

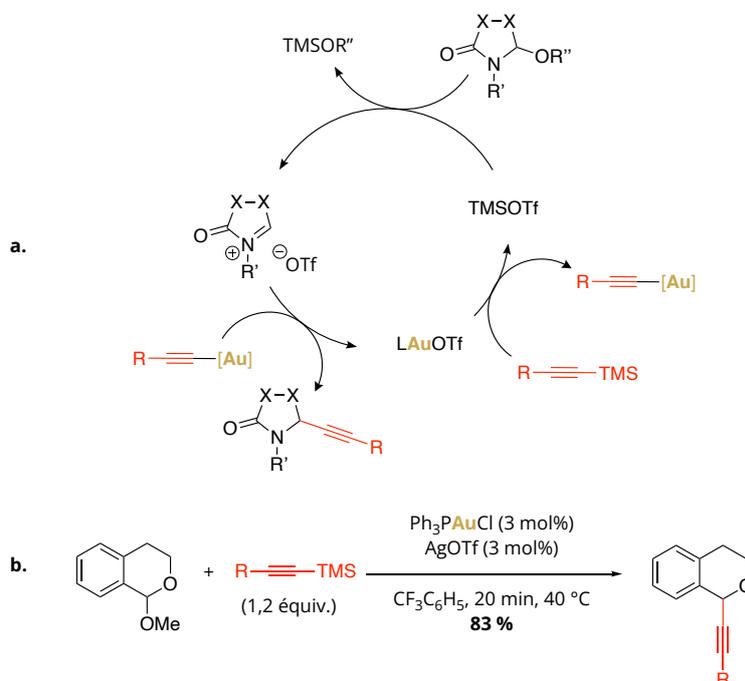


Schéma 99 : Mécanisme d'alcynylation de *N,O*-acétals par un alcynure d'or(I) proposé par le groupe de V. Dalla¹¹⁹ (a), exemple d'alcynylation d'un acétal (b).

Plus tard, le même groupe transposa ce système synergique à des acétals et cétales cycliques (Schéma 100).¹²⁰ Durant cette étude, le complexe carbénique actif IPrAuNTf_2 a été utilisé. En effet, les fonctions cétales étant moins réactives que les fonctions acétals, le ligand carbénique permettrait d'obtenir un alcynure d'or(I) plus nucléophile grâce à son caractère électrodonneur plus prononcé que celui des ligands phosphorés.

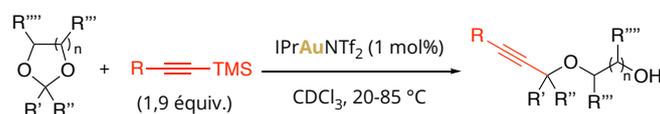


Schéma 100 : Alcynylation et ouverture d'acétals cycliques assistées par l'or(I).

¹²⁰ M. Berthet, O. Songis, C. Taillier, V. Dalla, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9916-9922.

Un autre groupe pionnier de l'alcynylation de fonctions acétals est celui d'Hidetoshi Tokuyama (Schéma 101).¹²¹ Dans la seconde moitié des années 2010, le groupe de H. Tokuyama publia divers travaux portant sur la synthèse de pyrroles^{121a}, de quinolines^{121b} et d'éthers propargyliques^{121c}. Ces travaux, dont le but est l'alcynylation d'un acétal, ont comme point commun l'application d'alcynures d'or(I) générés *in situ*. Pour la synthèse des pyrroles, l'addition d'alcynyle est suivie d'une cyclisation intramoléculaire 5-*endo-dig* assistée par l'or(I) qui permet l'addition nucléophile de l'atome d'azote sur la triple liaison C-C. La synthèse de dérivés de quinoline est, quant à elle, réalisée à partir d'une cyclisation intramoléculaire 6-*endo-dig* assistée par l'or(I) après l'addition de l'alcynure d'or(I). Ces deux exemples sont très intéressants et montrent la capacité de l'or(I) à agir comme un σ -acide de Lewis mais aussi comme un π -acide. Ce double rôle permet de réaliser des réactions en cascade incluant une addition d'alcynyle et une cyclisation intramoléculaire.

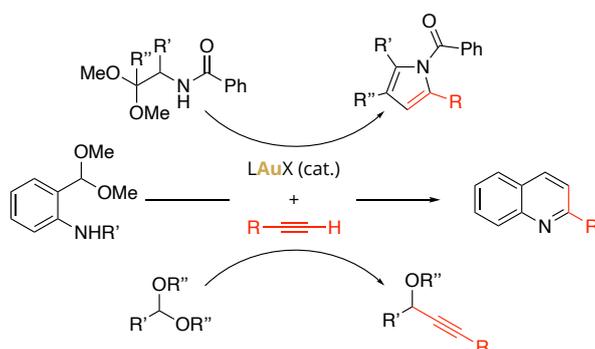


Schéma 101 : Travaux d'alcynylation de fonctions acétals menés par le groupe de H. Tokuyama.

III.2.Concept

Les méthodes d'alcynylations discutées précédemment illustrent bien la capacité des alcynures d'or(I) à pouvoir former des liaisons C-C avec des espèces électrophiles telles que les acétals.

Dans la continuité des travaux réalisés au sein de notre laboratoire sur la synthèse d'alcynures d'argent(I) et des travaux réalisés par le groupe de V. Dalla sur l'alcynylation de fonctions acétals, nous avons imaginé une nouvelle voie de synthèse des C-glycosides d'alcynyle assistée par des complexes d'or(I). Cette méthode originale permettrait la formation

¹²¹ (a) H. Ueda, M. Yamaguchi, H. Kameya, K. Sugimoto, H. Tokuyama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948-4951; (b) H. Ueda, M. Yamaguchi, H. Tokuyama, *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 824-829; (c) M. Furuta, K. Sugiyama, M. Yamaguchi, H. Ueda, H. Tokuyama, *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67*, 872-876.

in situ d'un système synergique basé sur la nucléophilie des alcynures d'or(I) et l'électrophilie d'un acide de Lewis silylé.

En effet, l'addition d'un alcynure silylé dans une solution contenant un complexe d'or(I) devrait permettre l'obtention *in situ* d'un alcynure d'or(I) et d'une espèce silylée (Schéma 102, étape a). Cette dernière devrait être suffisamment électrophile pour promouvoir l'expulsion du groupement partant en position anomérique, ou l'activation du groupement en position anomérique (étape b). L'alcynure d'or(I) réagirait ensuite avec l'oxocarbenium ou le donneur de glycosyle, formant ainsi le glycoside d'alcynyle correspondant (étape c). La régénération du complexe d'or(I) après la C-alcynylation du glycoside devrait permettre son emploi en quantité catalytique.

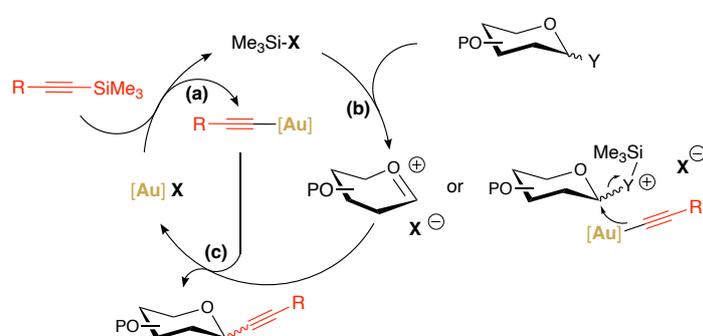


Schéma 102 : C-alcynylation assistée par l'or(I) envisagée.

Durant ces travaux, nous chercherons à développer une réaction de C-alcynylation efficace, tant en terme de rendement qu'en terme de sélectivité.

IV. Synthèse de C-glycosides d'alcynyle assistée à l'or(I)

IV.1. Étude préliminaire sur la transmétallation Si/Au

Pour confirmer la formation *in situ* d'un alcynure d'or(I), nous avons entrepris plusieurs expériences de spectroscopie RMN. Pour ces études préliminaires, nous avons choisi un complexe de type Ph_3PAuX , car il permet d'étudier facilement son devenir en suivant son évolution par spectroscopie RMN des noyaux ^1H et ^{31}P .

Une expérience à température variable a été réalisée pour étudier la formation des complexes Ph_3PAuX (Schéma 103). Une solution du précatalyseur Ph_3PAuCl dans le chloroforme deutéré-*d* a tout d'abord été analysée par RMN ^{31}P (**SP1**). Un équivalent d'AgOTf a ensuite été ajouté : la précipitation d'AgCl est observée, confirmant la bonne activation du

complexe par métathèse d'anions. Après dix minutes d'agitation à l'abri de la lumière et sous atmosphère d'argon, la suspension est filtrée à travers un filtre de celite™. Le filtrat est ensuite versé dans un tube de Young afin de conserver une atmosphère contrôlée et inerte. Le milieu réactionnel est ensuite analysé par RMN ^{31}P : un pic fin à 29,5 ppm confirme la formation du complexe actif Ph_3PAuOTf (**SP2**). Le blindage du déplacement chimique du phosphore entre le précatalyseur et le catalyseur actif est dû au caractère moins coordinant de l'ion triflate comparé à celui de l'ion chlorure. La solution est ensuite refroidie à $-55\text{ }^\circ\text{C}$, et un équivalent de 1-phényl-2-(triméthylsilyl)acétylène **2a** y est ajouté. L'analyse par RMN ^{31}P de cette solution à $-55\text{ }^\circ\text{C}$ (**SP3**) permet d'observer deux nouveaux pics fins à 32,9 et 35,7 ppm. Le signal le plus déblindé correspond au complexe σ , le 2-phényléthynyl(triphénylphosphine) d'or(I), dont le déplacement chimique est de 36,2 ppm dans le dichlorométhane deutéré- d_2 .¹²² Le signal à 32,9 ppm correspondrait au complexe π , si l'on se réfère aux observations faites sur la formation d'alcynure d'argent(I), où le signal du complexe π a un déplacement intermédiaire entre celui du complexe actif et du complexe σ . Lorsque la température augmente jusqu'à $0\text{ }^\circ\text{C}$, ces deux pics s'élargissent et coalescent pour former un seul signal large à 34,3 ppm (**SP4** et **SP5**), correspondant au complexe σ,π diauré.¹²³ La formation d'une telle espèce a pu être confirmée par l'analyse d'un spectre de masse réalisée sur un échantillon de la solution, où un pic de masse est observé à 1019, 15 amu.

¹²² A. Grirrane, H. Garcia, A. Corma, E. Alvarez, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12239-12244.

¹²³ T. N. Hooper, M. Green, C. A. Russell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2313-2315.

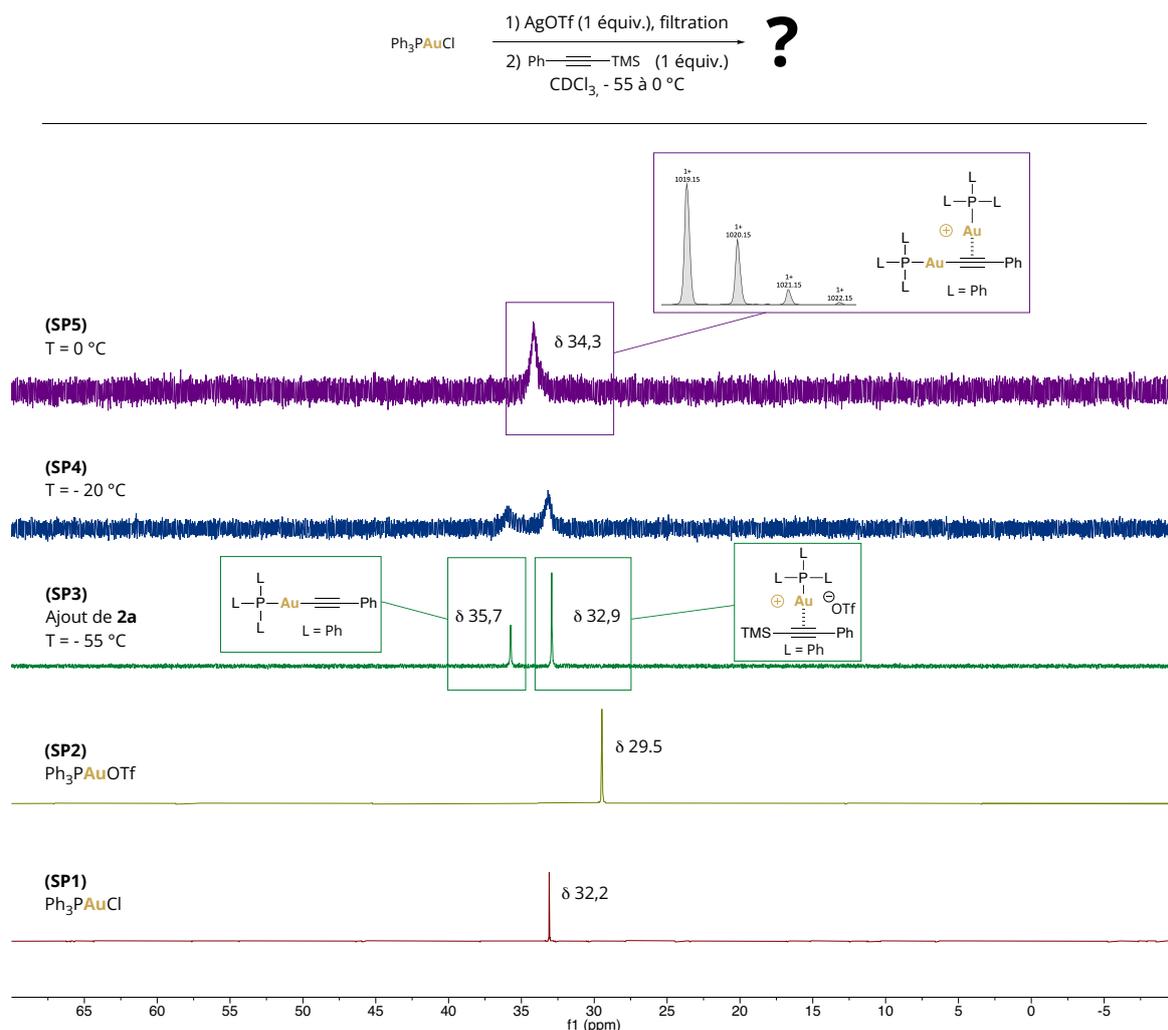
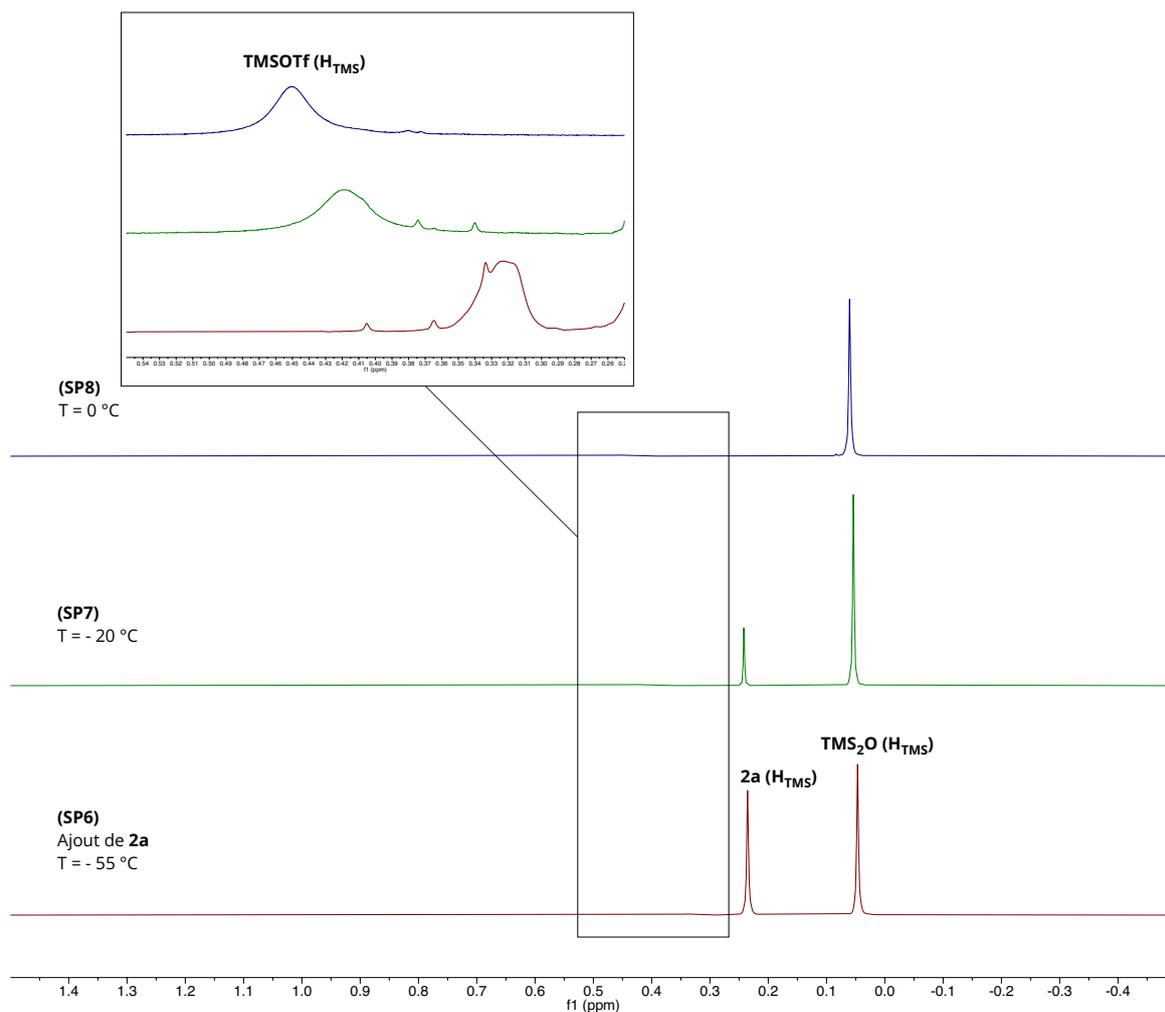


Schéma 103 : Application de Ph_3PAuCl - évolution du complexe d'or(I) par RMN ^{31}P (226 MHz) et spectrométrie de masse.

De plus, les spectres RMN ^1H ont été enregistrés en parallèle (Schéma 104, **SP6** à **SP8**) et ont confirmé la disparition du signal correspondant à l'alcyne **2a** (singulet à 0,25 ppm) et la formation de TMSOTf (singulet à 0,5 ppm à température ambiante, dont le déplacement varie en fonction de la température), sous-produit résultant de la formation du complexe σ (et σ, π). La formation d'éther de triméthylsilyle (TMS_2O), résultant de l'hydrolyse de TMSOTf due à la présence de traces d'eau dans le milieu, peut aussi être détectée par l'apparition d'un singulet fin à 0,05 ppm.

Schéma 104 : Application de Ph_3PAuCl - évolution des espèces par RMN ^1H (600 MHz).

L'ensemble de ces résultats a permis de valider la formation de l'alcynure d'or(I) à basse température ainsi que du complexe σ,π à une température supérieure ou égale à 0 °C. Le signal caractéristique de TMSOTf sur le spectre RMN ^1H permet de confirmer la rupture de la liaison C-Si, corroborant la première étape du système catalytique présentée précédemment (Schéma 102, étape a).

Nous avons également réalisé un suivi par RMN du noyau ^{31}P en utilisant des alcynes 1-phényl-2-(triéthylsilyl)acétylène **2a'** et 1-phényl-2-(triisopropylsilyl)acétylène **2a''**, pour vérifier si les complexes σ ou σ,π se forment en présence d'un groupement silylé plus encombré.

Un équivalent du complexe actif Ph_3PAuOTf a été ajouté à une solution de **2a'** ou **2a''** dans le chloroforme deutéré (Schéma 105). L'analyse de ces solutions a mis en avant la bonne formation du complexe σ,π à partir de **2a'** (**SP11**). L'analyse de la solution contenant l'alcyne **2a''** (**SP12**) montre que le complexe σ,π n'a pu être détecté (ni même l'alcynure d'or(I)). Le

déblindage du signal observé par rapport à celui du complexe actif Ph_3PAuOTf (**SP9** vs **SP12**) nous laisse supposer que seule la complexation π est possible : le groupement triisopropylsilyyle est trop encombré pour permettre la désilylation de l'alcyne. Cette supposition a aussi pu être confirmée par l'analyse du spectre de masse réalisée sur un échantillon de la solution, où un pic de masse est observé à 717,24 amu.

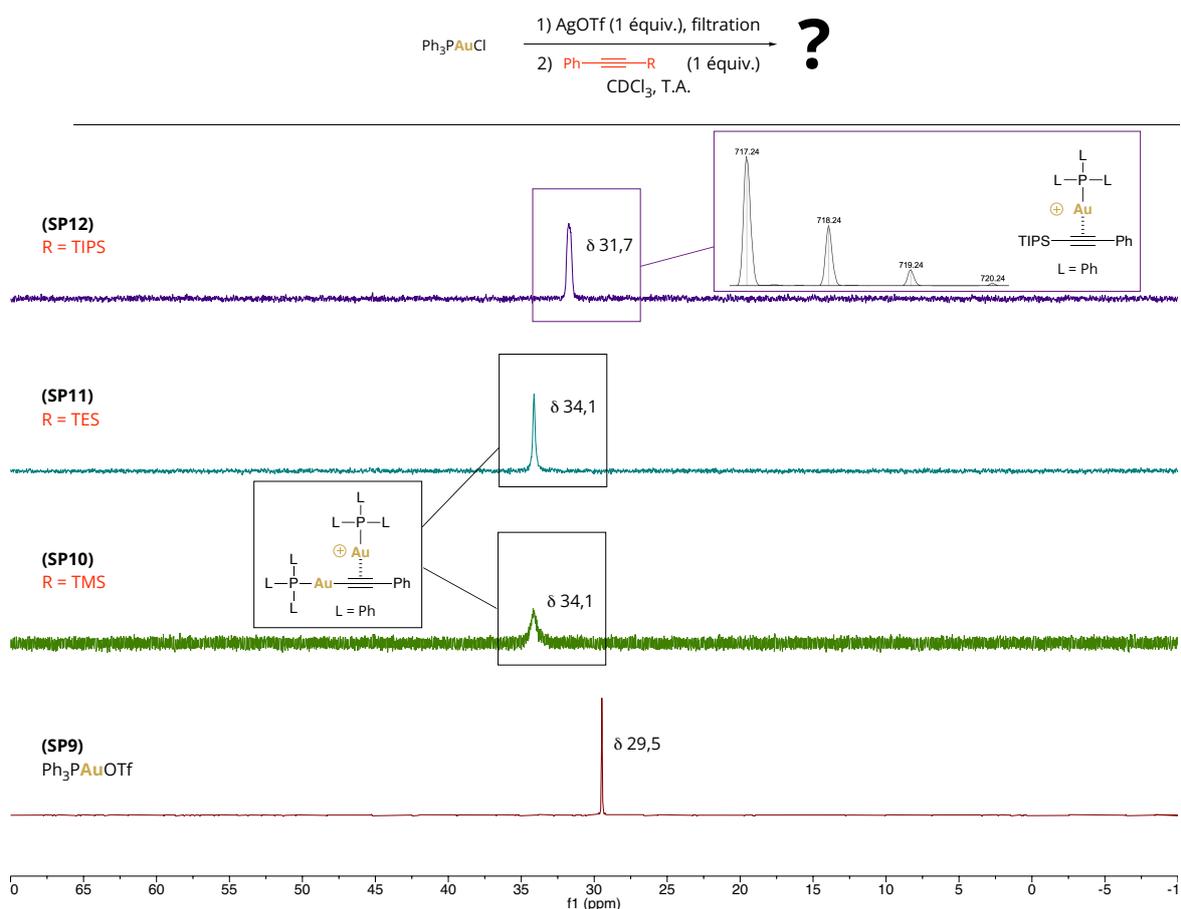


Schéma 105 : Étude de la complexation de Ph_3PAuOTf sur divers alcynes silylés par spectroscopie RMN ^{31}P .

Ces études préliminaires permettent de valider la formation d'un alcynure d'or(I) de façon concomitante avec celle de TMSOTf ou TESOTf. Néanmoins, il faudra à présent vérifier que l'alcynure d'or(I) est suffisamment nucléophile pour promouvoir l'alcynylation de glycosides d'acétyle, et ce, de manière diastéréosélective.

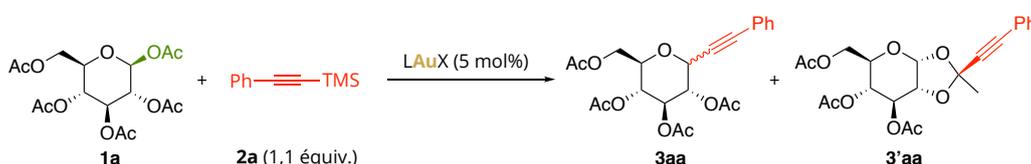
IV.2. Des premiers essais catalytiques à l'élaboration d'un système efficace

IV.2.1. Essais préliminaires : utilisation du penta-O-acétyl-β-D-glucopyranoside

Les premières études d'alcynylations ont été réalisées avec le 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-β-D-glucopyranoside **1a**, un sucre désarmé commercial et peu onéreux, et l'alcyne silylé **2a** comme donneur d'alcyne. Le choix de l'espèce catalytique à quant à lui été porté sur l'utilisation de complexes phosphorés de type Ph₃PAuX et de complexes carbéniques (IPrAuX), ceux-ci s'étant révélés être efficaces dans les réactions d'alcynylation de *N,O*-acétals et d'acétals cycliques.^{119,120}

Après une optimisation « multiparamètres » méticuleuse de la réaction d'alcynylation entre **1a** et 1,1 équivalent de l'alcyne **2a**, aucune trace du produit de C-glycosylation directe **3aa** n'a pu être observée (Tableau 3). Seul le produit d'alcynylation **3'aa**, un acétal bicyclique, a été obtenu avec un rendement optimal de 49 % (entrée 6). La formation de cette espèce fut aussi notifiée dans les travaux de N. Lubin-Germain.⁹⁹

Tableau 3 : Essais préliminaires sur le sucre **1a**.



	LAuX	Conditions	3aa	3'aa
1	Ph ₃ PAuOTf (+ AgCl)	DCE, T.A. à 50 °C, 24 h	-	NR ^a
2	Ph ₃ PAuNTf ₂	DCE, T.A. à 50 °C, 24 h	-	Traces
3	Ph ₃ PAuSbF ₆ (+AgCl)	DCE, T.A. à 50 °C, 24 h	-	Traces
4	IPrAuNTf ₂	DCE, T.A. à 50 °C, 24 h	-	Traces
5	IPrAu(MeCN)SbF ₆	DCE, 50 °C, 24 h	-	25 % (54 % conv.)
6	IPrAu(MeCN)SbF ₆	DCE, 50 °C, 60 h	-	49 % (60 % conv.)
7	IPrAu(MeCN)SbF ₆	Toluène, 50 à 80 °C, 60 h	-	Traces
8	IPrAu(MeCN)SbF ₆	THF, 50 °C, 60 h	-	NR ^a
9	IPrAu(MeCN)SbF ₆	MeCN, 50 °C, 60 h	-	44 % (100 % conv.)

^a NR = pas de réaction

Le choix du solvant a aussi été étudié lors de cette optimisation. Bien que le meilleur rendement soit obtenu avec du DCE comme solvant, l'acétonitrile peut être envisagé comme une alternative au solvant chloré : une conversion totale du substrat a été observée lors de son utilisation contre seulement 60 % de conversion avec le DCE (entrée 6 vs 9). Cependant, malgré une meilleure conversion, le rendement ne fut que de 44 %.

Les conditions optimales furent ensuite appliquées au 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- β -D-galactopyranoside **1b** (Schéma 106). Là encore, seul le produit bicyclique **3ba** a été obtenu, avec un rendement de 23 %.

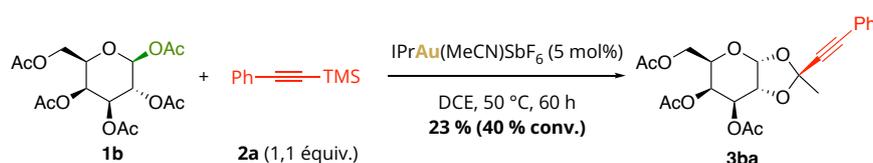


Schéma 106 : C-alcynylation indirecte de **1b**.

Malgré l'absence du produit de C-glycosylation directe, ces résultats restent néanmoins très prometteurs. En effet, ils ont permis de valider le système catalytique : dans le cas de la formation de **3'aa**, le catalyseur a réalisé jusqu'à 10 cycles catalytiques. De plus ce système est applicable à un glucoside d'acétyle.

IV.2.2. Le 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl-D-glucopyranoside d'acétyle : un donneur de glycosyle modèle

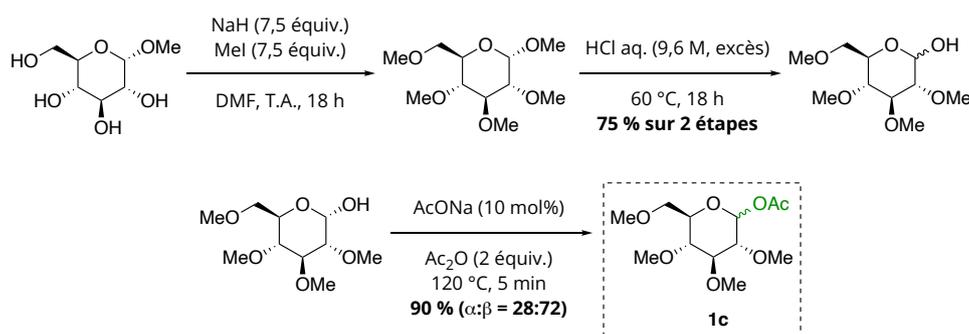
Face au manque de réactivité, et à la formation non désirée des produits bicycliques **3'aa** et **3ba**, l'emploi d'un donneur de glycosyle armé n'ayant pas de groupement participant en C₂ a alors été privilégié. Le 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl-D-glucopyranoside **1c** a été choisi comme modèle car sa structure présente trois avantages majeurs :

- par sa nature armée, il est plus réactif et est donc plus apte à expulser le groupement partant pour générer un oxocarbenium,
- par sa simplicité structurale, cet oside per-*O*-méthylé permet d'écartier toute contrainte de torsion ainsi que diverses réactions parasites, notamment des réactions de C-arylation pouvant être observées lors de l'utilisation du groupement benzyle par exemple,^{124,99}

¹²⁴ X-W Liu; Y. Qiao, W. Ge, L. Jia, X. Hou, Y. Wang, C. M. Pedersen, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 11418-11421.

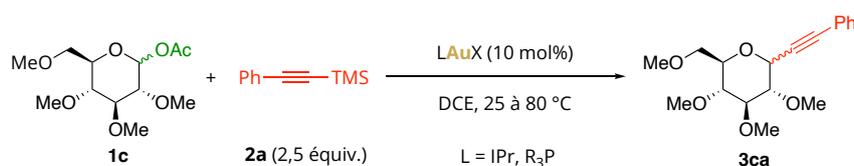
- sa simplicité structurale permettra de déterminer facilement par RMN ^1H les rendements et le ratio des anomères formés.

Le sucre **1c** est obtenu rapidement en seulement 3 étapes (Schéma 107). Le α -D-glucopyranoside de méthyle est tout d'abord méthylé dans des conditions standards, utilisant 7,5 équivalents de iodométhane et d'hydrure de sodium dans de la *N,N*-diméthylformamide. La position anomérique de la brique per-*O*-méthylée est ensuite hydrolysée dans des conditions aqueuses en présence d'un excès d'acide chlorhydrique à 60 °C. Après purification, le 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl-D-glucopyranoside est engagé dans une réaction d'acylation utilisant 10 mol% d'acétate de sodium et 10 équivalents d'anhydride acétique. Après cinq minutes de réaction à 120 °C, le brut réactionnel est le produit est purifié par colonne chromatographique. Le donneur de glycosyle acylé **1c** est obtenu avec un rendement de 90 % et un ratio α : β de 28 pour 72.

Schéma 107 : Synthèse du donneur de glycosyle **1c**.

IV.3. Optimisation du système catalytique

Avec l'oside **1c** et l'alcyne silylé **2a** comme substrats, le catalyseur optimal pour la réaction d'alcynylation a été recherché (Schéma 108). Cette optimisation a été réalisée dans le DCE ($[\mathbf{1c}] = 0,36 \text{ M}$) à des températures allant de 25 à 80 °C, en employant 2,5 équivalents de l'alcyne **2a** ainsi que 10 mol% de complexe d'or(I).

Schéma 108 : Recherche du catalyseur optimal à la C-alcynylation de **1c**.

La stœchiométrie de l'alcyne a été augmentée par rapport à celle appliquée lors des tests préliminaires car durant ces premiers essais, la formation de l'alcyne vrai correspondant, le phénylacétylène, a été mis en évidence par RMN ^1H (Schéma 109) lors de l'analyse des bruts réactionnels.

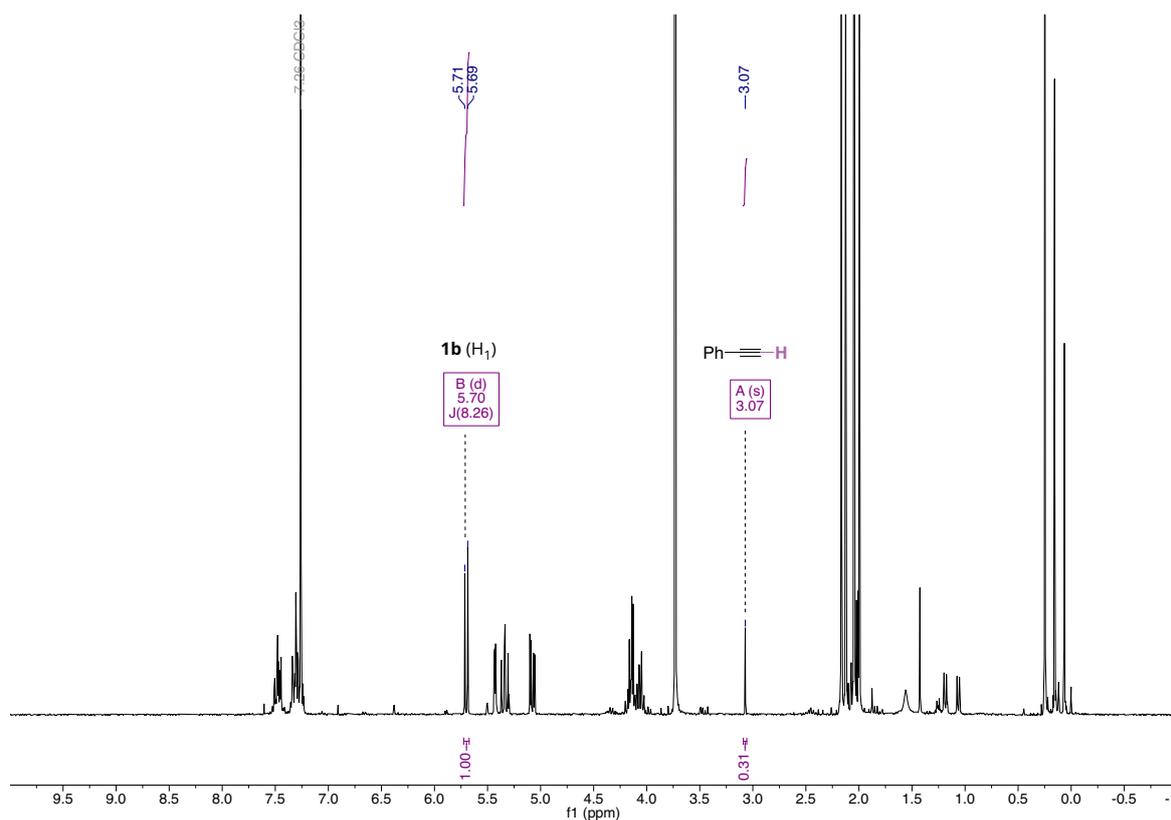


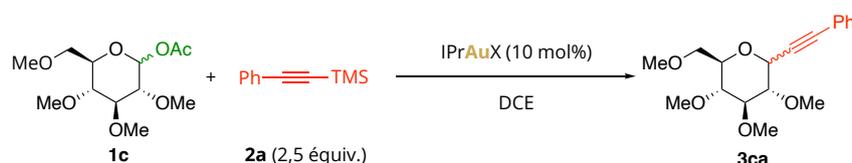
Schéma 109 : Présence de phénylacétylène dans le brut réactionnel lors de l'alcynylation de **1b** (spectre RMN ^1H 400 MHz).

IV.3.1. Utilisation de complexes carbéniques

Les premiers complexes étudiés ont été les complexes carbéniques IPrAuX , car ils sont connus pour leur robustesse (Tableau 4). La réaction d'alcynylation du sucre **1c** a tout d'abord été effectuée en présence de 10 mol% de complexe carbénique pré-activé $\text{IPrAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$. Son application a mené à la conversion quasi complète du substrat ainsi qu'à la formation désirée du produit de C-alcynylation directe **3ca**. Un rendement de 52 % a pu être déterminé par étalonnage interne en utilisant le téréphthalate de diméthyle comme étalon interne et les doublets à 5,07 (J = 5,6 Hz) et 4,09 ppm (J = 9,6 Hz), correspondant au H_1 des sucres **3ca- α** et **3ca- β** respectivement, comme références (entrée 1). Dans ces conditions, l'anomère **3ca- α** a été formé préférentiellement, avec un ratio $\alpha:\beta$ de 76 pour 24.

À la suite de ce résultat très encourageant validant le concept de C-alcynylation, le complexe IPrAuSbF₆ a aussi été étudié. Ce dernier est formé *in situ* via la métathèse entre le pré-catalyseur IPrAuCl et l'hexafluoroantimonate d'argent. Les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus avec le complexe pré-activé (entrée 1 vs 2).

Tableau 4 : Étude des complexes IPrAuX.



	[IPrAuX]	Température (°C)	Temps (h)	Rdt % (conv. %) ^a	α:β ^a
1	IPrAu(MeCN)SbF ₆	80	6	52 (97)	76:24
2	IPrAuSbF ₆ (+ AgCl)	80	6	46 (97)	65:35
3	IPrAuBARF ²⁴ (+ NaCl)	80	24	63 (100)	33:67
4	IPrAuOTf (+ AgCl)	80	1,5	69 (100)	86:14
5	IPrAuOTf (+ AgCl)	25	24	64 (100)	87:13
6	IPrAuNTf ₂	80	6	57 (96)	56:44
7	IPrAuCl	80	6	NR ^b	-

^a Estimé par RMN ¹H ; ^b NR = pas de réaction

L'étude a ensuite été complétée par l'utilisation de complexes ayant divers contre-ions afin de déterminer leur importance au sein de notre système. Le BARF²⁴, un autre ion très peu coordonnant, a été étudié. Celui-ci a permis la conversion totale du substrat **1c** en 24 h à 80 °C contre 6 h avec l'emploi du contre-ion SbF₆⁻ (entrée 3 vs 1 et 2). Malgré une cinétique plus lente, le rendement obtenu à l'issue de la réaction a été toutefois plus important : ici 63 % de sucre alcynylé a été obtenu. Le ratio α:β s'est avéré être en faveur de l'anomère β.

L'application de contre-ions triflés (OTf⁻ et NTf₂⁻) plus coordonnants a aussi conduit à la formation du C-glycoside d'alcynyle **3ca** (entrées 4-6). Des résultats optimaux ont été obtenus avec IPrAuOTf. Dans ce cas la conversion du substrat a été totale en seulement 1,5 heure à 80 °C avec un rendement de 69 % (entrée 4). De plus, une meilleure sélectivité a aussi été obtenue : l'anomère α a été formé à hauteur de 87 % par rapport à l'ensemble du produit de C-alcynylation. Avec l'obtention de ce résultat satisfaisant, cette même réaction a été réalisée à 25 °C (entrée 5) : des résultats similaires ont été obtenus au bout de 24 heures. Le contre-

ion triflimidate, quant à lui, ne permet pas d'obtenir de tels résultats. À 80 °C, un rendement de seulement 57 % a été obtenu en 6 heures et la diastéréosélective est bien moins prononcée, le ratio $\alpha:\beta$ se rapprochant d'un rapport 1:1 (entrée 6). Enfin, le pré-catalyseur IPrAuCl a aussi été testé dans ces conditions (entrée 7). Aucune conversion de **1c** n'a pu être observée du fait de la trop forte coordination du contre-ion chlorure.

Les résultats obtenus en série carbénique ont permis de confirmer que le système catalytique à l'or(I) conduit à la C-alcynylation du donneur de glycosyle **1c**. Malgré l'obtention de rendements modestes, cette étude reste néanmoins très prometteuse et a permis d'éclaircir des points essentiels en vue de l'amélioration du système :

- le domaine de réactivité des complexes carbéniques d'or(I) intervient entre les contre-ions non-coordinants SbF_6^- et BArF^{24} et le contre-ion NTf_2^- (Schéma 110). La nature du contre-ion influe fortement sur la sélectivité de la réaction. Ces deux observations laissent penser que ce dernier a un rôle à part entière au sein du système et n'est pas limité qu'à la simple neutralisation des charges,
- le contre-ion triflate semble être le plus approprié : celui-ci permet la conversion complète du substrat même à température ambiante ; un rendement maximal ainsi qu'une sélectivité accrue ont été obtenus grâce à son utilisation.

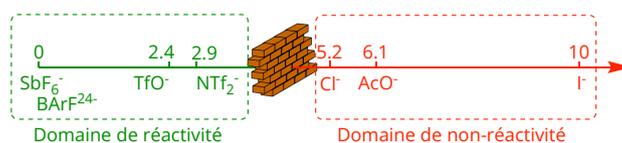


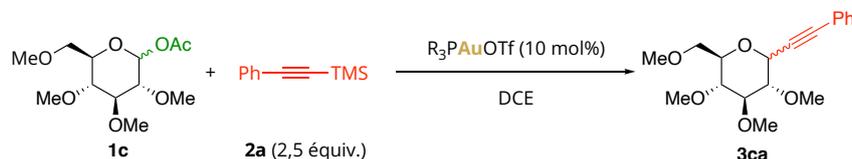
Schéma 110 : Définition du domaine de réactivité par rapport à la nature du contre-ion d'après l'échelle GAI.

IV.3.2. Utilisation de complexes phosphorés

Face aux résultats prometteurs obtenus avec le complexe de triflate d'or(I) IPrAuOTf, divers complexes phosphorés de formule R_3PAuOTf ont été engagés dans des tests supplémentaires.

La compatibilité de notre système catalytique avec des ligands phosphines a tout d'abord été vérifiée (Tableau 5, entrées 1-11). La triphénylphosphine a été le premier ligand étudié. Son emploi a nécessité une température minimale de 40 °C pour observer une conversion du substrat (entrée 1). À cette température, la conversion n'a été que de 74 % en 24 heures, et

un rendement moyen de 50 % a été obtenu par étalonnage interne. Cependant, ce complexe a permis l'obtention d'une excellente stéréosélectivité en faveur de l'anomère **3ca- α** , tant à 40 °C qu'à 80 °C (entrée 1 et 2).

Tableau 5 : Étude des complexes $R_3PAuOTf$.

	$[R_3PAuOTf]$	Température (°C)	Temps (h)	Rdt % (conv. %) ^a	$\alpha:\beta^a$
1	$Ph_3PAuOTf$ (+ AgCl)	40	24	50 (74)	97:3
2	$Ph_3PAuOTf$ (+ AgCl)	80	1	51 (99)	96:4
3	(4-MeOPh) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	40	24	57 (80)	64:36
4	(4-MeOPh) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	80	1	30 (82)	86:14
5	(biPhCy ₂)PAuOTf (+ AgCl)	40	24	35 (87)	89:11
6	(biPhCy ₂)PAuOTf (+ AgCl)	80	1,5	40 (90)	80:20
7	(4-FPh) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	25	24	51 (67)	99:1
8	(F ₅ Ph) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	25 à 80 °C	24	Traces (100)	-
9	(4-F ₃ CPh) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	25	24	67 (86)	99:1
10	(4-F ₃ CPh) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	80	1	67 (100)	99:1
11	(4-F ₃ CPh) ₃ PAuOTf ^b	80	1	85 (100) 83 (100) ^c	99:1
12	(2,4- <i>t</i> BuPhO) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	25	24	61 (91)	99:1
13	(2,4- <i>t</i> BuPhO) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	80	1	44 (100)	91:9
14	(PhO) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	25	24	78 (96)	99:1
15	(PhO) ₃ PAuOTf (+ AgCl)	80	1	71 (100)	99:1

^a Estimé par RMN ¹H ; ^b Filtration des sels d'argent avec un filtre PTFE d'une porosité de 0,2 μm ; ^c Rendement obtenu après isolement du produit

L'application de phosphines électrodonneuses (entrées 3-6) n'a pas permis, de manière générale, d'obtenir de meilleurs résultats (entrées 4-6 vs 1-2). De plus, la sélectivité de réaction a elle aussi diminué, s'approchant de celle rencontrée avec l'emploi de complexes carbéniques.

Enfin, des ligands électrodéficients ont aussi été étudiés (entrées 7-15). Leur emploi a permis d'accroître le rendement des réactions tout en conservant l'excellente sélectivité obtenue avec le complexe Ph_3PAuOTf .

Seul le ligand fortement π -accepteur tris(pentafluorophényl)phosphine s'est avéré être non-efficace, engendrant la dégradation du substrat (entrée 8). À l'opposé, les ligands tris(4-trifluorométhylphényl)phosphine et triphénylphosphite ont permis d'obtenir des rendements supérieurs à 65 % avec la formation quasi exclusive de l'anomère **3ca- α** (entrées 9-10 et 14-15).

L'utilisation du ligand triphénylphosphite présente des désavantages notoires. En effet, le complexe $(\text{PhO})_3\text{PAuCl}$, pré-catalyseur du complexe actif utilisé, est très peu stable et ne permet pas de le stocker. Même sous atmosphère inerte, au bout d'un jour seulement, les cristaux obtenus initialement blancs après la synthèse deviennent peu à peu violets/noirs, indiquant une dégradation du composé. C'est pourquoi, pour la suite du projet, le complexe $(4\text{-F}_3\text{CPh})_3\text{PAuOTf}$ a été retenu afin de rendre cette méthode d'alcynylation la plus accessible possible.

Le chlorure d'argent généré durant la métathèse d'anion pourrait interagir avec l'espèce catalytique active.¹²⁵ Ainsi, afin de l'éliminer, une microfiltration a été réalisée en amont : la solution résultante de la métathèse est passée à travers un filtre PTFE d'une porosité de 0,2 μm avant d'être ajoutée dans un réacteur contenant le donneur de glycosyle **1c** et l'alcyne **2a**. Un gain de 20 % de rendements a ainsi pu être obtenu avec le catalyseur optimal, tout en conservant un ratio $\alpha:\beta$ de 99 pour 1 (entrée 11 vs 10).

Une fois l'optimisation des ligands phosphorés achevée, des conditions optimales pour la C-alcynylation du glucoside d'acétyle **1c** ont été définies. Les ligands électrodonneurs n'ont pas permis d'obtenir des résultats optimaux tant en rendement (et conversion du substrat !) qu'en sélectivité. Les ligands électroattracteurs (phosphines appauvries et phosphites) ont

¹²⁵ A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5782-5785.

quant à eux permis d'obtenir des rendements supérieurs à 75 % ainsi qu'une excellente diastéréosélectivité. La filtration des sels d'argent a permis d'obtenir un gain en rendement de quasiment 20 %. Ainsi, le complexe (4-F₃CPh)₃PAuOTf a été confirmé comme catalyseur de choix pour la suite des travaux.

Afin de confirmer la nécessité d'appliquer le système synergique Au-Si, une série d'expériences de contrôle a été réalisée :

- sachant que l'argent(I) peut également former des alcynures métalliques, nous avons réalisé la même expérience avec AgOTf comme seule espèce catalytique. Cette réaction n'a pas permis la formation du produit de C-alcynylation. De plus, l'alcyne **2a** a été totalement désilylé au cours de cette expérience, suggérant la formation d'un alcynure d'argent *in situ*,^{111b}
- l'application de l'alcyne silylé **2a** et de TMSOTf peut conduire à l'alcynylation de glycal. Ce système a aussi été testé en présence du sucre **1c**. En seulement cinq minutes de réaction à 80 °C, la totalité du substrat a été dégradée et aucune trace du produit de C-alcynylation **3ca** n'a été observée,
- suite aux travaux réalisés par le groupe de X. Shi^{45e} sur l'alcynylation de glycals assistée par un complexe d'or(I) en présence d'un alcyne vrai dans le DCE, une réaction employant le phénylacétylène comme donneur d'alcynyle a aussi été réalisée sur notre sucre modèle. Cette expérience n'a pas non plus permis la formation de **3ca** et n'a pas permis de convertir le substrat **1c**. Seule la dégradation de l'alcyne vrai a pu être observée après une heure de réaction à 80 °C. Cependant, aucun sous-produit n'a pu être isolé et/ou identifié.

IV.4. Expansion de la méthode d'alcynylation à l'or(I)

IV.4.1. Alcynes trialkylsilylés : portée et limitation de la réaction

En employant les conditions réactionnelles optimales établies précédemment, nous avons cherché à déterminer certaines limites de notre système réactionnel. Ainsi, nous avons choisi d'appliquer la réaction aux alcynes encombrés triéthyl et triisopropylsilylés **2a'** et **2a''** (Schéma 111). L'emploi de **2a'** comme donneur d'alcynyle a diminué la vitesse de la réaction : la conversion fut complète au bout de 2 heures de réaction contre 1 heure avec le dérivé TMS **2a**. De plus, le rendement de la réaction fut grandement impacté par la formation de divers

sous-produits non-identifiés issus de la dégradation du substrat **1c**. Seuls 29 % de produit isolé ont été obtenus contre 83 % avec l'alcyne **2a**. L'alcyne **2a''**, encore plus encombré n'a, quant à lui, pas conduit comme prédit à la conversion de **1c**. Ce dernier résultat corrobore avec l'étude mécanistique préliminaire : l'application de l'alcyne **2a''** ne conduisant pas à la formation d'un complexe σ,π (Schéma 105), l'alcynylation ne peut pas être réalisée.

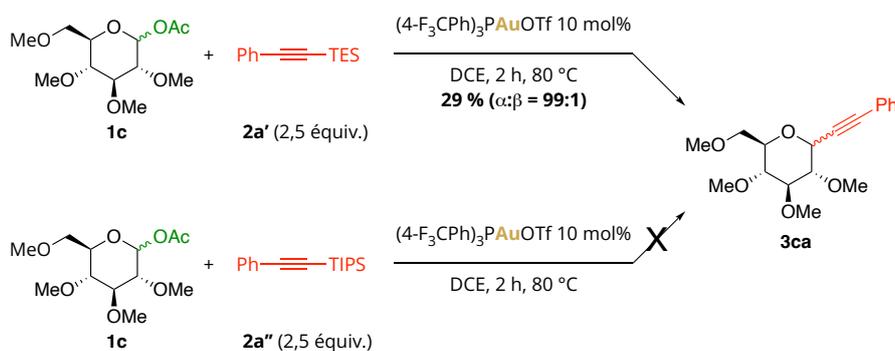
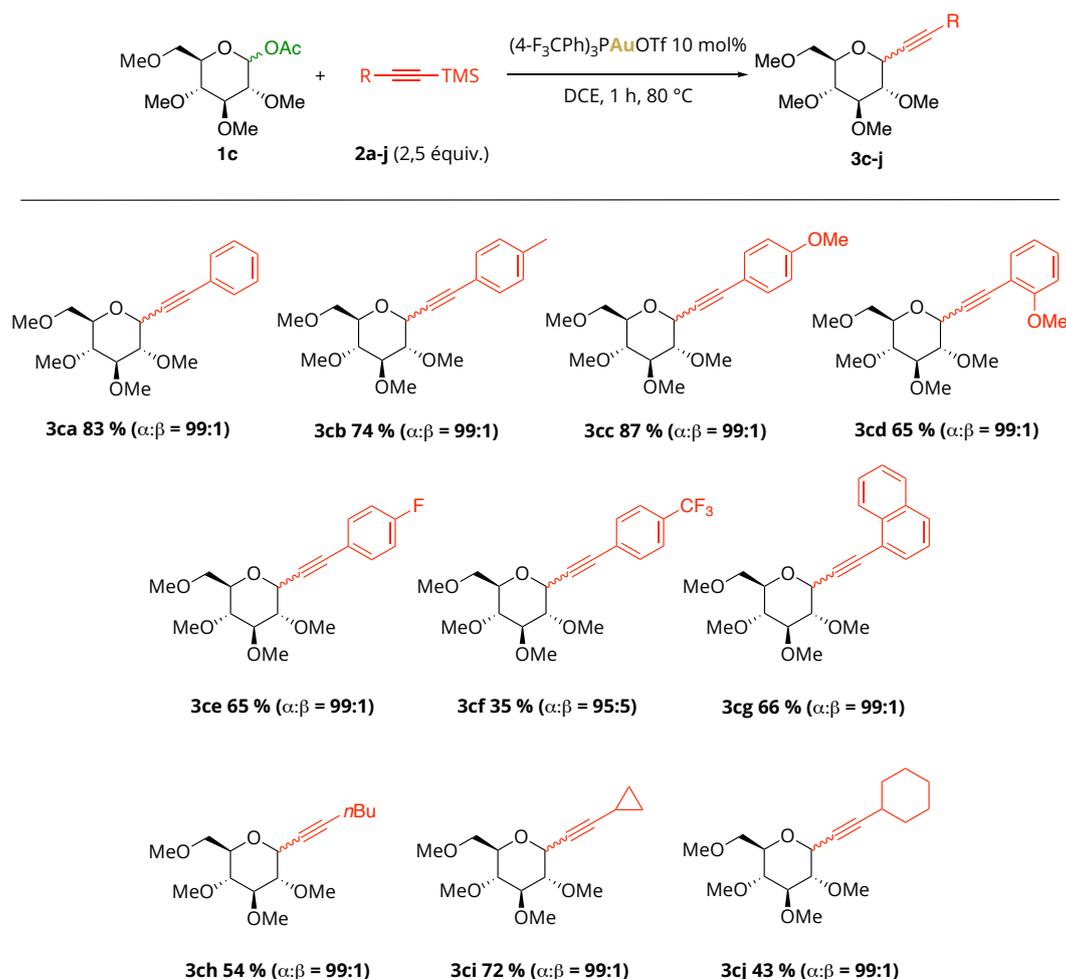


Schéma 111 : C-alcynylation de **1c** à partir d'un alcyne TES ou TIPS.

La réaction étant limitée à l'utilisation d'un alcyne triméthylsilylé, nous avons, dans un second temps, examiné généralité de notre système d'alcynylation. Le glycoside modèle **1c** a ainsi été mis en présence d'alcynes silylés aromatiques et alkylés dans les conditions optimales (Schéma 112).

De bons rendements ont été obtenus avec l'application d'alcynes aromatiques substitués par des groupements électrodonneurs (**3ca-d**, **3cg**) ou faiblement électroattracteurs (**3ce**). Cependant, lorsque le noyau aromatique est substitué par un groupement CF₃ (fortement électroattracteur), le rendement de la réaction chute à 35 % : cela peut être dû à l'atténuation de la nucléophilie de l'alcynure d'or par le groupement trifluorométhyle.

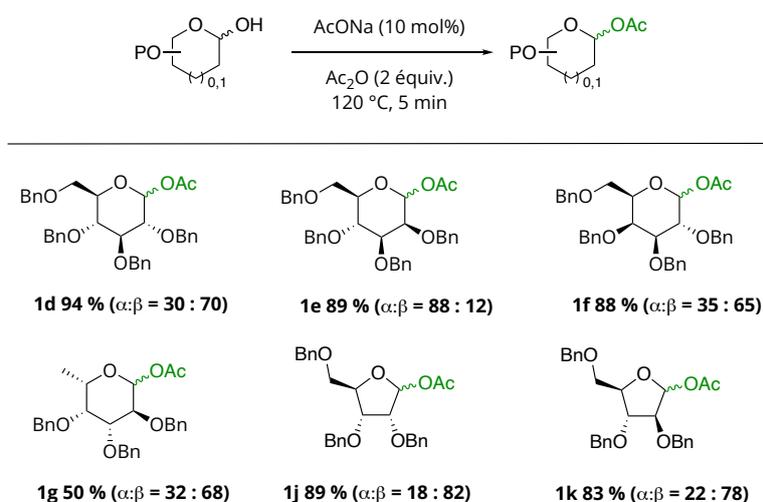
Schéma 112 : Application de divers alcynes silylés dans la réaction de C-alcynylation de **1c**.

Trois alcynes aliphatiques ont aussi été étudiés. L'emploi du 1-butyl-2-(triméthylsilyl)acétylène **2h** ainsi que du 1-cyclohexyl-2-(triméthylsilyl)acétylène **2j** conduisent à des rendements modérés de 54 % et de 43 % respectivement. L'emploi d'un alcyne substitué par un groupement cyclopropyle a permis d'obtenir le C-glycoside d'alcynyle **3ci** à hauteur de 72 %.

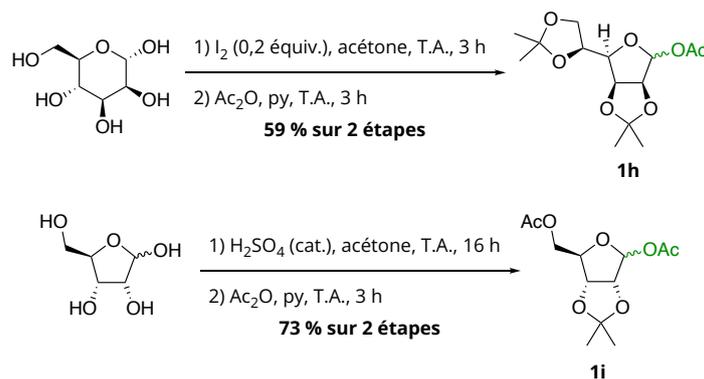
Ainsi dix alcynes ont été testés dans les conditions réactionnelles optimales sur le sucre modèle **1c**. Des rendements modestes ont été obtenus avec l'application d'alcynes aliphatiques, seul le dérivé cyclopropyle a été obtenu avec un rendement supérieur à 50 %. Les alcynes aromatiques, quant à eux, ont permis l'obtention de C-glycosides d'alcynyle avec de bons rendements, à l'exception de l'application d'un alcyne aromatique substitué par un groupement fortement électroattracteur. Cependant, la totalité de ces nouveaux produits a été obtenue avec une excellente stéréosélectivité ($\alpha:\beta = 99:1$).

IV.4.2. Glycosides d'acétyle : portée et limitation de la réaction

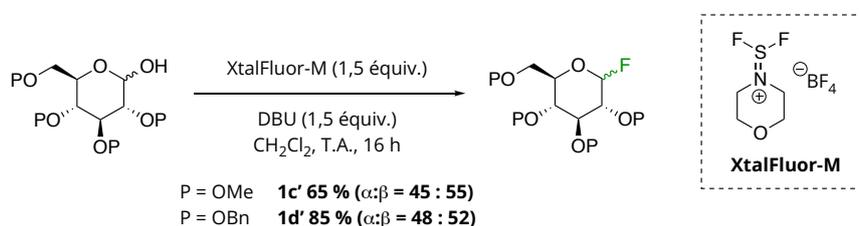
Une seconde série d'expériences a été effectuée dans le but, cette fois-ci, d'explorer la réactivité de différents donneurs de glycosyle. Les substrats **1d-g** et **1j-k** ont été synthétisés et obtenus par acylation des oses protégés commerciaux correspondants. Pour ce faire, les mêmes conditions d'acylation que celles appliquées sur le 2,3,4,6-tétra-O-méthyl-D-glucopyranoside ont été employées et ont permis d'obtenir ces substrats avec des rendements allant de 50 à 94 % (Schéma 113).

Schéma 113 : Synthèses des glycosides d'acétyles **1d-g** et **1j-k**.

Les donneurs **1h** et **1i**, deux donneurs de furanosides (Schéma 114), ont aussi été étudiés durant ces travaux mais leur synthèse nécessite deux étapes réactionnelles chacune. La protection des diols a été réalisée en faisant réagir les sucres natifs correspondants avec de l'acétone en présence d'un catalyseur (diiodure et acide sulfurique respectivement). Les fonctions hydroxyles libres ont ensuite été acylées à l'aide d'une solution d'anhydride acétique dans de la pyridine. Les isopropylidènes étant des cétales, ces briques moléculaires permettront de vérifier la sélectivité de l'alcynylation entre cette fonction et la fonction acétal en position anomérique.

Schéma 114 : Synthèses des glycosides d'acétyle **1h** et **1i**.

Afin de tirer profit de la forte affinité silicium-fluor ($\Delta E_{\text{diss}}(\text{Si-F}) = 135 \text{ kcal/mol}$ vs $\Delta E_{\text{diss}}(\text{Si-C}) = 76 \text{ kcal/mol}$)¹²⁶, les fluorures de glycosyle devraient représenter une alternative intéressante aux dérivés acylés. En effet, dans ce cas l'activation du sucre devrait être davantage favorisée par la formation de fluorotriméthylsilane. Mathieu Pascaretti, doctorant de l'URCOM¹²⁷ et du LASYROC, a étudié les donneurs de glycosyles fluorés **1c'** et **1d'** (Schéma 115) dans les conditions optimales de C-alcynylation. Ces briques moléculaires ont été obtenues après le traitement des oses protégés correspondants par du XtaFluor-M¹²⁸ dans le dichlorométhane, en présence de DBU.

Schéma 115 : Synthèse des fluorures de glycosyle **1c'** et **1d'**.

Les conditions d'alcynylation optimales ont tout d'abord été testées sur le glucoside per-O-acylé **1a** (Schéma 116). Comme précédemment, aucune trace de produit d'alcynylation **3aa** direct n'a pas été observée. De plus, de manière surprenante, l'utilisation de ce nouveau système catalytique n'a permis d'obtenir que des traces du produit ponté **3'aa**. Dans ces conditions réactionnelles, le substrat **1a** n'a été converti qu'à hauteur de 30 %, le sous-produit

¹²⁶ V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirrmacher, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirrmacher, *Biomed. Res. Int.* **2014**.

¹²⁷ URCOM : Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire, UR3221, FR CNRS 3038 – Le Havre, France.

¹²⁸ Le XtaFluor-M (tétrafluoroborate de morpholinodifluorosulfonium) est un donneur de fluorure doux et stable, ce qui permet de le manipuler dans de la verrerie conventionnelle. De plus, par sa moindre réactivité, il est moins dangereux à utiliser que l'acide fluoridrique.

majoritaire étant le 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- α -D-glucopyranoside, issu de l'anomérisation du substrat.

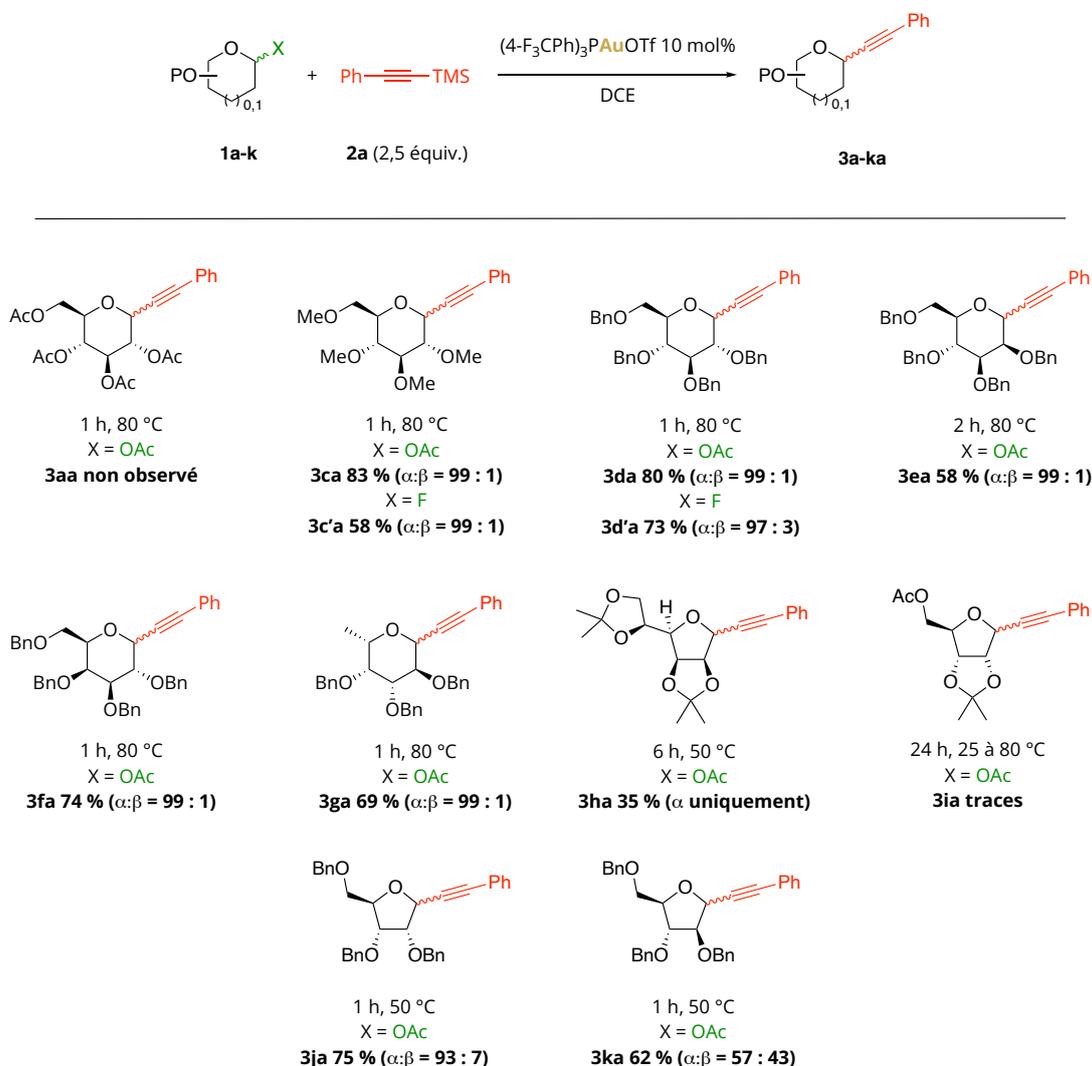


Schéma 116 : C-alcynylation des donneurs de glycosyle **1a** et **1c-k** assistée par l'or(I).

Les glucopyranosides d'acétyle per-*O*-benzylés **1d-g** ont permis d'obtenir les produits alcynylés **3d-ga** respectifs avec des rendements modestes à bons, allant de 58 à 83 %, sans altérer l'excellente α -sélectivité de cette méthode.

Les dérivés furanosides **3h-ka** ont globalement conduit à des rendements moins élevés. De plus, ils semblent être plus sensibles que les dérivés pyranosides, c'est pourquoi la température appliquée a été abaissée à 50 °C afin de limiter la dégradation du substrat. Ceci a permis d'obtenir des résultats similaires à ceux obtenus en série pyranoside. Malgré une conversion complète, le riboside acylé **1i** n'a cependant conduit qu'à la formation de traces du

C-glycoside **3ia**. Mais surtout, il est intéressant de notifier qu'aucune alcynylation des groupements isopropylidènes des substrats **1h** et **1i** n'a été observée.

Les alcynures d'or(I) étant faiblement nucléophiles, les rendements obtenus en série D-glucosides avec le substituant en C₂ en position axiale (**3ea** vs **3da**, **3ha** et **3ka** vs **3ja**) peuvent être dus à la plus faible réactivité de ces dérivés, imputée par l'effet $\Delta 2$.¹²⁹ Cet effet résulte de l'interaction entre les orbitales anti-liantes $\sigma^*(C_2-O_2)$ et $\sigma^*(C_1-O_{exo})$, et accroît l'effet endo-anomérique de ces substrats, ce qui a pour conséquence directe de les stabiliser.

IV.5. Études mécanistiques de la réaction de C-alcynylation

IV.5.1.Évolution du complexe d'or(I)

Durant ces travaux, un système catalytique efficace de C-alcynylation de glycosides d'acétyle a été élaboré à partir de l'emploi du catalyseur (4-F₃CPh)₃PAuOTf. Nous avons ainsi vérifié, comme précédemment avec les complexes Ph₃PAuX, que l'ensemble des complexes intermédiaires d'or(I) sont formés.

Une expérience menée sur la spectroscopie RMN a été réalisée afin d'étudier la complexation de **2a** avec le meilleur catalyseur d'or (4-F₃CPh)₃PAuOTf (Schéma 117). Une solution du précatalyseur a été analysée par RMN ³¹P : un signal fin à 33,2 ppm est observé (**SP1**). Après filtration de la suspension résultante de l'activation de (4-F₃CPh)₃PAuCl avec un équivalent d'AgOTf, le filtrat est analysé et un signal à 32,1 ppm à température ambiante est observé, correspondant au complexe actif (4-F₃CPh)₃PAuOTf (**SP2**).¹³⁰ Après avoir ajouté un équivalent d'alcyne silylé **2a** à - 55 °C, un nouveau spectre est enregistré (**SP3**). Celui-ci est constitué de deux pics distincts à 35,2 et 32,3 ppm. Par analogie avec le système précédemment étudié, le signal déblindé est attribué au complexe σ et le second au complexe π en solution. Trois nouveaux spectres de la solution ont ensuite été enregistrés à - 20 °C, 0 °C et 25 °C (**SP4** à **SP6**).

¹²⁹ (a) R. E. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1499-1506; (b) H. Steinlin, L. Camarda, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **1979**, *62*, 378-390.

¹³⁰ Les analyse RMN ¹H et ¹³C de ce composé sont similaires à ceux décrits dans la littérature : Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3138-3141.

pas possible par manque de données spectrales. Toutefois attribuer ce signal au complexe σ,π correspondant. Cette hypothèse a été confirmée par la présence d'un signal à 1427,08 amu sur le spectre de masse de la solution.

IV.5.2. Étude de l'alcynylation d'un glycoside d'acétyle

Afin d'étudier la seconde partie du cycle catalytique correspondant à l'activation du donneur de glycosyle et à la formation du C-glycoside d'alcynyle (Schéma 102, étapes b et c respectivement), l'évolution des espèces phosphorées actives a été étudiée en présence d'un donneur de glycosyle (Schéma 118). Cette étude a été basée sur l'utilisation du complexe actif Ph_3PAuOTf comme source d'or. Le complexe σ,π est tout d'abord obtenu en moins de dix minutes à température ambiante après l'ajout d'un léger excès d'alcyne silylé **2a (SP2)** dans un tube d'Young contenant le complexe actif : le déplacement du pic large correspondant à l'espèce diaurée est de 37,6 ppm. De manière générale sa valeur varie entre 34 et 38 ppm sur le spectre RMN ^{31}P . Cette variation peut être due à la variation de la température, ainsi que de la concentration des espèces dans le tube d'Young. De plus, à des températures supérieures à 0 °C, la formation du complexe $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Au}^+\text{OTf}^-]$ est observable sur le spectre RMN ^{31}P , avec l'apparition d'un signal fin à 45,0 ppm.¹³¹ La formation escomptée de ces complexes est également confirmée par analyse de la solution par spectrométrie de masse, avec l'observation d'un signal à 1019,15 amu et 721,14 amu respectivement.

¹³¹ A. Zhdanko, M. Ströbele, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14732-14744.

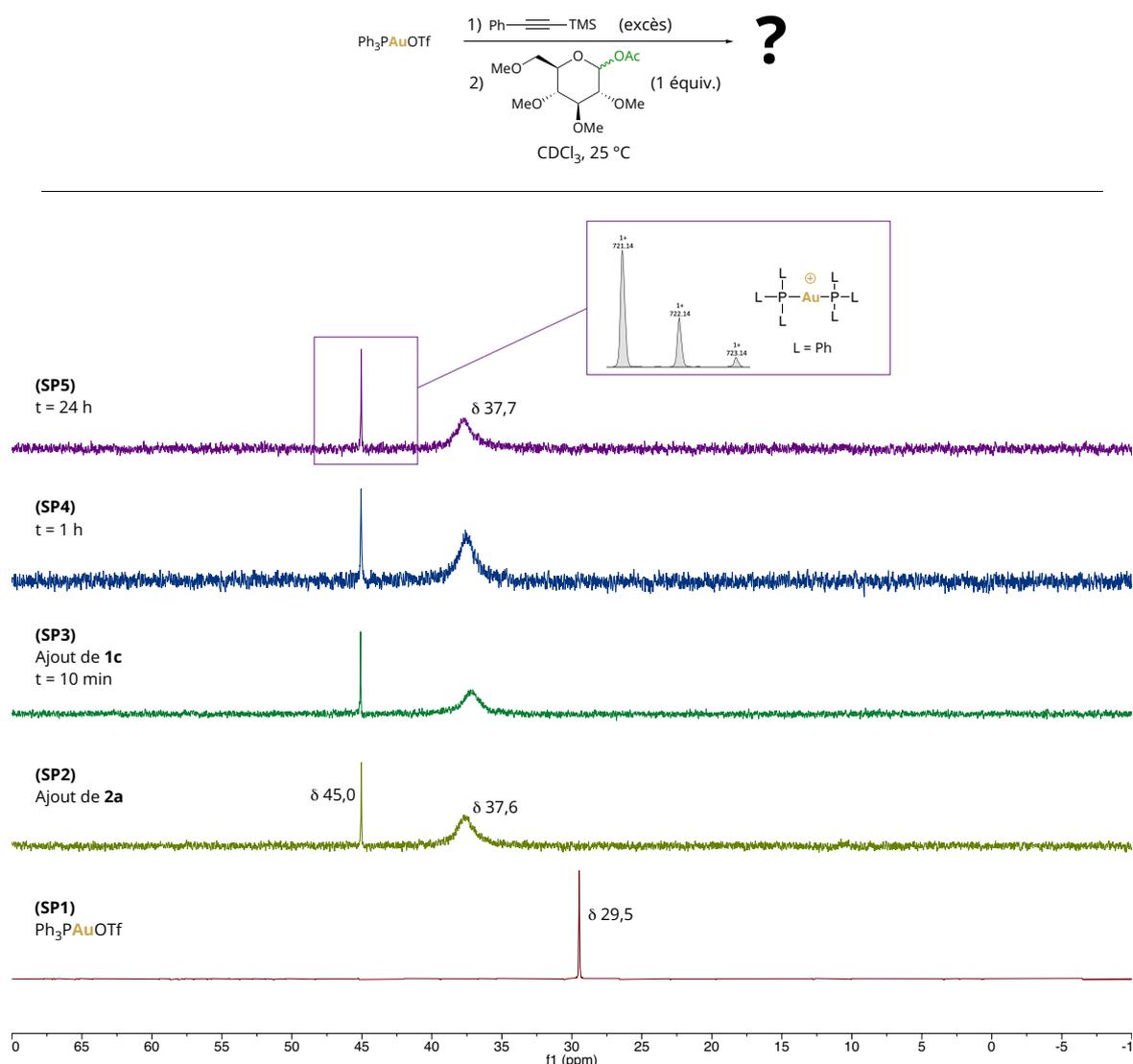


Schéma 118 : Alcynylation de **1c** assistée par Ph_3PAuCl - évolution des espèces phosphorées par RMN ^{31}P (162 MHz) et spectrométrie de masse.

Un équivalent de donneur de glycosyle **1c** est ensuite ajouté à la solution contenant le complexe σ, π (**SP3**). La réaction a été suivie par RMN ^{31}P durant un jour (**SP3** à **SP5**). Malgré la non-formation de nouvelles espèces phosphorées dans le milieu réactionnel, une RMN ^1H a été réalisée au bout de 24 heures confirmant la formation attendue du produit alcynylé. En effet, les signaux caractéristiques des protons anomériques de **1c** (anomère α : 6,31 ppm (d, $J = 3,6$ Hz), anomère β : 5,44 ppm (d, $J = 7,9$ Hz)) ont totalement disparu, et seul un doublet à 5,07 ppm ($J = 5,6$ Hz), correspondant au signal du proton anomérique du produit d'alcynylation **3ca**, est apparu. Ce résultat surprenant suggère que dans de telles conditions, le complexe actif Ph_3PAuOTf ne se forme que de manière fugace et réagit directement avec l'alcyne silylé pour former le complexe σ, π . Ce dernier agirait comme un « réservoir » à alcynure d'or(I).

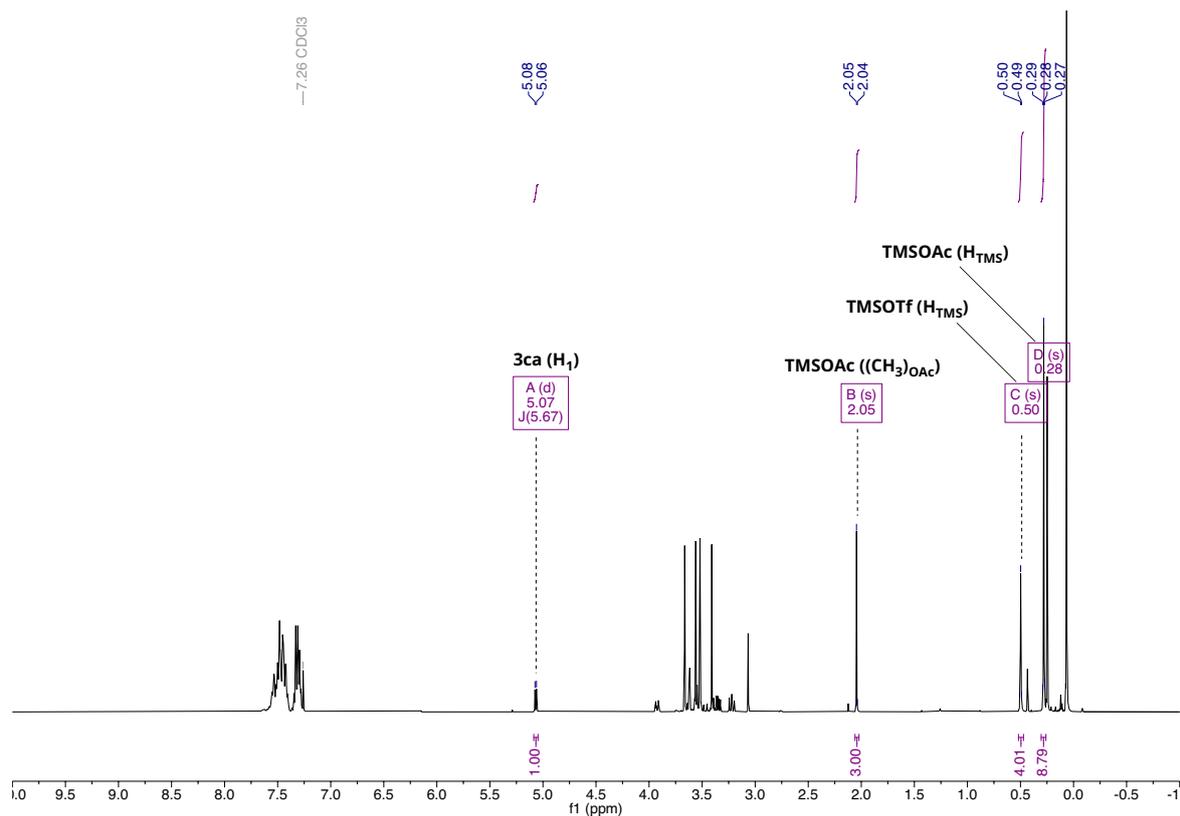


Schéma 119 : Alcynylation de **1c** assistée par Ph_3PAuOTf – RMN ^1H (400 MHz) de contrôle après 24 h de réaction.

La formation de TMSOTf est à nouveau observée *via* l'apparition d'un singulet à 0,5 ppm sur le spectre RMN ^1H (Schéma 119). De plus, après conversion complète du substrat, la formation de l'acétate de triméthylsilyle (TMSOAc), produit résultant de l'activation du groupement acétyle de **1c** par TMSOTf formé *in situ*, est confirmée par l'apparition de deux singulets fins à 2,05 et 0,28 ppm (valant respectivement pour trois et neuf protons).¹³² Le rapport des intégrations des signaux de TMSOAc ainsi que du signal du proton anomérique de **3ca** montre bien que ces deux espèces sont formées en même quantité, avec un rapport parfait de 1:1.

Ces résultats intéressants ont permis de confirmer la bonne activation du donneur de glycosyle par TMSOTf, ainsi que la bonne régénération d'une espèce catalytique : le complexe diauré σ,π . Afin de mieux comprendre le mécanisme d'activation de **1c**, un suivi cinétique a été réalisé dans les conditions établies comme optimales (Schéma 120).

¹³² R. Tacke, H. Lange, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3685-3691.

Pour ce faire, 10 mol % de pré-catalyseur $(4-F_3CPh)_3PAuCl$ ont été ajoutés à une solution d'AgOTf (10 mol%) dans du DCE anhydre. Après avoir agité la solution sous argon et à l'abri de la lumière pendant quinze minutes, celle-ci est filtrée avec un filtre en PTFE et est ajoutée dans un réacteur contenant un équivalent de sucre **1c** ainsi que 2,5 équivalents d'alcyne **2a**. Le milieu réactionnel est ensuite agité sous argon à 80 °C et est observé par RMN 1H à partir de l'analyse d'aliquots prélevés à des intervalles de temps réguliers.

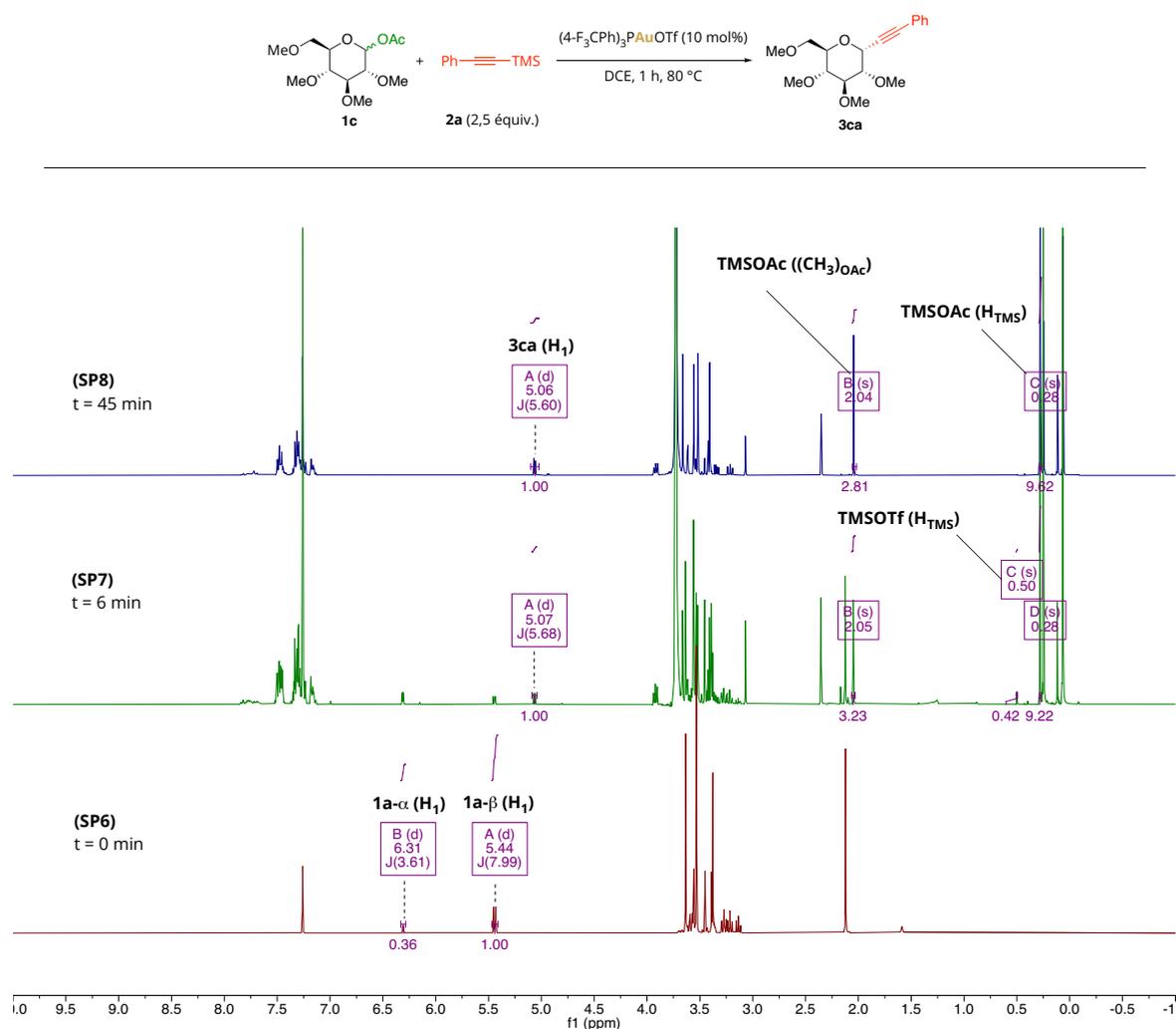


Schéma 120 : Suivi cinétique de la réaction standard par RMN 1H (400 MHz).

Après seulement six minutes de réaction le produit d'alcynylation **3ca** est observable. La conversion complète du substrat se fera en quarante-cinq minutes dans ces conditions. Ici encore, TMSOAc est formé en quantité stœchiométrique par rapport à **3ca** tout au long de la réaction : le rapport des intégrations est de 1:1 tant au bout de six minutes qu'en fin de réaction. Cependant, les spectres RMN 1H ne nous ont pas permis de déceler la présence

d'intermédiaires réactionnels, comme la formation de triflate de glycosyle, un hypothétique intermédiaire réactionnel.¹³³

À partir de l'intégration des signaux de **1c- α** , **1c- β** et **3ca**, la conversion des deux anomères du donneur de glycosyle en fonction de la formation du produit d'alcynylation a pu être retranscrite sous forme de courbe (Schéma 121). Celle-ci montre une forte décroissance de l'anomère **1c- β** en seulement six minutes comparée à celle de l'anomère **1c- α** .

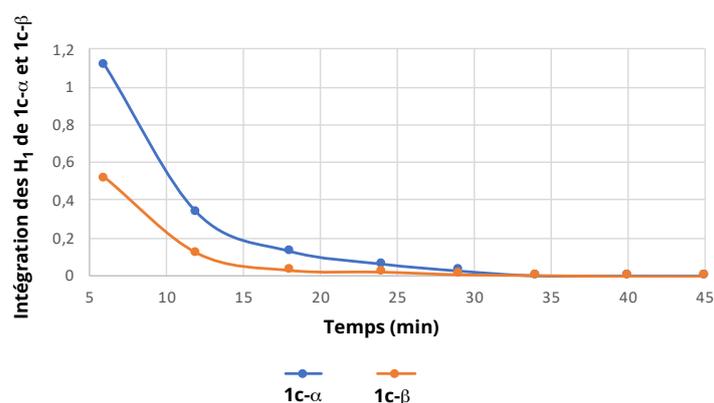
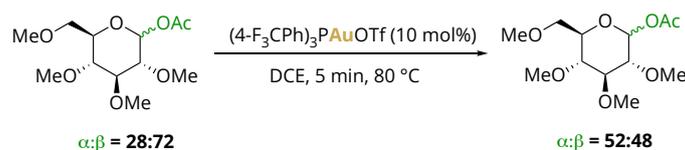


Schéma 121 : Consommation des anomères **1c- α** et **1c- β** en fonction de la formation de **3ac**.

Cette décroissance accrue peut être expliquée de deux manières :

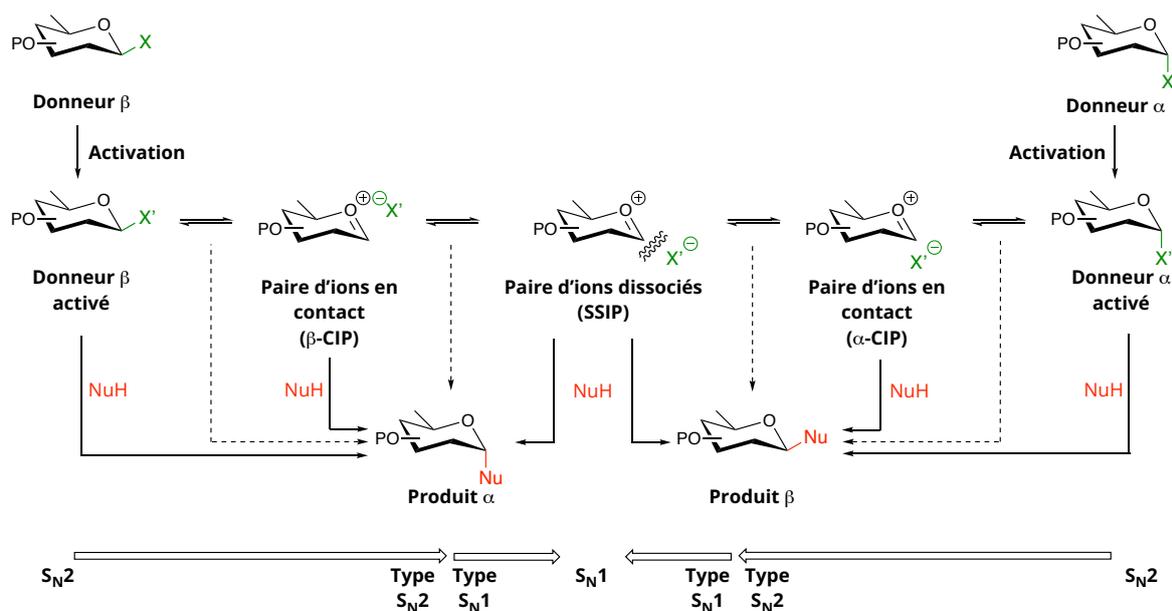
- l'anomère β est par nature plus réactif que l'anomère α (stabilisé par effet endo-anomérique) et est ainsi consommé plus vite,
- une expérience a été réalisée en appliquant 10 mol% du complexe $(4-F_3CPh)_3PAuOTf$ à une solution contenant un équivalent de donneur de glycosyle dans du DCE anhydre (Schéma 122). Celle-ci a mis en évidence que le complexe d'or(I) actif est capable d'anomériser le substrat en moins de cinq minutes à 80 °C, le ratio des deux anomères passant de 28:72 à 52:48. Ainsi, le complexe d'or peut très rapidement réaliser la transmétallation Si/Au ou servir d'acide de Lewis et ainsi épimériser la position anomérique

¹³³ T. G. Frihed, M. Bols, C. M. Pedersen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4963-5013.

Schéma 122 : Anomérisation de **1c** catalysée par un complexe d'or(I).

IV.5.3. Origine(s) de la sélectivité : hypothèses mécanistiques

De façon générale, le mécanisme de la réaction de glycosylation est compris entre deux mécanismes limites : la substitution nucléophile d'ordre 1, *via* un oxocarbenium intermédiaire, qui conduit à un mélange d'anomères plus ou moins marqué selon les effets en jeu, et la substitution nucléophile d'ordre 2, directement réalisée sur le donneur de glycoside qui, par inversion de Walden, devrait inverser la configuration absolue du carbone anomérique (Schéma 123).¹³⁴

Schéma 123 : Ensemble des mécanismes de glycosylations possibles, compris entre les mécanismes limites S_N2 et S_N1 .¹³⁴

Bien que l'emploi de certains groupements partants/promoteurs permettent d'envisager un mécanisme spécifique, et ainsi prédire la stéréochimie obtenue à l'issue de la réaction de glycosylation, le groupement acétyle ne permet pas une telle prédiction. En effet, l'activation

¹³⁴ P. Ouma Adero, H. Amarasekara, P. Wen, L. Bohé, D. Crich, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 8242-8284

d'un glycoside d'acétyl conduit généralement à la formation d'un oxocarbénium intermédiaire. Ce dernier peut alors être de deux formes possibles :

- une paire d'ions dissociés par le solvant : l'oxocarbénium et le contre-ion associé sont dissociés par le solvant (SSIP) et un mécanisme purement unimoléculaire s'opère,
- une paire d'ions intimes : l'oxocarbénium et le contre-ion associé sont proches l'un de l'autre dans une cage de solvant. Lorsque le contre-ion est situé sur la face β du sucre chargé, l'intermédiaire β -CIP donne lieu à une sélectivité α accrue, et inversement avec l'intermédiaire α -CIP.

Dans notre cas, compte tenu des excellentes sélectivités obtenues par catalyse avec un triflate d'or(I), l'hypothèse d'un mécanisme purement S_N1 (et donc d'un intermédiaire SSIP) peut être exclue. L'hypothèse d'un mécanisme limite de type S_N2 peut aussi être exclue, le ratio des anomères obtenus n'étant pas égale à l'inverse du ratio d'anomères des donneurs de glycosyle employés.

Cependant, le fait d'utiliser un contre-ion triflate n'est peut-être pas anodin : par son caractère nucléophile, certes très faible, ce contre-ion est capable de former des triflates de glycosyle intermédiaires, réagissant ensuite avec une espèce nucléophile selon un mécanisme de type S_N2 (Schéma 124).¹³⁵ Bien que décrit dans la littérature, ces intermédiaires réactionnels n'ont cependant jamais pu être observés par spectroscopie RMN ou par spectrométrie de masse lors des études mécanistiques décrites précédemment.

Ainsi, à ce jour, une conjecture permettant de rationaliser la sélectivité de la C-alcynylation de glycoside d'acétyl assistée par l'or(I) en série triflate est établie autour de deux points essentiels :

- bien que non-observés durant nos études mécanistiques suivies par spectroscopie RMN, des intermédiaires de type triflates de glycosyle peuvent être formés au cours de la réaction. L'intermédiaire α -OTf serait alors formé préférentiellement par effet endo-anomérique. Cependant, à la vue de la faible nucléophilie des alcynures d'or(I), nous pouvons supposer qu'un équilibre entre les espèces α -OTf et β -OTf est possible.

¹³⁵ (a) B. Dhakal, L. Bohé, D. Crich, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9263-9269; (b) T. Nokami, A. Shibuya, H. Tsuyama, S. Suga, A. A. Bowers, D. Crich, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10922-10928; (c) D. Crich, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144-1153.

Ce dernier étant plus réactif, il réagirait avec l'espèce nucléophile, conduisant au produit d' α -C-alcynylation,

- le DCE étant un solvant non-participant et ayant une faible constante diélectrique ($\epsilon = 10,36$ F/m), la formation du α -C-glycoside d'alcynyle aurait pu être aussi issue d'un processus dissociatif *via* la formation d'un intermédiaire β -CIP.

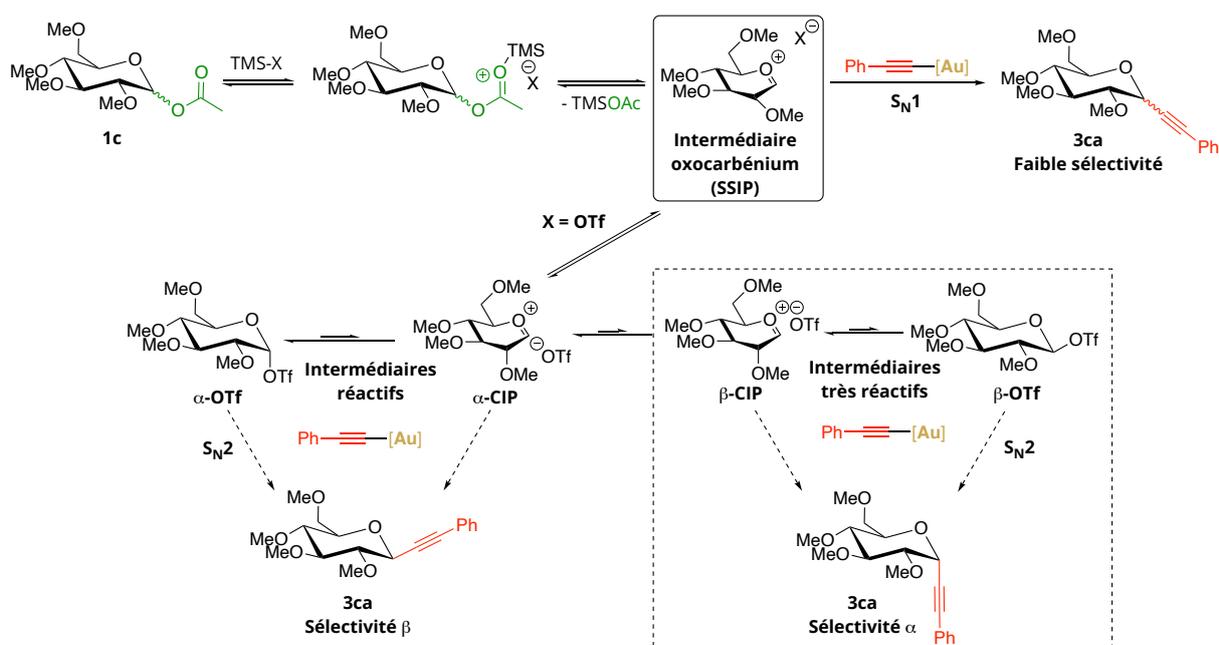


Schéma 124 : Origines plausibles de la formation majoritaire du produit d' α -C-alcynylation en série triflate.

V. Conclusion et perspectives

Dans ce travail, nous avons pu mettre en place et développer une nouvelle méthode de C-alcynylation de glycosides d'acétyle, en combinant le caractère σ - et π -acide de Lewis des complexes d'or(I) et le caractère électrophile d'un dérivé silylé. Cette méthode inédite a permis d'accéder à une large diversité de C-glycosides d'alcynyle, avec globalement de bons rendements. Cette méthode novatrice présente trois avantages majeurs :

- les substrats appliqués sont aisément accessibles par acylation d'un ose protégé,
- cette méthode catalytique ne nécessite pas l'emploi d'additifs,
- cette méthode permet d'obtenir les produits d'alcynylation avec une excellente α -sélectivité.

Ainsi, malgré une charge catalytique relativement élevée (10 mol%), ses avantages permettent de faire de cette nouvelle voie d'alcynylation une méthode de choix, capable de concurrencer des méthodes innovantes comme celles développées par le groupe de N. Lubin-Germain⁹⁹, H. A. Stefani⁹⁰ et H-B Qin¹⁰⁵ par exemple.

En parallèle des travaux d'optimisations et d'applications, une étude mécanistique assistée par spectroscopie RMN ³¹P et ¹H et par spectrométrie de masse a été réalisée dans le but de valider l'hypothèse mécanistique de la formation de C-glycoside d'alcynyle à partir du glucoside d'acétyle **1c**. Durant ces études, deux systèmes catalytiques ont été étudiés : le premier, utilisant Ph₃PAuOTf comme complexe actif, a permis d'identifier les différents partenaires de la réaction mis en jeu, grâce à la riche documentation dans la littérature des diverses espèces formées. Le second système est quant à lui basé sur le catalyseur (4-F₃CPh)₃PAuOTf.

Le système d'alcynylation basé sur la formation *in situ* d'une espèce nucléophile et d'un électrophile silylé a été validé par l'observation à basse température d'un alcynure d'or(I) et par l'observation à température ambiante de complexes σ,π diaurés *via* la RMN ³¹P des milieux réactionnels (Schéma 125). L'espèce électrophile, TMSOTf, a aussi été observée par RMN ¹H. L'ajout du donneur de glucosyle **1c** à une solution contenant un complexe σ,π a conduit à l'alcynylation totale du substrat en 24 heures à température ambiante. Cette expérience a mis en avant la bonne régénération de ce dernier complexe, qui agit alors comme réservoir à alcynure d'or(I). De plus, la formation en quantité stœchiométrique de TMSOAc révèle la bonne activation du groupement acétyle par TMSOTf au cours de la réaction. Cependant, il existe encore une zone de flou mécanistique quant à l'activation de ce dernier. En effet, durant le suivi cinétique de la réaction optimisée, aucun intermédiaire réactionnel glycosylé n'a pu être observé (formation d'un triflate de glucosyle), ainsi, le mécanisme supposé de la réaction se situe entre un mécanisme de type S_N2 sur un intermédiaire β -OTf fugace et l'alcynylation d'un intermédiaire de type β -CIP.

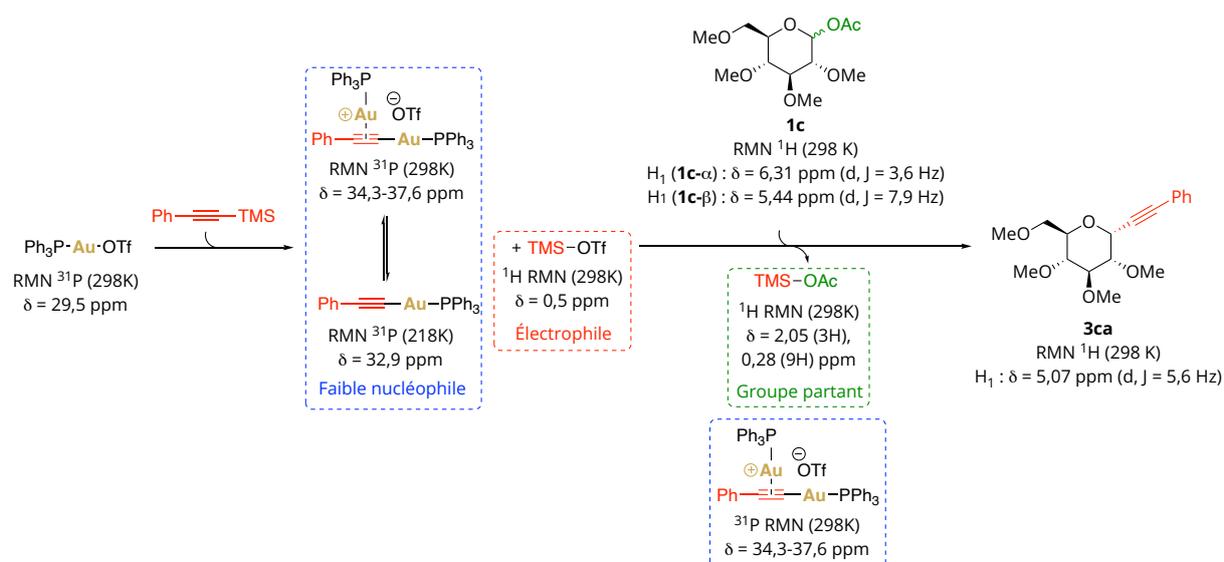


Schéma 125 : Bilan de l'étude mécanistique assistée par spectroscopie RMN des noyaux ^{31}P et ^1H , et spectrométrie de masse.

En perspective, nous envisageons d'étendre cette méthode catalytique à d'autres groupements partants communs, comme les dérivés d'imidates ou 1-O-silylés par exemple. De plus, la synthèse assistée par l'or(I) de briques moléculaires complexes à partir des C-glycosides d'alcyne obtenus est envisageable. Cette méthode d'alcynylation pourrait être employée dans la synthèse de composés bioactifs, comme la diospongine A ou B, deux potentiels anti-ostéoporose (Schéma 126, a).¹³⁶ L'avenir de ce sujet peut aussi sortir du cadre de la glycochimie et être appliqué à d'autres espèces électrophiles comme des acétals mixtes ou des dérivés d'aldéhydes par exemple (Schéma 126, b).

¹³⁶ J. Yin, K. Kouda, Y. Tezuka, Q. Le Tran, T. Miyahara, Y. Chen, S. Kadota, *Planta Med.* **2004**, *70*, 54-58.

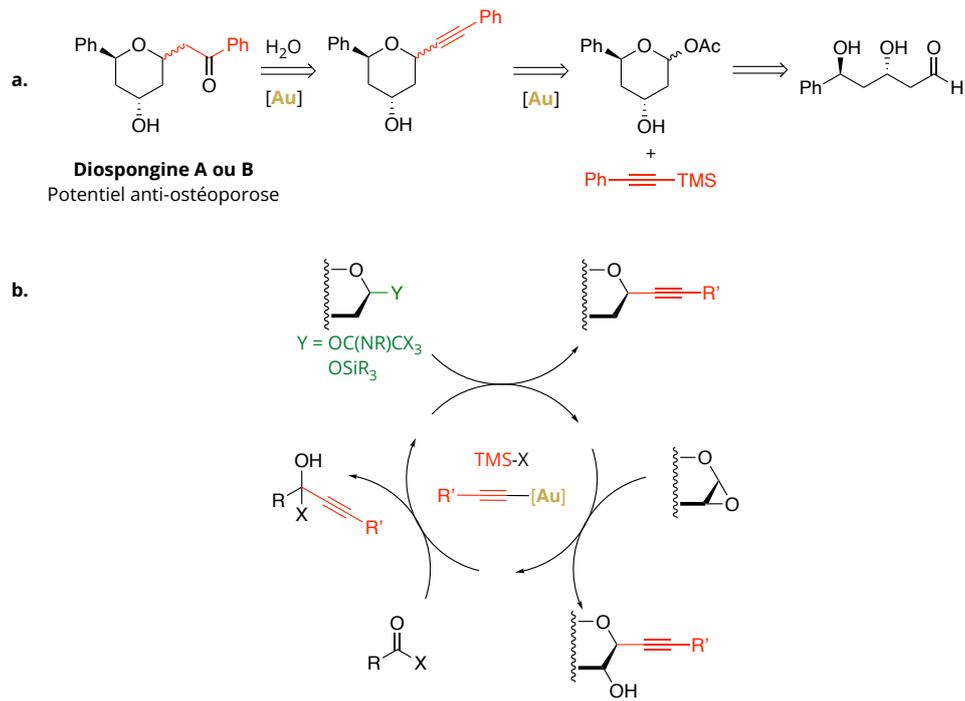


Schéma 126 : Hémisynthèse de la diospongine A ou B employant la méthode de C-alcynylation assistée par l'or(I) (a) ; application de la méthode d'alcynylation à divers substrats (b).

Chapitre 4 : O-glycosylations de glycals

I. O-glycosylations de glycols assistées par l'or : état de l'art

La première méthode de O-glycosylation assistée par un sel d'or a été reportée par le groupe de Srinivas Hotha en 2006.^{45a} Cette méthode a été découverte fortuitement lors de leurs travaux sur l'alcoycyclisation de glucals de 3-O-propargyle. En effet, leur but premier était d'exploiter l'alcynophilie des sels d'or(III) afin de réaliser en une seule étape réactionnelle une cyclisation intramoléculaire 5-*exo-dig*, suivie de l'addition d'un alcool en position anomérique sur l'intermédiaire réactionnel (Schéma 127, voie a).

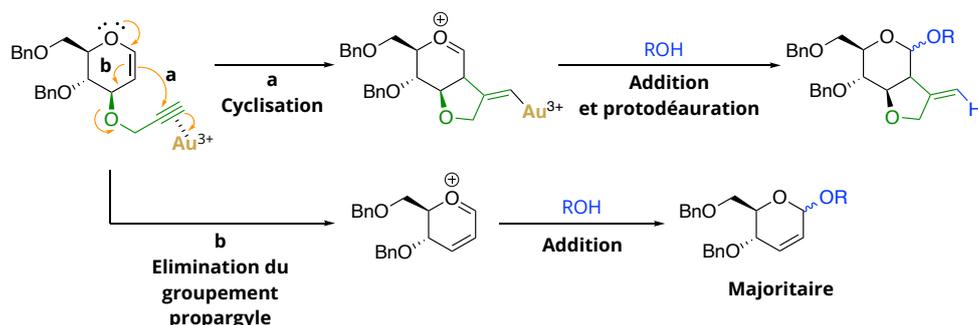


Schéma 127 : Réactivité inattendue du glucal de 3-O-propargyle en présence d'un sel d'or(III) : (a) cascade envisagée, (b) cascade observée

Cependant, en présence de méthanol et de 3 mol% de AuCl₃ dans l'acétonitrile à 80 °C, le produit de O-glycosylation majoritaire est formé selon un mécanisme de type Ferrier. L'activation de l'alcyne n'a pas initié une cyclisation intramoléculaire, mais a favorisé le départ du groupement propargylique, vraisemblablement en passant par un oxocarbénium intermédiaire (Schéma 127, voie b). L'addition de méthanol sur ce dernier a probablement conduit à la formation du 2-énopyranoside correspondant, à hauteur de 38 %. Ces conditions de O-glycosylations ont été légèrement modifiées (diminution de la température et augmentation de la charge catalytique à 5 mol%) et appliquées à divers alcools. Des rendements modestes allant de 55 à 68 % ainsi qu'une excellente α -sélectivité ont été obtenus (Schéma 128).

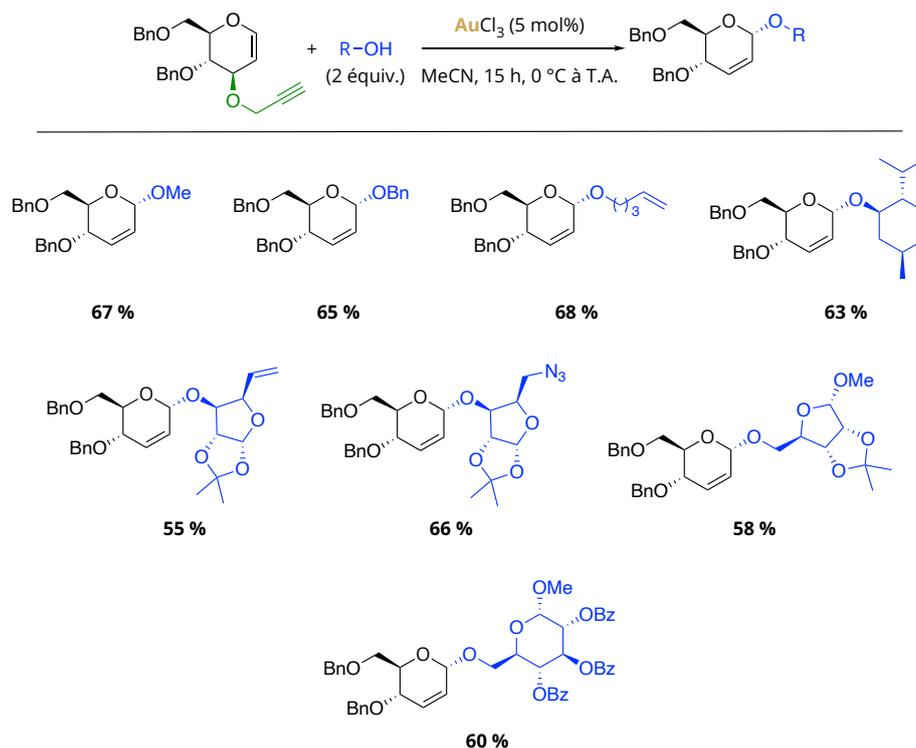


Schéma 128 : Synthèse de 2-énopyranosides à partir de la méthode développée par le groupe de S. Hotha.

Ces conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées par le même groupe à la synthèse de C-2-méthylène glycosides à partir de 2-O-propargyloxyméthyle glucals benzylés.^{45b} Divers aglycones hydroxylés ainsi que deux autres glycols benzylés ont été testés : le galactal et le xylal (Schéma 129). De bons rendements ont été obtenus tant en série glucal (60-75 %) que galactal (60-72 %). L'addition du 4-penténol sur les trois glycols révèle toutefois que le xylal conduit à de moins bons résultats : une baisse de rendements d'environ 10 % est observée.

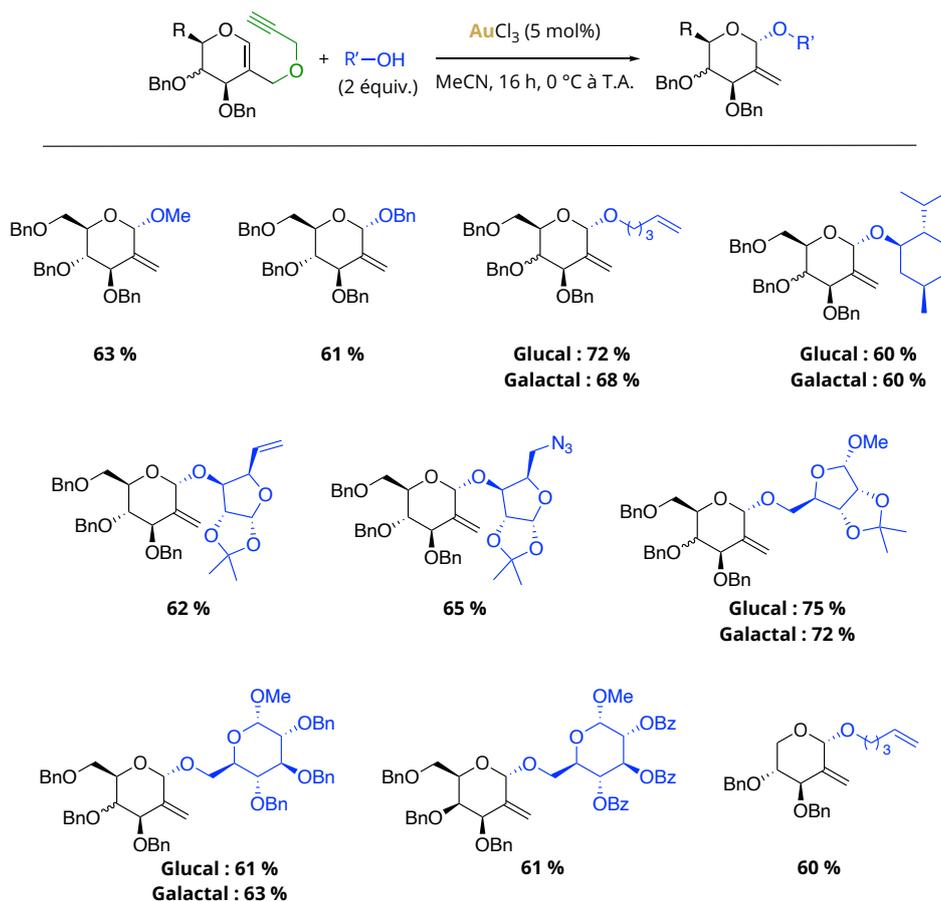


Schéma 129 : Synthèse de C-2-méthylène glycosides à partir de la méthode développée par le groupe de S. Hotha.

Deux années plus tard, le groupe de Rengarajan Balamurugan a mis au point une méthode de O-glycosylation de glycols plus accessible.^{45c} En effet, la méthode de S. Hotha présente un désavantage majeur : le substrat utilisé nécessite une préparation en deux étapes de synthèse, à partir du D-glucal. R. Balamurugan utilise quant à lui un glycol commercial, le 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal. Cette méthode s'articule également autour de l'utilisation de AuCl₃ comme espèce catalytique, avec une charge catalytique variant entre 0,5 et 2 mol% en fonction des substrats employés (Schéma 130). De bons, voire d'excellents rendements ont été obtenus en série glucal avec des alcools simples (72-98 %). L'utilisation de sucre ayant un alcool libre en C₆ ou C₄ a quant à elle donné lieu à des rendements plus faibles (54 et 74 %) malgré la présence de 2 mol% de catalyseur. L'emploi du 3,4,6-tri-O-acétyl-D-galactal a nécessité l'application d'au moins 1 mol% de AuCl₃ et a conduit à des réactions moins performantes qu'en série glucal (31 à 72 %). Enfin, le 3,4-di-O-acétyl-L-rhamnane a aussi été étudié et de bons rendements allant de 67 à 92 % ont été obtenus.

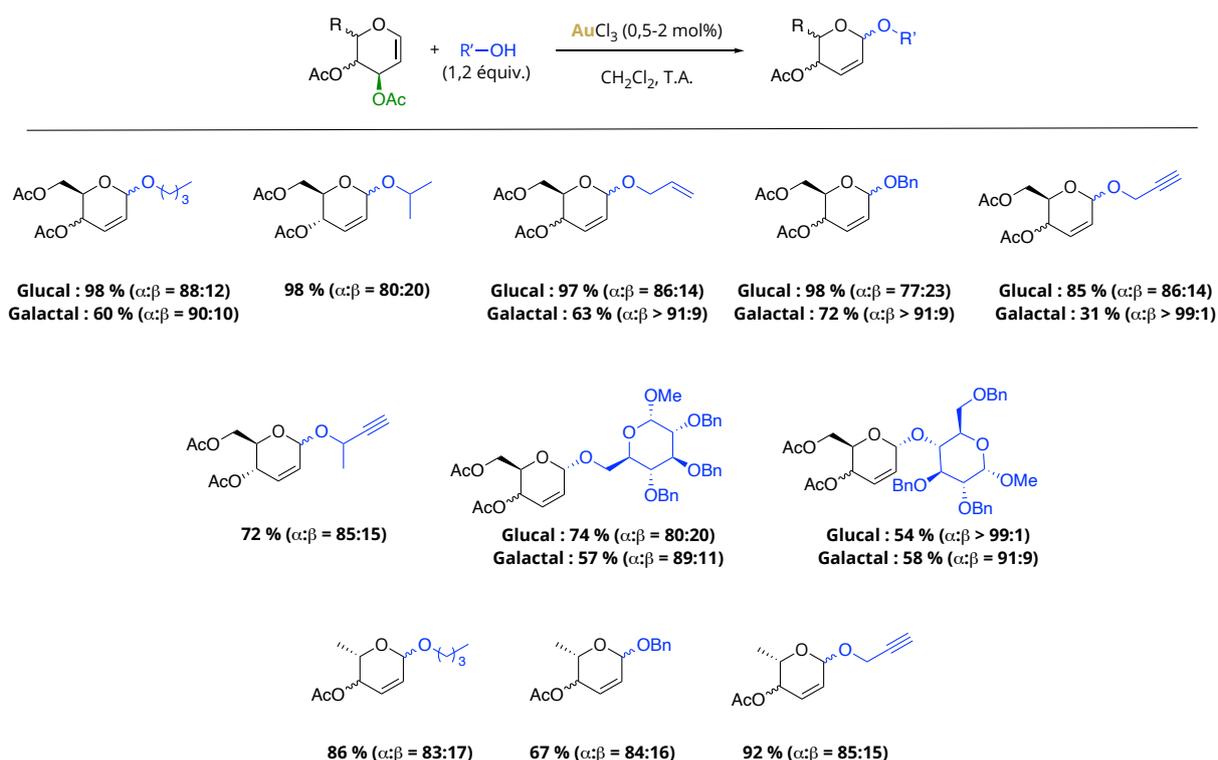


Schéma 130 : Bibliothèque de 2-énopyranosides obtenue à partir des conditions optimisées par le groupe de R. Balamurugan.

Ces précédentes méthodes de O-glycosylations nécessitent cependant plusieurs heures de réaction à température ambiante pour convertir entièrement le substrat.^{45a-c} Afin d'optimiser ce facteur clé, le groupe de Yashwant D. Vankar a proposé une méthode inédite basée sur l'application d'une catalyse duelle entre AuCl_3 et du phénylacétylène.^{45d} Leur méthode reposait sur la théorie HSAB : l'élimination d'un ion carboxylate (base dure) par un sel d'or(III) (acide mou) n'est guère conforme à cette théorie. Pour optimiser leur système catalytique, sans modifier les donneurs de glycosyle, le groupe de Y. D. Vankar a alors proposé l'activation de l'acétate en C₃ en le faisant réagir avec un alcyne préalablement activé par AuCl_3 (Schéma 131). À la vue du mécanisme réactionnel proposé, l'emploi d'un complexe d'or(I) comme co-catalyseur, dont le caractère carbophile est plus marqué que celui des sels d'or(III), devrait conduire à la C-alcynylation du glycol.^{45e}

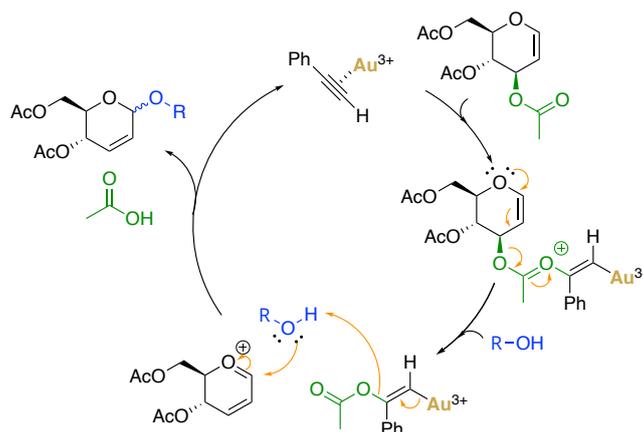


Schéma 131 : Mécanisme de formation de 2-énopyranosides proposé par le groupe de Y. D. Vankar.^{45d}

Le glucal et le galactal per-O-acylés ont été utilisés comme donneurs de glycosyle (Schéma 132). Un large panel d'alcools a été étudié, et globalement, de bons voire très bons rendements ont été obtenus. De plus, les temps de réactions (cinq minutes à une heure) sont nettement inférieurs à ceux des méthodes précédemment décrites, tout en se déroulant à température ambiante.

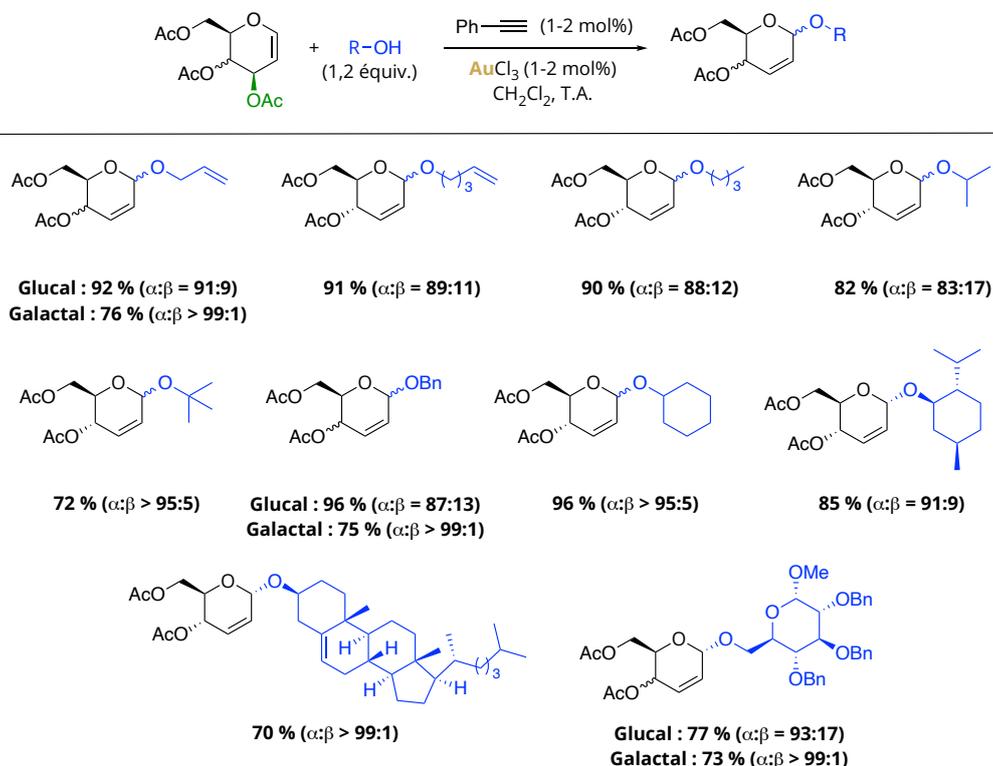


Schéma 132 : Synthèse de 2-énopyranosides à partir de la méthode développée par le groupe de Y. D. Vankar.

Cette méthode innovante a aussi été appliquée à des glucals per-O-benzylés modifiés en C₂ dans le but de synthétiser des C-2 méthylène glycosides (Schéma 133). Là encore, ces

conditions se sont à nouveau avérées être plus performantes que celles du groupe de S. Hotha.^{45b}

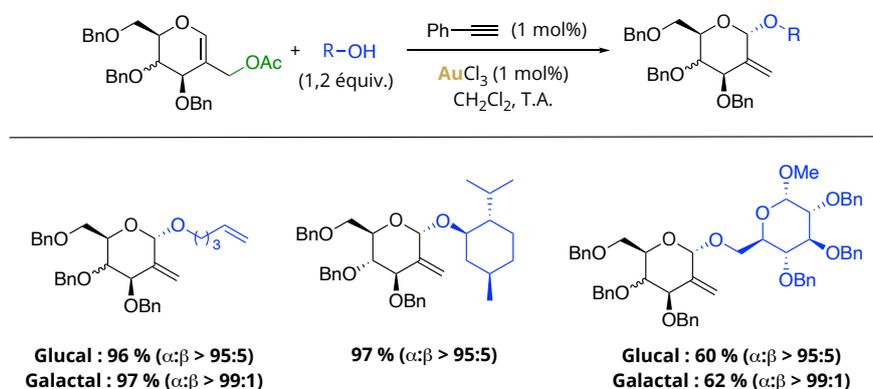
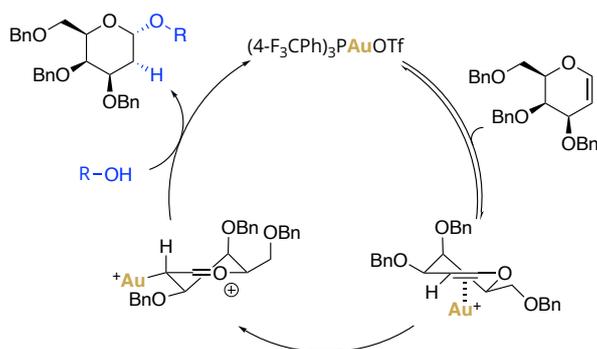


Schéma 133 : Synthèse de C-2-méthylène glycosides à partir de la méthode développée par le groupe de Y. D. Vankar.

Jusqu'à présent, seul le sel d'or(III) AuCl_3 a été impliqué dans les réactions de O-glycosylation de glycols. L'application de sels ou complexes d'or(I) au sein de ces réactions n'avait alors pas été envisagée, malgré l'essor des O-glycosylations de glycosides assistées par l'or(I) (cf. chapitre 2, parties IV.2. et IV.3. p43 et 48). Un seul essai préliminaire utilisant le complexe Ph_3PAuCl , activé par métathèse d'anions avec le sel AgSbF_6 , a été réalisé durant les études menées par R. Balamurugan, et a conduit à un mélange de produits. Aucune information complémentaire n'a été communiquée par l'auteur concernant cet essai.^{45c}

Il faudra attendre 2017 pour que des travaux sur la O-glycosylation de glycols, menés par le groupe de M. Carmen Galan, soient publiés.^{45f}

Contrairement aux autres travaux qui portent sur la synthèse de dérivés de 2-énopyranosides, le groupe de M. C. Galan propose une voie d'accès inédite à des 2-déoxypyranosides. Ces composés sont formés par métallation du glycol suivie d'une addition d'alcool sur l'oxocarbenium intermédiaire. Cette séquence est effectuée en présence d'un complexe d'or(I) très électrophile formé *in situ* par la métathèse d'anions entre $(4\text{-F}_3\text{CPh})_3\text{PAuCl}$ et le triflate d'argent(I) (Schéma 134).

Schéma 134 : Mécanisme réactionnel proposé par le groupe de M. C. Galan.^{45f}

Il est intéressant de noter que l'emploi du contre-ion SbF_6^- ou BF_4^- a conduit à la formation de 2-énopyranosides. Cependant, ces réactions ont conduit à des mélanges de produits inséparables, ne permettant pas de les quantifier.

Des glycols et galactals ont été mis en réaction avec le 1-O-méthyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranoside. Cette méthode catalytique s'est avérée compatible avec un grand nombre de groupements protecteurs (OBn, OMOM, OSiR₃) sur le glycol et des rendements allant de 65 à 94 % ont été obtenus (Schéma 135). Aucune réaction n'a été détectée avec le galactal per-O-acylé, ce qui est confirmé avec la présence d'un ester en position 3 qui diminue la réactivité du glycol.

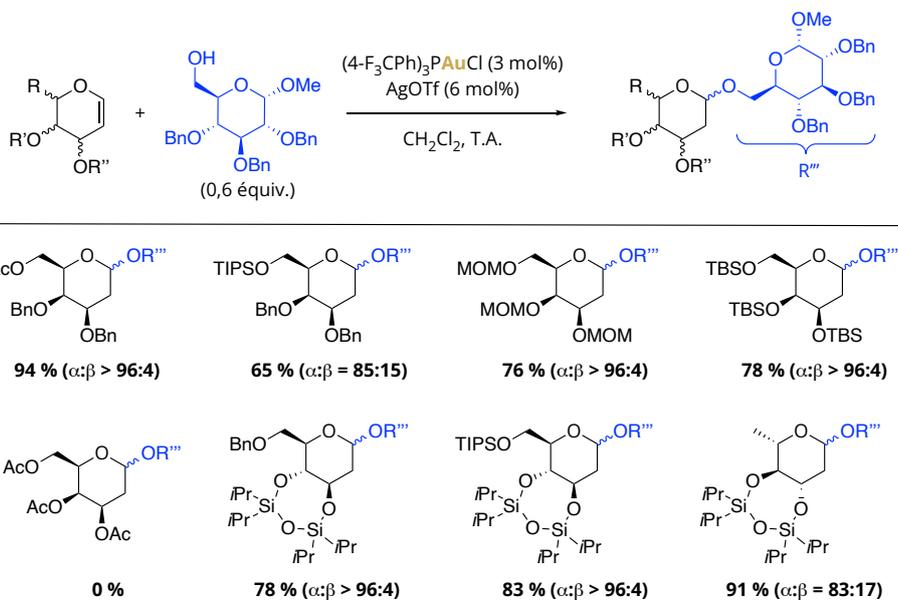


Schéma 135 : Synthèse de 2-déoxyglycosides à partir de différents donneurs de glycols.

Divers alcools ont aussi été étudiés uniquement série galactal, et de bons rendements (65-85%) ont été obtenus, ainsi qu'une excellente α -sélectivité (Schéma 136).

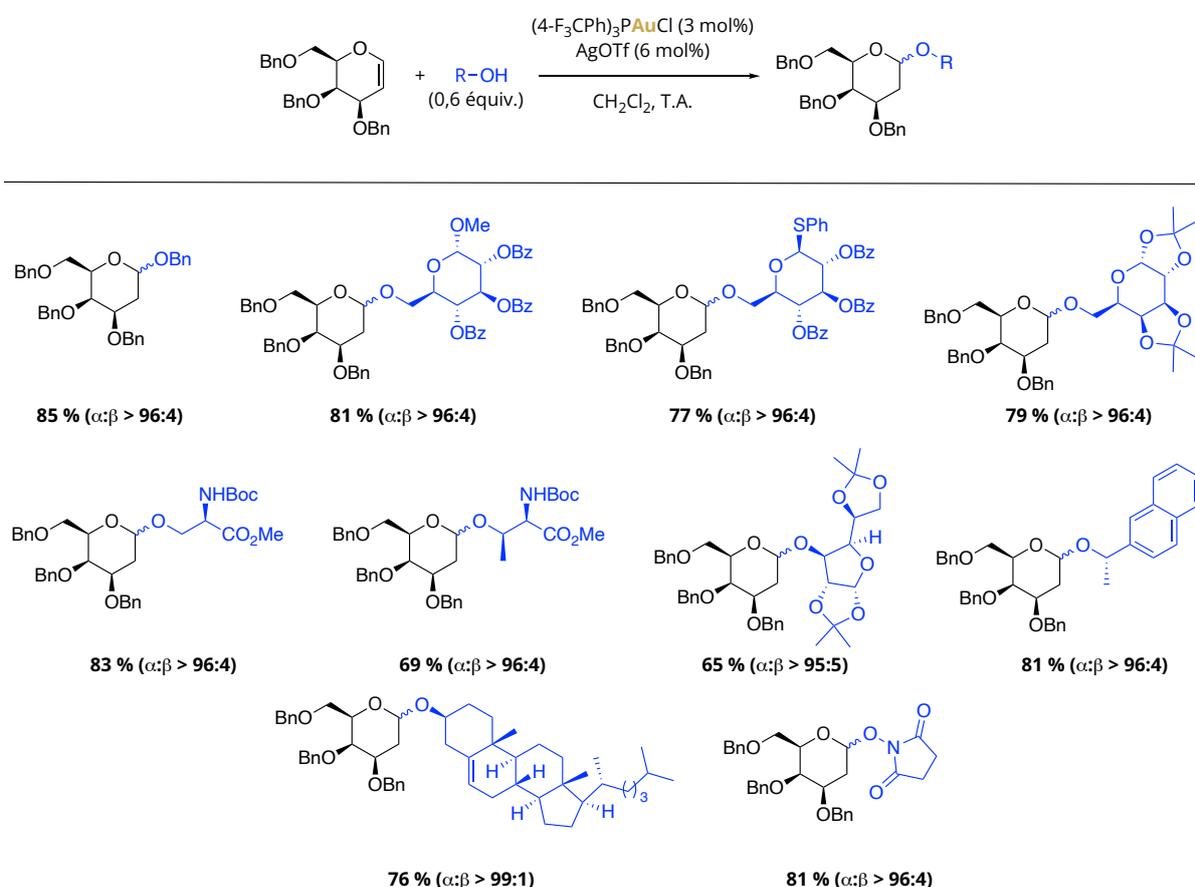


Schéma 136 : Bibliothèque moléculaire obtenue par application de divers alcools sur le 3,4,6-tri-O-benzyl-D-galactal.

Au regard de cet état de l'art sur les O-glycosylations de glycols, force est de constater qu'à ce jour, il n'existe pas de méthode établie et optimisée pour la formation de 2-énopyranosides assistée par des sels ou complexes d'or(I). Les travaux de M. C. Galan indiquent qu'une telle approche est tout à fait possible. Des 2-énopyranosides ont bien été observés, sans que la méthode ait été optimisée.

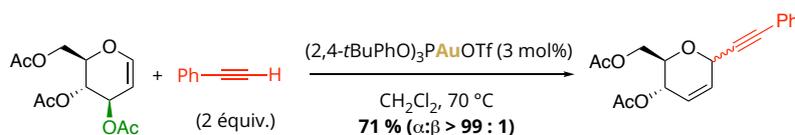
II. De la C-alcynylation à la O-glycosylation de glycols

L'étude de l'alcynylation de glycoside d'acétyle a été enrichie par les travaux de M. Pascaretti¹²⁷ sur la C-alcynylation de glycols assistée par des complexes d'or(I). Bien qu'une méthode similaire soit déjà décrite par le groupe de X. Shi^{45e}, l'objectif de ce projet est d'appliquer le système synergique Au-Si aux glycols, et ainsi, de surpasser les limites rencontrées durant les études précédentes :

- l'utilisation d'au moins 3 mol% de catalyseur,
- l'application d'une température réactionnelle élevée (70 °C),
- le champ d'application est limité à des alcynes aromatiques.

Après une optimisation méticuleuse du contre-ion réalisée avec les complexes de type Ph_3PAuX et le 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal **4a** et l'alcyne silylé **2a**, le contre-ion bistriflimidate a été sélectionné en raison de son efficacité ainsi que pour la possibilité de synthétiser ce type de complexe en amont et de pouvoir le stocker durablement. Le complexe $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$ a permis d'obtenir les meilleurs résultats lors de cette phase d'optimisation : en présence de deux équivalents de l'alcyne **2a** et d'une charge catalytique de 1 mol%, la totalité du substrat est convertie en seulement dix minutes avec un rendement de 92 % ! Ces résultats soulignent la performance accrue du système Au/Si comparé au système employé par le groupe de X. Shi (Schéma 137).

Travaux de X. Shi :



Travaux de M. Pascaretti :

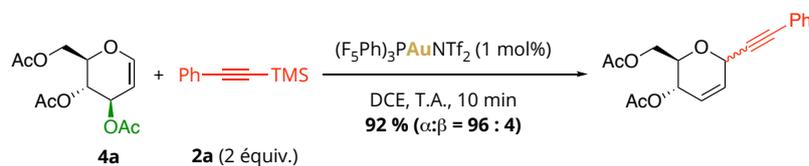


Schéma 137 : Comparaison des systèmes développés par X. Shi et M. Pascaretti.

À l'aide des conditions optimales établies, M. Pascaretti a ensuite étudié la tolérance fonctionnelle de la réaction (Schéma 138). De manière générale, de bons, voire de très bons résultats ont été obtenus avec une excellente diastéréosélectivité en faveur de l'anomère α .

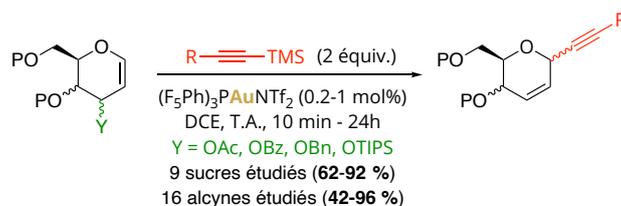


Schéma 138 : Application de la méthode de C-alcynylation développée par M. Pascaretti.

Dans la continuité de ces travaux d'application, M. Pascaretti s'est tourné vers les ynols dont l'alcyne vrai est silylé (Schéma 139). L'objectif premier de cette étude est de réaliser une réaction en cascade de C-alcynylation de **4a** associée à la silylation de l'alcool. Mais, le produit majoritaire issu de cette réaction provient de la O-glycosylation de **4a**. Pour cause, la nucléophilie intrinsèque de l'alcool est nettement supérieure à celle de l'alcyne silylé ainsi que, vraisemblablement, celle de l'alcyne d'or(I). De plus, il est intéressant de noter qu'aucune trace de pseudo-diosides issus d'une C,O-diglycosylation n'a été observée.

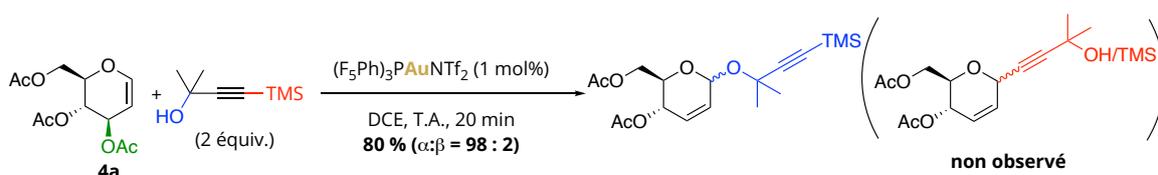


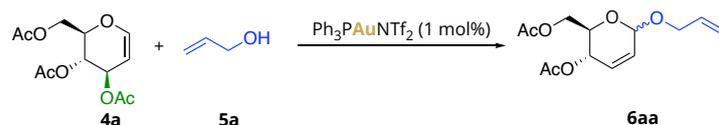
Schéma 139 : Compétition entre O- et C-glycosylation.

Ce résultat, bien qu'inattendu, reste néanmoins prometteur. Il appuie les observations faites par M. C. Galan et est la preuve formelle que l'or(I) est capable de réaliser le réarrangement de Ferrier lors de la O-glycosylation de glycols !

III. Formation de 2-énopyranosides assistée par des complexes d'or(I)

III.1. Optimisation de la réaction de O-glycosylation

Sur la base de ces résultats très encourageants obtenus en série glucal, une optimisation des conditions réactionnelles a été envisagée sur le glucal **4a** et l'alcool allylique **5a** (Tableau 6). Le catalyseur de Gagosz $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ a été sélectionné pour cette étude, pour sa popularité ainsi que son accessibilité : comme décrit précédemment, ce catalyseur peut être facilement synthétisé, mais est également commercialisé. Ces travaux préliminaires ont été réalisés en collaboration avec Tanguy Perrin, stagiaire volontaire de Licence 3 du LASYROC.

Tableau 6 : Optimisation de la réaction de O-glycosylation de **4a** assistée par $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$.

	5a (équiv.)	Conditions	Temps^a	Rdt %^b	$\alpha:\beta^b$
1	1,1		5 j	75	86:14
2	1,5	DCE, T.A.	5 j	75	85:15
3	2		23 h	75	85:15
4	1,1		2 h	87	85:15
5	1,5	DCE, 40 °C	1 h	85	87:13
6	2		1 h	91	85:15
7	1,1	THF, 40 °C	23 h	70	86:14
8	1,1	MeCN, 40 °C	24 h	NR ^c	-

^a Temps nécessaire à ce que la conversion de **4a** soit totale ; ^b Estimé par RMN ^1H ; ^c NR = pas de réaction

Dans une première série d'expériences (entrées 1-3), les réactions ont été réalisées à température ambiante, dans du DCE anhydre ($[\mathbf{4a}] = 0,36 \text{ M}$). En présence de 1 mol% de catalyseur, avec des quantités d'alcools inférieures à deux équivalents, la conversion du substrat n'a été totale qu'au bout de cinq jours. Malgré des temps relativement longs, il est néanmoins important de remarquer que 75 % du 2-énopyranoside **6aa** ont été obtenus après purification du milieu réactionnel par colonne chromatographique. Quant à la sélectivité, celle-ci oscille autour d'un ratio $\alpha:\beta$ égal à 85:15, ce qui est comparable aux méthodes à l'or(III) précédemment décrites dans la littérature.

Afin de diminuer le temps de réaction et d'accroître le rendement, une seconde série d'expériences a été réalisée à 40 °C (entrées 4-6). Un rendement optimal de 91 % a été obtenu avec l'emploi de deux équivalents de **5a** (entrée 6). L'emploi de 1,1 équivalent à tout de même permis l'obtention d'un rendement égal à 87 %, avec une sélectivité similaire à celles obtenues à température ambiante (entrée 4). L'écart entre ces deux rendements n'étant pas significatif (malgré le fait qu'on passe quasiment du simple au double en quantité d'alcool), notre choix s'est porté sur l'application de 1,1 équivalent pour le développement de la réaction standard.

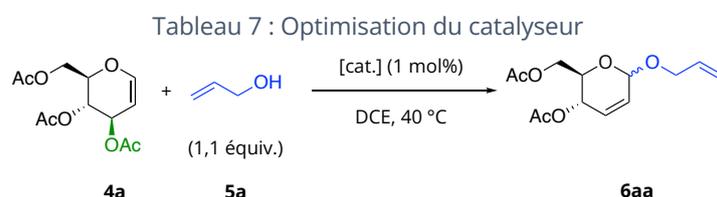
Le choix du solvant a aussi été étudié sur cette réaction modèle (entrées 7-8). Seul l'utilisation du tétrahydrofurane a permis la conversion du substrat, et un rendement de 70 % a été obtenu après 23 heures. Ainsi, le DCE reste le meilleur solvant.

Les conditions réactionnelles ayant été établies, différents catalyseurs ont été testés sur le système modèle de O-glycosylation (Tableau 7). Divers complexes de type $R_3PAuNTf_2$ ont été étudiés durant ces travaux d'optimisation (entrées 2-4). L'emploi d'une phosphine composée de substituants électrodonneurs (entrée 2) n'a donné lieu à aucune conversion des substrats **4a** et **5a**, après 24 heures. À l'opposé, les complexes appauvris $(4-F_3CPh)_3PAuNTf_2$ et $(F_5Ph)_3PAuNTf_2$ (entrées 3-4) ont permis la conversion totale des substrats en un temps relativement court (maximum une heure), avec des rendements respectifs de 88 et 70 %.

Malgré une conversion accrue, le complexe $(F_5Ph)_3PAuNTf_2$ est moins efficace que le complexe de Gagosz, tant en termes de rendement que de sélectivité.

Le complexe carbénique $IPrAuNTf_2$ a également été testé, mais, comme pour le complexe phosphoré enrichi, il n'a pas permis la conversion des substrats (entrées 5 vs 2).

Dans le but de vérifier l'impact de la nature du contre-ion, les ions triflate et hexafluoroantimonate ont été testés au sein de notre système modèle (entrées 6-7). Là encore, des temps de réactions courts ont conduit à la conversion totale de **4a**. Cependant, malgré des sélectivités similaires à celle obtenue avec le catalyseur de Gagosz, les rendements obtenus sont quant à eux légèrement inférieurs.



	[cat.]	Temps ^a	Rdt %	$\alpha:\beta^b$
1	$Ph_3PAuNTf_2$	2 h	87	85:15
2	$(biPh_tBu_2)PAuNTf_2$	24 h	NR ^c	-
3	$(4-F_3CPh)_3PAuNTf_2$	1 h	88	84:16
4	$(F_5Ph)_3PAuNTf_2$	30 min	70	74:26
5	$IPrAuNTf_2$	24 h	NR ^c	-
6	$Ph_3PAuOTf$	1 h	77	85:15
7	$Ph_3PAuSbF_6$	10 min	75	86:14

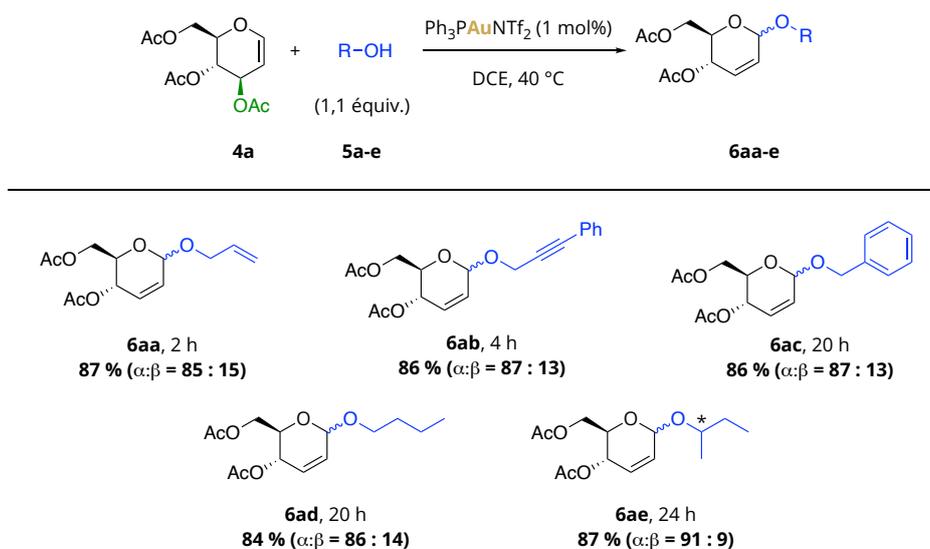
^a Temps nécessaire à ce que la conversion de **4a** soit totale ; ^b Estimé par RMN 1H ; ^c NR = pas de réaction

Les complexes composés de groupement électroattracteurs ainsi que le complexe de Gagosz, ont permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Malgré un temps de réaction plus

long (deux heures à 40 °C), ce dernier complexe a néanmoins été sélectionné comme catalyseur pour la suite du projet, par son universalité et son accessibilité.

III.2. Portée de la réaction de O-glycosylation assistée par un complexe d'or(I)

Sur la base de ces résultats prometteurs, le potentiel de cette réaction a été exploité en variant l'alcool utilisé dans les réactions de O-glycosylation de **4a** (Schéma 140).



Sch\u00e9ma 140 : Application de divers alcools dans la r\u00e9action de O-glycosylation de **4a**.

Malgr\u00e9 une application pour l'instant limit\u00e9e \u00e0 seulement cinq alcools, ces r\u00e9sultats ont tout de m\u00eame t\u00e9moign\u00e9 de l'efficacit\u00e9 de cette m\u00e9thode catalytique. En effet, les alcools allylique **5a** et propargylique **5b** permettent la conversion rapide du substrat **4a**, tandis que l'alcool benzylique **5c** conduit \u00e0 une r\u00e9action plus lente. Les rendements et les s\u00e9lectivit\u00e9s restent n\u00e9anmoins similaires. Des alcools aliphatiques ont aussi \u00e9t\u00e9 test\u00e9s, l'un primaire (**5d**) et l'autre secondaire (**5e**). Dans les deux cas, l'efficacit\u00e9 et la s\u00e9lectivit\u00e9 sont identiques, cependant, tous deux induisent une cin\u00e9tique plus lente, avec des temps de r\u00e9action similaires \u00e0 l'alcool **5c**.

L'ensemble des rendements obtenus sont plut\u00f4t bons (environ 85 %) et la s\u00e9lectivit\u00e9 est toujours proche de 90:10, en faveur de l'anom\u00e8re α .

Le 3,4,6-tri-O-ac\u00e9tyl-D-galactal **4b** a aussi \u00e9t\u00e9 test\u00e9 dans nos conditions r\u00e9actionnelles, en pr\u00e9sence de 1,1 \u00e9quivalent d'alcool allylique **5a** (Sch\u00e9ma 141). Pour rappel, ce donneur d'oside

a également été employé par le groupe de M. C. Galan lors des travaux sur la formation de 2-déoxygalactosides, cependant, aucune réactivité n'avait été reportée.

La conversion de **4b** s'est avérée complète au bout de 90 minutes. Cette réaction a conduit à la formation de trois produits majoritaires : le 2-énopyranoside correspondant **6ba** attendu, le 2-déoxygalactoside **7ba** ainsi qu'un produit jusqu'alors inconnu **8ba**. Après isolement partiel de ce dernier, les différentes caractérisations réalisées sur la fraction de colonne correspondante (composée également du produit **6ba**) ont permis d'identifier différents éléments structuraux de cette molécule inconnue :

- deux groupements allyliques sont présents au sein du squelette carboné,
- deux protons géminaux blindés (RMN ^1H : $\delta = 1,95$ et $1,81$ ppm) ainsi que la présence de six atomes de carbone secondaires sur le spectre DEPT-135 confirme de la présence d'une position déoxy au sein de la molécule,
- seuls deux groupements acétyles sont présents.

Sur la base de ces indications structurales, de l'interprétation minutieuse des spectres RMN 2D et appuyé par le spectre de masse de la fraction composé d'un signal à 351,14 amu, le produit **8ba** a pu être identifié. Ce dernier, issu de la bis-allylation de **4b**, est un 2-déoxy- β -D-guloside. Nous n'excluons pas la formation de l'anomère **8ba- α** au cours de cette réaction. En effet, seul l'anomère **8ba- β** a pu être observé en sortie de colonne, et le brut réactionnel présentent de nombreux sous-produits qui empêchent une interprétation avérée des spectres RMN ^1H et ^{13}C de ce dernier.

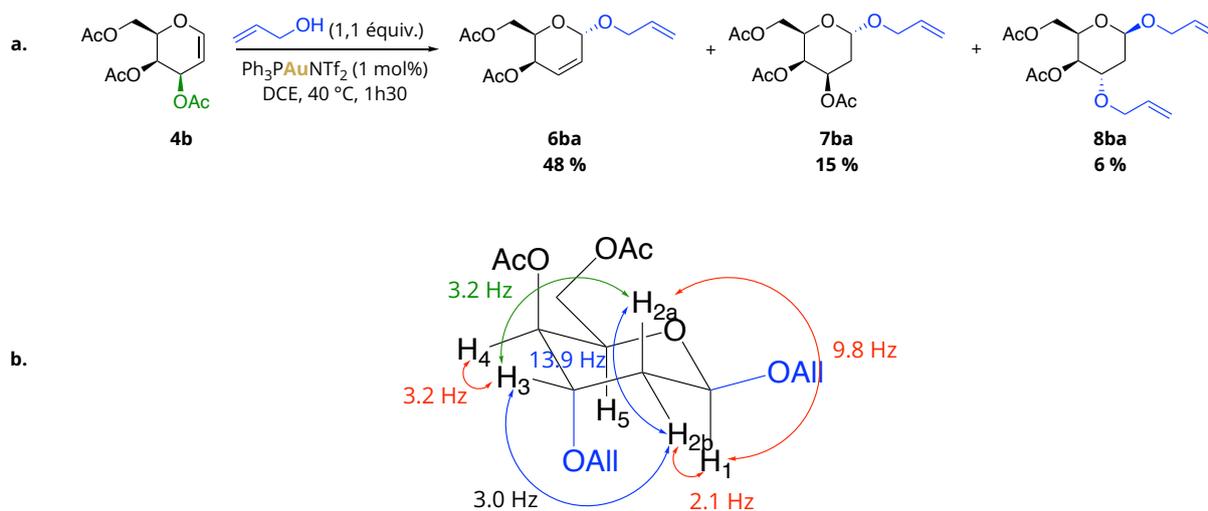


Schéma 141 : O-glycosylation de **4b** (a); élucidation de la structure de **8ba** appuyée par la spectroscopie RMN (b).

Cette famille de sucre est très peu documentée dans la littérature : seuls des pseudos 2-déoxygulosides, des dérivés bicycliques^{137a} et des dérivés composés d'un groupement acétamide^{137b} en C₂ ont été brièvement décrits (Schéma 142). Ainsi, la formation du produit **8ba** en seulement une étape réactionnelle, bien que le rendement soit inférieur à 10 %, représente une découverte originale !

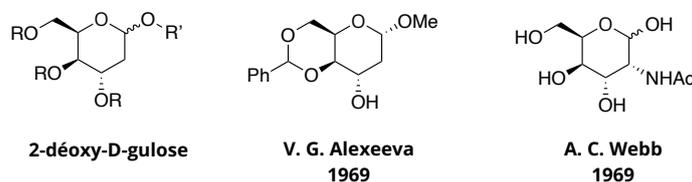


Schéma 142 : Dérivés de 2-déoxy-D-gulosides.

Les complexes électrophiles (4-F₃CPh)₃PAuNTf₂ et (4-F₃CPh)₃PAuOTf (également utilisé par le groupe de M. C. Galan) ont été testés sur cette réaction (Tableau 8). Cette série d'expériences a, là encore, souligné l'importance du choix du contre-ion. En effet, avec l'emploi du triflimidate, les trois produits ont été obtenus avec des ratios similaires (entrée 1 et 2). Le contre-ion triflate, quant à lui, permet la formation majoritaire du produit **7ba** (entrée 3), ce qui est en adéquation avec les travaux de M. C. Galan. Néanmoins, à la vue du mécanisme proposé par le groupe anglais et les résultats obtenus, l'impact du contre-ion dans la

¹³⁷ (a) Y. A. Zhdanov, V. G. Alexeeva, *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 184-185; (b) M. B. Perry, A. C. Webb, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1245-1247.

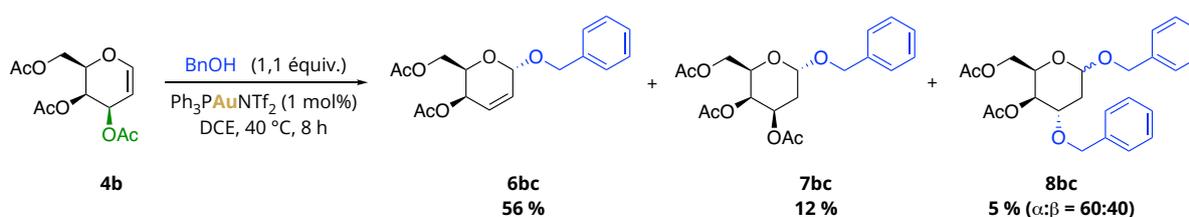
chimiosélectivité de la O-glycosylation de **4b** n'a, à ce jour, pas été compris et rationalisé, et nécessite une étude plus approfondie.

Tableau 8 : O-glycosylation de **4b** assistée par des complexes d'or(I).

	[LAuX]	Temps ^a	6ba	7ba	8ba
1	Ph ₃ PAuNTf ₂	1h30	48	15	6
2	(4-F ₃ CPh) ₃ PAuNTf ₂	8 h	44	14	6
3	(4-F ₃ CPh) ₃ PAuOTf	4 h	11	31	6

^a Temps nécessaire pour que la conversion de **4b** soit totale.

Le potentiel de cette réaction a ensuite été élargi en employant l'alcool benzylique **5c** (Schéma 143). Après huit heures de réaction, le 2-énopyranoside **6bc** a été obtenu avec un rendement de 56 %. Le 2-déoxygalactoside **7bc** et le 2-déoxyguloside **8bc** ont été obtenu à hauteur de 12 % et 5 % respectivement. À l'issue de la purification du brut réactionnel de cette expérience, les anomères **8bc-α** et **8bc-β** ont pu être identifiés. Cependant, nous rencontrons encore des difficultés à isoler entièrement ces molécules : l'anomère α co-élue avec une partie du produit **7bc** et l'anomère β co-élue avec **6bc**.

Schéma 143 : O-glycosylation de **4b** assistée par Ph₃PAuNTf₂.

À ce jour, la formation des dérivés de 2-déoxy-D-gulosides est en cours d'investigation. Cependant, nous pouvons supposer que ce produit provient de l'allylation du 2-énopyranoside (Schéma 144). En effet, le sucre **6ba** a été réengagé dans nos conditions de O-glycosylation. Au cours de la réaction 1,9 équivalent de **5a** ainsi que 4 mol% de catalyseur ont été ajoutés au milieu réactionnel après un jour de réaction, afin de favoriser la formation de **8ba**. Après trois jours de réactions au total, le produit a été obtenu avec un rendement modeste de 43 % et une bonne sélectivité, en faveur de l'anomère β. Ainsi, le produit **8ba**

pourrait être obtenu à partir de **4b** *via* une réaction en cascade impliquant un réarrangement de Ferrier, suivi de l'activation de la double liaison C₂-C₃ par l'or(I), permettant l'addition du second alcool allylique. Il sera intéressant dans un futur proche de réengager le 2-déoxygalactoside **7ba** dans des conditions similaires, afin d'apporter des preuves supplémentaires quant à la formation du produit de bis-addition.

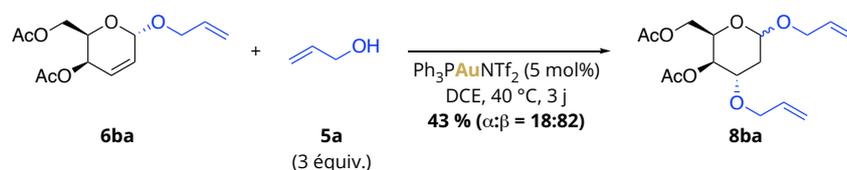


Schéma 144 : Synthèse de **8ba** à partir de **6ba**.

III.3.Hypothèses mécanistiques

Ces travaux innovants ont permis d'établir une méthode de synthèse de 2-énopyranosides basée sur l'utilisation d'une quantité catalytique de complexes d'or(I) et de glycols comme substrats. Cependant, la compréhension du mécanisme réactionnel reste au cœur de nos interrogations. À ce jour, deux hypothèses concernant l'activation du glucal ont été élaborées (Schéma 145) :

- la première repose sur le caractère σ -acide de Lewis de l'or(I). Comme l'or(III), les complexes d'or(I) peuvent activer le groupement acétyle en C₃, conduisant à la formation d'un oxocarbénium intermédiaire,
- la seconde, quant à elle, repose sur le caractère π -acide de Lewis de l'or(I). Son affinité accrue pour les systèmes π carbonés permettrait l'addition du complexe d'or en C₂ par la face β , la face α étant encombrée par le groupement en C₄. Une *syn* élimination peut ainsi avoir lieu avec le groupement acétyle en C₃, conduisant également à la formation d'un oxocarbénium intermédiaire.

La formation d'un tel intermédiaire est motivée par la stéréosélectivité obtenue (environ 85:15) lors de nos travaux d'application. Celle-ci est serait donc régit par l'effet endo-anomérique et non pas par la configuration de C₃, comme cela aurait été le cas avec un réarrangement de Ferrier classique *via* un mécanisme de type S_N2'. Quelle que soit l'étape d'activation, la formation de LAuOAc, un complexe plus stable que LAuNTf₂, rend cette

activation thermodynamiquement favorable et renforce la possibilité d'un intermédiaire oxocarbénium vinylique.

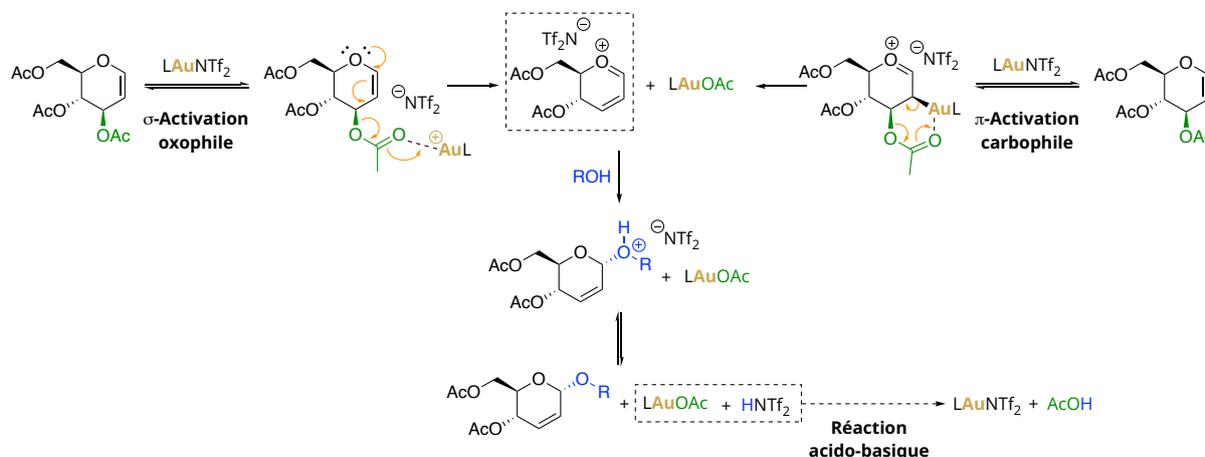
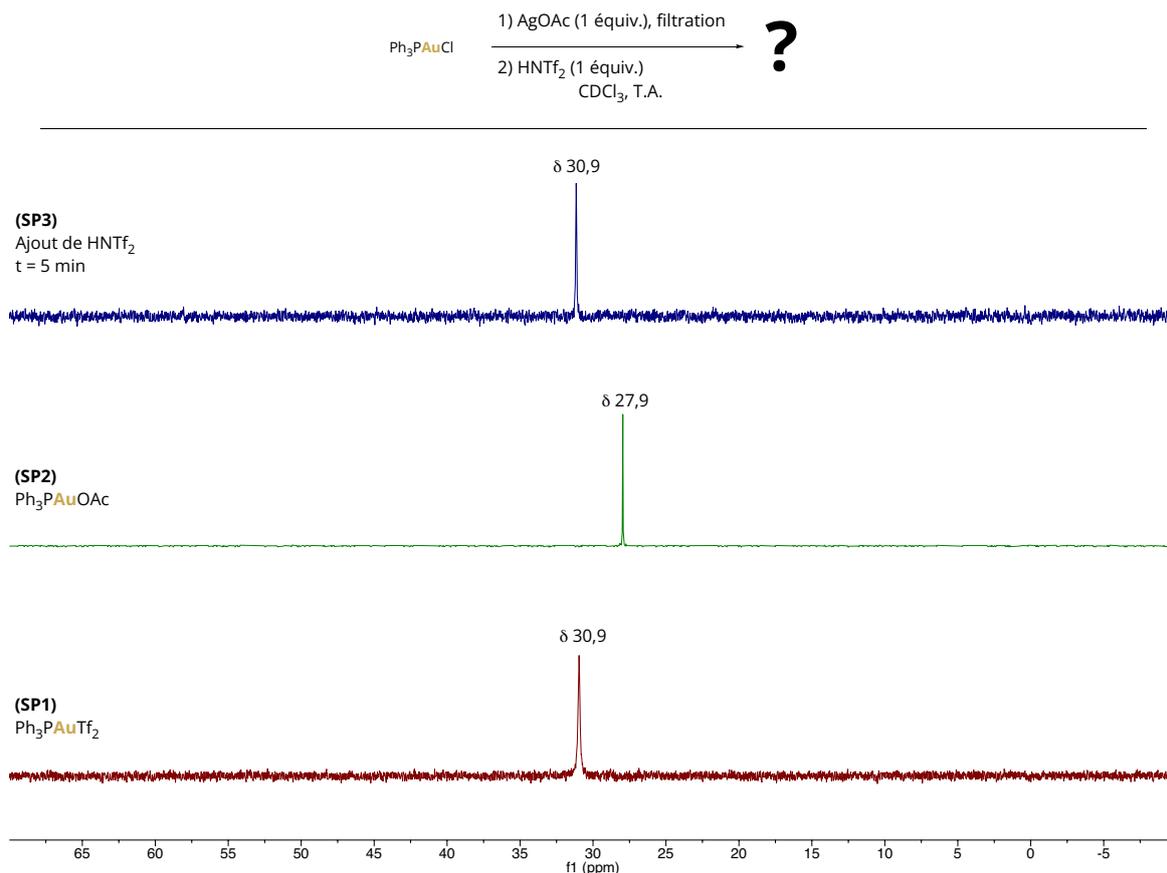


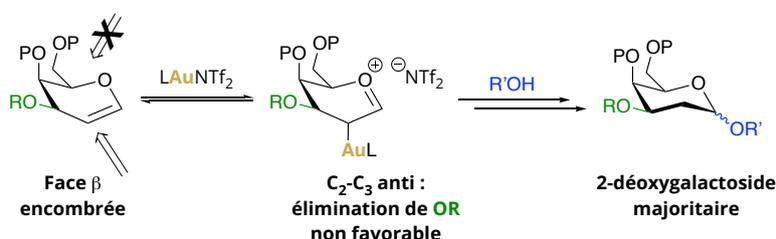
Schéma 145 : Mécanisme de formation de 2-énopyranosides assistée par un complexe d'or(I).

L'intermédiaire cationique ainsi formé réagirait ensuite avec l'alcool, conduisant à la formation du 2-énopyranoside correspondant ainsi qu'à une molécule de HNTf_2 . Le complexe d'or(I) actif serait alors régénéré par une réaction acido-basique entre HNTf_2 et LAuOAc . Cette dernière réaction a pu être validée par l'analyse des bruts réactionnels de la réaction, où la formation d'un équivalent d'acide acétique est observable sur le spectre RMN ^1H . De plus, pour vérifier si la différence de pK_a entre les couples ($\text{HNTf}_2/\text{NTf}_2^-$) et (AcOH/AcO^-) suffisait à surpasser la forte coordination de l'ion acétate par rapport à l'ion triflimidate, une expérience assistée par la spectroscopie RMN ^{31}P (162 MHz) a été réalisée (Schéma 146). Le complexe Ph_3PAuOAc est tout d'abord formé par métathèse d'anions entre Ph_3PAuCl et AgOAc dans le chloroforme deutéré (**SP2**).¹³⁸ Un équivalent de HNTf_2 est ensuite ajouté à la solution. En moins de cinq minutes, le complexe Ph_3PAuOAc est totalement transformé en $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (**SP3**).

¹³⁸ A. Iglesias, K. Muñiz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10563-10569.

Sch\u00e9ma 146 : Formation de Ph₃PAuNTf₂ par r\u00e9action acido-basique, suivie par RMN ³¹P 162 MHz.

La diff\u00e9rence notable de r\u00e9activit\u00e9 observ\u00e9e entre le glucal et le galactal pourrait r\u00e9sultier de la configuration de C₄ (Sch\u00e9ma 147). En effet, dans l'hypoth\u00e8se d'une activation par auration du glycal en C₂, le groupement en C₄ en s\u00e9rie galactal encombrerait la face β du sucre, favorisant l'approche du complexe d'or(I) par la face α . L'or(I) et le groupement en C₃ se retrouverait donc en *anti*, ne favorisant pas l'\u00e9limination de ce dernier via un m\u00e9canisme de *syn* \u00e9limination. Ainsi, le m\u00e9canisme d\u00e9crit par le groupe de M. C. Galan (Sch\u00e9ma 134) serait alors favorable, et conduirait \u00e0 la formation de 2-d\u00e9oxygalactosides.

Sch\u00e9ma 147 : Approche majoritaire par la face α du complexe d'or(I) sur le galactal.

IV. Conclusion et perspectives

Dans le cadre de notre collaboration avec le laboratoire URCOM, et après la découverte inattendue de la formation de 2-énopyranosides issus de la O-glycosylation de glycols assistée par un complexe d'or(I) par M. Pascaretti, nous avons élaboré et appliqué une méthode inédite de O-glycosylation basée sur cette même famille de complexe (Schéma 148). À ce jour, cette nouvelle voie catalytique a été appliquée à quelques alcools uniquement. De bons rendements ont été obtenus en présence de 1 mol% de catalyseur. Un ratio des anomères formés environ égal à 85:15 a été obtenu pour chacun des alcools engagés. Cette méthode est plus pratique que celle développée par S. Hotha^{45a}, malgré des rendements parfois légèrement inférieurs, et pourrait concurrencer les méthodes de R. Balamurugan^{45c} et Y. D. Vankar^{45d}.

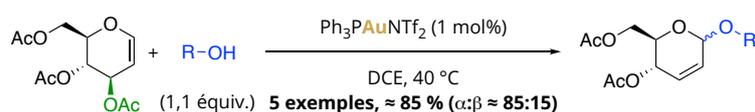


Schéma 148 : Formation de 2-énopyranosides assistée par des complexes d'or(I), à partir de glucal.

L'étude approfondie des bruts réactionnels ainsi que diverses réactions témoins nous ont permis d'élaborer un possible mécanisme réactionnel : deux hypothèses d'activation du glycol ont ainsi pu être élaborées, l'une basée sur le caractère σ -acide de Lewis de l'or(I) et l'autre sur son caractère π -acide.

Cette méthode catalytique a également été testée sur un dérivé du galactal (Schéma 149, a). Trois produits issus de cette réaction ont pu être caractérisés : un 2-énopyranoside, un 2-déoxygalactoside ainsi qu'un 2-déoxyguloside, produit de la bis-addition d'alcool (Schéma 149, b). Pour l'heure, peu de résultats ont été obtenus concernant la formation de ce produit inédit. Une étude approfondie de la synthèse de ces dérivés du glucose devrait conduire à l'élaboration d'une voie de synthèse de ce type de sucre. De plus, ces futurs résultats nous permettront de mieux comprendre la réactivité originale et d'étayer les hypothèses mécanistiques quant à sa formation.

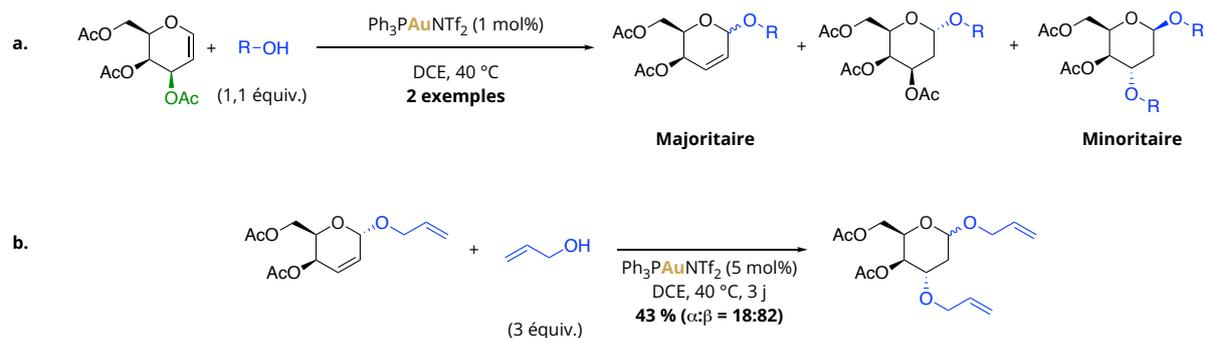


Schéma 149 : O-glycosylation de galactals assistée par des complexes d'or(I).

Pour étendre le champ d'application de nos réactions catalysées à l'or(I), nous devons également améliorer le rendement des synthèses de 2-énopyranosides à partir de galactal. En effet, cette réaction est, à l'heure actuelle, peu sélective. Pour améliorer la diastéréosélectivité et l'efficacité de cette réaction, nous pourrions étudier l'impact du groupement en C₃ et en C₄ tant d'un point de vue électronique que stérique (e.g. benzoyle, chloroacétyle, pivaloyle).

Conclusion générale

La glycochimie est, sans l'ombre d'un doute, l'un des domaines les plus riche et passionnant de la chimie. Effectivement, ses frontières ne se cantonnent pas à celles de la chimie de synthèse et s'étendent jusqu'aux domaines de la biologie et de la chimie médicinale. Depuis l'époque des pionniers de cette chimie, comme E. H. Fischer ou W. Koenigs par exemple, la glycochimie n'a cessé d'évoluer pour répondre aux demandes et aux besoins à chaque époque. Elle contribue aussi à comprendre davantage un point essentiel de l'humanité et du monde qui nous entoure : la Vie. C'est pourquoi, dès les prémises de l'engouement dédié à cette chimie, la communauté scientifique a constamment amélioré les réactions de glycosylation avec des outils synthétiques inédits développés en chimie de synthèse.

Longtemps perçu comme un métal inerte et donc inutile en chimie de synthèse, l'or cachait derrière son éclat et derrière sa valeur des propriétés chimiques inexplorées. Depuis l'essor de la chimie catalysée par de l'or au début du 21^{ème} siècle, il n'aura guère fallu beaucoup de temps avant que la première glycosylation catalysée par un sel d'or(III) ne soit décrite dans la littérature. C'est ainsi qu'en voulant développer une réaction de cyclisation intramoléculaire assistée par AuCl₃ sur un glucal de 3-O-propargyle, que le groupe de S. Hotha ouvra, sans le savoir, les portes d'un vaste champ d'application encore vierge de toute recherche. Ainsi, ces vingt dernières années, diverses études basées sur la réaction de glycosylation catalysée par l'or(I) ou l'or(III) ont été réalisées et publiées. De manière générale, l'étude de groupements partants élaborés composés d'un groupement alcynyle a été privilégiée, au détriment de l'étude de groupements usuels et simples.

C'est dans ce dernier cadre que s'inscrit cette thèse. En effet, les travaux effectués ces trois dernières années ont été centrés autour du développement de méthodes de C-glycosylation (**chapitre 3**) et de O-glycosylation (**chapitre 4**) simples et accessibles, impliquant de la catalyse à l'or(I) en condition homogène.

Après une optimisation méticuleuse et des études mécanistiques préliminaires, la réaction de C-alcynylation d'un glucoside d'acétyle per-O-méthylé par le 1-phényl-2-(triméthylsilyl)acétylène a pu être réalisée avec le catalyseur (4-F₃CPh)₃PAuOTf. Cette nouvelle méthode de glycosylation a ensuite été étendue à d'autres substrats. Une vingtaine de

composés de type C-glycoside d'alcynyle ont été obtenus de manière efficace et stéréosélective (Schéma 150).

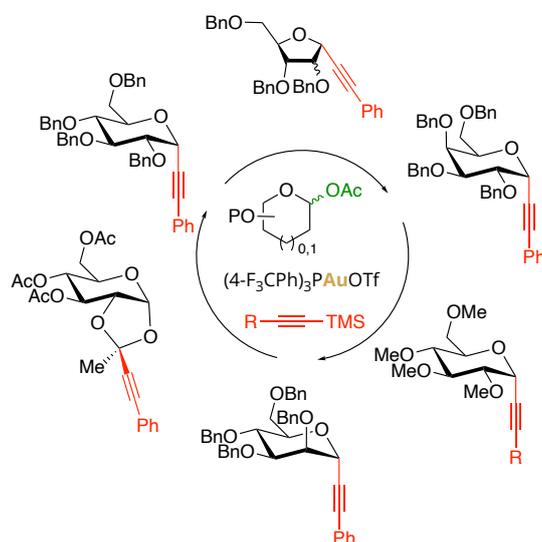


Schéma 150 : Réaction de C-alcynylation à l'or(I) développée.

Malgré la nécessité d'une charge catalytique de 10 mol%, les excellents résultats obtenus et l'originalité du système Au/Si font de cette méthode une voie d'accès aux C-glycosides d'alcynyle aussi efficace que celles déjà décrites dans la littérature. De plus, sa simplicité inédite de mise en œuvre (substrats et catalyseur facilement accessibles, non-emploi de co-catalyseur ou d'additifs) sont des atouts non négligeables quant à la popularisation et l'application de cette méthode.

Une étude mécanistique a également été réalisée en parallèle de ces travaux d'optimisation et d'application. Assistée par la spectroscopie RMN des noyaux ^1H et ^{31}P , ainsi que la spectrométrie de masse, cette étude basée sur l'observation de diverses réactions testées a permis de déceler et d'identifier chacun des partenaires de la réaction d'alcynylation. À ce jour, seule persiste une zone de flou mécanistique ne permettant pas de rationaliser l'excellente sélectivité de cette méthode catalytique, faute de preuves concrètes.

Ces travaux basés sur la formation *in situ* d'un alcynure d'or(I) et d'une espèce électrophile silylée ouvre la voie à un vaste champ d'application sortant du cadre de la glycochimie. Des réactions de C-alcynylation d'autres fonctions chimiques et des réactions en cascade catalysées par des complexes d'or(I) pourront très certainement être déclinées et contribuer à la création de nouveaux synthons ou de nouvelles molécules.

La réaction de *O*-glycosylation de glycal a également été étudiée durant ces travaux de thèses. Une méthode novatrice de *O*-glycosylation de glycal catalysée par un complexe d'or(I) a pu être développée. L'effort fourni pour la mise en place de conditions réactionnelles pour cette réaction, avec un glucal commercialement accessible, a conduit à l'élaboration de conditions efficaces grâce à l'utilisation du catalyseur $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$. Avec une charge catalytique de seulement 1 mol%, une petite bibliothèque moléculaire a été obtenue par l'application de cinq alcools (Schéma 151), confirmant le potentiel de cette méthode catalytique. En effet, bien que peu nombreux, les résultats obtenus en série glucal permettent d'ores et déjà d'apprécier la puissance de cette nouvelle voie d'accès aux sucres de type 2-énopyranoside, lui permettant de concurrencer des méthodes déjà établies se basant sur l'application de sels d'or(III).

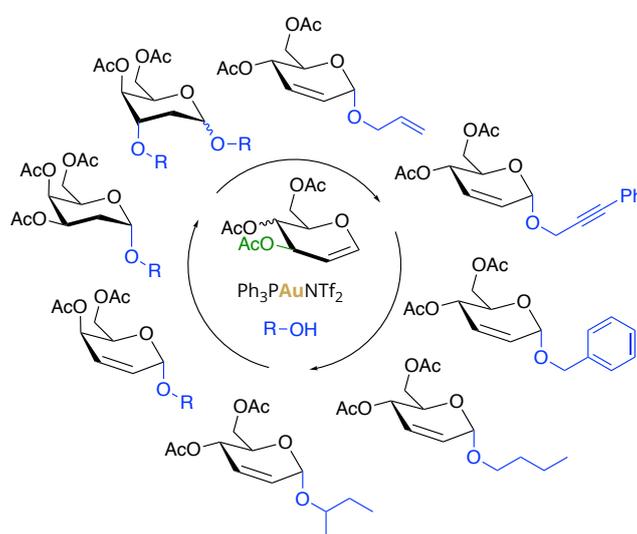


Schéma 151 : Réaction de *O*-glycosylation à l'or(I) développée.

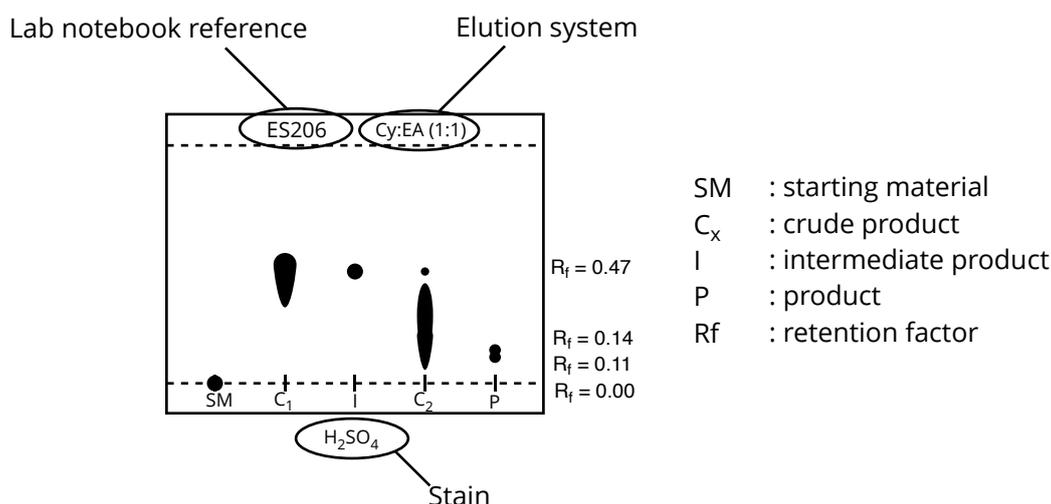
L'application de cette réaction de *O*-glycosylation à un galactal (Schéma 151) n'a pas conduit à la formation efficace de 2-énopyranosides. Une compétition entre la formation de ce dernier produit, celle d'un dérivé de type 2-déoxygalactoside et celle d'un dérivé de type 2-déoxyguloside, issu d'une bis-addition d'alcool, a été observée. Bien que cela représente actuellement une limite à l'application de notre méthode de synthèse de 2-énopyranosides, la formation du produit de bis-addition est sans précédent à notre connaissance. Faute de temps, l'optimisation ainsi que la compréhension de sa formation ne sont, pour l'heure, pas établies.

Experimental part

General information

Proton (^1H NMR) and carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on Brüker Advance Spectrometers at 300, 400 or 500 MHz. The chemical shifts are given in part per million (ppm) relative to residual solvent as internal standard (for ^1H NMR: $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm and for ^{13}C NMR: $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) on the δ scale. Data are presented as follow: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentuplet, sex = sextuplet, hept = heptuplet, m = multiplet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, dq = doublet of quadruplet, ddd = doublet of doublet of doublet, brs = broad singlet), coupling constants (J in Hz), integration and assignment). Assignments were determined either based on unambiguous chemical shifts or coupling patterns, **COSY**, **HSQC** and **HMBC** experiments to fully interpreted spectra for related compounds. Infrared spectra (**IR**) were obtained using a Brüker Alpha ATR Diamant and were recorded neat. Wavenumbers of maximum absorbance are given in cm^{-1} (ν_{max}). Low resolution mass spectra (**LRMS**) and high resolution mass spectra (**HRMS**) data were recorded on a Thermo TSQ Quantum and on a Brüker Micro TOF (I or II) respectively; the parent ions $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ or $[\text{M}+\text{K}]^+$ are quoted. Flash chromatography was carried out using silica gel 60 (40-63 μm) and the procedure included the subsequent evaporation of solvents *in vacuo*. Anhydrous DCM, MeCN and MeOH were dried by passing through activated alumina under a positive pressure of argon using GlassTechnology GTS100 devices. To simplify the interpretation of the analytical datas, glycosyls in named α are glycosyls with the aglycon part of the structure axial position on the anomeric carbon, and β when the aglycon part is in equatorial position. Anhydrous reactions were carried out in flame-dried glassware and under argon atmosphere. All starting materials were commercially available and were used without further purification or were prepared according to known procedures. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (**TLC**) carried out on silica plates (silica gel 60 F254, Merck) using UV light, KMnO_4 solution, CAM solution or acidic solution as stains for visualization; and/or monitored by NMR analysis.

Example of a TLC plate as represented in the experimental part:



I. Gold (I) catalysts

I.1. General procedures and synthesis of Me₂SAuCl

General Procedure 1 (GP1) – synthesis of LAuCl

To a solution of HAuCl₄·3H₂O (200 mg, 1 equiv.) in water (6 mL), 2,2'-thiodiethanol (3 equiv.) was added dropwise at 0 °C over a period of 45 min, followed by a solution of phosphine (1 equiv.) in ethanol (6 mL). Then, ice bath was removed, and the solution was stirred for 30 min at room temperature. The white suspension was then filtered, and the resulting solid was recrystallized by slow diffusion of *n*-pentane in a saturated solution of the complex in dichloromethane at 5 °C.

General Procedure 2 (GP2) – synthesis of LAuCl

To a solution of Me₂SAuCl (300 mg, 1 equiv.) in 20 mL of dry dichloromethane at 0 °C, was slowly added a solution of ligand (1 equiv.) in 20 mL of dry dichloromethane. Then, ice bath was removed, and the solution was stirred for 4 h at room temperature. The volume of the solution was reduced to approximately 1 mL and 5 mL of *n*-pentane was added to the solution. Solvents were removed under vacuum to give the corresponding complex as a powder.

General Procedure 3 (GP3) – synthesis of LAuNTf₂

To a solution of LAuCl (240 mg) in dichloromethane (10 mL), was added AgNTf₂ (1 equiv.). AgCl was directly formed and precipitated as a white powder. The solution was stirred for 30 min at room temperature. Then, the solution was filtered over celite and washed with dichloromethane (3 x 5 mL). The filtrate was concentrated under vacuum to give a white powder.



Chemical Formula: C₂H₆AuClS
Molecular Weight: 294.55 g.mol⁻¹

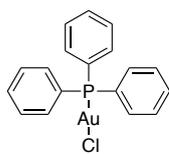
Chloro(dimethylsulfide)gold (I) (Me₂SAuCl)

To a solution of NaAuCl₄·2H₂O (541 mg, 1.36 mmol, 1 equiv.) in methanol (6 mL), was added dropwise over a period of 30 min at room temperature dimethylsulfide (259 μL, 3.54 mmol, 2.6 equiv.). The formation of a white solid was observed, and the solution was stirred for 30 min. The suspension was filtered, and the solid residue was washed with a minimum of methanol, diethyl ether and *n*-pentane respectively. White crystals were obtained and were dried under vacuum (388 mg, 1.31 mmol, **97 %**). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹³⁹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.75 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 24.9.

¹³⁹ F. Sánchez-Cantalejo, J. D. Priest, P. W. Davies, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17215-17219.

I.2. Phosphorus-containing complexes

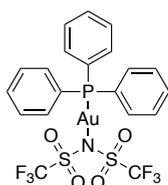


Chemical Formula: $C_{18}H_{15}AuClP$
Molecular Weight: 494.71 g.mol⁻¹

Chloro(triphenylphosphine)gold (I) (Ph_3PAuCl)

Obtained as colorless crystals (685 mg, 1.38 mmol, **68 %**) following **GP1** from $H AuCl_4 \cdot 3H_2O$ (796 mg, 2.02 mmol), 2,2'-thiodiethanol (607 μ L, 6.06 mmol) and triphenylphosphine (530 mg, 2.02 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁰

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.58-7.43 (m, 15H); **³¹P NMR** (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 33.2.

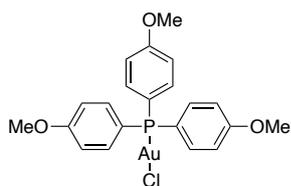


Chemical Formula: $C_{20}H_{15}AuF_6NO_4PS_2$
Molecular Weight: 739.39 g.mol⁻¹

[Bis(trifluoromethanesulfonyl)imidate] (triphenylphosphine)gold (I) ($Ph_3PAuNTf_2$)

Obtained as a white powder (325 mg, 0.43 mmol, **91 %**) following **GP3** from Ph_3PAuCl (237 mg, 0.48 mmol) and $AgNTf_2$ (162 mg, 0.48 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴¹

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.62-7.46 (m, 15H); **³¹P NMR** (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.9.

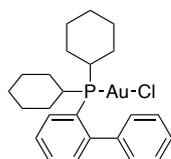


Chemical Formula: $C_{21}H_{21}AuClO_3P$
Molecular Weight: 584.78 g.mol⁻¹

Chloro[tris(4-methoxyphenyl)phosphine]gold (I) ((4-MeOPh)₃PAuCl)

Obtained as a white powder (277 mg, 0.47 mmol, **69 %**) following **GP2** from Me_2SAuCl (200 mg, 0.67 mmol) and tris(4-methoxyphenyl)phosphine (239 mg, 0.67 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁰

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.47-7.37 (m, 6H, Ar), 6.98-6.92 (m, 6H, Ar), 3.84 (s, 9H, OMe); **³¹P NMR** (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.2.



Chemical Formula: $C_{24}H_{31}AuClP$
Molecular Weight: 582.90 g.mol⁻¹

Chloro[(2-biphenyl)dicyclohexylphosphine]gold (I) ((biPhCy₂P)AuCl)

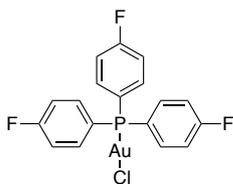
Obtained as a white powder (599 mg, 1.02 mmol, **99 %**) following **GP1** from $H AuCl_4 \cdot 3H_2O$ (408 mg, 1.03 mmol), 2,2'-thiodiethanol (310 μ L, 3.10 mmol) and (2-biphenyl)dicyclohexylphosphine (363 mg, 1.02 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴²

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.75-7.69 (m, 1H, Ar), 7.56-7.43 (m, 5H, Ar), 7.32-7.28 (m, 1H, Ar), 7.18-7.14 (m, 2H, Ar), 2.10-1.99 (td, J = 12.2, 3.0 Hz, 2H, Cy), 1.99-1.92 (m, 2H, Cy), 1.84-1.72 (m, 4H, Cy), 1.68-1.61 (m, 2H, Cy), 1.61-1.53 (m, 2H, Cy), 1.51-1.39 (m, 2H, Cy), 1.35-1.11 (m, 8H, Cy); **³¹P NMR** (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 43.9.

¹⁴⁰ M. J. Harper, E. J. Emmett, J. F. Bower, C. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12386-12389.

¹⁴¹ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

¹⁴² C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.

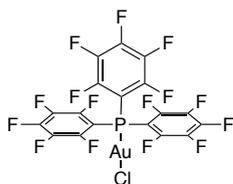


Chemical Formula: $C_{18}H_{12}AuClF_3P$
Molecular Weight: 548.6795 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85-7.47 (m, 6H), 7.20 (td, J = 8.5, 1.9 Hz, 6H); **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 30.9 (d, J = 2.9 Hz).

Chloro[tris(4-fluorophenyl)phosphine]gold (I) [(4-FPh)₃PAuCl]

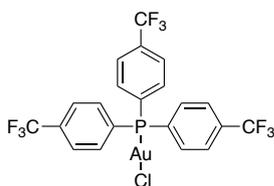
Obtained as a white powder (370 mg, 0.67 mmol, **99 %**) following **GP2** from Me₂SAuCl (200 mg, 0.68 mmol) and tris(4-fluorophenyl)phosphine (214 mg, 0.68 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁰



Chemical Formula: $C_{18}AuClF_{15}P$
Molecular Weight: 764.56 g.mol⁻¹

Chloro[tris(pentafluorophenyl)phosphine]gold (I) [(F₅Ph)₃PAuCl]
 Obtained as a white powder (142 mg, 0.18 mmol, **74 %**) following **GP1** from HAuCl₄.3H₂O (100 mg, 0.25 mmol), 2,2'-thiodiethanol (76 μL, 0.76 mmol) and tris(pentafluorophenyl)phosphine (133 mg, 0.25 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴³

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = -33.6.

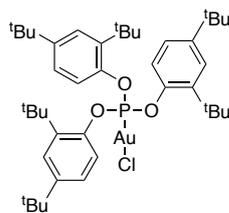


Chemical Formula: $C_{21}H_{12}AuClF_9P$
Molecular Weight: 698.70 g.mol⁻¹

Chloro[tris(4-trifluoromethylphenyl)phosphine]gold (I) [(4-F₃CPh)₃PAuCl]

Obtained as colorless crystals (275 mg, 0.39 mmol, **77 %**) following **GP1** from HAuCl₄.3H₂O (200 mg, 0.51 mmol), 2,2'-thiodiethanol (152 μL, 1.52 mmol) and tris(4-trifluoromethylphenyl)phosphine (236 mg, 0.51 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81-7.77 (m, 6H), 7.70-7.64 (m, 6H); **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 32.9.

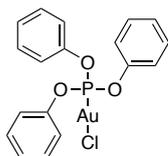


Chemical Formula: $C_{42}H_{63}AuClO_3P$
Molecular Weight: 879.35 g.mol⁻¹

Chloro[tris(2,4-di-tert-butylphenyl)phosphite]gold (I) [(2,4-tBuPhO)₃PAuCl]

Obtained as a white powder (890 mg, 1.01 mmol, **99 %**) following **GP2** from Me₂SAuCl (300 mg, 1.01 mmol) and tris(2,4-di-tert-butylphenyl)phosphite (658.9 mg, 1.01 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.38 (m, 6H, Ar), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 3H, Ar), 1.44 (s, 27H, tBu), 1.29 (s, 27H, tBu); **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 100.6.



Chemical Formula: $C_{18}H_{15}AuClO_3P$
Molecular Weight: 542.70 g.mol⁻¹

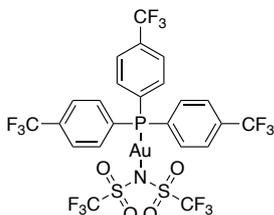
Chloro(triphenylphosphite)gold (I) [(PhO)₃PAuCl]

Obtained as a white powder (351 mg, 0.59 mmol, **88 %**) following **GP2** from Me₂SAuCl (200 mg, 0.68 mmol) and triphenylphosphite (178 μL, 0.68 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁴

¹⁴³ T. Hirai, A. Hamasaki, A. Nakamura, M. Tokunaga, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5510-5513.

¹⁴⁴ P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348-6349.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45\text{--}7.37$ (m, 6H), $7.33\text{--}7.19$ (m, 9H); $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 109.9$.



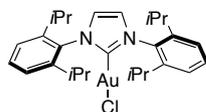
Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{AuF}_{15}\text{NO}_4\text{PS}_2$
Molecular Weight: $943.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

[Bis(trifluoromethanesulfonyl)imidate][tris(4-trifluoromethylphenyl)phosphine]gold (I) ((4- F_3CPh) $_3\text{PAuNTf}_2$)

Obtained as a white powder (122 mg, 0.13 mmol, **90 %**) following **GP3** from (4- F_3CPh) $_3\text{PAuCl}$ (100 mg, 0.14 mmol) and AgNTf_2 (48.3 mg, 0.14 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁰

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87\text{--}7.79$ (m, 6H), $7.71\text{--}7.60$ (m, 6H);
 $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.9$.

I.3. Carbenic complexes



Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{AuClN}_2$
Molecular Weight: $621.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Chloro[1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]gold (I) (IPrAuCl)

To a solution of *N,N'*-1,4-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride (560 mg, 1.32 mmol, 1 equiv.) and finely ground K_2CO_3 (182 mg, 1.32 mmol, 1 equiv.) in acetone (6 mL), was added Me_2SAuCl (388 mg, 1.32 mmol, 1 equiv.). The solution was stirred for 1 h at reflux. Then, acetone was evaporated under vacuum and dichloromethane was added (12 mL). The suspension was filtered over a pad of silica and the pad was washed with dichloromethane (3x 6 mL). The filtrate was concentrated under vacuum. IPrAuCl was obtained as a white solid (704 mg, 1.13 mmol, **86 %**). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁵

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50$ (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, Ar), 7.17 (s, 2H, Im), 2.55 (hept, $J = 6.8$ Hz, 4H, *i*Pr), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, *i*Pr), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, *i*Pr); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.4, 145.7, 134.0, 130.8, 124.4, 123.1, 28.9, 24.6, 24.1$.



Chemical Formula: $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{AuF}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$
Molecular Weight: $865.70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

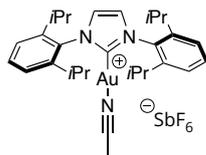
[1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazole-2-ylidene][bis(trifluoromethanesulfonyl)imide]gold(I) (IPrAuNTf $_2$)

Obtained as a white powder (675 mg, 0.78 mmol, **97 %**) following **GP3** from IPrAuCl (500 mg, 0.80 mmol) and AgNTf_2 (312 mg, 0.80 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁶

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, Ar), 7.27 (s, 2H, Im), 2.49 (hept, $J = 6.8$ Hz, 4H, *i*Pr), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, *i*Pr), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, *i*Pr); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.8, 145.6, 133.5, 131.0, 124.3, 123.7, 122.8, 120.7, 117.7, 115.1, 29.0, 24.4, 24.0$.

¹⁴⁵ A. Collado, A. Gómez-Suárez, A. R. Martín, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5541-5543.

¹⁴⁶ L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics* **2007**, 26, 4704-4707.



Chemical Formula: $C_{29}H_{39}AuF_6N_3Sb$
Molecular Weight: $862.37 \text{ g.mol}^{-1}$

(Acetonitrile)[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]gold(I) hexafluoroantimonate (IPrAu(MeCN)SbF₆)

A mixture of IPrAuCl (400 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.) and AgSbF₆ (400 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.) was suspended in acetonitrile (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 min and was then filtered over celite. The pad was washed with acetonitrile and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Then, the solid was solubilized in a minimum of dichloromethane and the solution was filtered over celite. The filtrate was concentrated under vacuum to give IPrAu(MeCN)SbF₆ (547 mg, 0.63 mmol, **99 %**) as a white powder. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁷

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.59$ (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, Ar), 7.33 (s, 2H, Im), 2.44 (hept, $J = 6.8$ Hz, 4H, *i*Pr), 2.17 (s, 3H, MeCN), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, *i*Pr), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, *i*Pr); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.4, 145.6, 133.0, 131.6, 124.8, 124.7, 120.5, 29.0, 24.8, 24.1, 2.8$.

¹⁴⁷ P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 551-660.

II. Substrates and products

II.1. General procedures

General Procedure 4 (GP4) – Acylation of glucose

To a gently refluxed solution of acetic anhydride (2 equiv.) containing sodium acetate (0.1 equiv.), was added portionwise glucose (1 equiv.). Then, the solution was stirred for 5 min and the reaction mixture was cooled at room temperature and diluted with water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x), and the combined organic layers were successively washed with water (2x), saturated aq. NaHCO₃ (2x) and brine. The organic layer was then dried with Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under reduce pressure. Finally, the product was purified by column chromatography.

General procedure 5 (GP5) – Fluorination of glucose

To a solution of glucose (4.2 mmol) in dichloromethane (8 mL), was added DBU (1.5 equiv.) and XtalFluor-M (1.5 equiv.). The solution was stirred overnight under inert atmosphere at room temperature. Then the reaction mixture was quenched by adding an aqueous solution of NaHCO₃ (5 %). The resulting mixture was stirred for 15 min and was extracted twice with dichloromethane (2x 30 mL). The organic layers were combined and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the product was purified by column chromatography (cyclohexane:EtOAc gradient).¹⁴⁸

General procedure 6 (GP6) – Synthesis of alkylsilanes

To a solution of phenylacetylene (9,1 mmol, 1 equiv.) in dry THF (9 mL), was added *n*-butyllithium (1,1 equiv.) over a period of 1 h at -78 °C under inert atmosphere. The solution was stirred for 1 h. Then, triisopropylsilyl chloride (1,2 equiv.) was added dropwise at -78 °C, and the solution was warmed up to room temperature and stirred overnight. The solution was quenched with NH₄Cl at -78 °C, and the product was extracted with Et₂O (3x 10 mL). The organic layers were combined and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvents, the resulting crude material was purified by column chromatography (cyclohexane).

General procedure 7 (GP7) – Synthesis of 1-trimethylsilyl alkyne

To a solution of zinc triflate (0.05 equiv.) in dry dichloromethane (40 mL), was added successively Et₃N (3 equiv.), alkyne (10 mmol, 1 equiv.) and TMSOTf (1.5 equiv.). The solution was stirred overnight under inert atmosphere. Then, the reaction was quenched by adding a saturated solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with diethyl ether (2x 10 mL). The organic layers were combined and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the product was distilled.¹⁴⁹

General Procedure 8 (GP8) – Alkynylation of glycoside donor

To a solution of AgOTf (0.1 equiv.) in anhydrous DCE (1 mL), was added (4-F₃CPh)₃PAuCl (0.1 equiv.). The suspension was stirred for 15 min in the dark and was then added to a culture tube (10 mL) containing the glycosyl donor (1 equiv.) and alkyne (2.5 equiv.), through a 0.2 μm filter in PTFE. The filter was washed with a minimum of fresh anhydrous DCE and then, the resulting solution was

¹⁴⁸ A. L'Heureux, F. Beaulieu, C. Bennett, D. R. Bill, S. Clayton, F. Laflamme, M. Mirmehrabi, S. Tadayon, D. Tovell, M. Courtier, *Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401-3411.

¹⁴⁹ R. J. Rahaim Jr., J. T. Shaw, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2912-2915.

stirred at 50 or 80 °C under inert atmosphere. Finally, the product was purified by column chromatography (cyclohexane:EtOAc gradient).

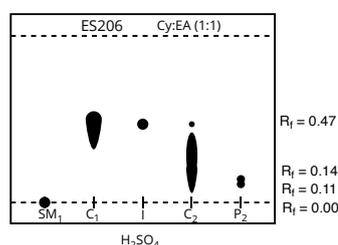
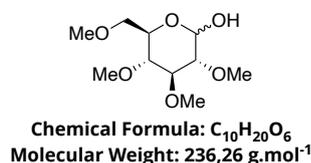
General Procedure 9 (GP9) – O-glycosylation of glycal

To a solution of glycal (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) in DCE (1 mL) in a culture tube (10 mL), was added alcohol (1.1 eq.) and Ph₃PAuNTf₂ (0.01 eq.). Then, the solution was stirred at 40 °C under inert atmosphere. At the end of the conversion, the product was purified by column chromatography.

II.2. C-alkynylation of glycosyl donors (chapter 3)

II.2.1. Synthesis of glycosyl donors

2,3,4,6-Tetra-O-methyl-D-glucopyranose

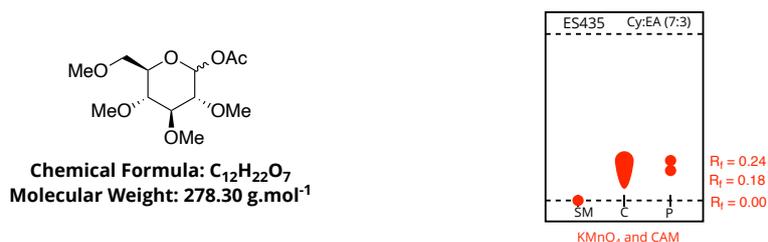


To a stirring solution of methyl- α -D-glucopyranoside (7.5 g, 38.6 mmol, 1 equiv.) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (380 mL), was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil; 11.6 g, 289.6 mmol, 7.5 equiv.) portionwise at 0 °C. After 1 h, the ice bath was removed and iodomethane (17.8 mL, 289.6 mmol, 7.5 equiv.) was added dropwise. The solution was stirred overnight at room temperature, and methanol was added until solution stops bubbling, to quench the reaction. The solvent was then removed under vacuum. The reaction mixture was partitioned between water (150 mL) and dichloromethane (150 mL). The product was extracted with dichloromethane (3x 150 mL). The organic layers were combined and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, a yellow oil was obtained and was directly solubilized in a solution of hydrochloride acid in water (9.6 M, 149 mL, 1.4 mol, 37 equiv.). The solution was stirred overnight at 60 °C, and water was then evaporated under vacuum. A dark brown oil was obtained and was filtered over a pad of celite and charcoal. The pad was washed with dichloromethane (200 mL) and the resulting yellowish solution was concentrated under reduce pressure. The product was purified by column chromatography (Cy:EtOAc (7:3 to 4:6)) in order to give the product (6.8 g, 29.1 mmol, **75 % over two steps, α : β = 60:40**) as white crystals. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.33 (t, J = 3.2 Hz, 0.6H, H_{1 α}), 4.58 (d, J = 7.6, 5.5 Hz, 0.4H, H_{1 β}), 3.88 (dt, J = 10.0, 3.2 Hz and 0.6H, H _{α}), 3.66-3.45 (m, 3H, 3H _{α} and 2H _{β}), 3.63 (s, 1.8H, OMe _{α}), 3.63 (s, 1.2H, OMe _{β}), 3.61 (s, 1.2H, OMe _{β}), 3.53 (s, 1.8H, OMe _{α}), 3.52 (s, 1.2H, OMe _{β}), 3.52 (s, 1.8H, OMe _{α}), 3.40 (s, 1.8H, OMe _{α}), 3.40 (s, 1.2H, OMe _{β}), 3.38-3.33 (m, 0.4H, H _{β}), 3.26-3.07 (m, 2.4H, 2H _{α} and 3H _{β}), 2.97 (m, 0.4H, H _{β}), 2.85 (d, J = 2.55 Hz, 0.6H, H _{α}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 97.3, 90.9, 86.4, 84.9, 83.2, 82.0, 79.6, 79.4, 74.6, 71.6, 71.3, 70.2, 61.0, 60.9, 60.7, 60.6, 59.4, 59.3, 59.0.

¹⁵⁰ C. W. Chang, C. H. Wu, M. H. Lin, P. H. Liao, C. C. Chang, H. H. Chuang, S. C. Lin, S. Lam, V. P. Verma, C. P. Hsu, C. C. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16775-16779.

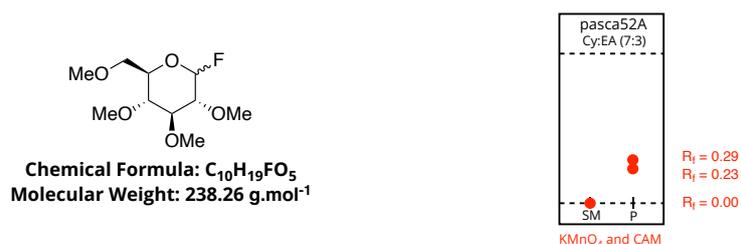
Acetyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl-D-glucopyranoside (1c)



Obtained as a colorless oil (2.0 g, 7.4 mmol, **87 %**, $\alpha:\beta = 28:72$) following **GP4** from 2,3,4,6-tetra-O-methyl-D-glucopyranose (2.0 g, 8.4 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.31$ (d, $J = 3.6$ Hz, 0.3H, H_{1 α}), 5.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.7H, H_{1 β}), 3.68 (dt, $J = 10.6$ and 2.4 Hz, 0.3H, H_{5 α}), 3.68-3.64 (m, 5H, H_{6 α} , H_{6 β} , OMe _{α} and OMe _{β}), 3.56 (s, 0.9H, OMe _{α}), 3.53 (s, 4.2H, 2OMe _{β}), 3.48-3.42 (m, 1.2H, H_{3 α} and OMe _{α}), 3.39 (s, 0.9H, OMe _{α}), 3.38 (s, 2.1H, OMe _{β}), 3.38-3.34 (m, 1H, H_{5 β} and H_{2 α}), 3.30-3.24 (m, 1H, H_{4 β} and H_{4 α}), 3.22 (t, $J = 8.7$ Hz, 0.7H, H_{3 β}), 3.14 (t, $J = 8.3$ Hz, 0.7H, H_{2 β}), 2.10 (s, 3H, OAc _{α} and β); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.6, 169.5, 94.0, 89.6, 86.5, 83.1, 82.6, 80.9, 78.7, 75.2, 72.6, 70.7, 70.5, 61.0, 60.8, 60.7, 60.6, 59.4, 59.3, 59.2, 21.3, 21.2$.

Fluoro 2,3,4,6-tetra-O-methyl-D-glucopyranoside (1c')

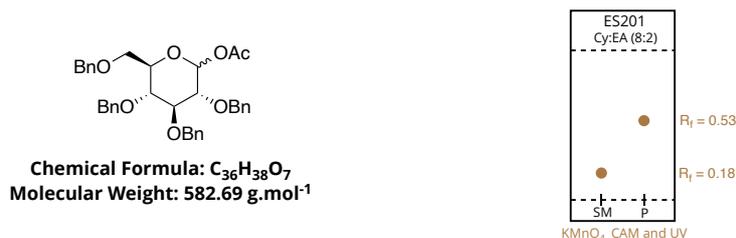


Obtained as a yellowish oil (655 mg, 2.75 mmol, **65 %**, $\alpha:\beta = 45:55$) following **GP5** from 2,3,4,6-tetra-O-methyl-D-glucopyranose (1.00 g, 4.23 mmol), DBU (947 μ L, 6.34 mmol) and Xtalfluor-M (1.5 g, 6.3 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.67$ (dd, $J = 53.2, 2.7$ Hz, 0.5H, H_{1 α}), 5.11 (dd, $J = 53.0, 6.5$ Hz, 0.5H, H_{1 β}), 3.78 (dt, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 0.5H, H_{5 α}), 3.64 (s, 1.5H, OMe) 3.64-3.60 (m, 3.5H, H_{6 α} , H_{6 β} and OMe), 3.56 (s, 1.5H, OMe), 3.55 (s, 1.5H, OMe), 3.54 (s, 1.5H, OMe), 3.53 (s, 1.5H, OMe), 3.49 (t, $J = 9.4$ Hz, 0.5H, H_{3 α}), 3.44-3.41 (m, 0.5H, H_{5 β}), 3.41 (s, 3H, 2xOMe), 3.31-3.24 (m, 1H, H_{4 β} and H_{4 α}), 3.24-3.13 (m, 1.5H, H_{2 α} , H_{3 β} and H_{2 β}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 109.6$ (d, $J = 216.0$ Hz), 105.2 (d, $J = 226.5$ Hz), 85.3 (d, $J = 10.8$ Hz), 83.2 (d, $J = 22.1$ Hz), 83.0, 81.5 (d, $J = 24.8$ Hz), 78.6, 78.5, 74.6 (d, $J = 4.9$ Hz), 72.6 (d, $J = 4.1$ Hz), 71.1, 70.5, 61.1, 60.8 (x2), 60.5, 60.2, 59.5, 59.4, 59.3

¹⁵¹ α anomer: G. L. Trainor, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 545-563; β anomer: R. Miethchen, G. Kolp, *J. Fluor. Chem.* **1993**, *60*, 49-55.

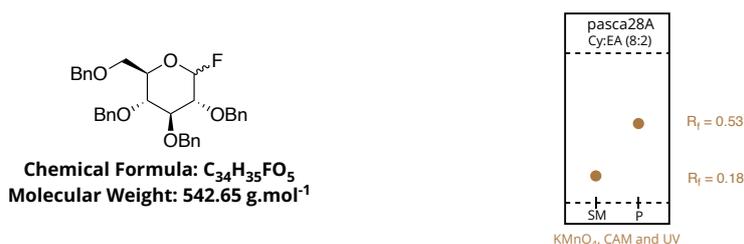
Acetyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranoside (1d)



Obtained as a colorless oil (507 mg, 0.87 mmol, **94 %**, $\alpha:\beta = 30:70$) following **GP4** from 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (500 mg, 0.92 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{--}7.22$ (m, 18H, Ar), 7.15–7.12 (m, 2H, Ar), 6.36 (d, $J = 3.5$ Hz, 0.3H, $\text{H}_{1\alpha}$), 5.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7H, $\text{H}_{1\beta}$), 4.96 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.3H, OBn_α), 4.90 (d, $J = 10.8$ Hz, 0.7H, OBn_β), 4.86–4.58 (m, 5H, 5H_α and 5H_β), 4.54–4.43 (m, 2H, 2H_α and 2H_β), 3.95 (t, $J = 9.3$ Hz, 0.3H, H_α), 3.87 (ddd, $J = 10.2, 3.2$ and 1.9 Hz, 0.3H, H_α), 3.78–3.50 (m, 5.4H, 4H_α and 6H_β), 2.13 (s, 0.9H, OAc_α), 2.05 (s, 2.1H, OAc_β); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6, 169.4, 138.7, 138.4, 138.2, 138.1, 138.1$ (2x), 138.0, 137.9, 137.7, 128.6, 128.5 (4x), 128.2, 128.1 (2x), 128.0 (3x), 127.9 (4x), 127.8 (3x), 94.1, 90.1, 84.9, 81.7, 81.1, 78.9, 77.3 (2x), 77.0, 75.8 (2x), 75.5, 75.4, 75.2, 75.1, 73.6 (2x), 73.3, 72.9, 68.1, 21.3, 21.2.

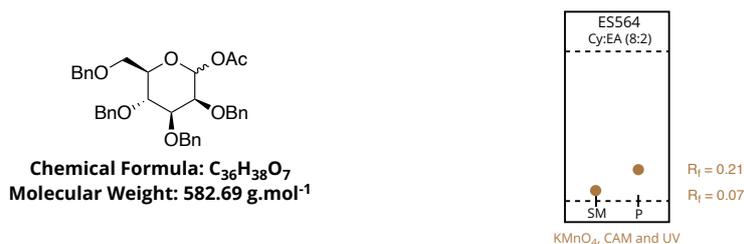
Fluoro 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucopyranoside (1d')



Obtained as a yellowish oil (853 mg, 1.57 mmol, **85 %**, $\alpha:\beta = 48:52$) following **GP5** from 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucopyranose (1.00 g, 1.85 mmol), DBU (414 μL , 2.77 mmol) and Xtalfluor-M (674 mg, 2.77 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁴⁸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38\text{--}7.24$ (m, 18H, Ar), 7.17–7.12 (m, 2H, Ar), 5.55 (dd, $J = 53.2, 2.6$ Hz, $\text{H}_{1\alpha}$), 5.26 (dd, $J = 52.8, 6.7$ Hz, $\text{H}_{1\beta}$), 4.99–4.44 (m, 8H, OBn), 4.01–3.91 (m, 1H, 2H_α), 3.78 – 3.51 (m, 5H, 4H_α and 6H_β); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.6, 138.4, 138.1, 138.0, 137.9, 137.8, 137.8, 137.8, 128.7, 128.6, 128.5$ (3x), 128.3, 128.2, 128.1, 128.0 (3x), 127.9 (4x), 127.8, 110.0 (d, $J = 215.9$ Hz), 105.7 (d, $J = 226.7$ Hz), 83.6 (d, $J = 11.3$ Hz), 81.7, 81.5 (2x), 79.4 (d, $J = 24.8$ Hz), 77.4, 77.0, 76.7, 75.9, 75.6, 75.3, 75.1, 74.9 (2x), 74.6, 74.5, 73.7 (2x), 73.6, 72.8 (d, $J = 4.1$ Hz), 68.5, 68.0; **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -138.0$ (dd, $J = 52.8, 11.5$ Hz, $\text{F}_{\beta\text{ano}}$), -149.5 (dd, $J = 53.1, 25.5$ Hz, $\text{F}_{1,\alpha\text{ano}}$).

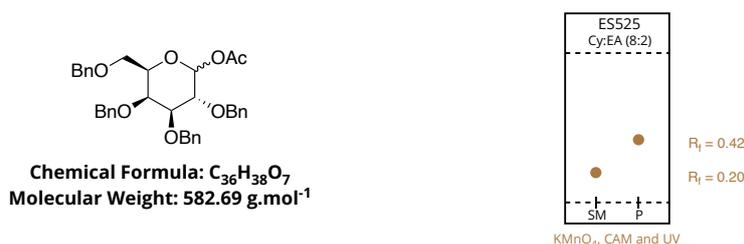
Acetyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-mannopyranoside (1e)



Obtained as a colorless oil (386 mg, 0.66 mmol, **89 %**, $\alpha:\beta = 88:12$) following **GP4** from 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-mannopyranose (400 mg, 0.74 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43-7.38$ (m, 2H, Ar), 7.36-7.24 (m, 12H, Ar), 7.20-7.13 (m, 2H, Ar), 6.22 (d, $J = 2.04$ Hz, 0.9H, H_{1 α}), 5.59 (d, $J = 1.07$ Hz, 0.1H, H_{1 β}), 4.89 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.9H, H _{α}), 4.87-4.85 (m, 0.2H, 2H _{β}), 4.78 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.9H, H _{α}), 4.73 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.9H, H _{α}), 4.67 (d, $J = 12.1$ Hz, 0.9H, H _{α}), 4.65-4.50 (m, 4H, 4H _{α} and 4H _{β}), 4.08 (t, $J = 9.6$ Hz, 0.9H, H _{α}), 3.99 (t, $J = 9.4$ Hz, 0.1H, H _{β}), 3.95 (dd, $J = 2.9$ and 1.0 Hz, 0.1H, H _{β}), 3.88-3.69 (m, 4.9H, 5H _{α} and 4H _{β}), 3.62 (dd, $J = 9.3$ and 2.8 Hz, 0.1H, H _{β}), 3.57 (dt, $J = 9.5$ and 3.4 Hz, 0.1H, H _{β}), 2.08 (s, 0.3H, OAc _{β}), 2.02 (s, 2.7H, OAc _{α}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.2, 169.1, 138.4, 138.2, 137.9, 128.6, 128.5, 128.4$ (3x), 128.3 (2x), 128.1, 128.0, 127.9, 127.8 (3x), 127.7, 127.6, 93.4, 92.0, 82.4, 79.2, 75.4, 75.2, 74.5, 74.4, 74.3, 74.2, 73.6, 73.5, 72.5, 72.3, 72.2, 69.0, 60.5, 21.2, 21.1.

Acetyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galactopyranoside (1f)

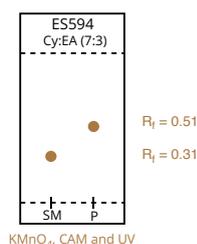
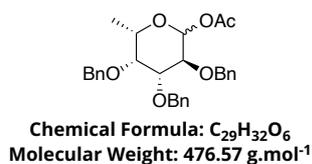


Obtained as a colorless oil (381 mg, 0.65 mmol, **88 %**, $\alpha:\beta = 35:65$) following **GP4** from 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galactopyranose (400 mg, 0.74 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.39-7.23$ (m, 20H, Ar), 6.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.35H, H_{1 α}), 5.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.65H, H_{1 β}), 4.95 (d, $J = 11.3$ Hz, 0.35H, H _{α}), 4.94 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.65H, H _{β}), 4.84 (d, $J = 11.3$ Hz, 0.65H, H _{β}), 4.83 (d, $J = 11.7$ Hz, 0.35H, H _{α}), 4.76-4.68 (m, 3H, 3H _{α} and 3H _{β}), 4.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.65H, H _{β}), 4.57 (d, $J = 11.3$ Hz, 0.35H, H _{α}), 4.48-4.36 (m, 2.3H, 1H _{α} and 3H _{β}), 4.16 (dd, $J = 10.0$ and 3.7 Hz, 0.35H, H _{α}), 4.05-3.86 (m, 2.35H, 3H _{α} and 2H _{β}), 3.72-3.66 (m, 0.65H, H _{β}), 3.64-3.49 (m, 2H, 2H _{α} and 2H _{β}), 2.11 (s, 1.05H, OAc _{α}), 2.03 (s, 1.95H, OAc _{β}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.7, 169.5, 138.7, 138.6$ (2x), 138.5, 138.3, 138.1, 137.9, 137.8, 128.5 (4x), 128.4 (2x), 128.3 (3x), 128.1 (2x), 128.0 (2x), 127.9, 127.8 (3x), 127.7 (3x), 127.6, 127.5, 94.4, 90.9, 82.5, 78.7, 78.3, 77.3, 75.5, 75.4, 75.0, 74.8, 74.6, 74.2, 73.7, 73.6, 73.5, 73.2, 73.1, 73.0, 71.9, 68.5, 68.0, 21.3, 21.1.

¹⁵² M. Seepersaud, S. Seecharan, L. J. Lalgee, N. K. Jalsa, *Synth. Commun.* **2017**, 47, 853-871.

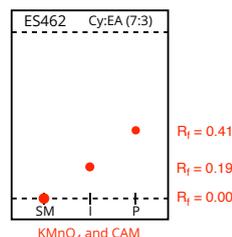
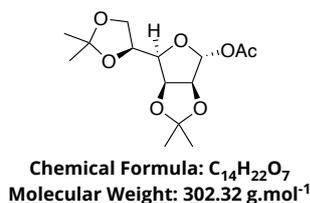
Acetyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-fucopyranoside(1g)



Obtained as a colorless oil (219 mg, 0.46 mmol, **50 %**, $\alpha:\beta = 32:68$) following **GP4** from 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-fucopyranose (400 mg, 0.92 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁰⁵

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.40\text{--}7.26$ (m, 15H, Ar), 6.38 (d, $J = 5.7$, 0.3H, $H_{1\alpha}$), 5.56 (d, $J = 8.0$, 0.7H, $H_{1\beta}$), 4.99 (m, 1H, OBn_α and OBn_β), 4.88–4.82 (m, 1H, OBn_α and OBn_β), 4.79–4.68 (m, 4.1H, $2H_\alpha$ and $5H_\beta$), 4.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 0.3H, OBn_α), 4.17 (dd, $J = 10.0$, 3.7 Hz, 0.3H, H_α), 4.00–3.93 (m, 1H, H_α and H_β), 3.89 (dd, $J = 10.0$ and 2.8 Hz, 0.3H, H_α), 3.71 (dd, $J = 2.8$ and 1.2 Hz, 0.3H, H_α), 3.64–3.58 (m, 1.7H, H_α and $2H_\beta$), 2.11 (s, 0.9H, OAc_α), 2.04 (s, 2.1H, OAc_β), 1.18 (d, $J = 6.4$, 0.9H, Me_α), 1.15 (d, $J = 6.4$, 2.1H, Me_β); **¹³C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.8$, 169.7, 138.8, 138.6, 138.5, 138.4 (2x), 138.2, 128.6 (2x), 128.5 (3x), 128.4, 128.3 (2x), 128.1, 127.9, 127.8 (4x), 127.7 (2x), 127.6, 127.5, 124.9, 94.4, 91.0, 82.8, 79.1, 78.2, 77.4, 77.3, 76.0, 75.4 (2x), 75.0, 74.8, 73.4, 73.3, 73.2, 71.6, 69.2, 21.3, 21.2, 16.8 (2x).

Acetyl 2,3:5,6-bis-*O*-(isopropylidene)- α -D-mannofuranoside (1h)

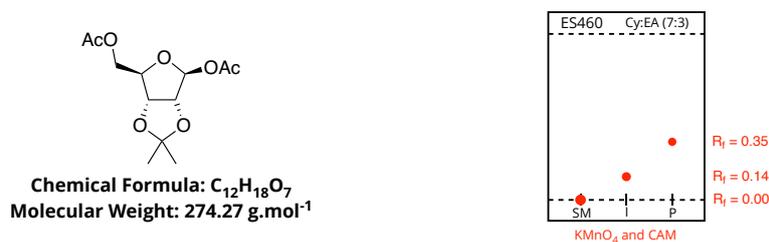


To a solution of D-mannopyranose (3.00 g, 16.6 mmol, 1 eq.) in acetone (150 mL) was added iodine (845 mg, 3.33 mmol, 0.2 eq.). The solution was stirred for 3 h at room temperature in the dark. Then, solutions of $Na_2S_2O_3$ sat. (50 mL) and $NaHCO_3$ sat. (50 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C. The organic solvent was evaporated, and the aqueous solution was extracted with diethyl ether (3x 75 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from acetone/*n*-pentane to afford translucent crystals. These crystals were directly solubilized in a solution of acetic anhydride (3 mL) and pyridine (3 mL). The solution was stirred for 3 h at room temperature. Then solvents were removed under reduced pressure and the resulting oil was solubilized in dichloromethane. The organic layer was washed with water (25 mL), HCl 1M (aq.) (25 mL), $NaHCO_3$ sat. (25 mL) and brine (25 mL). The resulting solution was concentrated under reduced pressure and the product was purified by column chromatography (Cy:EtOAc (75:25)) in order to give **1h** (2.96 g, 9.8 mmol, **59 % over two steps**) as a colorless oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵³

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.12$ (brs, 1H), 4.85 (dd, $J = 5.9$ and 3.6 Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.39 (ddd, $J = 7.9$, 6.1 and 4.2 Hz, 1H), 4.11–4.01 (m, 3H), 2.07 (s, 3H, OAc), 1.48 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me); **¹³C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.5$, 113.4, 109.4, 100.9, 85.2, 82.3, 79.4, 73.0, 66.9, 27.1, 25.2, 26.0, 24.8, 21.2.

¹⁵³ Y. Li, Z. Wang, L. Li, X. Tian, F. Shao, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, 1, e202110391.

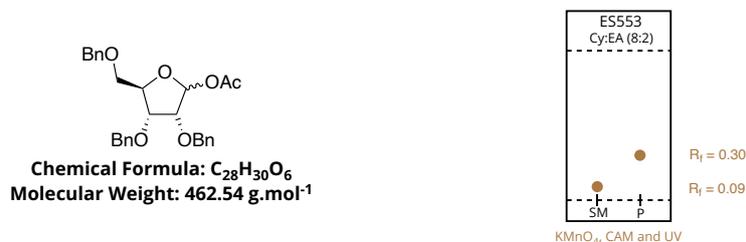
Acetyl 2,3-O-(isopropylidene)-5-O-acetyl-β-D-ribofuranoside (**1i**)



To a solution of D-ribofuranose (10.0 g, 66.6 mmol, 1 eq.) in acetone (150 mL), was added slowly concentrated sulfuric acid (0.3 mL). The solution was stirred for 3 h at room temperature. Then, a solution of calcium hydroxide was added until the pH of the reaction mixture was around 7. Finally, the resulting suspension was filtrated over celite. After evaporation of the solvent, a yellow oil was obtained and was directly solubilized in a solution of acetic anhydride (6 mL) and pyridine (5 mL). The solution was stirred for 3 h at room temperature. Then solvents were removed under reduced pressure and the resulting yellow oil was solubilized in dichloromethane (100 mL). The organic layer was washed with water (100 mL), HCl 1M (aq.) (100 mL), $NaHCO_3$ sat. (100 mL) and brine (100 mL). The resulting yellowish solution was concentrated under reduce pressure and the product was purified by column chromatography (Cy:EtOAc (85:15 to 8:2)) in order to give **1i** (13.4 g, 48.8 mmol, **73 % over two steps**) as a colorless oil. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁴

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.21 (brs, 1H, H_1), 4.71 (brs, 2H, H_2 and H_3), 4.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H, H_4), 4.13-4.10 (m, 2H, H_5), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.49 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.6, 169.4, 113.4, 102.3, 85.5, 85.2, 81.7, 64.2, 26.5, 25.2, 21.3, 20.9.

Acetyl 2,3,5-tri-O-benzyl-D-ribofuranoside (**1j**)



Obtained as a colorless oil (394 mg, 0.85 mmol, **89 %**, $\alpha:\beta$ = **18:82**) following **GP4** from 2,3,5-tri-O-benzyl-D-ribofuranose (400 mg, 0.95 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁵

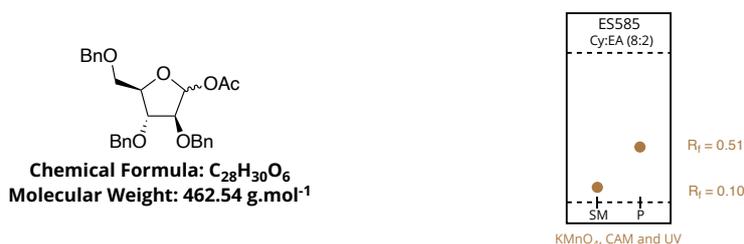
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.41-7.18 (m, 15H, Ar), 6.32 (d, J = 4.3 Hz, 0.2H, $H_{1\alpha}$), 6.20 (s, 0.8H, $H_{1\beta}$), 4.76 (d, J = 12.1 Hz, 0.8H, OBn_β), 4.74 (d, J = 11.9 Hz, 0.2H, OBn_α), 4.63 (d, J = 9.9 Hz, 0.8H, OBn_β), 4.61 (d, J = 8.3 Hz, 0.8H, OBn_β), 4.57-4.55 (m, 1H, OBn_α and OBn_β), 4.54-4.33 (m, 3.4H, $5H_\alpha$ and $3H_\beta$), 4.14 (dd, J = 7.7 and 4.5 Hz, 0.8H, H_β), 4.00 (dd, J = 6.3 and 4.4 Hz, 0.2H, H_α), 3.93 (dd, J = 6.8 and 2.6 Hz, 0.2H, H_α), 3.92 (d, J = 4.6 Hz, 0.8H, H_β), 3.71 (dd, J = 11.0 and 3.2 Hz, 0.8H, H_β), 3.59 (dd, J = 11.0 and 4.4 Hz, 0.8H, H_β), 3.43 (m, 0.4H, H_α), 2.15 (s, 3H, OAc_α), 1.93 (s, 3H, OAc_β); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.9, 169.9, 138.4, 138.2, 137.9, 137.7, 137.6, 137.5, 128.0, 128.5 (2x), 128.4 (2x), 128.2, 128.1

¹⁵⁴ M. W. Logue, B. H. Han, *Carbohydr. Res.* **1983**, *121*, 287-297.

¹⁵⁵ M. Ginisty, C. Gravier-Pelletier, Y. Le Merrer, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 142-150.

(3x), 128.0, 127.9 (2x), 127.8 (2x), 127.7, 127.6 (2x), 99.1, 94.9, 83.9, 81.6, 78.8, 77.9, 76.0, 75.5, 73.6, 73.3, 73.1, 72.5 (2x), 72.2, 69.9, 69.7, 21.6, 21.3.

Acetyl 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranoside (1k)

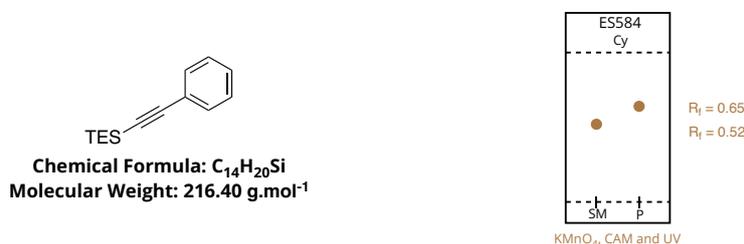


Obtained as a colorless oil (0.91 g, 1.98 mmol, **83 %**, $\alpha:\beta = 22:78$) following **GP4** from 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose (1.00 g, 0.95 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁶

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.39$ -7.22 (m, 15H, Ar), 6.29 (d, $J = 4.1$, 0.2H, H_{1 α}), 6.25 (brs, 0.8H, H_{1 β}), 4.72-4.47 (m, 6H, 6H _{α} and 6H _{β}), 4.36 (q, $J = 5.2$ Hz, 0.8H, H _{β}), 4.22-4.19 (m, 0.2H, H _{α}), 4.18-4.14 (m, 0.4H, 2H _{α}), 4.08 (dd, $J = 2.3$ and 0.8 Hz, 0.8H, H _{β}), 3.98 (ddd, $J = 5.7$, 2.3 and 0.7 Hz, 0.8H, H _{β}), 3.62 (dd, $J = 5.1$ and 0.9 Hz, 0.4H, 2H _{α}), 3.58-3.56 (m, 1.6H, 2H _{β}), 2.09 (s, 2.4H, OAc _{β}), 1.99 (s, 0.6H, OAc _{α}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.1$ (2x), 138.1 (2x), 137.7, 137.4 (2x), 128.6 (2x), 128.5 (4x), 128.2, 128.1, 128.0 (2x), 127.9 (2x), 127.8 (3x), 127.7, 124.9, 100.6, 94.4, 87.2, 83.8 (2x), 83.4, 81.7, 81.3, 73.6, 73.4, 73.2, 72.6, 72.2, 72.1 (2x), 69.7, 21.4 (2x)

II.2.2. Synthesis of alkynyl donors

1-Phenyl-2-(triethylsilyl)ethyne (2a')



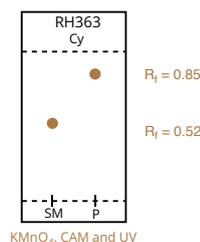
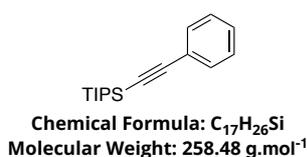
Obtained as an oil (1.83 g, 8.45 mmol, **93 %**) following **GP6** from phenylacetylene (1.0 mL, 9.10 mmol), *n*-butyllithium (1.6 M in *n*-hexane, 6.0 mL, 9.10 mmol) and chloro triethylsilane (1.5 mL, 9.10 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁷

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.49$ -7.44 (m, 2H, Ar), 7.30-7.27 (m, 3H, Ar), 1.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, CH₃), 0.68 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, CH₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 132.2$, 128.5, 128.3, 123.4, 106.5, 91.7, 7.6, 4.5.

¹⁵⁶ (a) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, G. F. Tutwiller, S. J. Benkovic, P. A. Benkovic, S. J. Pilkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7851-7853; (b) M. Osamu, Y. Jutaro, U. Sumio, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3552-3557.

¹⁵⁷ S. Kim, J. Rojas-Martin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 85-88.

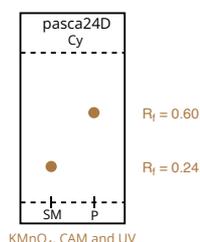
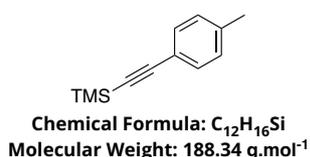
1-Phenyl-2-(triisopropylsilyl)ethyne (2a'')



Obtained as an oil (2.10 g, 8.19 mmol, **90 %**) following **GP6** from phenylacetylene (1.0 mL, 9.10 mmol), *n*-butyllithium (1.6 M in *n*-hexane, 6.0 mL, 9.10 mmol) and chloro triisopropylsilane (1.5 mL, 9.10 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁷

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.51\text{-}7.43$ (m, 2H, Ar), $7.33\text{-}7.26$ (m, 3H, Ar), 1.22 (m, 21H, TIPS); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 131.9, 128.3, 128.1, 123.7, 107.1, 90.4, 18.7, 11.3$.

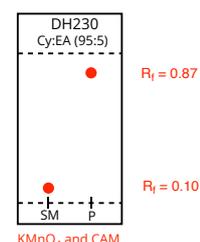
1-(4'-Tolyl)-2-(trimethylsilyl)ethyne (2b)



Obtained as a colorless oil (169 mg, 0.89 mmol, **90 %**) following **GP7** from tolylacetylene (116 mg, 1.0 mmol), Zn(OTf) (18.1 mg, 0.05 mmol) Et₃N (209 μ L, 1.5 mmol) and TMSOTf (274 μ L, 1.5 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁷

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40\text{-}7.35$ (m, 2H, Ar), $7.15\text{-}7.09$ (m, 2H, Ar), 2.36 (s, 3H, Me), 0.27 (s, 9H, TMS).

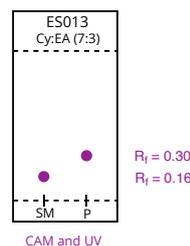
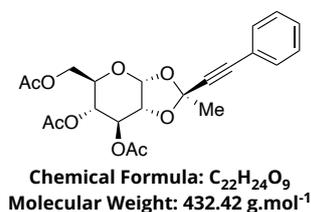
1-Cyclohexyl-2-(trimethylsilyl)ethyne (2j)



Obtained as an oil (1.40 g, 7.76 mmol, **63 %**) following **GP7** from cyclohexylacetylene (1.6 mL, 12.01 mmol), Zn(OTf) (218 mg, 0.60 mmol) Et₃N (2.5 mL, 18.0 mmol) and TMSOTf (3.2 mL, 18.0 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁷

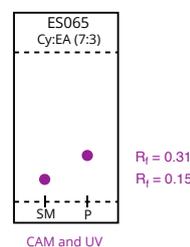
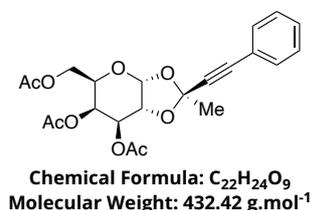
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.37$ (tt, $J = 9.3$ and 3.7 Hz, 1H, Cy), $1.83\text{-}1.74$ (m, 2H, Cy), $1.74\text{-}1.64$ (m, 2H, Cy), $1.56\text{-}1.36$ (m, 3H, Cy), $1.35\text{-}1.20$ (m, 3H, Cy), 0.14 (s, 9H, TMS); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 112.0, 83.8, 32.7, 30.1, 26.0, 24.9, 0.4$.

II.2.3. Products of C-alkynylation

1,2-O-(1'-phenylbut-1-yn-3-ylidene)-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranoside (3'aa)

To a solution of penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside (100 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) and 1-phenyl-2-trimethylsilylacetylene (55.4 μL , 0.28 mmol, 1.1 equiv.) in anhydrous DCE (1 mL), was added IPrAu(MeCN)SbF₆ (11.0 mg, 12.8 μmol , 0.05 equiv.). The solution was stirred at 50 °C under inert atmosphere for 60 h. The product was then purified by column chromatography (Cy:EtOAc, 7:3) in order to give the product (54 mg, 0.12 mmol, **49 %**) as white crystals. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.⁹⁹

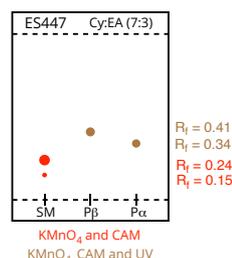
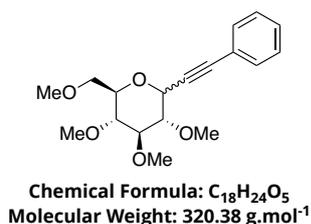
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.45\text{--}7.41$ (m, 2H, Ar), 7.37-7.29 (m, 3H, Ar), 5.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H₁), 5.24 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₃), 4.92 (dd, $J = 9.7$ and 2.1 Hz, 1H, H₄), 4.42 (dt, $J = 5.00$ and 1.8 Hz, 1H, H₂), 4.23 (dd, $J = 12.3$ and 5.2 Hz, 1H, H₆), 4.19 (dd, $J = 12.2$ and 2.9 Hz, 1H, H₆), 4.04 (ddd, $J = 8.8$, 5.2 and 2.9 Hz, 1H, H₅), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 6H, 2xOAc), 1.92 (s, 3H, OAc); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.9$, 169.8, 169.3, 132.0 (2x), 129.2, 128.5 (2x), 121.5, 101.4, 97.1, 86.3, 84.0, 73.7, 70.2, 68.5, 66.8, 63.2, 26.6, 21.0 (2x), 20.9.

1,2-O-(1'-phenylbut-1-yn-3-ylidene)-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-galactopyranoside (3ba)

To a solution of penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside (100 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) and 1-phenyl-2-trimethylsilylacetylene (55.4 mL, 0.28 mmol, 1.1 equiv.) in anhydrous DCE (1 mL), was added IPrAu(MeCN)SbF₆ (11.0 mg, 12.8 mmol, 0.05 equiv.). The solution was stirred at 50 °C under inert atmosphere for 60 h. The product was then purified by column chromatography (Cy:EtOAc, 7:3) in order to give the product (54 mg, 0.12 mmol, **49 %**) as white crystals. The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.⁹⁹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.45\text{--}7.40$ (m, 2H, Ar), 7.36-7.29 (m, 3H, Ar), 5.89 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H₁), 5.42 (dd, $J = 3.5$ and 2.1 Hz, 1H, H₄), 5.07 (dd, $J = 6.8$ and 3.5 Hz, 1H, H₃), 4.38 (td, $J = 6.6$ and 2.0 Hz, 1H, H₅), 4.30 (dd, $J = 6.8$ and 4.9 Hz, 1H, H₂), 4.22-4.10 (m, 2H, H₆), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 6H, 2OAc), 1.88 (s, 3H, OAc); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.7$, 170.2, 170.0, 131.9 (2x), 129.1, 128.5 (2x), 121.5, 100.0, 98.4, 86.9, 83.9, 72.1, 71.8, 69.3, 66.0, 61.8, 28.2, 20.9 (2x), 20.7.

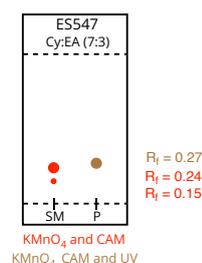
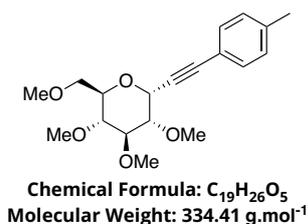
1-(2',3',4',6'-tetra-O-methyl-D-glucopyranosyl)-2-phenylethyne (3ca)



Obtained as a yellowish oil (95.3 mg, 0.29 mmol, **83 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (172 μL , 0.89 mmol). The obtained analytical data for the α anomer were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁸

α anomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49\text{--}7.44$ (m, 2H, *o*-Ar), 7.34–7.28 (m, 3H, *m*-Ar, *p*-Ar), 5.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.92 (dt, $J = 10.0$ and 3.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.63–3.59 (m, 2H, $H_{6'}$), 3.57–3.52 (m, 4H, OMe and $H_{3'}$), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.34 (dd, $J = 9.4$ and 5.6 Hz, 1H, $H_{2'}$), 3.21 (dd, $J = 10.0$ and 8.8 Hz, 1H, $H_{4'}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.2, 128.8, 128.3, 122.3, 89.5, 84.6, 83.5, 81.1, 79.4, 73.4, 71.3, 66.7, 61.0, 60.7, 59.3, 58.8$.

β anomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43\text{--}7.40$ (m, 2H, *o*-Ar), 7.32–7.25 (m, 3H, *m*-Ar, *p*-Ar), 4.08 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.64–3.62 (m, 1H, $H_{6'}$), 3.57–3.54 (m, 1H, $H_{6'}$), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.32–3.27 (m, 1H, $H_{5'}$), 3.26–3.21 (m, 1H, $H_{2'}$), 3.21–3.13 (m, 2H, $H_{4'}$ and $H_{3'}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 131.9$ (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 122.5 (Cq, $C_{1/2}$), 87.8 (CH, C_3), 86.1 (Cq, Ar), 85.7 (Cq, $C_{1/2}$), 84.2 (CH, C_2), 79.2 (CH, C_4), 78.7 (CH, C_5), 71.3 (CH₂, C_6), 70.3 (CH, C_1), 61.0 (x2) (CH₃, OMe), 60.6 (CH₃, OMe), 59.3 (CH₃, OMe); **IR** (neat) ν_{max} : 2981, 2932, 2906, 2834, 2244, 2229, 1720, 1492, 1444, 1380, 1295, 1186, 1154, 1096, 1068, 987, 921, 757, 731, 691; $[\alpha]_D^{20} = +5.2$ ($c = 0.5$, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for $C_{18}H_{24}NaO_5$ $[M+Na]^+$ 343.1516 found: 343.1524.

1-(2',3',4',6'-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-(4''-tolyl)ethyne (3cb)

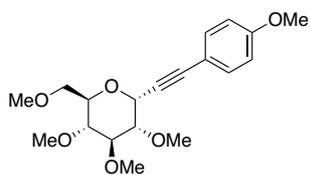
Obtained as a yellowish oil (88.8 mg, 0.26 mmol, **74 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (182 μL , 0.89 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.34$ (m, 2H, *o*-Ar), 7.11–7.08 (m, 2H, *m*-Ar), 5.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.92 (ddd, $J = 9.9, 3.5$ and 2.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.62–3.60 (m, 2H, $H_{6'}$), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.53 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, $H_{3'}$), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.34 (dd, $J = 9.5$ and 5.6 Hz, 1H, $H_{2'}$), 3.22 (dd, $J = 10.0$ and 8.9 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.34 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.9$ (Cq, Ar), 132.1 (CH, Ar), 129.0 (CH, Ar), 119.3 (Cq, Ar), 89.7 (Cq, $C_{1/2}$), 84.7 (CH, C_3), 82.8 (Cq, $C_{1/2}$), 81.1 (CH, C_2), 79.4 (CH, C_4), 73.4 (CH, C_5), 71.4 (CH₂, C_6), 66.8 (CH, C_1), 61.0 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₃, OMe), 59.3 (CH₃, OMe), 58.7 (CH₃, OMe), 21.6 (CH₃, Me); **IR** (neat) ν_{max} : 3029, 2979, 2924, 2900, 2831, 2225,

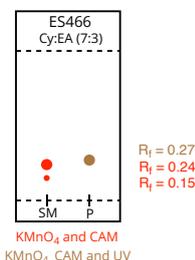
¹⁵⁸ D. Alvarez-Dorta, E. I. León, A. R. Kennedy, A. Martín, I. Pérez-Martín, C. Riesco-Fagundo, E. Suárez, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10312–10333.

2075, 1509, 1447, 1384, 1336, 1259, 1185, 1151, 1092, 1072, 1051, 990, 816, 529; $[\alpha]_D^{20} = +180.8$ ($c = 0.5$, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for $C_{19}H_{26}KO_5$ $[M+K]^+$ 373.1412 found: 373.1429.

1-(2',3',4',6'-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-(4''-methoxyphenyl)ethyne (3cc)



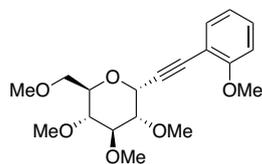
Chemical Formula: $C_{19}H_{26}O_6$
Molecular Weight: $350.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



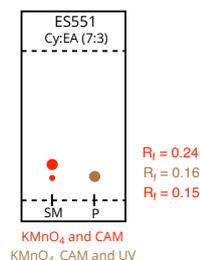
Obtained as a yellowish oil (109.6 mg, 0.31 mmol, **87 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-(4'-methoxyphenyl)-2-(trimethylsilyl)acetylene (191 μL , 0.89 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{-}7.39$ (m, 2H, *o*-Ar), 6.83-6.80 (m, 2H, *m*-Ar), 5.05 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.91 (dt, $J = 9.9$ and 2.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.63-3.59 (m, 2H, $H_{6'}$), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.56-3.52 (m, 1H, $H_{3'}$), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.33 (dd, $J = 9.4$ and 5.6 Hz, 1H, $H_{2'}$), 3.21 (dd, $J = 9.9$ and 8.8 Hz, 1H, $H_{4'}$); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.9$ (Cq, Ar), 133.7 (Cq, Ar), 114.5 (Cq, Ar), 113.9 (Cq, Ar), 89.5 (Cq, $C_{1/2}$), 84.7 (CH, C_3), 82.1 (CH, $C_{1/2}$), 81.1 (CH, C_2), 79.4 (CH, C_4), 73.3 (CH, C_5), 71.4 (CH_2 , C_6), 66.8 (CH, $C_{1'}$), 60.9 (CH_3 , OMe), 60.6 (CH_3 , OMe), 59.3 (CH_3 , OMe), 58.7 (CH_3 , *p*-OMe), 55.4; **IR** (neat) ν_{max} : 2980, 2931, 2906, 2835, 2244, 2224, 1606, 1571, 1509, 1463, 1444, 1291, 1247, 1182, 1152, 1092, 1031, 990, 832, 731; $[\alpha]_D^{20} = +83.2$ ($c = 0.5$, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for $C_{19}H_{26}NaO_6$ $[M+Na]^+$ 373.1622 found: 373.1623.

1-(2',3',4',6'-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-(2''-methoxyphenyl)ethyne (3cd)



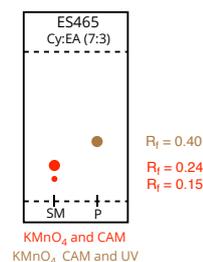
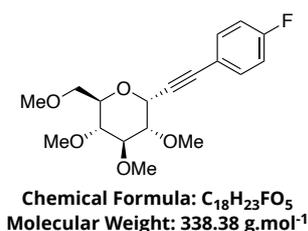
Chemical Formula: $C_{19}H_{26}O_6$
Molecular Weight: $350.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Obtained as a yellowish oil (82.0 mg, 0.23 mmol, **65 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-(2'-methoxyphenyl)-2-(trimethylsilyl)acetylene (191 μL , 0.89 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (dd, $J = 7.5$ and 1.7 Hz, 1H, *o*-Ar), 7.28 (ddd, $J = 8.2$, 7.4 and 1.6 Hz, 1H, *m*-Ar), 6.88 (td, $J = 7.5$ and 1.0 Hz, 1H, *m*-Ar), 6.85 (dd, $J = 8.2$ and 0.9 Hz, 1H, *p*-Ar), 5.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.03 (ddd, $J = 10.0$, 3.5 and 2.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.86 (s, 3H, *o*-OMe), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, $H_{3'}$), 3.63-3.60 (m, 2H, $H_{6'}$), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.35 (dd, $J = 9.5$ and 5.6 Hz, 1H, $H_{2'}$), 3.23 (dd, $J = 10.0$ and 8.9 Hz, 1H, $H_{4'}$); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.8$ (Cq, Ar), 133.7 (CH, Ar), 130.2 (CH, Ar), 120.3 (CH, Ar), 111.8 (Cq, Ar), 110.7 (CH, Ar), 87.9 (Cq, $C_{1/2}$), 86.0 (Cq, $C_{1/2}$), 84.6 (CH, C_3), 81.3 (CH, C_2), 79.5 (CH, C_4), 73.2 (CH, C_5), 71.4 (CH_2 , C_6), 66.9 (CH, $C_{1'}$), 60.9 (CH_3 , OMe), 60.5 (CH_3 , OMe), 59.3 (CH_3 , OMe), 58.8 (CH_3 , OMe), 55.8 (CH_3 , OMe); **IR** (neat) ν_{max} : 3074, 2919, 2834, 2226, 2070, 1596, 1575, 1492, 1462, 1435, 1262, 1151, 1091, 1071, 1046, 1024, 990, 854, 752; $[\alpha]_D^{20} = +191.4$ ($c = 0.5$, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for $C_{19}H_{26}NaO_6$ $[M+Na]^+$ 373.1622 found: 373.1647.

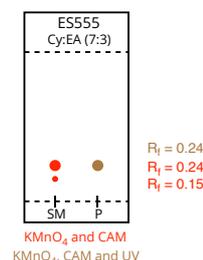
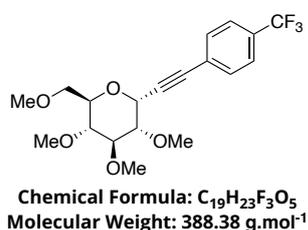
1-(2',3',4',6'-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-(4''-fluorophenyl)ethyne (3ce)



Obtained as a yellowish oil (78.6 mg, 0.23 mmol, **65 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-(4'-fluorophenyl)-2-(trimethylsilyl)acetylene (182 μL , 0.89 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47\text{--}7.43$ (m, 2H, *o*-Ar), 7.02–6.97 (m, 2H, *m*-Ar), 5.05 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.89 (dt, $J = 9.9$ and 3.0 Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.62–3.59 (m, 2H, $\text{H}_{6'}$), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.54–3.49 (m, 4H, OMe, H_3), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.34 (dd, $J = 9.4$ and 5.7 Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 3.21 (dd, $J = 10.0$ and 8.8 Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.8$ (d, $J = 249.9$ Hz, Cq, Ar), 134.1 (d, $J = 8.4$ Hz, Cq, Ar), 118.5 (d, $J = 3.5$ Hz, Cq, Ar), 115.6 (d, $J = 22.0$ Hz, Cq, Ar), 88.4 (Cq, $\text{C}_{1/2}$), 84.7 (CH, C_3), 83.3 (d, $J = 1.4$ Hz, Cq, $\text{C}_{1/2}$), 81.1 (CH, C_2), 79.4 (CH, C_4), 73.5 (CH, C_5), 71.4 (CH_2 , C_6), 66.7 (CH, C_1), 61.0 (CH_3 , OMe), 60.7 (CH_3 , OMe), 59.3 (CH_3 , OMe), 58.8 (CH_3 , OMe); **IR** (neat) ν_{max} : 2982, 2931, 2900, 2832, 2246, 2228, 1601, 1506, 1466, 1448, 1386, 1323, 1221, 1186, 1153, 1092, 1072, 1052, 990, 836, 732, 531; $[\alpha]_D^{20} = +136.2$ ($c = 0.5$, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.1422 found: 361.1425.

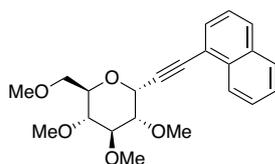
1-(2',3',4',6'-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-(4''-trifluoromethylphenyl)ethyne (3cf)



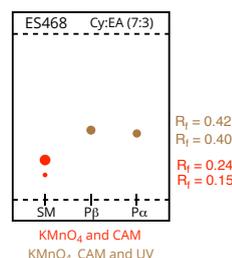
Obtained as a yellowish oil (49.6 mg, 0.12 mmol, **35 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-(4'-trifluoromethylphenyl)-2-(trimethylsilyl)acetylene (211 μL , 0.89 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (m, 4H, *o*-Ar, *m*-Ar), 5.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.88 (dt, $J = 9.9$ and 3.0 Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.62–3.60 (m, 2H, $\text{H}_{6'}$), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.54–3.48 (m, 4H, OMe, H_3), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.35 (dd, $J = 9.4$ and 5.7 Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 3.21 (dd, $J = 9.9$ and 8.8 Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.4$ (CH, Ar), 130.5 (q, $J = 32.7$ Hz, Cq, Ar), 126.1 (q, $J = 1.4$ Hz, Cq, Ar), 125.2 (q, $J = 3.7$ Hz, CH, Ar), 123.9 (q, 272.2 Hz, Cq, C_{CF_3}), 88.0 (Cq, $\text{C}_{1/2}$), 86.2 (Cq, $\text{C}_{1/2}$), 84.7 (CH, C_3), 81.0 (CH, C_2), 79.3 (CH, C_4), 73.7 (CH, C_5), 71.3 (CH_2 , C_6), 66.7 (CH, C_1), 61.0 (CH_3 , OMe), 60.7 (CH_3 , OMe), 59.3 (CH_3 , OMe), 58.9 (CH_3 , OMe); **IR** (neat) ν_{max} : 2963, 2932, 2900, 2834, 1738, 1615, 1448, 1405, 1321, 1253, 1163, 1124, 1093, 1066, 1015, 991, 962, 939, 913, 842, 687, 598, 557; $[\alpha]_D^{20} = +119.2$ ($c = 0.5$, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{KO}_5$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 427.1129 found: 427.1127.

1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-(1''-naphthyl)ethyne (3cg)



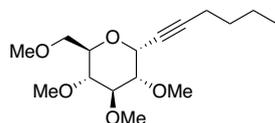
Chemical Formula: $C_{22}H_{26}O_5$
Molecular Weight: 370.44 g.mol⁻¹



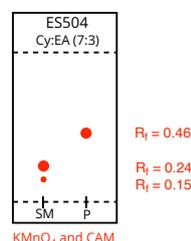
Obtained as a yellowish oil (88.7 mg, 0.31 mmol, **66 %**, α : β > **99:1**) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-(1''-naphthyl)-2-(trimethylsilyl)acetylene (201 mg, 0.89 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.38 (dq, J = 8.3 and 0.7 Hz, 1H, Ar), 7.85-7.82 (m, 2H, Ar), 7.71 (dd, J = 7.0 and 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.57 (ddd, J = 8.3, 6.8 and 1.3 Hz, 1H, Ar), 7.51 (ddd, J = 8.1, 6.8 and 1.3, 1H, Ar), 7.42 (dd, J = 8.3 and 7.1 Hz, 1H, Ar), 5.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H_{1'}), 4.02 (dt, J = 9.9 and 2.9 Hz, 1H, H_{5'}), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.67-3.63 (m, 3H, H_{6'} and H_{3'}), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.44 (dd, J = 9.5 and 5.6 Hz, 1H, H_{2'}), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.26 (dd, J = 9.9 and 8.9 Hz, 1H, H_{4'}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 133.6 (Cq, Ar), 133.2 (Cq, Ar), 130.9 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 127.0 (CH, Ar), 126.5 (CH, Ar), 126.3 (CH, Ar), 125.2 (CH, Ar), 120.1 (Cq), 88.5 (Cq), 87.7 (Cq), 84.8 (CH, C_{3'}), 81.2 (CH, C_{2'}), 79.3 (CH, C_{4'}), 73.7 (CH, C_{5'}), 71.4 (CH₂, C_{6'}), 67.0 (CH, C_{1'}), 61.0 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₃, OMe), 59.3 (CH₃, OMe), 58.6 (CH₃, OMe); **IR** (neat) ν_{max} : 3057, 2982, 2930, 2899, 2832, 2248, 2219, 1587, 1508, 1447, 1395, 1334, 1275, 1186, 1152, 1092, 1073, 1041, 989, 909, 861, 800, 774, 729, 664, 566; $[\alpha]_D^{20}$ = +118.6 (c = 0.5, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for $C_{22}H_{26}NaO_5$ [M+Na]⁺ 393.1672 found: 393.1673.

1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-butylethyne (3ch)



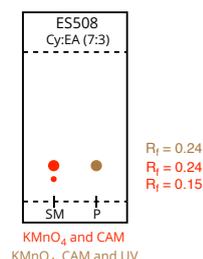
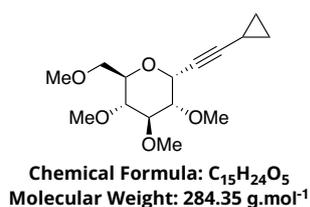
Chemical Formula: $C_{16}H_{28}O_5$
Molecular Weight: 300.39 g.mol⁻¹



Obtained as a yellowish oil (58.1 mg, 0.19 mmol, **54 %**, α : β > **99:1**) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-butyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (181 μ L, 0.89 mmol).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.83 (dt, J = 5.6 and 2.0 Hz, 1H, H_{1'}), 3.83 (ddd, J = 9.9, 3.6 and 2.4 Hz, 1H, H_{5'}), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.59-3.58 (m, 2H, H_{6'}), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.45 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H_{3'}), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.24 (dd, J = 9.4 and 5.6 Hz, 1H, H_{2'}), 3.15 (dd, J = 9.9 and 8.8 Hz, 1H, H_{4'}), 2.25 (td, J = 7.1 and 2.1 Hz, 2H, (CH₂)_{nBu}), 1.54-1.48 (m, 2H, (CH₂)_{nBu}), 1.44-1.36 (m, 2H, (CH₂)_{nBu}), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H, (CH₃)_{nBu}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 90.6 (Cq, C_{1/2'}), 84.6 (CH, C_{3'}), 81.1 (CH, C_{2'}), 79.5 (CH, C_{4'}), 74.2 (Cq, C_{1/2'}), 73.0 (CH, C_{5'}), 71.4 (CH₂, C_{6'}), 66.4 (CH, C_{1'}), 60.9 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₃, OMe), 59.3 (CH₃, OMe), 58.6 (CH₃, OMe), 30.8 (CH₂, nBu), 22.1 (CH₂, nBu), 18.7 (CH₂, nBu), 13.7 (CH₃, nBu); **IR** (neat) ν_{max} : 2955, 2929, 2876, 2831, 2229, 2030, 1455, 1382, 1353, 1323, 1186, 1147, 1094, 1073, 1041, 991, 963, 858, 663, 554; $[\alpha]_D^{20}$ = +139.2 (c = 0.5, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for $C_{16}H_{28}NaO_5$ [M+Na]⁺ 323.1829 found: 323.1835.

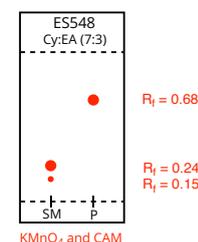
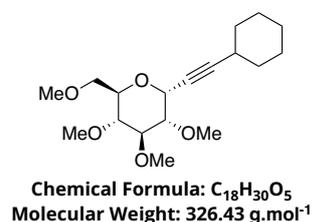
1-(2',3',4',6'-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-cyclopropylethyne (3ci)



Obtained as a yellowish oil (74 mg, 0.26 mmol, **72 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and 1-cyclopropyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (146 μ L, 0.89 mmol).

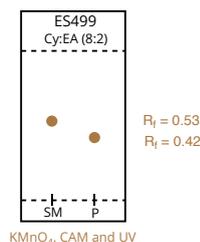
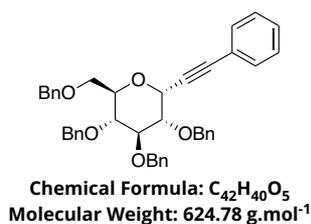
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.79 (dt, J = 5.6 and 1.8 Hz, 1H, H_{1'}), 3.80 (ddd, J = 10.0, 3.6 and 2.4 Hz, 1H, H_{5'}), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.58-3.56 (m, 2H, H_{6'}), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.43 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H_{3'}), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.22 (dd, J = 9.5 and 8.8 Hz, 1H, H_{2'}), 3.15 (dd, J = 9.9 and 8.8 Hz, 1H, H_{4'}), 1.31-1.24 (m, 1H, Cpr), 0.79-0.67 (m, 4H, Cpr); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 93.6 (Cq, C_{1/2}), 84.6 (CH, C₃), 81.1 (CH, C₂), 79.5 (CH, C₄), 72.9 (CH, C₅), 71.4 (CH₂, C₆), 69.4 (Cq, C_{1/2}), 66.4 (CH, C₁), 60.9 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₃, OMe), 59.3 (CH₃, OMe), 58.7 (CH₃, OMe), 8.7 (CH₂, Cpr), 8.6 (CH₂, Cpr), -0.1 (CH, Cpr); **IR (neat)** ν_{max} : 2979, 2927, 2905, 2830, 2238, 2081, 1453, 1384, 1361, 1323, 1186, 1149, 1092, 1073, 1036, 993, 965, 870, 653; $[\alpha]_D^{20} = +162.8$ (c = 0.5, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for C₁₅H₂₄KO₅ [M+K]⁺ 323.1255 found: 323.1241.

1-(2',3',4',6'-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2-cyclohexylethyne (3cj)



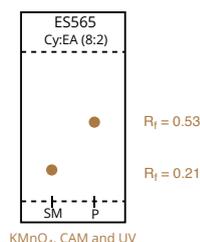
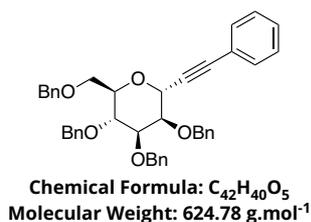
Obtained as a yellowish oil (50.5 mg, 0.15 mmol, **43 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1c** (100 mg, 0.36 mmol) and **2j** (146 μ L, 0.89 mmol).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.84 (dd, J = 5.6 and 1.8 Hz, 1H, H_{1'}), 3.84 (ddd, J = 9.9, 3.6 and 2.3 Hz, 1H, H_{5'}), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.59-3.57 (m, 2H, H_{6'}), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.45-3.42 (m, 1H, H_{3'}), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.24 (dd, J = 9.4 and 5.5 Hz, 1H, H_{2'}), 3.16 (dd, J = 10.0 and 8.9 Hz, 1H, H_{4'}), 2.49-2.42 (m, 1H, Cy), 1.83-1.75 (m, 2H, Cy), 1.74-1.64 (m, 2H, Cy), 1.53-1.41 (m, 3H, Cy), 1.37-1.23 (m, 3H, Cy); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 94.7 (Cq, C_{1/2}), 84.6 (CH, C₃), 81.0 (CH, C₂), 79.5 (CH, C₄), 74.3 (Cq, C_{1/2}), 72.9 (CH, C₅), 71.4 (CH₂, C₆), 66.4 (CH, C₁), 60.9 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₃, OMe), 59.3 (CH₃, OMe), 58.5 (CH₃, OMe), 32.7 (CH₂, Cy), 32.6 (CH₂, Cy), 29.2 (CH, Cy), 26.8 (CH₂, Cy), 24.8 (CH₂, Cy); **IR (neat)** ν_{max} : 2978, 2927, 2854, 2831, 2228, 2047, 1448, 1385, 1323, 1186, 1147, 1094, 1073, 1042, 993, 865, 848, 693; $[\alpha]_D^{20} = +139.8$ (c = 0.5, EtOAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for C₁₈H₃₀KO₅ [M+K]⁺ 365.1725 found: 365.1745.

1-(2',3',4',6'-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-2-phenylethyne (3da)

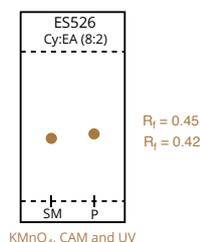
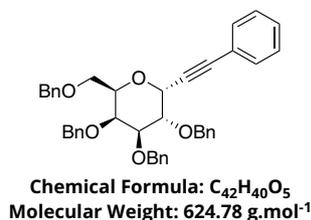
Obtained as a yellowish oil (172 mg, 0.27 mmol, **80 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1d** (200 mg, 0.34 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (169 μ L, 0.86 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.⁹⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.47 (m, 2H, Ar), 7.41-7.25 (m, 21H, Ar), 7.17-7.15 (m, 2H, Ar), 5.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H_{1'}), 5.01 (d, J = 10.9 Hz, 1H, OBn), 4.85 (dd, J = 10.8 and 3.1 Hz, 2H, OBn), 4.75 (s, 2H, OBn), 4.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H, OBn), 4.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H, OBn), 4.50 (d, J = 6.1 Hz, 1H, OBn), 4.09-4.00 (m, 2H, H_{4'} and H_{5'}), 3.80-3.65 (m, 4H, H_{2'}, H_{3'} and 2x H_{6'}); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 138.9, 138.3, 138.2, 138.0, 132.1, 128.7, 128.6, 128.5 (4x), 128.4, 128.3, 128.2, 128.1 (2x), 128.0 (2x), 127.9 (3x), 127.8 (2x), 127.7, 122.5, 89.5, 84.0, 83.2, 79.4, 77.6, 77.3, 75.7; 75.3, 73.8, 72.8, 73.6, 68.7, 67.3.

1-(2',3',4',6'-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-2-phenylethyne (3ea)

Obtained as a yellowish oil (62.4 mg, 0.09 mmol, **58 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1e** (100 mg, 0.17 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (84 μ L, 0.43 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁰⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46-7.15 (m, 25H, Ar), 5.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{1'}), 4.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H, OBn), 4.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H, OBn), 4.75-4.60 (m, 4H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.14-3.99 (m, 3H), 3.91 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H).

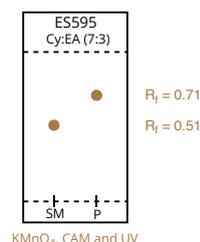
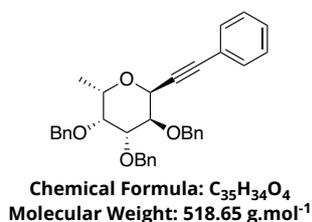
1-(2',3',4',6'-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-2-phenylethyne (3fa)

Obtained as a yellowish oil (79.7 mg, 0.12 mmol, **74 %**, $\alpha:\beta > 99:1$) following **GP8** (80 °C) from **1f** (100 mg, 0.17 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (84 μ L, 0.43 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁰⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.35 (m, 5H, Ar), 7.35-7.23 (m, 20H, Ar), 5.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H_{1'}), 4.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OBn), 4.85 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OBn), 4.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H, OBn), 4.77

(d, $J = 8.1$ Hz, 1H, OBn), 4.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, OBn), 4.59 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OBn), 4.49 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OBn), 4.41 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OBn), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 2.9$ and 1.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.7$ and 2.8 Hz, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H, H_6); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8, 138.7, 138.6, 138.0, 132.1, 128.6, 128.5, 128.4$ (2x), 128.3 (2x), 128.1, 127.8, 127.7 (3x), 127.6, 122.7, 88.3, 84.4, 79.9, 77.3, 75.8, 75.0, 73.6, 73.1, 72.9, 72.8, 68.8, 68.0.

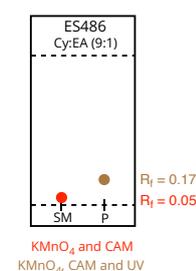
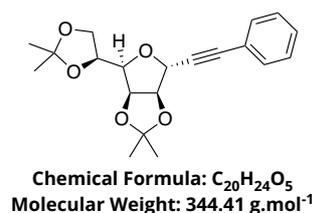
1-(2',3',4'-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-2-phenylethyne (3ga)



Obtained as a yellowish oil (75.2 mg, 0.14 mmol, **69 %**, $\alpha:\beta = 99:1$) following **GP8** (80 °C) from acetyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-fucopyranoside (100 mg, 0.20 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (103 μL , 0.52 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁰⁵

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ -737 (m, 6H, Ar), 7.37-7.26 (m, 14H, Ar), 5.03 (d, $J = 5.7$, 1H, $H_{1'}$), 4.99 (d, $J = 11.5$, 1H, OBn), 4.88 (d, $J = 11.9$, 1H, OBn), 4.81-4.74 (m, 3H, OBn), 4.67 (d, $J = 11.5$, 1H, OBn), 4.17 (dd, $J = 9.8$ and 5.7 Hz, 1H, H_2), 4.10 (qd, $J = 6.3$ and 1.3 Hz, 1H, H_5), 3.96 (dd, $J = 9.8$ and 2.8 Hz, 1H, H_3), 3.67 (dd, $J = 2.8$ and 1.2 Hz, 1H, H_4), 1.17 (d, $J = 6.4$, 3H, Me); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.0, 138.7, 138.6, 132.0, 128.6, 128.5$ (2x), 128.4, 128.3 (2x), 127.8, 127.7 (2x), 127.6, 124.9, 122.8, 87.9, 84.9, 80.2, 77.7, 75.7, 75.0, 73.3, 72.8, 70.0, 67.7, 17.0.

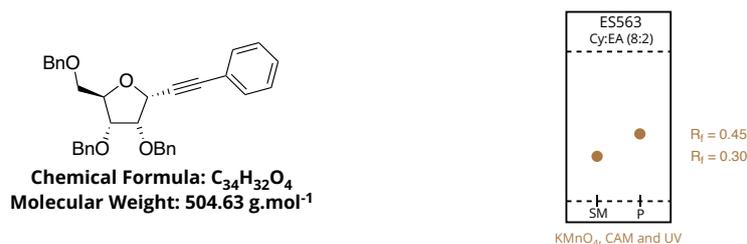
1-(2',3':5',6'-bis-*O*-(1''-methylethylidene)- α -D-mannofuranosyl)-2-phenylethyne (3ha)



Obtained as a yellowish oil (39.0 mg, 0.11 mmol, **34 %**, α only) following **GP8** (50 °C) from **1h** (100 mg, 0.33 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (159 μL , 0.82 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.⁹⁹

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ -7.40 (m, 2H, Ar), 7.36-7.28 (m, 3H, Ar), 4.95 (s, 1H, $H_{1'}$), 4.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 5.9$ and 3.5 Hz, 1H), 4.44 (ddd, $J = 7.7, 6.1$ and 4.7 Hz, 1H), 4.11 (qd, $J = 8.7$ and 5.4 Hz, 2H), 4.00 (ddd, $J = 7.8, 3.4$ and 0.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 1.39 (s, 3H, Me), 1.35 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 131.9, 128.9, 128.4, 122.1, 113.0, 109.3, 87.4, 86.5, 84.8, 81.4, 80.5, 74.6, 73.1, 27.0, 26.0, 25.3, 24.8$.

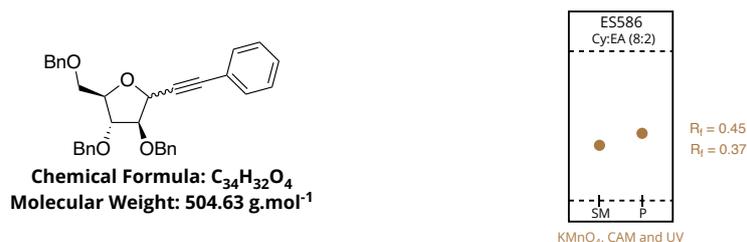
1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- α -D-ribofuranosyl)-2-phenylethyne (3ja)



Obtained as a yellowish oil (82.1 mg, 0.16 mmol, **75 %**, α : β = **93:7**) following **GP8** (50 °C) from **1j** (100 mg, 0.21 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (106 μ L, 0.54 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁵⁹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.41 (m, 4H, Ar), 7.35-7.25 (m, 16H, Ar), 4.98 (d, J = 3.1, 1H, H_{1'}), 4.97 (d, J = 10.7, 1H, OBn), 4.81 (d, J = 11.9, 1H, OBn), 4.63 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OBn), 4.59 (d, J = 12.1 Hz, 1H, OBn), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OBn), 4.44 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OBn), 4.36-4.33 (m, 1H, H_{4'}), 4.13-4.10 (m, 2H, H_{2'} and H_{3'}), 3.72 (dd, J = 10.9 and 2.8 Hz, 1H, H_{5'}), 3.58 (dd, J = 10.9 and 3.4 Hz, 1H, H_{5'}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 138.3, 138.2, 132.0, 128.5 (2x), 128.4 (2x), 128.3, 128.1, 127.9, 127.8 (2x), 127.7 (2x), 122.8, 87.8, 85.2, 80.3, 78.3 (2x), 73.6, 73.2, 72.6, 71.5, 69.6.

1-(2',3',5'-tetra-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)-2-phenylethyne (3ka)



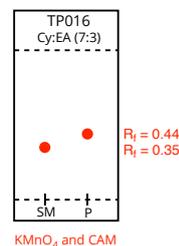
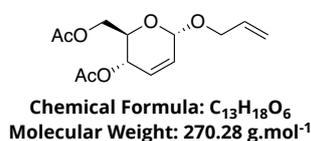
Obtained as a yellowish oil (67.8 mg, 0.16 mmol, **62 %**, α : β = **57:43**) following **GP8** (50 °C) from **1k** (100 mg, 0.21 mmol) and 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (106 μ L, 0.54 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁰⁰

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.23 (m, 20H, Ar), 4.95 (d, J = 3.7, 0.6H, H_{1' α}), 4.93 (d, J = 4.2, 0.4H, H_{1' β}), 4.74 (d, J = 12.1, 0.4H, OBn _{β}), 4.70 (d, J = 11.8, 0.6H, OBn _{α}), 4.64 (d, J = 12.1, 0.4H, OBn _{β}), 4.62-4.50 (m, 3.8H, 3H _{α} and 5H _{β}), 4.34-4.30 (m, 1.2H, 2H _{α}), 4.12-4.06 (m, 2.2H, 3H _{α} and H _{β}), 4.01 (dd, J = 3.9 and 2.1 Hz, 0.4H, H _{β}), 3.73 (dd, J = 10.0 and 5.9 Hz, 0.4H, H _{β}), 3.69-3.61 (m, 1.6H, 2H _{α} and H _{β}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 138.3, 138.2, 138.0, 137.9, 137.8, 137.5, 132.0, 131.9, 128.6 (2x), 128.5 (3x), 128.4, 128.3 (2x), 128.0 (2x), 127.9 (2x), 127.8 (3x), 127.7 (2x), 89.0, 87.8, 86.9, 86.6, 84.6, 84.5, 84.3, 83.6, 82.3, 81.6, 77.3, 73.6, 73.5, 72.7, 72.4, 72.3, 72.2, 71.9 (2x), 70.5, 69.9.

¹⁵⁹ S. Naud, M. Pipelier, G. Viault, A. Adjou, F. Huet, S. Legoupy, A. N. Aubertin, M. Evain, D. Dubreuil, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 20, 3296-3310.

II.3. O-glycosylation of glycals (chapter 4)

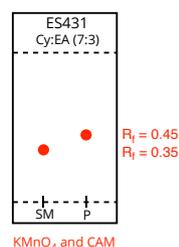
Alllyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6aa)



Obtained as a colorless oil (87.5 mg, 0.323 mmol, **87 %**, $\alpha:\beta = 85:15$) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (100 mg, 0.367 mmol) and allylic alcohol (28 μ L, 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁶⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.01$ -5.82 (m, 3H), 5.33-5.28 (m, 2H), 5.22-5.19 (m, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.9$, 170.4, 134.2, 129.4, 127.9, 117.7, 93.8, 69.4, 67.1, 65.4, 63.1, 21.1, 20.9.

3-Phenylprop-2-ynyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6ab)

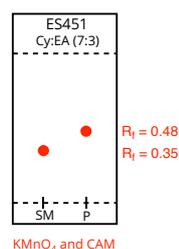
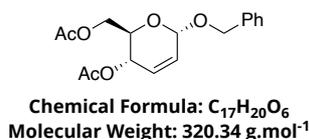


Obtained as a colorless oil (109.6 mg, 0.318 mmol, **86 %**, $\alpha:\beta = 87:13$) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (100 mg, 0.367 mmol) and 3-phenyl-2-propyn-1-ol (49.5 μ L, 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁶¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.46$ -7.42 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 5.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.88 (ddd, $J = 10.1$, 2.6, 1.8 Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 2H), 4.54 (brs, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.1$, 2.4 Hz, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.9$, 170.4, 131.9, 129.8, 128.7, 128.4, 127.5, 122.5, 92.8, 86.7, 84.4, 67.3, 65.3, 62.9, 55.9, 21.1, 20.9.

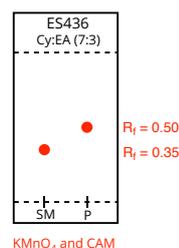
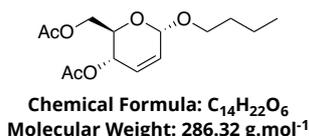
¹⁶⁰ D. J. Bound, B. K. Bettadaiah, P. Srinivas, *Synth. Commun.* **2014**, 44, 2565-2576.

¹⁶¹ B. K. Gorityala, R. Lorpitthaya, Y. Bai, X. W. Liu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 29-30, 5844-5848.

Benzyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (3ac)

Obtained as a colorless oil (101.1 mg, 0.315 mmol, **86 %**, $\alpha:\beta = 87:13$) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (100 mg, 0.367 mmol) and benzyl alcohol (42.0 μL , 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁶⁰

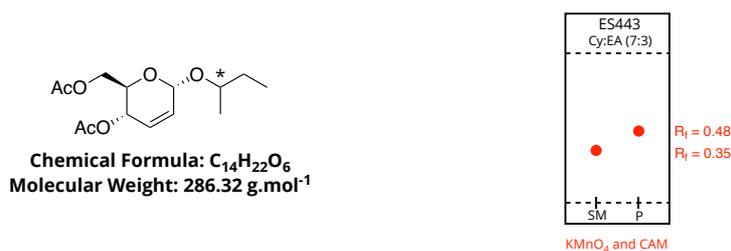
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{-}7.29$ (m, 5 H), 5.9-5.84 (m, 2H), 5.33 (dd, $J = 9.4$ and 1.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 11.6$ and 5.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$, 170.4, 137.7, 129.4, 128.6 (2x), 128.2 (2x), 128.0, 127.9, 93.8, 70.4, 67.2, 65.4, 63.0, 21.1, 20.9.

***n*-Butyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6ad)**

Obtained as a colorless oil (102.5 mg, 0.310 mmol, **84 %**, $\alpha:\beta = 86:14$) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (100 mg, 0.367 mmol) and *n*-butanol (37.0 μL , 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁶⁰

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.89\text{-}5.82$ (m, 2H), 5.31 (dq, $J = 9.6$, 1.5 Hz, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.0$, 2.4 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.38$ Hz, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$, 170.4, 129.1, 128.1, 94.5, 68.8, 67.0, 65.4, 63.2, 31.9, 21.1, 20.9, 19.5, 13.9.

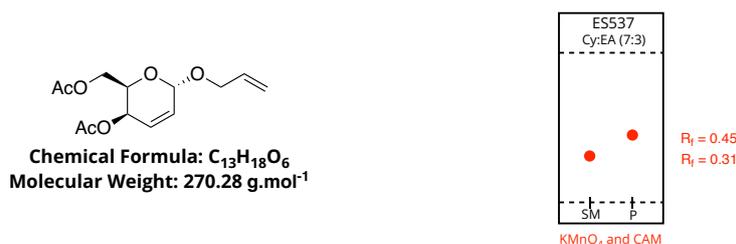
sec-Butyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6ae)



Obtained as a colorless oil (91.5 mg, 0.319 mmol, **87 %**, $\alpha:\beta = 91:9$) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (100 mg, 0.367 mmol) and sec-butanol (37.1 μL , 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁶⁰

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87$ (m, 2H), 5.29 (dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.25-4.13 (m, 3H), 3.80-3.68 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.08-2.07 (m, 3H), 1.62-1.43 (m, 2H), 1.24-1.13 (m, 3H), 0.96-0.88 (m, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9, 170.9, 170.4, 170.4, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 94.4, 92.1, 77.2, 75.2, 67.0, 66.8, 65.5, 65.4, 63.3, 63.3, 30.2, 29.6, 21.3, 21.1, 21.1, 20.9, 20.9, 19.3, 10.4, 9.9$.

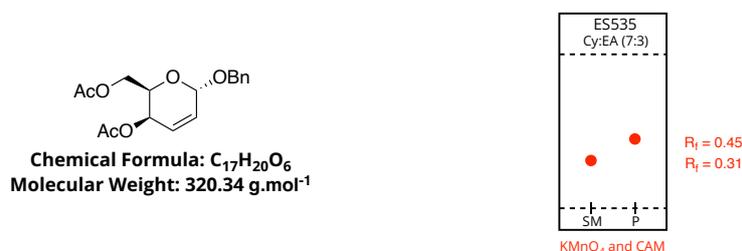
Allyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranoside (6ba)



Obtained as a colorless oil (47.6 mg, 0.176 mmol, **48 %**) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-galactal (100 mg, 0.367 mmol) and allylic alcohol (28 μL , 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.^{45c}

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.13$ (dd, $J = 10.1$ and 5.2 Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 10.1$ and 2.9 Hz, 1H), 5.98-5.90 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 2H), 4.40-4.22 (m, 3H), 4.26-4.08 (m, 2H), 2.07 (s, 6H, 2OAc); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6, 170.3, 133.8, 130.4, 125.5, 117.6, 93.1, 68.7, 66.8, 62.8, 20.8, 20.7$.

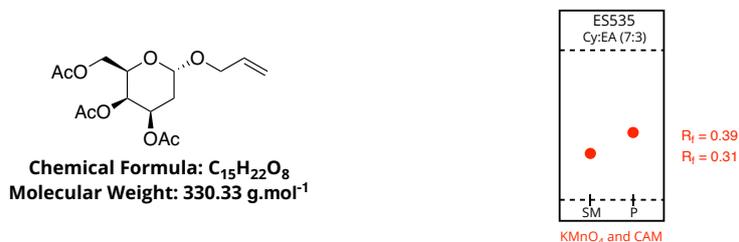
Benzyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranoside (6bc)



Obtained as a colorless oil (65.8 mg, 0.20 mmol, **56 %**) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-galactal (100 mg, 0.367 mmol) and benzylic alcohol (42 μL , 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.^{45c}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.27 (m, 5H, Ar), 6.10 (dd, J = 5.2 and 10.1 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 3.0 and 10.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H₁), 5.02 (dd, J = 5.5 and 2.9 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OBn), 4.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OBn), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 170.1, 137.4, 130.4, 128.5, 128.1, 127.9, 125.5, 92.9, 69.7, 66.9, 62.8, 21.0 (2x).

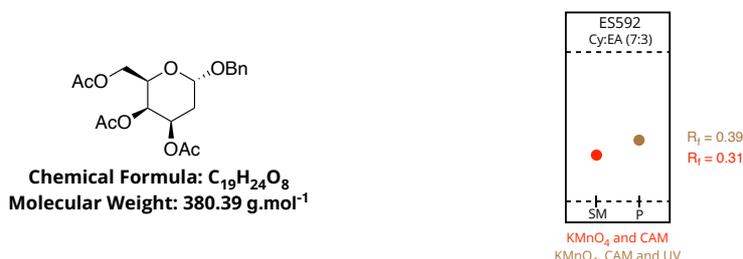
Allyl 2-deoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-α-D-galactopyranoside (7ba)



Obtained as a colorless oil (18.1 mg, 55.0 μmol, **15 %**) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-galactal (100 mg, 0.367 mmol) and allylic alcohol (28 μL, 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁶²

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.89-5.83 (m, 1H), 5.32-5.24 (m, 4H), 5.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H₁), 4.16-4.03 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 11.9 and 5.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.94 (s, 3H, OAc), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 170.2, 134.0, 117.4, 98.7, 68.3, 66.8, 66.8, 66.4, 62.6, 30.3, 21.0, 20.7.

Benzyl 2-deoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-α-D-galactopyranoside (7bc)

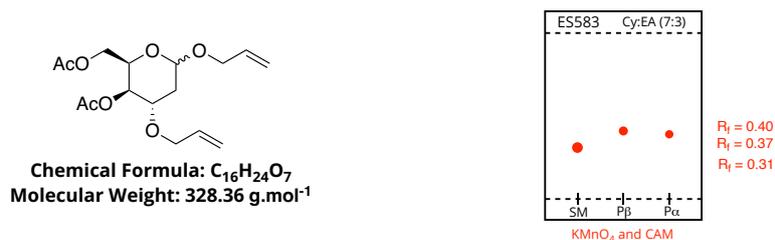


Obtained as a colorless oil (16.7 mg, 44.0 μmol, **12 %**) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-galactal (100 mg, 0.367 mmol) and benzylic alcohol (42 μL, 0.404 mmol). The obtained analytical data were in full agreement with the data previously reported.¹⁶²

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.27 (m, 5H, Ar), 5.34-5.26 (m, 2H), 5.30 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H₁), 4.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H, OBn), 4.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H, OBn), 4.19 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 1.97 (s, 3H, OAc), 2.09-2.03 (m, 1H, H₂), 1.93-1.89 (m, 1H, H₂).

¹⁶² M-Y Hsu, Y-P. Liu, S. Lam, S-C. Lin, C-C. Wang, *Beil. J. Org. Chem.* **2016**, 12, 1758-1764.

Allyl 3-O-allyl-4,6-tri-O-acetyl- α -D-galactopyranoside (8ba)

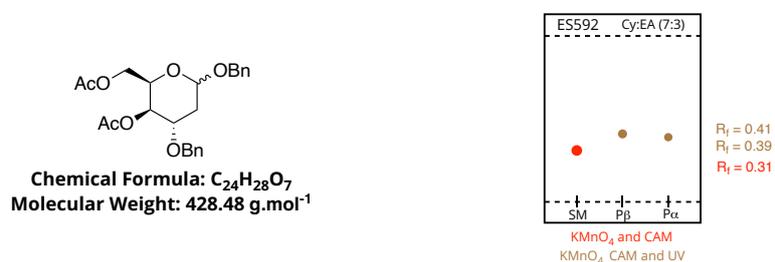


To a solution of **6ba** (77.5 mg, 0.28 mmol, 1 équiv.) and allylic alcohol (97.5 μ L, 1.43 mmol) in anhydrous DCE (1 mL) was added Ph₃PAuNTf₂ (10.6 mg, 14.3 μ mol, 0.05 équiv.). The solution was stirred under inert atmosphere at 40 °C for 3 days. The product was then purified by column chromatography (Cy:EtOAc, 9:1) in order to give the product (50 mg, 0.12 mmol, **43 %**, α : β = **18:82**) as an oil.

α anomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.97-5.85 (m, 2H, Allyl), 5.32 (qd, J = 1.7 and 0.6 Hz, 1H, Allyl), 5.29 (qd, J = 1.7 and 0.6 Hz, 1H, Allyl), 5.19 (dq, J = 3.1 and 1.4 Hz, 1H, Allyl), 5.17 (dq, J = 3.1 and 1.4 Hz, 1H, Allyl), 4.94 (dd, J = 4.4 and 1.7 Hz, 1H, H₁), 4.88 (ddt, J = 3.3, 1.6 and 0.8 Hz, 1H, H₄), 4.47 (td, J = 6.4 and 1.6 Hz, 1H, H₅), 4.21 (ddt, J = 13.2, 4.7 and 1.6 Hz, 1H, Allyl), 4.14-4.10 (m, 3H, Allyl and H₆), 4.08 (ddt, J = 13.0, 5.4 and 1.5 Hz, 1H, Allyl), 4.00 (ddt, J = 13.2, 6.2 and 1.4 Hz, 1H, Allyl), 3.64 (q, J = 3.5 Hz, 1H, H₃), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.00 (dt, J = 14.9 and 4.2 Hz, 1H, H₂), 1.96-1.89 (m, 1H, H₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (Cq, Allyl), 170.3 (Cq, Allyl), 134.7 (CH, Allyl), 134.4 (CH, Allyl), 117.4 (CH₂, Allyl), 117.0 (CH₂, Allyl), 95.3 (CH, C₁), 70.4 (CH, C₃), 70.1 (CH₂, Allyl), 68.2 (CH₂, Allyl), 67.5 (CH, C₄), 63.6 (CH, C₅), 63.4 (CH₂, C₆), 29.3 (CH₂, C₂), 21.0 (CH₃, OAc), 20.9 (CH₃, OAc).

β anomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.91 (m, 2H, Allyl), 5.31 (dp, J = 5.1 and 1.6 Hz, 1H, Allyl), 5.33-5.25 (m, 1H, Allyl), 5.21 (dq, J = 3.8 and 1.4 Hz, 1H, Allyl), 5.23-5.15 (m, 1H, Allyl), 4.82 (dd, J = 9.9 and 2.1 Hz, 1H, H₁), 4.79 (dt, J = 3.1 and 1.0 Hz, 1H, H₄), 4.38 (ddt, J = 12.7, 5.2 and 1.5 Hz, 1H, Allyl), 4.24-4.16 (m, 3H, H₅ and H₆), 4.11-4.04 (m, 3H, Allyl), 3.74 (q, J = 3.1 Hz, 1H, H₃), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 1.98-1.92 (m, 1H, H₂), 1.81 (ddd, J = 13.9, 9.8 and 3.2 Hz, 1H, H₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.7 (Cq, Allyl), 170.4 (Cq, Allyl), 134.9 (CH, Allyl), 134.2 (CH, Allyl), 117.6 (CH₂, Allyl), 117.5 (CH₂, Allyl), 95.3 (CH, C₁), 73.0 (CH, C₃), 70.6 (CH₂, Allyl), 70.1 (CH, C₅), 69.9 (CH₂, Allyl), 66.3 (CH, C₄), 62.8 (CH₂, C₆), 32.4 (CH₂, C₂), 21.1 (CH₃, OAc), 20.9 (CH₃, OAc); **LRMS** (ESI, positive mode): calculated for C₁₆H₂₄NaO₇ [M+Na]⁺ 351.14 found: 351.14.

Benzyl 3-O-benzyl-4,6-tri-O-acetyl-D-galactopyranoside (8bc)



Obtained as a colorless oil (7.8 mg, 18.3 μ mol, **5 %**, α : β = **60:40**) following **GP9** from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-galactal (100 mg, 0.367 mmol) and benzylic alcohol (42 μ L, 0.404 mmol).

α anomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.24 (m, 10H, Ar), 5.07 (dt, J = 3.8 and 1.0 Hz, 1H, H₁), 4.96-4.94 (m, 1H, H₄), 4.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H, OBn), 4.71 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OBn), 4.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OBn), 4.56 (dd, J = 6.2 and 1.8 Hz, 1H, H₅), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H, OBn), 4.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H₆), 4.11 (q, J = 3.4 Hz, 1H, H₃), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.10-2.09 (m, 1H, H₂), 2.04 (s, 3H, OAc), 1.99 (dt, J = 14.9 and 4.2 Hz, 1H, H₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (Cq, OAc), 170.3 (Cq, OAc), 138.2

(Cq, Ar), 138.0 (Cq, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 95.5 (CH, C₁), 70.9 (CH₂, OBn), 70.8 (CH, C₃), 69.1 (CH₂, OBn), 67.7 (CH, C₄), 63.8 (CH, C₅), 63.4 (CH₂, C₆), 28.7 (CH₂, C₂), 21.1 (CH₃, OAc), 20.9 (CH₃, OAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for C₂₄H₂₈NaO₇ [M+Na]⁺ 451.1727 found: 451.1726.

β anomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.27 (m, 10H, Ar), 4.93 (d, J = 11.9 Hz, 1H, OBn), 4.92 (dd, J = 10.0 and 2.0 Hz, 1H, H₁), 4.87 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H₄), 4.63 (d, J = 11.9 Hz, 1H, OBn), 4.63-4.57 (m, 2H, OBn), 4.25-4.18 (m, 3H, H₅ and H₆), 3.82 (q, J = 3.1 Hz, 1H, H₃), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.02-1.91 (m, 1H, H₂), 4.56 (ddd, J = 13.9, 9.8 and 3.2 Hz, 1H, H₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.7 (Cq, OAc), 170.4 (Cq, OAc), 137.9 (Cq, Ar), 137.6 (Cq, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 97.6 (CH, C₁), 73.2 (CH, C₃), 71.6 (CH₂, OBn), 70.6 (CH₂, OBn), 70.2 (CH, C₅), 66.2 (CH, C₄), 62.8 (CH₂, C₆), 32.4 (CH₂, C₂), 21.0 (CH₃, OAc), 20.9 (CH₃, OAc); **HRMS** (ESI, positive mode): calculated for C₂₄H₂₈NaO₇ [M+Na]⁺ 451.1727 found: 451.1734.

C- et O-glycosylations : de nouveaux développements « en or »

Résumé

Les glycosides ont toujours retenu l'attention de la communauté scientifique en raison de leurs utilités en chimie de synthèse et dans la compréhension de leurs divers rôles dans le Vivant. De ce constat, émerge la nécessité de développer des méthodes de synthèse innovantes permettant un accès rapide et efficace à des sucres toujours plus élaborés. Afin d'outre-passer un grand nombre de limites synthétiques, le chimiste organicien dispose d'un outil puissant tant pour façonner des molécules complexes que pour découvrir de nouvelles réactivités : la catalyse organométallique.

C'est dans ce cadre que s'inscrivent ces travaux de thèse dont l'objectif est le développement de nouvelles voies de synthèses stéréosélectives de C-glycosides d'alcynyle et de 2-énopyranosides. Ces approches se basent sur l'utilisation de complexes d'or(I) comme catalyseur, qui permettent à la fois une σ -activation et une π -activation d'un système insaturé.

Mots-clés : catalyse homogène, or, C-glycosylation, C-glycosides d'alcynyle, alcynure d'or(I), O-glycosylation, 2-énopyranosides.

Résumé en anglais

With their multifunctional structure, together with their key roles in living systems, glycosides have always attracted the scientific community's attention because of their usefulness in synthetic chemistry. Although, numerous methods have been developed over the last century to developing innovative synthesis methods that provide rapid and efficient access to ever more elaborated sugars with high stereoselectivity. To overcome many synthetic limitations, the organic chemist has a powerful tool, both for shaping complex molecules and for discovering new reactivities: organometallic catalysis.

The aim of this thesis is to develop new routes for the highly stereoselective synthesis of alkynyl C-glycosides and 2-enopyranosides. These approaches are based on the use of gold(I) complexes as catalysts, which allow both σ -activation and π -activation of unsaturated system.

Keywords: homogeneous catalysis, gold, C-glycosylation, C-alkynyl glycosides, gold(I) alkynylide, O-glycosylation, 2-enopyranosides.