THÈSE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

(Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées)

(Diplôme National – Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Chimie, Écologie, Géosciences, Agrosciences "Théodore Monod"

Secteur de recherche : Chimie organique, minérale et industrielle

Présentée par :

Ludivine LEBEDEL

****

EXPLOITER DES SUPERACIDES POUR GÉNÉRER ET CARACTÉRISER DES ESPÈCES IONIQUES CLÉS DANS LE DOMAINE DES GLYCOSCIENCES

****

Directeurs de Thèse : Pr. Yves BLÉRIOT et Pr. Sébastien THIBAUDEAU

****

Soutenue le 17 décembre 2019

Devant la Commission d'Examen

****

Dr. Elisabet DUNACH	Directrice de recherche, ICN, CNRS, Université Nice Sophia Antipolis	Présidente du jury
Pr. Philippe COMPAIN	Professeur des Universités, LIMA, Université de Strasbourg	Rapporteur
Pr. Thomas LECOURT	Professeur des Universités, COBRA, Université de Rouen	Rapporteur
Dr. Jérôme DÉSIRE	Maître de conférences, IC2MP, Université Poitiers	Examinateur
Pr. Bruno LINCLAU	Professeur des Universités, Université de Southampton	Examinateur
Dr. Agnès MINGOT	Maître de conférences, IC2MP, Université de Poitiers	Examinatrice
Pr. Yves BLÉRIOT	Professeur des Universités, IC2MP, Université de Poitiers	Directeur de thèse
Pr. Sébastien THIBAUDEAU	Professeur des Universités, IC2MP, Université de Poitiers	Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont pu contribuer à ces travaux, et sans qui l'aboutissement de cette thèse n'aurait pas été possible.

Je remercie tout d'abord mes directeurs de thèse Yves Blériot et Sébastien Thibaudeau, Professeurs à l'Université de Poitiers, qui m'ont permis de réaliser ce projet pendant ces trois années et qui ont été présents à tout moment pour discuter et mener à bien cette thèse. La confiance qu'ils m'ont accordée, et leur enthousiasme dans ce projet m'ont motivée à chaque étape de cette thèse.

Je tiens à remercier Philippe Compain, Professeur à l'Université de Strasbourg, et Thomas Lecourt, Professeur à l'Université de Rouen, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ces travaux de thèse. J'adresse également mes remerciements à Elisabet Dunach, Directrice de recherche à l'ICN, et à Bruno Linclau, Professeur à l'Université de Southampton, d'avoir accepté de juger mon travail.

Je voudrais remercier Jérôme Désiré pour son implication dans le projet. Il a toujours été disponible pour répondre à mes questions et pour m'apporter son aide au laboratoire. Je remercie également Agnès Mingot qui a été présente à tout moment, pour toutes les journées passées en RMN et pour sa gentillesse. Merci à vous deux pour votre soutien dans les moments difficiles de la thèse.

Je remercie également toutes les équipes de recherche qui ont participé à ce projet, particulièrement Jesús Giménez-Barbero et Ana Arda de l'Institut de Biologie CIC-bioGUNE à Bilbao, qui ont travaillé sur la modélisation moléculaire. Ils m'ont accueillie chaleureusement dans leur Institut pendant deux semaines pour m'expliquer leur travail *fantastique* et pour répondre à mes questions.

J'adresse également mes remerciements sincères à Carme Rovira et Alba Nin-Hill de l'IQTCUB à Barcelone pour m'avoir invité dans leur groupe et pour avoir eu la patience d'éclaircir les différents aspects de leur travail de modélisation. Un grand merci pour ce nouveau projet qui, j'espère, se poursuivra.

Je voudrais remercier Andreas Kornath et Stefanie Beck qui m'ont fait découvrir, dans leur équipe de l'Université de Munich, une nouvelle manière de travailler avec les milieux superacides. Merci à Stefanie d'avoir passé autant de temps sur la cristallisation de ces cations.

Je remercie également Jeroen Codée et Thomas Hansen, de l'Université de Leiden, pour le travail réalisé et les résultats obtenus ensemble.

Un grand merci à toute l'équipe Synthèse Organique de l'IC2MP pour m'avoir aussi bien accueillie lors de mon arrivée, pour leurs aides et conseils, pour tous les bons moments passés ensemble pendant ces trois années.

Merci à tous les doctorants, jeunes docteurs et stagiaires que j'ai pu rencontrer au cours de ces trois années pour tous les bons moments passés ensemble, pour la bonne ambiance et pour votre aide, en particulier : Quentin et Nathalie pour m'avoir supportée au labo ; Thomas, Maxime et Paul pour les pauses passées dans votre bureau pendant la rédaction et pour les jeudis soir. Un grand merci aussi à Naresh et à Zahra pour votre aide dans ce projet parfois difficile ; à Ugo et à Benoit pour votre bonne humeur, mais aussi pour votre expertise en superacide. Merci à Adrien, Rémi et Yvain pour toutes les bonnes soirées passées ensemble et les vendredis difficiles ; à Bastien pour tes bons conseils et ta "bonne" humeur ; à Emanuela pour les six mois inoubliables que tu as passés avec nous.

Abréviations

Å	Ångström
Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
Ar	Aromatique
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
CAZyme	Carbohydrate-Active Enzyme
CEL	Conformational Energy Landscape
CID	Collision-Induced Dissociation
CIP	Contact Ion Pair
COSY	Correlation Spectroscopy
DAST	Trifluorure de diéthylaminosulfure
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Density Functional Theory
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	*N,N*-diméthylformamide
DTBMP	2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine
EIC	Effet isotopique cinétique
ESI	Electrospray Ionisation
Et	Ethyle
GH	Glycoside Hydrolase
Glu	Acide glutamique
GT	Glycosyltransférase
H_4MPT	Tétrahydrométhanoptérine
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
Hmd	H_2-forming methylene tetrahydromethanopterin dehydrogenase
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
MD	Molecular Dynamics
Me	Methyle
MM	Molecular Mechanics
NBO	Natural Bond Orbital
NDT	Nucleoside 2-deoxyribosyltransferase
NOESY	Nuclear Overhauser Spectroscopy
NPht	N-Phtalimide

Ns	Nosyle
Nu	Nucléophile
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
Pr	Propyle
PTSA	Acide *para*-toluènesulfonique
QM	Quantum mechanics
RMN / NMR	Résonance Magnétique Nucléaire / Nuclear Magnetic Resonance
S_N	Substitution Nucléophile
SSIP	Solvent Separated Ion Pair
T.A.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra-*N*-butylammonium
TBDMS ou TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TCA	Trichloroacétimidate
TES	Triéthylsilane
Tf	Triflate / Trifluorométhane sulfonate
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
TTBP	2,4,6-tri-*tert*-butylpyrimidine
Tyr	Tyrosine

Sommaire

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE 3

1. LE DOMAINE DES GLYCOSCIENCES 3
2. LA GLYCOBIOLOGIE 4

II. LA RÉACTION DE GLYCOSYLATION 4

1. GÉNÉRALITÉS 4
2. HISTORIQUE RAPIDE DE LA GLYCOSYLATION CHIMIQUE 6
3. MÉCANISME RÉACTIONNEL GÉNÉRAL 7
   a. *Mécanisme par voie "non participante"* *8*
   b. *Mécanisme par voie "participante"* *8*
4. PRINCIPAUX FACTEURS INFLUENÇANT LA RÉACTION DE GLYCOSYLATION 9
   a. *Effet anomérique* *9*
   b. *Participation du groupement voisin* *10*
   c. *Orientation axiale ou équatoriale des substituants* *11*
   d. *Effet de solvant* *12*

III. EXISTENCE DU CATION GLYCOSYLE 14

1. ÉTUDE D'INTERMÉDIAIRES CATIONIQUES 14
2. ÉTUDE PAR MÉTHODE ÉLECTROCHIMIQUE 16
3. ÉTUDE CONFORMATIONNELLE DES IONS OXOCARBÉNIUM 17
   a. *Ions oxocarbénium cycliques non substitués* *17*
   b. *Ions oxocarbénium cycliques monosubstitués et polysubstitués* *19*
   c. *Étude des effets de solvant* *28*
4. ÉTUDE CINÉTIQUE DU CATION GLYCOSYLE 30
   a. *Durée de vie de l'ion oxocarbénium* *30*
   b. *Mesures des effets isotopiques cinétiques* *31*
5. ÉTUDE PAR SPECTROMÉTRIE DE MASSE 34
6. ÉTUDE DES INTERMÉDIAIRES RÉACTIONNELS DE LA GLYCOSYLATION PAR RMN 35
   a. *L'intermédiaire triflate de glycosyle* *35*
   b. *L'intermédiaire dioxalénium* *38*
7. ÉTUDE PAR SPECTROSCOPIE INFRAROUGE 39

IV. LES MILIEUX SUPERACIDES 42

1. DÉFINITION 42

2. Le milieu superacide HF/SbF_5 43
a. L'acide fluorhydrique HF 43
b. Le mélange HF/SbF_5 44
3. Réactivité en milieu superacide 44
a. Les carbocations 44
b. Les superélectrophiles 45
c. Réactions en milieu superacide 45
4. Utilisation des milieux superacides en chimie des sucres 48
a. Les superacides pour la réaction de glycosylation 48
b. Dépolymérisation de la cellulose en milieu superacide 48

V. OBJECTIFS 49

CHAPITRE 1 : MODIFICATION DU GROUPE FONCTIONNEL EN C-2 ET INFLUENCE SUR LA GÉNÉRATION DU CATION GLYCOSYLE

I. INTRODUCTION 53

1. Preuve de concept 53
2. Travaux préliminaires réalisés au laboratoire 54

II. COMPORTEMENT DE DIFFÉRENTS DONNEURS DE GLYCOSYLES USUELS EN MILIEU SUPERACIDE 56

1. Synthèse et étude en milieu superacide 57
2. Analyse conformationnelle 60
3. Piégeage *IN SITU* du cation glycosyle par deutération 61

III. ÉTUDE DU COMPORTEMENT DE DÉRIVÉS GLUCOPYRANOSIDIQUES PORTANT DES FONCTIONS OXYGÉNÉES OU AZOTÉES EN C-2 EN MILIEU HF/SbF_5 62

1. Réactivité du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucopyranosyle 62
a. Synthèse du donneur de glycosyle fluoré 62
b. Étude en milieu superacide 63
2. Réactivité du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-*O*-méthyl-D-glucopyranosyle 65
a. Synthèse du donneur de glycosyle 65
b. Étude en milieu superacide 66
3. Réactivité du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-(4-nitrobenzènesulfonate)-D-glucopyranosyle 67
a. Synthèse du donneur de glycosyle 67
b. Étude en milieu superacide 68
4. Réactivité du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-2-phtalimido-D-glucopyranosyle 69
a. Synthèse du donneur de glycosyle 69
b. Étude en milieu superacide 70

IV. ÉTUDE DU COMPORTEMENT DE DÉRIVÉS GLYCOPYRANOSIDIQUES PORTANT DES HALOGÈNES EN POSITION C-2 72

1. RÉACTIVITÉ DES DONNEURS 2-HALOGÉNO-GLYCOPYRANOSYLES DANS LA RÉACTION DE GLYCOSYLATION 72
   a. *Implications d'ions halonium dans la réaction de glycosylation 72*
   b. *Étude d'ions halonium 73*
2. ÉTUDE DES DÉRIVÉS 2-BROMO 75
   a. *Travaux précédents : série glucose 75*
   b. *Série mannose 79*
   c. *Série galactose 82*
3. ÉTUDE DES DÉRIVÉS 2-FLUORO 86
   a. *Introduction 86*
   b. *Série glucose 87*
   c. *Série mannose 96*

V. CONCLUSION 99

CHAPITRE 2 : GÉNÉRATION ET ÉTUDE D'INTERMÉDIAIRES RÉACTIONNELS THÉORIQUES EN GLYCOCHIMIE

I. EXTENSION DE LA MÉTHODE À D'AUTRES SÉRIES DE SUCRES 103

1. ÉTUDE DU 1,3,4,6-TÉTRA-*O*-ACÉTYL-2-DÉOXY-β-D-GALACTOPYRANOSE 103
   a. *Synthèse et étude en milieu superacide 103*
   b. *Analyse conformationnelle 104*
   c. *Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération 105*
2. ÉTUDE DU 1,3,4-TRI-*O*-ACÉTYL-2-DÉOXY-α-L-FUCOPYRANOSE 106
   a. *Étude en milieu superacide 106*
   b. *Analyse conformationnelle 107*
3. ÉTUDE DU 1,3,4-TRI-*O*-ACÉTYL-2-DÉOXY-α-L-RHAMNOPYRANOSE 108
   a. *Étude en milieu superacide 108*
   b. *Analyse conformationnelle 109*

II. RÉACTIVITÉ DES FURANOSES EN MILIEU SUPERACIDE 111

1. INTRODUCTION 111
2. ÉTUDE DU 1,2,3,5-TÉTRA-*O*-ACÉTYL-β-D-RIBOFURANOSE 112
   a. *Étude en milieu superacide 112*
   b. *Analyse conformationnelle 113*
3. ÉTUDE DU 1,3,5-TRI-*O*-ACÉTYL-2-DÉOXY-β-D-RIBOFURANOSE 115
   a. *Étude en milieu superacide 115*
   b. *Analyse conformationnelle 116*
   c. *Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération 117*

III. RÉACTIVITÉ DE DISACCHARIDES 118

1. Étude du fluorure de 2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosyle 118
   a. *Synthèse et étude en milieu superacide* *118*
   b. *Analyse conformationnelle* *120*
2. Étude du 1,2,3,6-tétra-*O*-acétyl-4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranose 120

IV. RÉACTIVITÉ DE GLYCALS 123

1. Introduction 123
2. Réactivité du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal 124
   a. *Étude en milieu superacide* *124*
   b. *Analyse conformationnelle* *127*
   c. *Piégeage in situ de l'intermédiaire de Ferrier par deutération* *127*
3. Réactivité du 3,4,6-tri-*O*-méthyl-D-glucal 128
   a. *Synthèse et étude en milieu superacide* *128*
   b. *Analyse conformationnelle* *130*
   c. *Piégeage in situ de l'intermédiaire de Ferrier par deutération* *131*

V. CONCLUSION 131

Chapitre 3 : Génération et étude d'intermédiaires réactionnels évoqués en glycosylation enzymatique

I. INTRODUCTION 135

1. Biomimétisme et milieu superacide 135
   a. *Activation superélectrophile en milieu enzymatique* *135*
   b. *Synthèse de métabolites en milieu superacide* *138*
2. Objectifs du chapitre 139

II. ÉTUDE DE MONOSACCHARIDES NON PROTÉGÉS EN MILIEU SUPERACIDE 143

1. Réactivité du D-glucopyranose 143
2. Réactivité du 2-déoxy-D-glucopyranose 144

III. ÉVALUATION DE LA SIMILARITÉ ENTRE LE CATION ISSU DU 2-DÉOXYGLUCOPYRANOSE ET L'ÉTAT DE TRANSITON AU SEIN DE L'ENDOGLUCANASE 147

1. Modélisation du milieu superacide HF/SbF_5 147
2. Modélisation du cation 2-déoxyglucosyle dans le milieu HF/SbF_5 148
3. Comparaison du système enzymatique et du milieu superacide 150

IV. PERSPECTIVES 152

V. CONCLUSION 154

CONCLUSION GÉNÉRALE
PARTIE EXPÉRIMENTALE
I. MATÉRIELS ET MÉTHODES 161
1. PRODUITS CHIMIQUES ET SOLVANTS 161
2. PURIFICATION ET SUIVI DE RÉACTION 161
3. ANALYSE DES COMPOSÉS 161
4. MANIPULATION DE HF ET SbF_5 162
5. CALCULS 162
II. PROCÉDURES GÉNÉRALES 163
1. GENERAL PROCEDURE A FOR ION *IN SITU* NMR ANALYSIS AT LOW TEMPERATURE 163
2. GENERAL PROCEDURE B FOR DEUTERATION WITH CYCLOHEXANE-D_{12} 163
III. PRODUITS ET INTERMÉDIAIRES RÉACTIONNELS 164
1. CHAPITRE 1 164
2. CHAPITRE 2 199
3. CHAPITRE 3 216
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Introduction

I. Introduction générale

Les sucres constituent la classe de molécules naturelles la plus abondante sur Terre et interviennent dans de nombreux mécanismes biologiques. Le processus le plus important est celui de la photosynthèse chez les plantes. L'énergie solaire permet de produire, à partir du dioxyde de carbone et d'eau, des sucres sous forme de polymères comme la cellulose constituée d'unités de D-glucose reliées par des liaisons β-1,4. Chez les mammifères, le glucose stocké sous forme de chaines polymériques, le glycogène, dans les muscles permet de produire de l'énergie en libérant du dioxyde de carbone et de l'eau. Ce processus fait des sucres un élément clé de la vie sur Terre. Du fait de leur abondance, de leurs rôles biologiques et de leur complexité structurale, cette catégorie de molécules comporte plusieurs avantages pour répondre aux enjeux actuels dans les domaines de l'énergie, de la santé ou des matériaux[1].

1. Le domaine des glycosciences

Les glycosciences, la science des sucres, concernent notamment les différentes applications et utilisations des glycanes, principalement dans les domaines de la santé, de l'énergie et des nouveaux matériaux. C'est une discipline en plein essor qui demande encore de nombreuses avancées technologiques pour répondre aux besoins sociétaux en termes de santé et de développement durable.

Les glycanes sont constitués de plusieurs monosaccharides reliés par une liaison glycosidique et ont un rôle central en biologie. Les glycoconjugués sont des composés constitués d'unités de sucres liées à une partie aglycone comme une protéine ou un lipide. Ces glycanes et glycoconjugués interviennent dans de nombreuses fonctions biologiques fondamentales, notamment à la surface des cellules pour la réponse immunitaire ou encore l'inflammation. Ces multiples propriétés biologiques font des glycanes des cibles de choix pour le développement de nouveaux traitements thérapeutiques[2].

L'utilisation de ressources renouvelables comme alternative aux énergies fossiles est un enjeu actuel de la chimie verte[1]. L'utilisation de la biomasse végétale, notamment de déchets agricoles, pour la production de sources d'énergie est un axe de recherche important des glycosciences. Cependant, dans ce domaine, les obstacles rencontrés sont dus à la difficulté de dégradation et de libération des sucres de la biomasse pour leur fermentation ultérieure. Plusieurs solutions sont étudiées pour faire

[1] *Transforming Glycoscience: A Roadmap for the Future*, National Academies Press, Washington DC, **2012**.
[2] C. F. Chang, *Carbohydrates: Comprehensive Studies on Glycobiology and Glycotechnology*, InTech, **2012**.

face à cette problématique comme le développement de nouvelles enzymes et de nouveaux catalyseurs.

Les glycosciences traitent également de l'utilisation des glycanes pour l'élaboration de nouveaux matériaux. Actuellement, la plupart des matériaux utilisés sont issus du pétrole. L'utilisation des matières végétales et des sucres qui en sont issus, est une alternative renouvelable à la production de nouveaux matériaux. Certains polymères peuvent effectivement être remplacés par des polysaccharides issus de la cellulose par exemple[1]. Les sucres extraits de sources naturelles peuvent être également utilisés comme plateformes pour la production de composés à destination de la chimie fine.

2. La glycobiologie

À l'interface de la chimie des sucres et de la biologie, le terme de glycobiologie est apparu à la fin des années 1980. Ce domaine couvre l'enzymologie liée à la formation et dégradation des glycanes, la reconnaissance des glycanes par des protéines spécifiques, le rôle des glycanes dans les différents processus biologiques[3].

L'importance des glycanes et des glycoconjugués dans les processus biologiques en font des cibles de synthèse de choix[4]. La préparation de ces sucres complexes d'importance biologique dépend du développement de nouvelles méthodes stéréosélectives, notamment pour la formation de la liaison glycosidique *via* la réaction de glycosylation. La formation de la liaison glycosidique au cours de la réaction de glycosylation est donc une des réactions centrales de la chimie des sucres.

II. La réaction de glycosylation

1. Généralités

Les deux processus fondamentaux en glycobiologie et glycochimie sont la réaction de glycosylation ainsi que la réaction de rupture de la liaison glycosidique. Au sein des processus biologiques, ces réactions sont catalysées principalement par des enzymes telles que les glycosidases

[3] A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko, H. H. Freeze, P. Stanley, C. R. Bertozzi, G. W. Hart, M. E. Etzler, *Essentials of Glycobiology*, Cold Spring Harbor, New York, **2009**.
[4] T. J. Boltje, T. Buskas, G.-J. Boons, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 611–622.

et les glycosyltransférases. Ces deux réactions présentent d'ailleurs une grande similarité mécanistique[5].

Dans la réaction de glycosylation chimique (Schéma 1), le donneur de glycosyle possède un groupement partant sur la position anomérique. Ce groupe partant est activé par un promoteur. L'accepteur de glycosyle, nucléophile, attaque le centre anomère pour former la liaison glycosidique covalente qui est particulièrement stable. Selon la nature du nucléophile utilisé, la liaison peut être de type *O*-glycosidique, *N*-glycosidique, *S*-glycosidique ou *C*-glycosidique. Les réactions de O-glycosylation sont les plus communes et les plus étudiées.

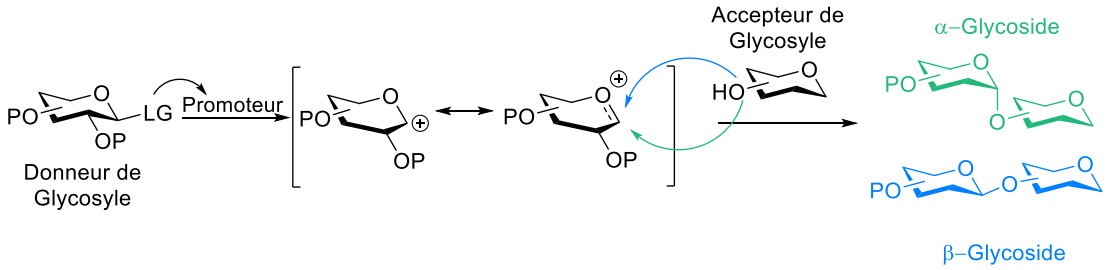


Schéma 1. Schéma général de la réaction de glycosylation

De manière similaire, dans le site actif d'une enzyme de type glycosidase, le groupe partant en position anomérique du glycoside est activé par une fonction acide carboxylique, tandis que le nucléophile, une molécule d'eau, attaque le centre anomérique pour former un hémiacétal[6] (Schéma 2).

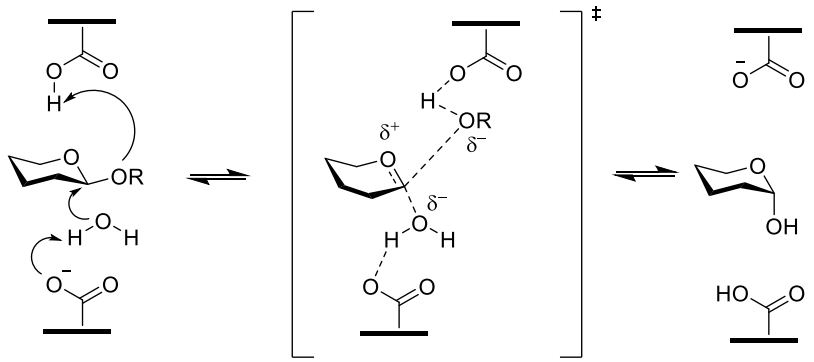


Schéma 2. Mécanisme général d'inversion de configuration des glycosidases

Ces deux mécanismes chimiques et enzymatiques seront détaillés dans les paragraphes suivants.

[5] M. T. C. Walvoort, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, J. D. C. Codée, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 897–906.
[6] D. L. Zechel, S. G. Withers, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11–18.

2. Historique rapide de la glycosylation chimique

Les premières réactions de *O*-glycosylation ont été réalisées vers la fin du XIX[e] siècle avec la synthèse de glycosides arylés à partir d'halogénures de glycosyle par Michael[7] et avec la synthèse d'acétals à partir d'hémiacétals et d'alcools par Fischer[8]. En 1901, Koenigs et Knorr[9] mettent au point un procédé de glycosylation général à partir d'un bromure de glycosyle et en présence de carbonate d'argent Ag_2CO_3 comme promoteur. Cette réaction favorise la formation du glycoside avec une inversion de configuration sur le carbone anomérique. D'autres promoteurs ont été étudiés afin d'améliorer la méthode de Koenigs-Knorr. Ainsi, un catalyseur à base de sels de mercure a été utilisé par Zemplén et Gerecs[10] puis par Helferich et Wedermeyer[11]. Dans les années 50, les travaux de Lemieux[12] ont permis de montrer une corrélation entre certains groupements protecteurs du sucre, particulièrement en position C-2, avec la réactivité et la stéréosélectivité de la glycosylation.

Jusque dans les années 60, la plupart des donneurs de glycosyle sont de type bromure, chlorure, hémiacétal et acétate (Figure 1.a). Ils permettent de synthétiser un certain nombre de cibles en suivant une méthode d'activation similaire. Plus récemment, d'autres méthodes ont vu le jour.

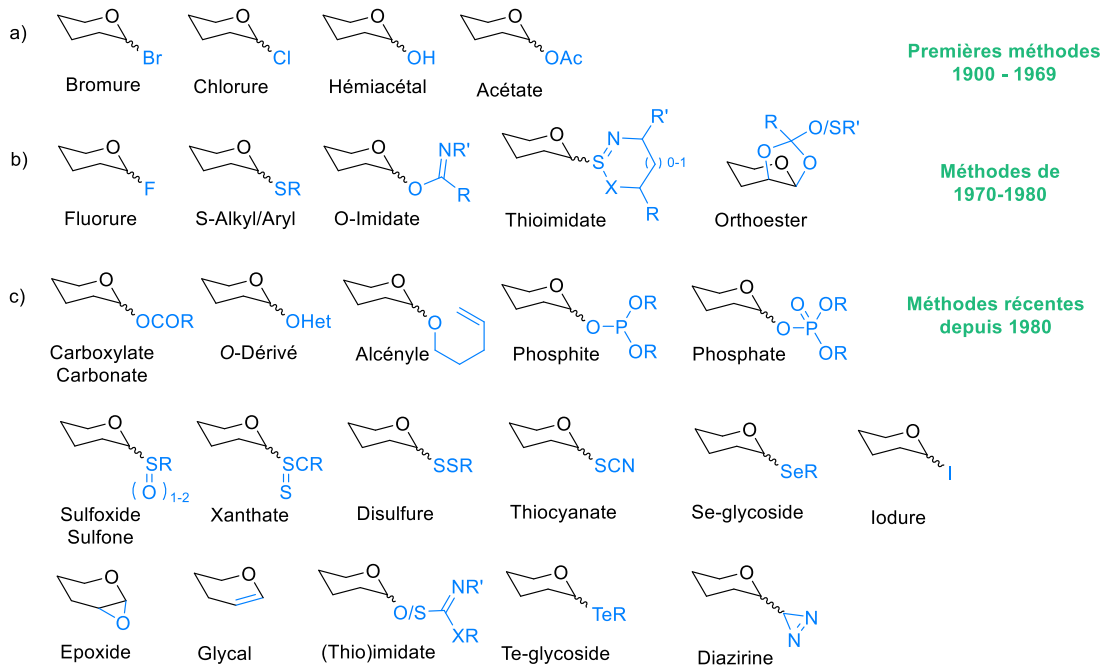


Figure 1. Historique des principaux donneurs de glycosyles développés

[7] A. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **1879**, *1*, 305–312.
[8] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400–2412.
[9] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957–981.
[10] G. Zemplén, A. Gerecs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 2720–2729.
[11] B. Helferich, K.-F. Wedemeyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *563*, 139–145.
[12] R. U. Lemieux, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1954**, *9*, 1–57.

Ainsi, de nouveaux donneurs de glycosyle apparaissent entre les années 70 et 80 (Figure 1.b). C'est par exemple le cas des thioglycosides découverts par Ferrier[13], ou encore des fluorures de glycosyles mis au point par Mukaiyama[14]. L'apparition de ces nouveaux donneurs permet d'améliorer les procédés de glycosylation. Les donneurs de type trichloroacétimidates[15,16], thioglycosides ou encore fluorures sont toujours les plus utilisés de nos jours. À la fin des années 1980, de nouveaux donneurs de glycosyles sont mis au point (Figure 1.c) et de nouvelles méthodologies sont développées permettant l'accès à des glycanes de plus en plus complexes[17].

3. Mécanisme réactionnel général

Du fait de sa complexité et de son caractère fortement empirique[18], le mécanisme de la glycosylation est toujours étudié de nos jours, notamment les intermédiaires réactionnels et les états de transition. Deux types de mécanismes peuvent être rencontrés au cours de cette réaction : S_N1 dit dissociatif ou S_N2 dit associatif. La réaction de type S_N1 est unimoléculaire et indépendante de l'accepteur de glycosyle contrairement à la S_N2 biomoléculaire[19]. Après activation du groupe partant du donneur **I**, l'intermédiaire **II** peut subir une substitution de type S_N2 ou donner l'ion oxocarbénium (ou cation glycosyle) sous forme de paire d'ions lâche **III** (SSIP, Solvent Separated Ion Pair) après départ du substituant anomère. Cet ion peut être piégé par un nucléophile selon un mécanisme de type S_N1 ou former l'intermédiaire **V** par formation d'une liaison covalente avec les contre-ions X^- du milieu *via* l'espèce **IV** sous forme de paire d'ions intimes (CIP, Contact Ion Pair)[20]. L'attaque nucléophile sur les intermédiaires **IV** et **V** s'effectue par un mécanisme de type S_N2 (Schéma 3).

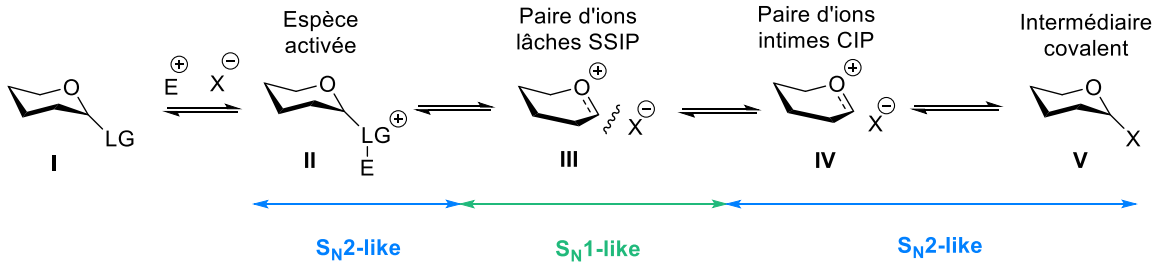


Schéma 3. Intermédiaires possibles de la réaction de glycosylation

[13] R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviyasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55–61.
[14] T. Mukaiyama, Y. Murai, S.-I. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 431–432.
[15] J. R. Pougny, J. C. Jacquinet, M. Nassr, D. Duchet, M. L. Milat, P. Sinay, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6762–6763.
[16] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731–732.
[17] A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
[18] L. Bohé, D. Crich, *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 3–16.
[19] L. K. Mydock, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497–510.
[20] M. T. C. Walvoort, J. Dinkelaar, L. J. van den Bos, G. Lodder, H. S. Overkleeft, J. D. C. Codée, G. A. van der Marel, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1252–1263.

Deux voies réactionnelles sont aujourd'hui admises par l'expérimentation et l'observation, l'une impliquant un groupement non-participant en position C-2 et l'autre faisant intervenir un groupement participant sur cette même position.

a. *Mécanisme par voie "non participante"*

Lors de la glycosylation, l'agent activant ou promoteur va activer le groupe partant du donneur pour former un complexe donneur-promoteur. Puis le départ du groupement partant présent sur la position anomérique du donneur de glycosyle va provoquer la formation d'un cation glycosyle. Dans le cas du mécanisme non-participant (Schéma 4), ce cation glycosyle est stabilisé par l'oxygène endocyclique pour former un ion oxocarbénium. Les groupements non participants sur la position C-2 sont en général des groupes –OR ou $–N_3$. Du fait du caractère sp^2 du carbone anomérique de l'ion oxocarbénium, l'attaque nucléophile de l'accepteur peut se faire sur les deux faces du sucre. Le produit α stabilisé par l'effet anomère est le produit thermodynamique de la réaction, tandis que le produit β est le produit cinétique. Cependant, la stéréosélectivité de la réaction n'est pas seulement influencée par l'effet anomère et les conditions opératoires de la réaction jouent aussi un rôle primordial. L'impact de ces différents facteurs sur la stéréosélectivité sera décrit dans les paragraphes suivants.

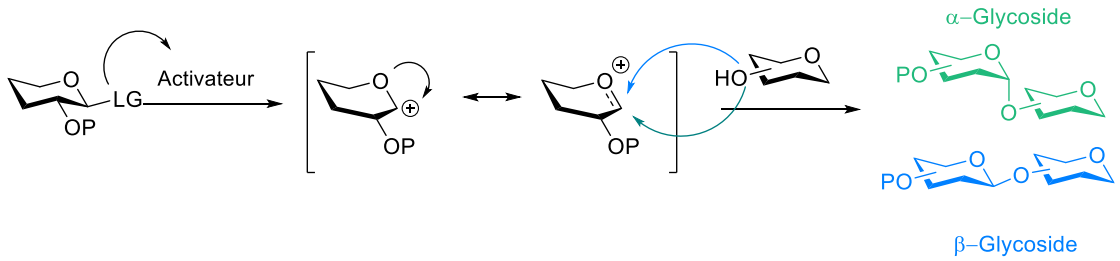


Schéma 4. Mécanisme général de la glycosylation par voie "non participante"

b. *Mécanisme par voie "participante"*

Le mécanisme dit "participant"[17,19] implique l'assistance de groupements présents en C-2 de type ester ou amide tels que -OAc, -OBz et -NHAc. Ces différents groupements conduisent à la formation d'un intermédiaire bicyclique de type ion dioxalénium ou oxazolinium (Schéma 5). Cet intermédiaire se forme après départ du groupe partant et résulte d'une stabilisation intramoléculaire du cation glycosyle. Ici, l'attaque nucléophile de l'accepteur n'est alors possible que par une face du sucre et conduit uniquement au glycoside 1,2-*trans*. Il est également possible d'observer la formation du glycoside 1,2-*cis* dans le cas où l'accepteur de glycosyle est peu réactif ou lorsque le groupe participant en C-2 est peu nucléophile. Il est alors admis que le mécanisme passe par un ion oxocarbénium. Il est aussi possible d'observer la formation d'orthoester résultant de l'attaque nucléophile sur le carbocation de l'ion dioxalénium.

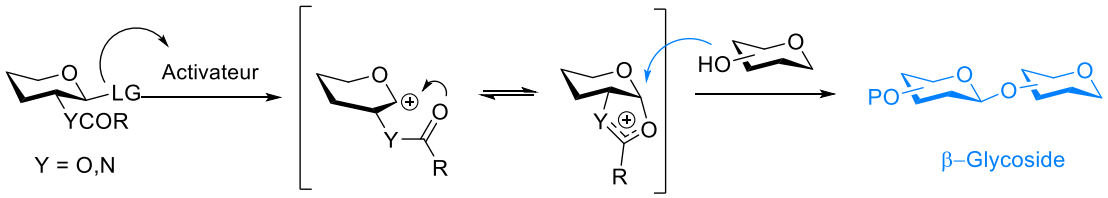


Schéma 5. Mécanisme général de la voie "participante"

Dans ces deux mécanismes, le départ du groupe partant est l'étape limitante qui est donc dépendante de la stabilité de l'ion oxocarbénium formé, l'attaque nucléophile déterminant la stéréosélectivité de la réaction. Bien que ces deux mécanismes soient bien admis, ils ne permettent pas d'expliquer tous les résultats lors de réactions de glycosylation. C'est pourquoi plusieurs équipes cherchent à prouver l'existence de ces différents intermédiaires, notamment l'ion glycosyle oxocarbénium, et à comprendre l'influence de la conformation privilégiée de ces intermédiaires cycliques cationiques sur l'issue stéréochimique de la réaction.

4. Principaux facteurs influençant la réaction de glycosylation

Seuls les facteurs pouvant influencer les cations glycosyles étudiés dans ces travaux de thèse, sont détaillés dans cette partie.

a. Effet anomérique

Dans le cas du cyclohexane (Schéma 6), la position équatoriale des substituants est favorisée énergétiquement par rapport à la position axiale pour éviter les interactions 1,3-diaxiales déstabilisantes.

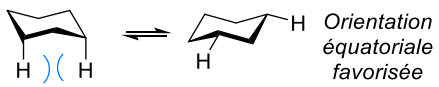


Schéma 6. Conformation du cyclohexane

Dans le cas des sucres, la présence de l'oxygène endocyclique influence fortement les équilibres conformationnels des molécules. Alors que l'hémiacétal voit son anomère β favorisé grâce à la liaison hydrogène intramoléculaire avec l'oxygène endocyclique, les autres types de substituants anomériques sont généralement stabilisés en position axiale (Figure 2). Ce phénomène a été observé pour la première fois par Edward[21] et nommé *effet anomérique* ou *effet anomère* par Lemieux[22].

[21] J. T. Edward, *Chem. Ind.* **1955**, 1102–1104.
[22] R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 527–548.

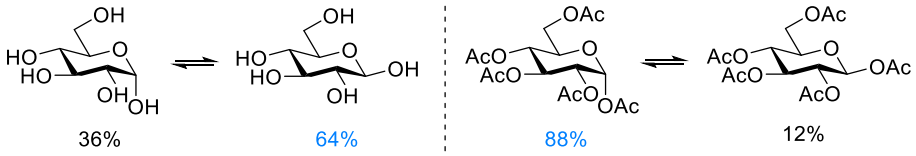


Figure 2. Influence de l'effet anomère sur la stéréochimie du C-1

Edward a étudié l'influence des doublets non liants de l'oxygène endocyclique sur la configuration du centre anomère dans le cas des halogénures de glycosyle. Ainsi, lorsque l'halogène électronégatif est en position équatoriale, les doublets non liants de l'oxygène endocyclique et les électrons de l'halogène interagissent de manière répulsive[22]. En position axiale, ces répulsions avec l'oxygène sont évitées. D'un point de vue électrostatique (Figure 3), un substituant électroattracteur en position axiale est stabilisé par hyperconjugaison à cause de l'alignement anti-périplanaire des orbitales. Le doublet non liant de l'oxygène endocyclique stabilise donc par hyperconjugaison l'orbitale anti-liante de la liaison anomérique. L'électronégativité du substituant augmente cet effet en abaissant le niveau d'énergie de l'orbitale anti-liante σ*[23]. La diminution de la constante diélectrique du solvant et des liaisons hydrogène induisent une augmentation de l'effet anomère favorisant alors la position axiale sur le centre anomérique[24]. Des travaux plus récents[25] ont également montré un impact important des interactions coulombiennes intramoléculaires non covalentes dans la stabilité de l'anomère α.

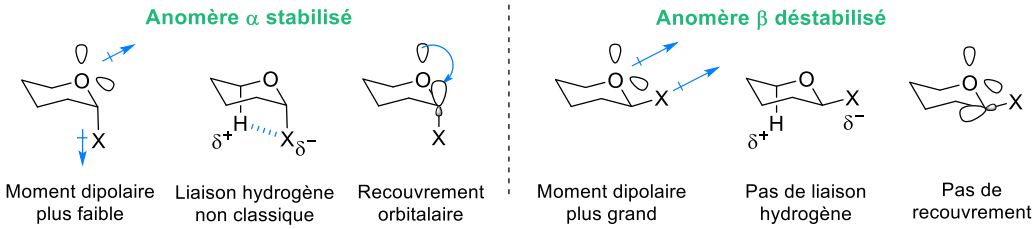


Figure 3. Stabilisation par effet anomère : interaction dipôle-dipôle et interaction orbitalaire

Lorsque la réaction de glycosylation se fait sous contrôle cinétique, l'effet anomérique n'intervient pas dans la stéréosélectivité de la réaction. La sélectivité est alors contrôlée par la structure des états de transition de plus basse énergie[26].

b. Participation du groupement voisin

Nous avons vu précédemment que le substituant en position C-2 influence la stéréosélectivité de la réaction *via* la formation d'un intermédiaire bicyclique qui conduit au glycoside 1,2-*trans*. D'autres types de participation ont également pu être observés (Figure 4).

[23] I. Tvaroška, T. Bleha, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1989**, *47*, 45–123.
[24] E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019–5087.
[25] K. B. Wiberg, W. F. Bailey, K. M. Lambert, Z. D. Stempel, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5242–5255.
[26] I. Cumpstey, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2503–2508.

Ainsi, la formation sélective de glycosides 1,2-*cis* en série galactopyranose[27] et en série mannopyranose[28] ferait intervenir la participation de groupements voisins à plus longue distance. Pourtant la mise en évidence d'un éventuel intermédiaire réactionnel bicyclique de ce type reste délicate. Les travaux de Yu[29] ont permis de montrer indirectement la participation en C-4 de groupe *O*-acyle dans une réaction de glycosylation en série glucopyranose *via* la formation d'un sous-produit de type 1,2,4-orthoester (Figure 4). Il s'agit de la première mise en évidence de ce type de participation.

Kim *et al.*[30] ont étudié la réaction de mannosylation avec des donneurs de glycosyles possédant un groupement électroattracteur de type ester en position *O*-3, *O*-4 ou encore *O*-6. L'utilisation de ces différents donneurs a permis de mettre en évidence indirectement des participations des groupements esters en C-3 et C-6. En effet, les donneurs de glycosyles possédant un groupement ester sur ces deux positions ont conduit aux α-mannosides correspondants (Figure 4).

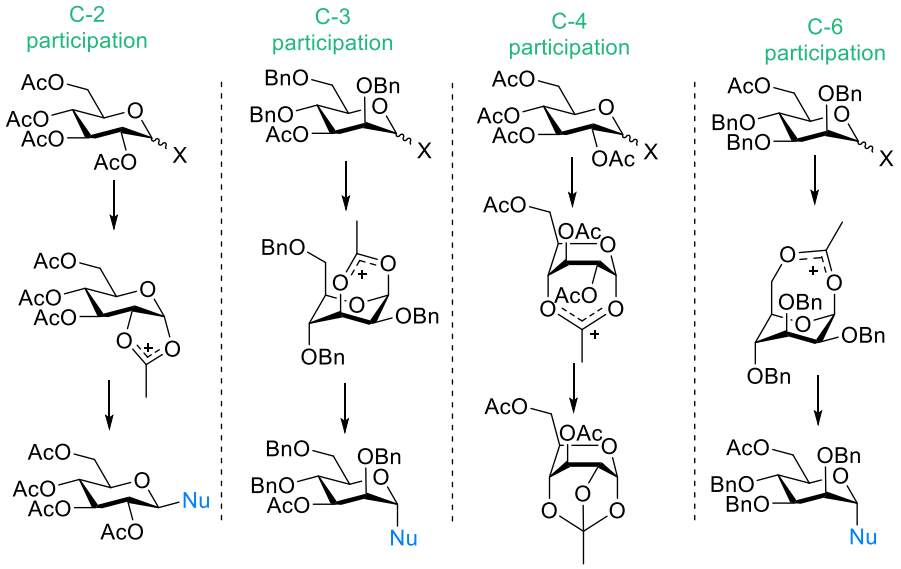


Figure 4. Intermédiaires réactionnels de participation

c. Orientation axiale ou équatoriale des substituants

De manière générale, tous les substituants du cycle pyranose ou furanose interviennent dans la vitesse de réaction. Afin de comprendre l'effet de ces substituants sur la stabilisation et la réactivité du cation glycosyle, Bols a étudié de nombreux ions pipéridinium comme modèles de cations glycosyles[31]. L'orientation axiale ou équatoriale des substituants hydroxyles des différentes pipéridines impacte la basicité des molécules étudiées (Figure 5). Les groupements hydroxyles en position

[27] A. V. Demchenko, E. Rousson, G.-J. Boons, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6523–6526.
[28] C. De Meo, M. N. Kamat, A. V. Demchenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 706–711.
[29] Y. Ma, G. Lian, Y. Li, B. Yu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7515–7517.
[30] J. Y. Baek, B.-Y. Lee, M. G. Jo, K. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17705–17713.
[31] H. H. Jensen, L. Lyngbye, A. Jensen, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1218–1226.

équatoriale sont plus électroattracteurs (déstabilisants) qu'en position axiale, ce qui augmente les effets stéréoélectroniques et diminue la basicité. Ces effets stéréoélectroniques influencent également la conformation de la pipéridine après protonation.

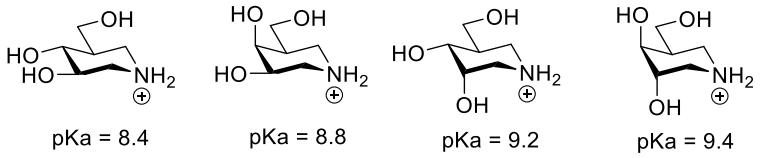


Figure 5. Variation de l'acidité d'ions pipéridinium

L'équipe de Bols[32] a ensuite étudié l'influence des effets stéréoélectroniques des hydroxyles sur la réactivité des glycosides. Pour cela, la vitesse de la réaction d'hydrolyse de glycosides de méthyle différents par leur configuration a été mesurée. Dans cette réaction, la rupture de la liaison C-O anomérique est l'étape cinétiquement déterminante. De plus, l'état de transition peut être apparenté à un ion oxocarbénium (Figure 6).

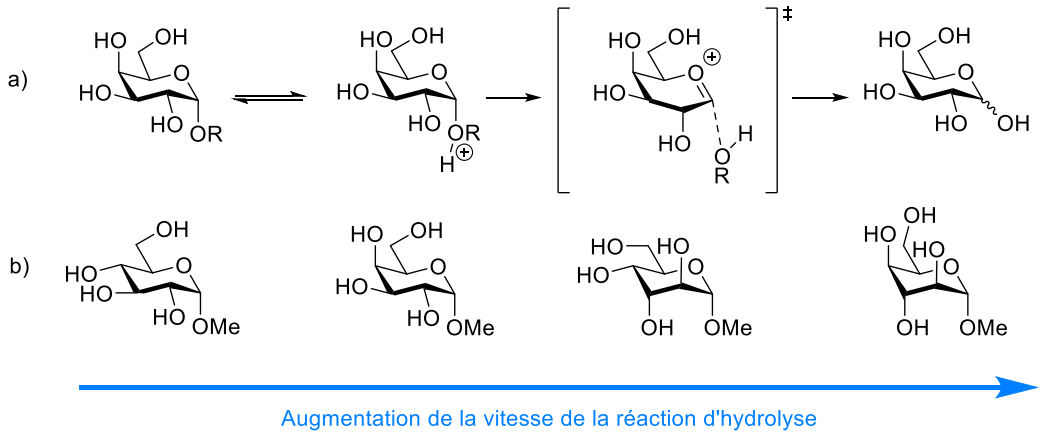


Figure 6. a) Mécanisme de la réaction d'hydrolyse d'un glycoside dans l'acide chlorhydrique. b) Variation de la vitesse de l'hydrolyse de différents glycosides en fonction de leur configuration

Ainsi, en série galactose, la réaction d'hydrolyse de la liaison glycosidique est plus rapide qu'en série glucose. L'état de transition de type ion oxocarbénium se forme donc plus facilement ce qui accélère la réaction. La vitesse de réaction est donc fortement dépendante des effets électroniques et également des effets stériques[33]. Dans les réactions de glycosylation en milieu organique, les donneurs de glycosyle portant un substituant en position axiale sont en général plus réactifs.

d. Effet de solvant

Les conditions réactionnelles influencent également la stéréosélectivité de la réaction de glycosylation. C'est le cas du solvant. La solvatation et la formation de liaisons hydrogène jouent un

[32] H. H. Jensen, M. Bols, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 259–265.
[33] H. H. Jensen, M. Bols, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3419–3421.

rôle dans cette stéréosélectivité, mais d'autres effets doivent être pris en compte. Ainsi l'acétonitrile et l'éther diéthylique participent à la réaction et permettent d'obtenir respectivement les produits de glycosylation 1,2-*trans* et de 1,2-*cis* (Schéma 7).

L'effet de solvant le plus connu est celui de l'acétonitrile proposé par Sinaÿ[34], puis par Lemieux[35] et Fraser-Reid[36]. Dans l'acétonitrile, l'ion nitrilium formé *in situ* adopte une orientation axiale, démontrée expérimentalement par Fraser-Reid *et al*.[36], conduisant à la formation de β-glycosides avec une bonne stéréosélectivité. Mong[37] a ensuite proposé le piégeage de l'ion nitrilium axial par le groupement éther en C-2 formant un ion oxazolinium, démontré par la formation d'oxazoline par hydrolyse, comme intermédiaire réactionnel conduisant au β-glycoside.

En revanche, les solvants éthérés, considérés comme coordinants mais peu polaires, stabilisent les systèmes à paire d'ions intimes. Plusieurs travaux[38,39] ont montré le caractère α-directeur de ces solvants et un intermédiaire chargé coordiné par l'éther en position équatorial a été proposé permettant la formation de l'α-glycoside.

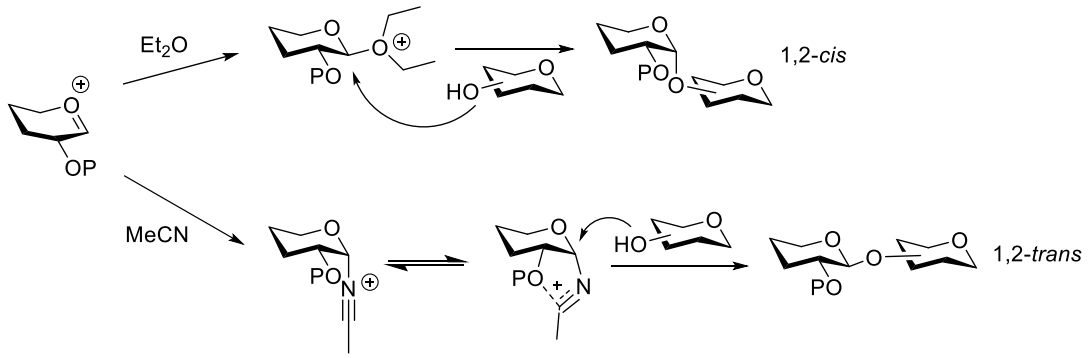


Schéma 7. Influence du solvant sur la stéréosélectivité de la réaction

Tous ces facteurs jouent donc un rôle sur la stéréosélectivité de la réaction de glycosylation mais les intermédiaires réactionnels mis en jeu ont également un impact important. C'est pourquoi l'analyse de ces intermédiaires, notamment le cation glycosyle, qui est l'intermédiaire clé dans la réaction de glycosylation de type S_N1, a fait l'objet de nombreux travaux.

[34] J.-R. Pougny, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073–4076.
[35] R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244–1251.
[36] A. J. Ratcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1990**, *0*, 747–750.
[37] C.-S. Chao, C.-Y. Lin, S. Mulani, W.-C. Hung, K. T. Mong, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12193–12202.
[38] D. Nishimura, A. Hasegawa, M. Nakajima, *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 1767–1772.
[39] R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1974**, *34*, 79–90.

III. Existence du cation glycosyle

1. Étude d'intermédiaires cationiques

Au début du XXème siècle, la notion de carbocation apparaît. En 1922, Meerwein[40] étudie la cinétique de réarrangement du camphène chloré en isobornyl chloré et observe une augmentation de la vitesse de réaction avec la constante diélectrique du solvant. Il en conclut que cette isomérisation est due à un réarrangement de l'intermédiaire cationique et non à une migration du chlore. La notion d'intermédiaire cationique est née. Les travaux d'Ingold et Hughes[41], sur la cinétique de réaction de substitution nucléophile et d'élimination nommées respectivement S_N1 et E1, confirment l'implication d'intermédiaires cationiques dans ces réactions. Plus tard, le réarrangement d'intermédiaires cationiques proposé par Meerwein est généralisé à d'autres réactions de chimie organique par Whitmore[42].

Du fait de la grande réactivité des espèces cationiques avec des nucléophiles, il est difficile d'observer directement ces intermédiaires réactionnels. Au début des années 1960, Olah[43] rapporte les premières caractérisations de carbocations par RMN. Un milieu très acide, dit superacide[44], et peu nucléophile, permet de générer, de stabiliser l'espèce cationique et de l'observer par RMN *in situ* malgré sa grande réactivité. Un des premiers cations à longue durée de vie à être observé a été généré à partir de chlorure de *tert*-butyle dans une solution de pentafluorure d'antimoine. Le carbocation *tert*-butyle correspondant est alors observé par RMN ^{13}C avec un déplacement chimique très déblindé à 273 ppm (Schéma 8).

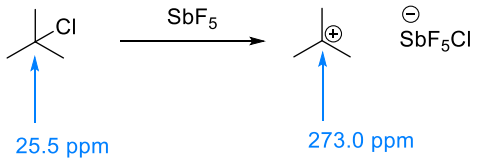


Schéma 8. Première observation par RMN d'un carbocation en milieu superacide

Le déblindage important du carbone cationique s'explique par le changement d'hybridation de du carbone concerné sp^3 en sp^2, ainsi que par la présence d'une charge positive sur ce centre. Grâce à cette technique d'analyse en milieu superacide, d'autres espèces ioniques telles que les ions

[40] H. Meerwein, K. van Emster, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 2500–2528.
[41] C. K. Ingold, *Structure and mechanism in organic chemistry*, Cornell University Press, New York, **1953**.
[42] F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3274–3283.
[43] G. A. Olah, E. B. Baker, J. C. Evans, W. S. Tolgyesi, J. S. McIntyre, I. J. Bastien, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1360–1373.
[44] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, A. Molnar, *Superacid Chemistry*, John Wiley & Sons, **2009**.

sulfonium[45], azonium[46] et carboxonium[47] ont été étudiées. Les ions carboxonium sont les intermédiaires réactionnels de nombreuses réactions catalysées en milieu acide. Ils sont caractérisés par la présence d'un carbone hybridé sp^2 et d'une charge positive délocalisée entre un atome de carbone et d'oxygène. Ces ions peuvent être représentés sous deux formes, une forme carboxonium où l'oxygène porte la charge positive, et une forme carbénium où l'atome de carbone porte la charge positive (Figure 7).

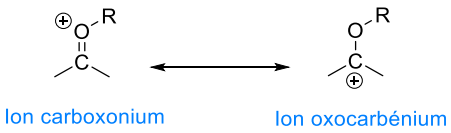


Figure 7. Structure des ions carboxonium et oxocarbénium

Les premiers ions alkoxycarbénium ont été préparés en 1960 par Meerwein[48] sous la forme de sel de tétrafluoroborate BF_4^- ou d'hexachloroantimonate $SbCl_6^-$. Ils ont pu être caractérisés directement sous forme de sel, puis par spectroscopie RMN en milieu superacide par Olah[49,50] donnant des signaux fortement déblindés entre 220 et 250 ppm pour le carbone de l'ion alkoxycarbénium (Figure 8).

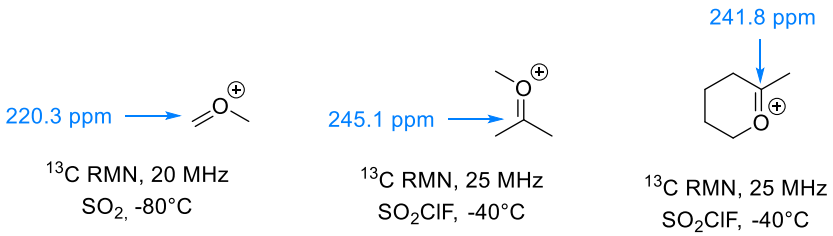


Figure 8. Caractérisation d'ions alkoxycarbénium par RMN dans différents solvants

Dans ce contexte, différentes méthodes ont été utilisées afin de prouver l'existence du cation glycosyle oxocarbénium, considéré comme l'intermédiaire réactionnel de la réaction de glycosylation de type S_N1. Cependant, son existence est difficile à confirmer expérimentalement et reste à démontrer.

[45] G. A. Olah, P. J. Szilagyi, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1121–1126.
[46] G. A. Olah, K. K. Laali, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Onium Ions*, Wiley-Interscience, New-York, **1998**.
[47] G. A. Olah, *Chem. Eng. News* **1967**, *45*, 76–89.
[48] H. Meerwein, K. Bodenbenner, P. Borner, F. Kunert, K. Wunderlich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *632*, 38–55.
[49] G. A. Olah, D. G. Parker, N. Yoneda, F. Pelizza, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2245–2250.
[50] G. A. Olah, J. M. Bollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2993–2996.

2. Étude par méthode électrochimique

Des ions alkoxycarbénium simples ont été préparés par Yoshida par une méthode électrochimique à partir d'éther silylé[51] ou de thioacétal[52] (Schéma 9). Cette méthode, appelée "*cation pool*", consiste à générer et à accumuler ces cations par oxydation électrochimique à basse température dans le dichlorométhane deutéré avec le tétrafluoroborate de tétrabutylammonium comme solution électrolyte. Les ions générés dans le dichlorométhane deutéré peuvent ainsi être analysés par RMN. Ces espèces cationiques sont ensuite piégées par différents nucléophiles.

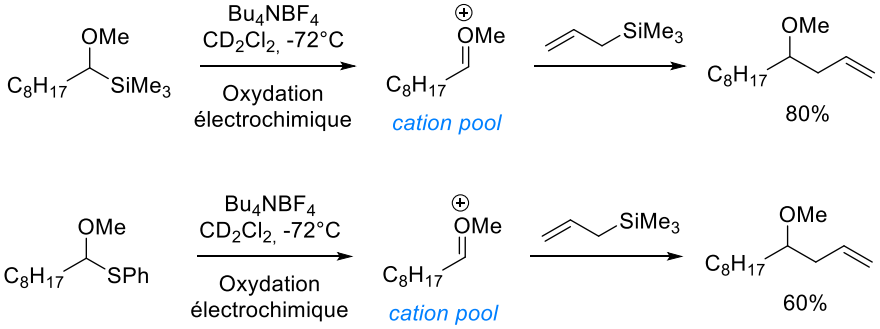


Schéma 9. Méthode du "*cation pool*" à partir d'éthers silylés ou de thioacétals

En utilisant cette même méthode, le groupe de Yoshida s'est intéressé à la génération du cation glycosyle à partir de thioglycosides (Schéma 10). La forte électrophilie du cation glycosyle *in situ* ne permet pas son observation par spectroscopie RMN. Lorsque le tétrafluoroborate de tétrabutylammonium est utilisé comme électrolyte, l'ajout de méthanol ne permet pas de former le glycoside de méthyle, seul le glycoside fluoré est observé. En revanche, l'utilisation de perchlorate de tétrabutylammonium comme électrolyte permet de réaliser la réaction de *O*-glycosylation sans pouvoir observer l'intermédiaire réactionnel cationique postulé. Cette technique sera exploitée comme nouvelle méthode de glycosylation par Yoshida.

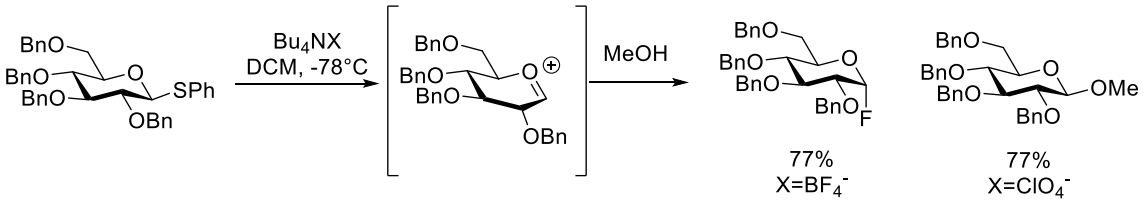


Schéma 10. Méthode du "*cation pool*" pour générer le cation glycosyle

Deux autres méthodes indirectes pour l'étude d'intermédiaires cationiques ont été développées par le groupe de Yoshida. La première méthode est de type one-pot[53]. La seconde méthode de

[51] S. Suga, S. Suzuki, A. Yamamoto, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10244–10245.
[52] S. Suzuki, K. Matsumoto, K. Kawamura, S. Suga, J.-I. Yoshida, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3755–3758.
[53] K. Matsumoto, K. Ueoka, S. Suzuki, S. Suga, J.-I. Yoshida, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10901–10907.

génération indirecte de cations, en flux continu, a été appliquée pour l'étude de la stabilité du cation glycosyle[54] (Figure 9).

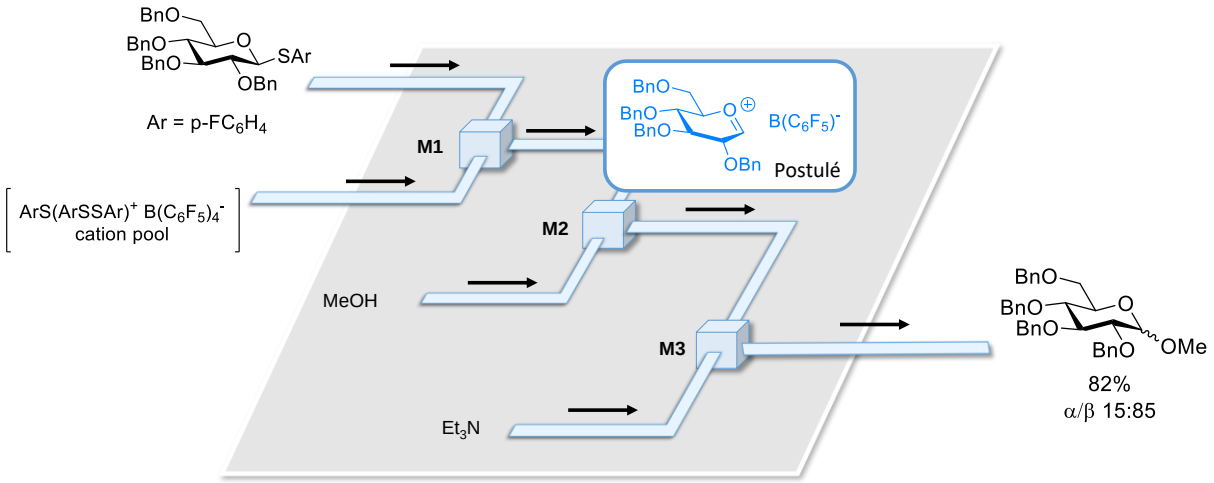


Figure 9. Génération indirecte du cation glycosyle en flux continu

Cette méthode indirecte consiste à générer par oxydation électrochimique des ions $ArS(ArSSAr)^+$ réactifs à partir de diphényle-disulfure dans un électrolyte peu coordinant $n Bu_4N^+[B(C_6F_5)_4]^-$. Ces ions hautement réactifs peuvent ensuite réagir avec un précurseur de type thioglucoside dans le dichlorométhane pour générer le cation glycosyle. Ce cation est ensuite piégé par le méthanol utilisé en tant que nucléophile pour donner le glucoside de méthyle avec un rendement de 82% et un ratio 15:85 α/β. Après optimisation, cette méthode a été étendue à des réactions de glycosylation faisant intervenir un accepteur glycosidique en tant que nucléophile. L'utilisation de triflate de tétrabutylammonium Bu_4NOTf comme électrolyte conduit à la formation du triflate de glycosyle qui a été analysé par RMN. Cependant, le cation glycosyle correspondant n'a pas pu être observé, son fort caractère électrophile conduisant à une stabilisation par coordination avec les contre-ions.

3. Étude conformationnelle des ions oxocarbénium

a. Ions oxocarbénium cycliques non substitués

En 1991, Bowen[55] a étudié la formation et la conformation d'un ion oxocarbénium issu du méthoxy-tétrahydropyrane par des calculs *ab initio* (6-31G*). La conformation de plus basse énergie a été étudiée pour 5 angles dièdres C_5-O_5-C_1-C_2 : +60°, +30°, 0°, -30° et -60°. Afin de réduire le nombre de conformations à étudier, deux règles sont mises en place. La première consiste à débuter les calculs

[54] K. Saito, K. Ueoka, K. Matsumoto, S. Suga, T. Nokami, J.-I. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5153–5156.
[55] C. W. Andrews, B. Fraser-Reid, J. P. Bowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8293–8298.

à partir d'une conformation $^4C_1$, la seconde à prendre en compte les interactions stériques comme facteur limitant.

Après ces premiers calculs, six intermédiaires conformationnels sont mis en avant. La liaison C_1-OHMe est ensuite étirée de 1,6 à 2,1 Å pour obtenir trois conformères pour l'état de transition. La dernière étape consiste à faire partir le méthanol afin de calculer les conformations pour l'ion oxocarbénium correspondant (Figure 10). Deux conformations, ^4E et $^4H_3$, sont proposées pour l'ion oxocarbénium pour expliquer la stéréosélectivité observée lors de l'hydrolyse.

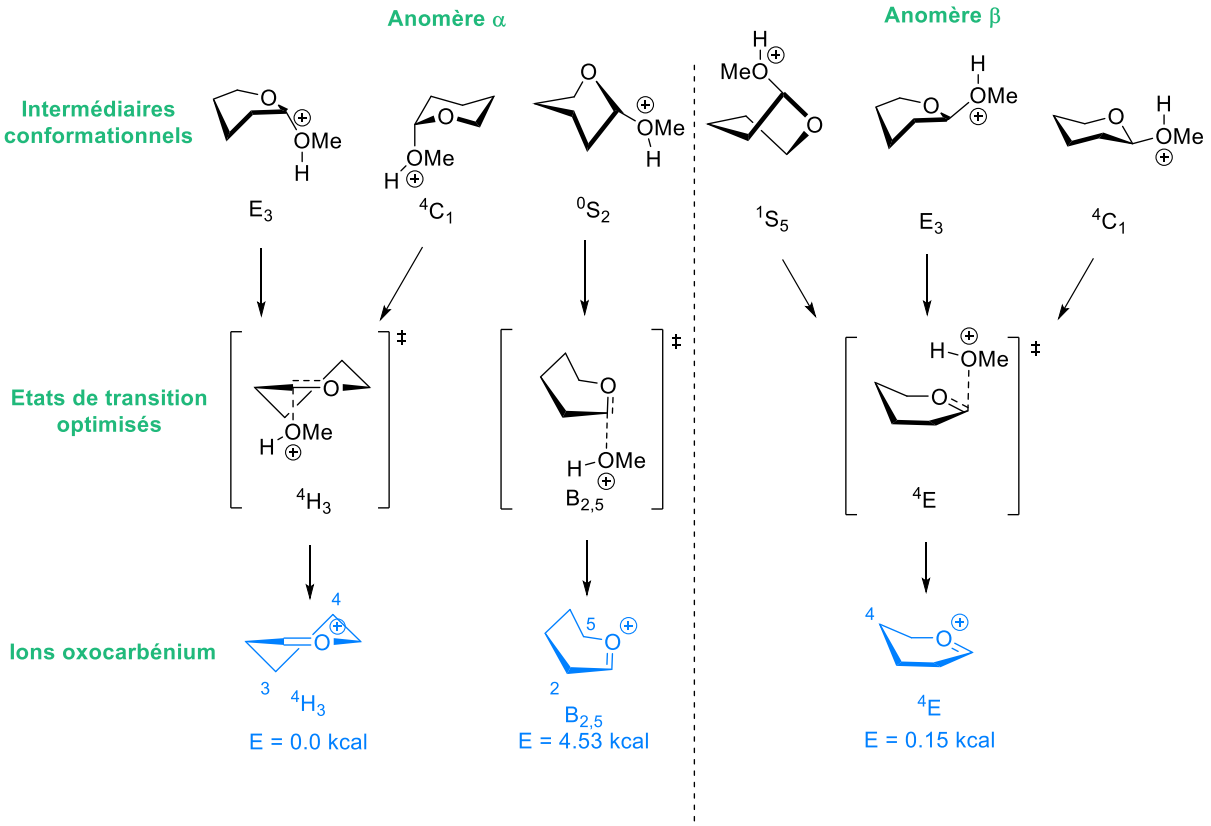


Figure 10. Modélisation d'ions oxocarbénium cycliques non substitués par calculs théoriques

D'autres travaux[56] ont été également réalisés par la même équipe pour calculer par mécanique moléculaire MM2 les conformations possibles de l'ion oxocarbénium possédant un substituant sur le carbone C-3 ou C-4. Cette méthode prend en compte les interactions stériques et électrostatiques. Ainsi, contrairement aux groupements méthyles qui adoptent une orientation pseudoéquatoriale, les substituants hydroxyles adoptent préférentiellement une orientation pseudoaxiale dans la conformation demi-chaise $^3H_4$ (Figure 11). Cette préférence est attribuée à l'attraction électrostatique stabilisante entre la charge partielle négative de l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle et le carbone cationique.

[56] R. J. Woods, C. W. Andrews, J. P. Bowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 859–864.

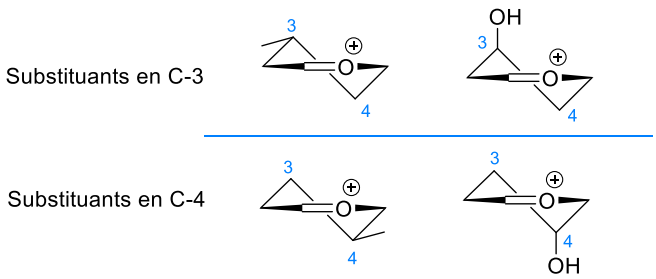


Figure 11. Orientation des substituants méthyles ou hydroxyles sur les ions oxocarbénium en conformation $^{3}H_{4}$ issus de dérivés du tétrahydropyrane

b. *Ions oxocarbénium cycliques monosubstitués et polysubstitués*

i. *Travaux de Woerpel*

Ions oxocarbénium cycliques à 6 chainons

Dans la continuité des travaux effectués par le groupe de Bowen, Woerpel a étudié la conformation d'ions oxocarbénium dérivés de tétrahydropyrane portant des substituants de type alkyle ou alkoxyle sur les positions C-3 et C-4[57]. La stéréosélectivité de la substitution nucléophile d'ordre 1 à l'aide d'allyltriméthylsilane a été étudiée et comparée selon la nature du substituant.

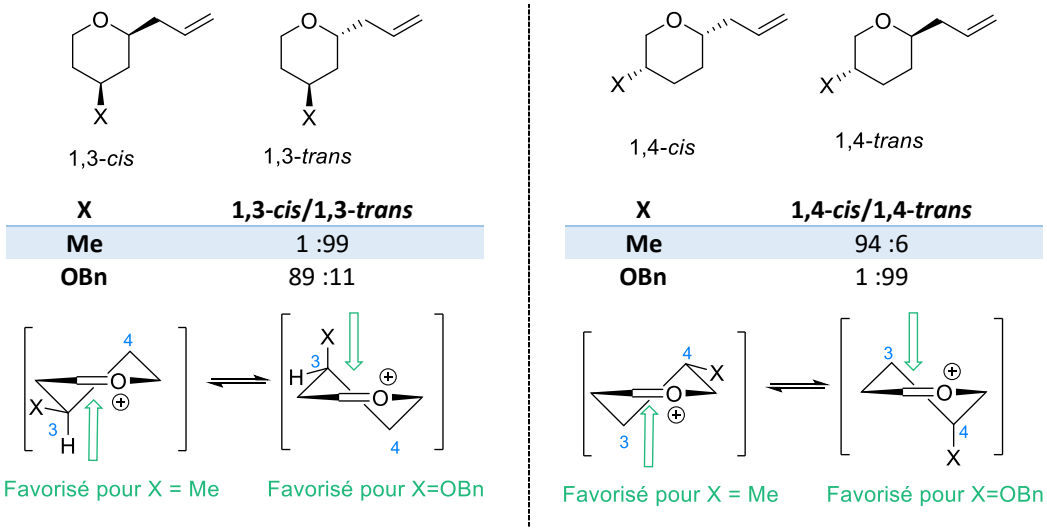


Figure 12. Orientation des substituants et stéréosélectivité de l'attaque nucléophile sur le cycle tétrahydropyrane

L'ion oxocarbénium dérivé du tétrahydropyrane adopte préférentiellement une conformation demi-chaise[58]. La présence de substituants en C-3 ou C-4 induit des effets stéréoélectroniques privilégiant la conformation $^{3}H_{4}$ ou la conformation $^{4}H_{3}$. Alors que le substituant -OBn adopte une orientation pseudoaxiale, le substituant méthyle adopte une orientation pseudoéquatoriale (Figure

[57] J. A. C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168–169.
[58] P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1983**.

12) favorisant l'attaque pseudoaxiale du nucléophile avec un recouvrement idéal de l'orbitale vide de l'ion oxocarbénium.

Ainsi, pour les ions oxocarbénium substitués en position C-3 ou C-4 par des substituants électronégatifs, l'orientation pseudoaxiale du substituant entraîne respectivement la formation du composé 1,3-*cis* et 1,4-*trans*. Dans le cas de substituants alkyles, l'attaque axiale conduit aux composés 1,3-*trans* et 1,4-*cis*. En revanche, un substituant électronégatif en position C-2 (Schéma 11) adopte une orientation pseudoéquatoriale du fait de la stabilisation du carbocation par hyperconjugaison de la liaison C-H en position 2, conduisant alors aux dérivés 1,2-*cis*[59].

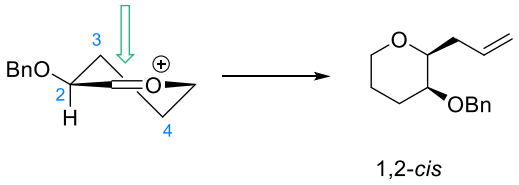


Schéma 11. Influence du substituant en position C-2

Cependant, l'influence de chaque substituant en C-2, C-3 et C-4 pris individuellement ne permet pas de prédire la conformation et la sélectivité des ions oxocarbénium polysubstitués tels que les cations glycosyles. C'est notamment le cas du cation mannosyle dont la contribution individuelle de chaque substituant devrait favoriser la formation du produit β selon les études précédentes. Pourtant la réaction de *C*-allylation conduit à une sélectivité α[60] (Schéma 12).

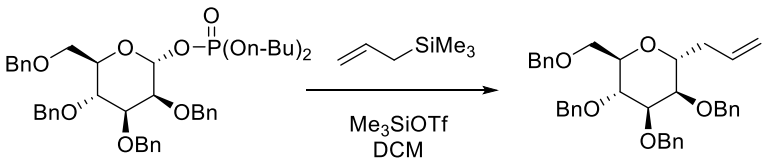


Schéma 12. Allylation α-sélective du diphénylphosphate de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-α-D-mannopyranose

Afin de mieux comprendre les préférences conformationnelles de ces ions oxocarbénium polysubstitués, la *C*-allylation du mannopyranose a alors été étudiée en conditions S_N1 par Woerpel[61]. L'intermédiaire oxocarbénium de la réaction semble adopter préférentiellement une conformation $^3H_4$, malgré l'interaction 1,3-diaxiale défavorable entre les substituants en C-3 et C-5. L'attaque du partenaire nucléophile sur cet ion oxocarbénium de conformation $^3H_4$ devrait conduire à la formation de β-glycosides, alors que la sélectivité opposée est obtenue expérimentalement en faveur de la formation d'α-glycosides.

[59] L. Ayala, C. G. Lucero, J. A. C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521–15528.
[60] O. J. Plante, E. R. Palmacci, R. B. Andrade, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9545–9554.
[61] C. G. Lucero, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2641–2647.

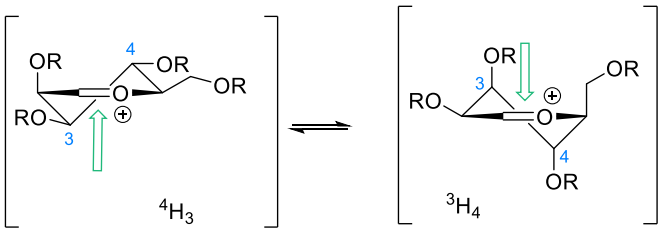


Schéma 13. Intermédiaires conformationnels proposés lors de la réaction de *C*-mannosylation

Selon le principe de Curtin-Hammet, la stéréosélectivité d'une réaction dépend de l'énergie relative des états de transition. Lors de l'attaque nucléophile, du fait d'une augmentation des interactions stériques, l'intermédiaire $^3H_4$ est plus déstabilisé que l'intermédiaire $^4H_3$. De plus, les deux conformères étant en équilibre rapide, l'ion oxocarbénium $^4H_3$ semble alors réagir plus rapidement pour donner le produit de α-allylation (Schéma 13). Woerpel conclut cette étude en insistant sur le fait qu'une étude théorique d'intermédiaires réactionnels cationiques doit prendre en considération les états de plus basse énergie, mais également les états de transition.

Afin de prouver les préférences conformationnelles des ions oxocarbénium, des structures DRX de cristaux d'ions dioxocarbénium portant un éther en position C-1, plus stables que les ions oxocarbénium, ont été obtenues. Ces ions dioxocarbénium stabilisés par des ions $SbCl_6^-$ adoptent les mêmes conformations que les ions oxocarbénium étudiés précédemment. Les cristaux analysés permettent ainsi de confirmer l'orientation pseudoaxiale du substituant électronégatif en C-4[62] (Figure 13).

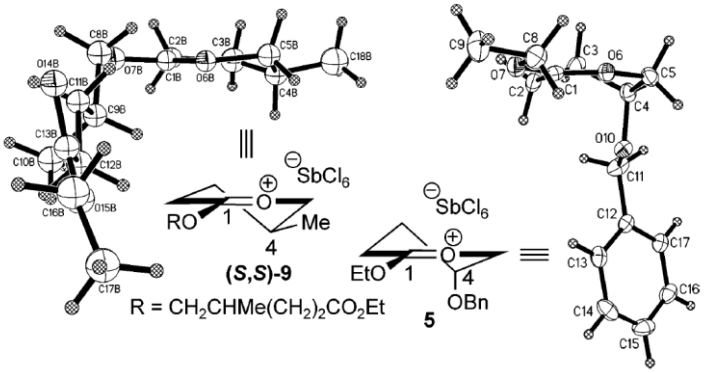


Figure 13. Structure cristalline des ions dioxocarbénium étudiés par Woerpel[62]

Ces ions dioxocarbénium ont également été utilisés comme modèles d'ions oxocarbénium à l'aide de calculs théoriques[63]. Les données spectroscopiques RMN combinées aux études théoriques ont permis de déterminer les conformations préférentielles de ces ions dioxocarbénium polysubstitués. À

[62] S. Chamberland, J. W. Ziller, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5322–5323.
[63] M. T. Yang, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 545–553.

nouveau, une orientation pseudoaxiale du substituant alkoxyle en position C-3 et une conformation de type $^{3}H_{4}$ sont privilégiées (Schéma 14).

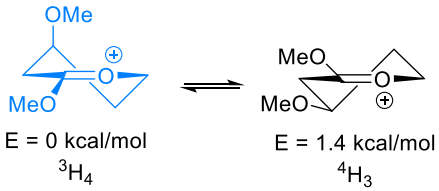


Schéma 14. Orientation du méthoxy en C-3 sur les deux conformères possibles de l'ion dioxocarbénium

En revanche, l'influence du groupement alkoxyle en position C-5 est plus compliquée à prédire. Son orientation pseudoaxiale ou pseudoéquatoriale entre en jeu, mais c'est également le cas pour la rotation autour de la liaison exocyclique C_5-C_6 (rotation gt, gg et tg). L'ion dioxocarbénium issu de la 2-déoxygluconolactone a également été étudié par calculs DFT (Schéma 15).

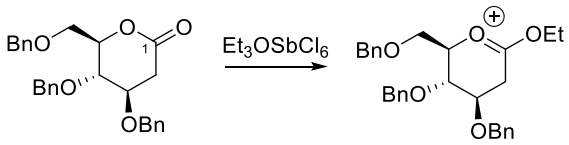


Schéma 15. Formation de l'ion dioxocarbénium à partir de la 2-déoxygluconolactone

Les calculs DFT des conformations de plus basse énergie ont été réalisés avec des groupements méthoxy pour s'affranchir des groupements benzyloxy plus compliqués à modéliser. La conformation $^{3}H_{4}$ apparaît alors comme la conformation de plus basse énergie. Les conformations $^{0}S_{2}$ et $^{5}H_{4}$ qui maximisent les interactions électrostatiques, sont de plus haute énergie. La conformation $^{4}H_{3}$, qui évite les déstabilisations stériques, est considérablement moins stable que la demi-chaise $^{3}H_{4}$. Les constantes de couplage expérimentales obtenues pour l'ion dioxocarbénium issu de la 2-déoxygluconolactone suggèrent un mélange de trois conformères et la présence en solution de trois conformères $^{3}H_{4}$, $^{2}S_{0}$ et $^{0}S_{2}$ de basse énergie est proposée. Cependant, la conformation $^{3}H_{4}$ reste prépondérante (Figure 14).

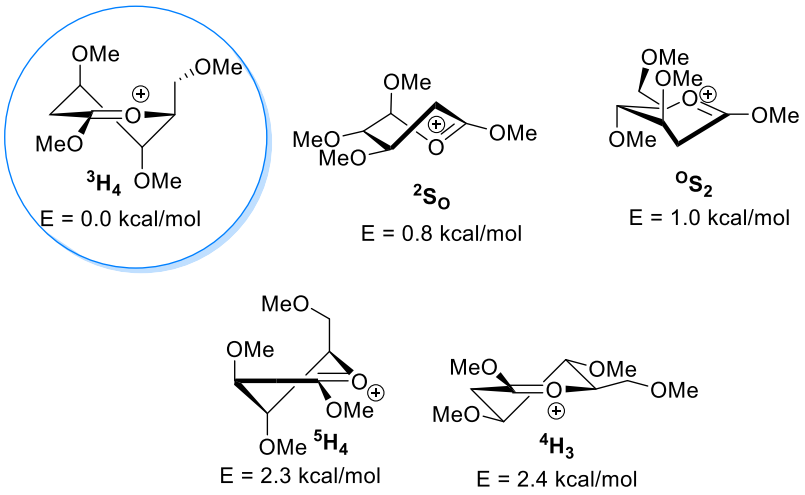


Figure 14. Conformations possibles pour l'ion dioxocarbénium issu de la 2-déoxygluconolactone

La *C*-allylation du 1-*O*-acétyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranose, en présence d'allyltriméthylsilane après activation par de l'éthérate de trifluorure de bore, a ensuite été étudiée. Les ions oxocarbénium proposés pour cette réaction sont dérivés des trois conformations de plus basse énergie $^3H_4$, $^2S_0$ et $^0S_2$ déduites pour l'ion dioxocarbénium issu de la 2-déoxygluconolactone. L'addition β étant défavorisée par les interactions 1,3-diaxiales, la sélectivité α est alors expliquée (Schéma 16).

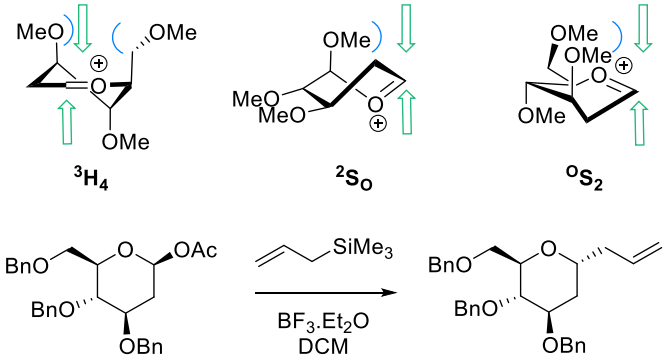


Schéma 16. Étude de la réaction de *C*-allylation du 1-*O*-acétyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranose

Ions oxocarbénium cycliques à 5 chainons

Woerpel a également étudié des cycles à 5 chainons. Les ions oxocarbénium à cinq chainons adoptent préférentiellement des conformations de type enveloppe[64] où un atome du cycle est hors du plan. L'attaque nucléophile sur ce type de cation peut se faire par la face *interne* ou par la face *externe*, le produit issu de l'attaque interne étant généralement énergétiquement favorisé (Schéma 17). En effet, l'attaque *externe* est défavorisée par la position éclipsée des substituants en C-1 et C-2 dans le produit de la réaction.

[64] B. Fuchs, in *Top. Stereochem.*, John Wiley & Sons, **1979**, pp. 1–94.

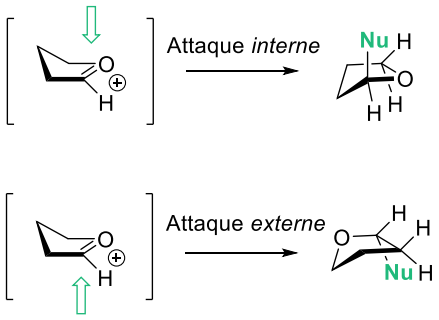


Schéma 17. Approche nucléophile sur l'ion oxocarbénium cyclique à cinq chainons

L'impact des substituants alkyles ou alkoxyles sur les positions C-2, C-3 et C-4 du cycle à 5 chainons a été étudié[65]. Ainsi, la présence d'un groupement -OBn sur la position C-2 conduit majoritairement à la formation du composé 1,2-*cis* (Schéma 18). La nature électronique de ce groupement explique la sélectivité de la réaction. Sur l'ion oxocarbénium intermédiaire, l'orientation pseudoéquatoriale du groupe -OBn est favorisée afin d'augmenter le recouvrement orbitalaire de l'orbital $\sigma_{C\text{-}H}$ du C-2 avec l'orbitale vide du carbocation conduisant au produit 1,2-*cis*.

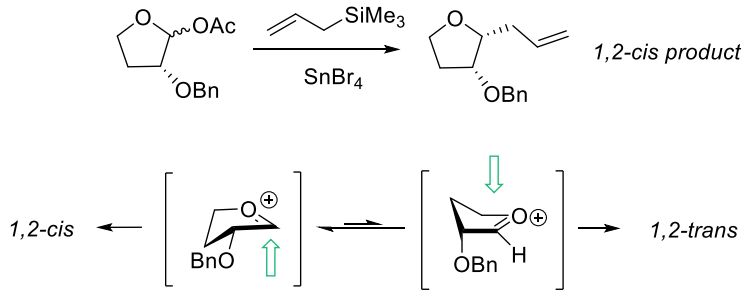


Schéma 18. Conformations possibles de l'ion oxocarbénium portant un benzyloxy en C-2 lors d'une réaction de *C*-allylation

En revanche, un groupement de type alkyle en C-2 induit une stéréosélectivité modérée due au niveau d'énergie équivalent des deux conformères de l'ion oxocarbénium.

La nature électronique d'un substituant en C-3 influence également fortement la sélectivité de la *C*-allylation (Schéma 19). Le groupement alkoxyle va adopter préférentiellement une orientation pseudoaxiale malgré l'interaction stérique défavorable dans l'état de transition, conduisant alors à la formation du produit 1,3-*cis*. En revanche, le conformère où le groupement alkyle est en position pseudoaxiale, est déstabilisé par l'interaction forte avec le nucléophile favorisant le produit 1,3-*trans*.

[65] C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, D. M. Smith, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879–10884.

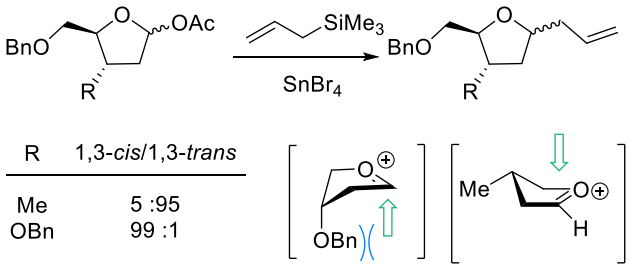


Schéma 19. Conformation de l'ion oxocarbénium portant un benzyloxy ou un méthyle en C-3 lors d'une réaction de *C*-allylation

Enfin, un substituant alkyle en C-4 influence très peu l'issue stéréochimique de la réaction du fait de l'équilibre entre les deux conformères de l'ion oxocarbénium (Schéma 20).

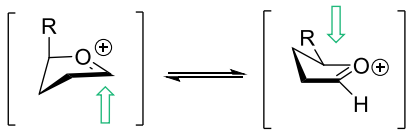


Schéma 20. Équilibre des conformères de l'ion oxocarbénium substitués en C-4 par un méthyle ou un benzyloxy lors d'une réaction de *C*-allylation

Les travaux réalisés sur les ions monosubstitués en positions C-2, C-3 et C-4 ont permis de mieux comprendre la sélectivité de réactions de *C*-allylation sur des furanoses de type 2-déoxy-D-ribose[66] (Schéma 21). La formation majoritaire du produit 1,3-*cis* s'explique donc *via* l'ion oxocarbénium de conformation E_3 où le nucléophile attaque sur la face *interne* de l'enveloppe.

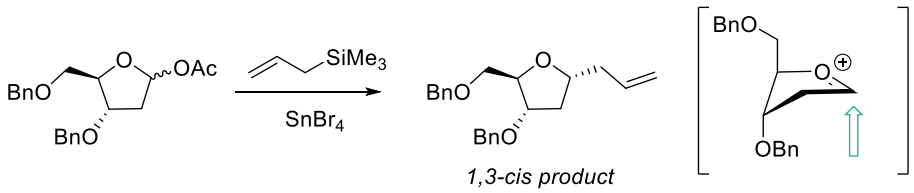


Schéma 21. *C*-allylation du 1-*O*-acétyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-déoxy-D-ribofuranose

Une autre réaction de *C*-allylation d'ordre 1 a été réalisée[65] (Schéma 22) sur un 2-déoxy-furanose portant un substituant alkyle en position C-3 et un groupement benzyloxy en C-5. Lorsque celui-ci adopte une orientation pseudoaxiale, le produit 1,3-*cis* est défavorisé par les interactions 1,3-diaxiales expliquant la formation majoritaire du produit 1,3-*trans*.

[66] C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208–12209.

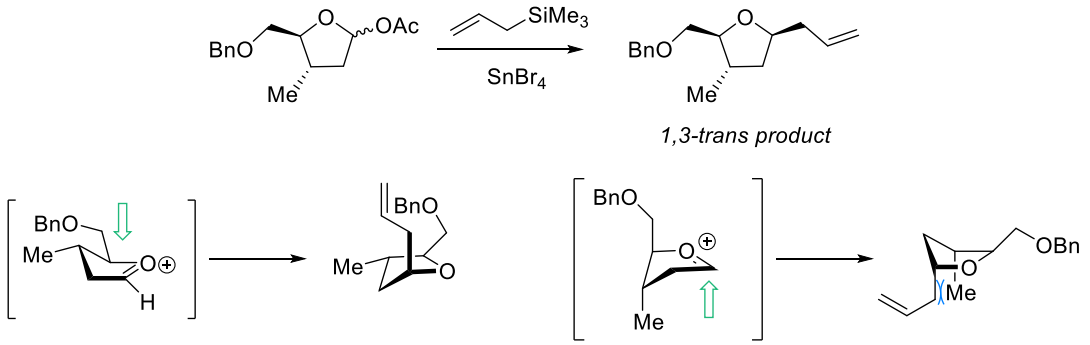


Schéma 22. Étude des intermédiaires ioniques de la réaction de *C*-allylation d'un 2-déoxy-3-méthyl-furanose

ii. Travaux de Whitfield

Le groupe de Whitfield a également étudié le cation glycosyle et ses conformations possibles. Ses travaux se sont d'abord portés sur les 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl-manno et glucopyranoses[67] (Figure 15). Par calculs DFT, deux minima énergétiques ont été trouvés pour les cations glycosyles de chaque composé pour lesquels des liaisons hydrogène intramoléculaires et l'orientation équatoriale des substituants -OMe sont favorisées. Il s'agit des conformations $^{4}H_{3}$ et ^{3}E pour l'intermédiaire ionique généré à partir du mannose et des conformations $^{4}H_{3}$ et $^{5}S_{1}$ pour l'intermédiaire ionique généré à partir du glucose.

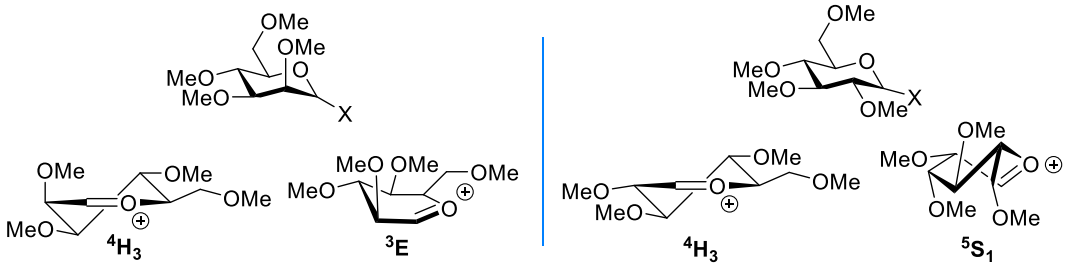


Figure 15. Structure des composés mannose et glucose étudiés par Whitfield et conformations privilégiées des ions oxocarbénium générés

Afin de modéliser l'interconversion des conformères de l'ion oxocarbénium, un ion modèle a été étudié et généré à partir des composés 4-méthyltétrahydropyrane et 4-hydroxytétrahydropyrane[68]. À partir des calculs de dynamique moléculaire *ab initio*, la barrière énergétique d'interconversion des conformères a été estimée (Figure 16). La coexistence de deux conformères $^{3}H_{4}$ et ^{4}E issus du 4-méthyltétrahydropyrane est possible du fait de la faible barrière énergétique (17 kJ/mol), tandis que la plus haute barrière en énergie entre les deux conformères $^{4}H_{3}$ et $^{3}H_{4}$ issus du 4-hydroxytétrahydropyrane (35 kJ/mol) explique l'attaque nucléophile sur le seul conformère $^{4}H_{3}$.

[67] T. Nukada, A. Bérces, L. Wang, M. Z. Zgierski, D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 841–852.
[68] A. R. Ionescu, D. M. Whitfield, M. Z. Zgierski, T. Nukada, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2912–2920.

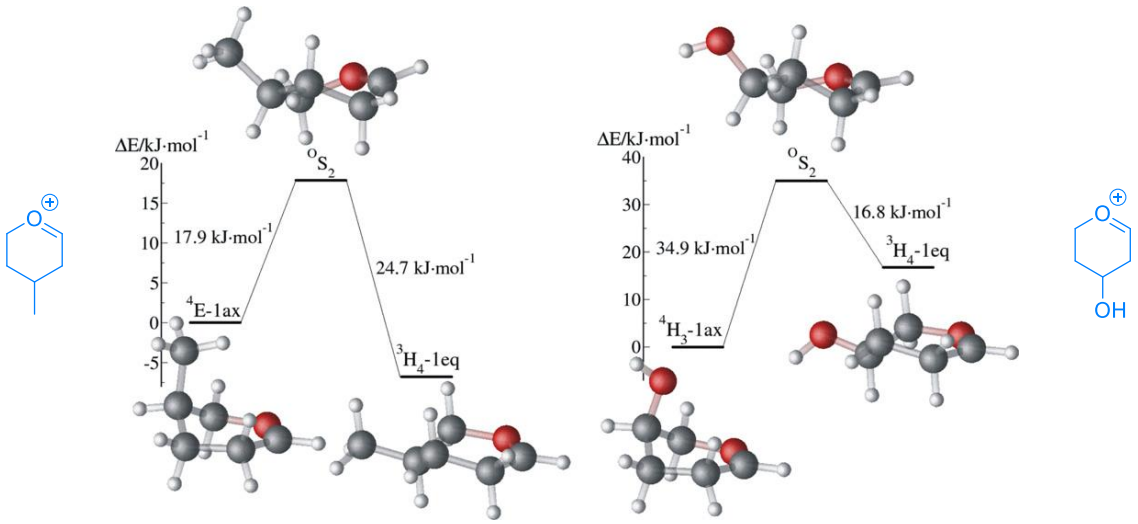


Figure 16. Diagramme d'énergie des deux ions modèles étudiés[68]

Plus récemment, le groupe de Whitfield[69] a étudié les états de transition possibles au cours de la réaction de glycosylation entre les tétra-*O*-méthyl-α- et β-glucopyranosyle de triflate et le méthanol. Les calculs ont été réalisés en présence d'un ion lithium afin de neutraliser l'ion triflate généré. Dans cette étude, la réaction de glycosylation est considérée comme dissociative avec formation intermédiaire d'un ion oxocarbénium. Cependant, l'approche du nucléophile est importante dans l'état de transition du système, et donc dans la stéréosélectivité de la réaction.

Suite à ces résultats, Whitfield[70] a ensuite étudié l'influence de la conformation de l'ion oxocarbénium, l'influence des liaisons hydrogène et la formation de complexes entre l'ion oxocarbénium et les groupes protecteurs de type éthers dans la réaction de glycosylation. Des difficultés pour les associer aux calculs QM ont notamment été rencontrées. Certains résultats de calculs ont alors été jugés trompeurs du fait du système de calcul trop simple où les contre-ions et les effets de solvant sont négligés. Dans la réaction de glycosylation, la liaison hydrogène entre le groupe partant et le nucléophile ne semble pas jouer un rôle important dans la sélectivité faciale de l'attaque nucléophile. En effet, du fait de la difficulté à prouver expérimentalement la formation de cette liaison hydrogène, il semble que la stéréosélectivité de la réaction soit déterminée avant formation de l'ion hydronium (Schéma 23).

[69] D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 180–190.
[70] D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 191–195.

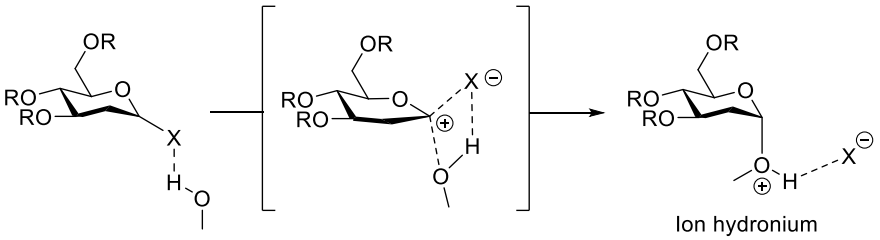


Schéma 23. Modèle de Whitfield pour expliquer la stéréosélectivité de la réaction de glycosylation

iii. Travaux de Codée

Codée *et al*.[71] ont étudié la réaction de glycosylation de type S_N1 impliquant des dérivés furanose. L'intermédiaire de plus basse énergie a été déterminé pour les ions oxocarbénium de type ribose, arabinose, lyxose et xylose par calculs DFT, puis comparé aux résultats issus des réactions de *C*-glycosylation utilisant l'allyle de triméthylsilane ou le triéthylsilane-*d* comme nucléophile. En série ribose, une conformation E_3 est privilégiée expliquant la formation du produit 1,2-*cis* par attaque *interne*. En série arabinose et lyxose, une conformation ^3E est favorisée conduisant à la formation majoritaire du produit 1,2-*cis*. En revanche, en série xylose, plusieurs conformères de basse énergie semblent co-exister ce qui explique la faible stéréosélectivité.

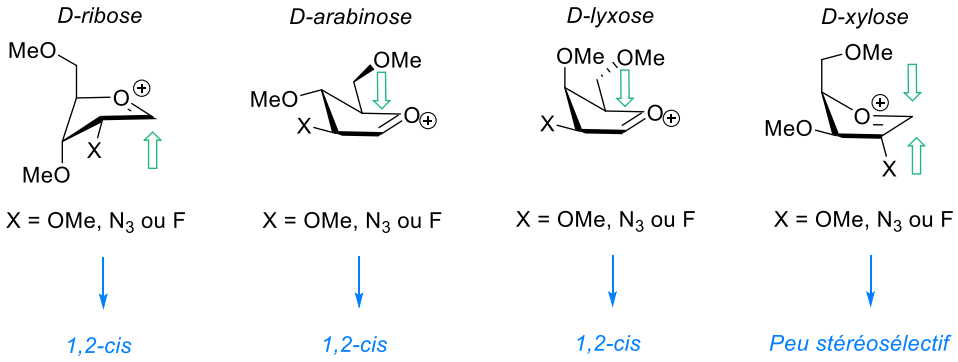


Figure 17. Intermédiaires de plus basse énergie en série ribose, arabinose, lyxose et xylose

c. Étude des effets de solvant

Comme suggéré par Whitfield, les effets de solvants sur la stabilisation (ou non) de cations glycosyles sont importants. En utilisant des calculs par DFT, ainsi que des simulations par dynamique moléculaire (GROMOS), le groupe de Satoh[72] a étudié ces effets dans le mécanisme de la réaction de glycosylation.

[71] S. van der Vorm, T. Hansen, E. R. van Rijssel, R. Dekkers, J. M. Madern, H. S. Overkleeft, D. V. Filippov, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7149–7157.
[72] H. Satoh, H. S. Hansen, S. Manabe, W. F. van Gunsteren, P. H. Hünenberger, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 1783–1797.

L'étude a été réalisée avec un glucopyranoside de triflate protégé par des éthers méthyliques en présence de différents solvants : acétonitrile, éther, 1,4-dioxane et toluène. Les calculs QM et les simulations MD ne sont pas en accord avec l'hypothèse de la coordination des solvants sur le carbone anomère proposé habituellement[73]. Un mécanisme alternatif a été alors suggéré où la stéréosélectivité dépend alors de la conformation de l'ion oxocarbénium et du positionnement préférentiel de l'ion triflate sur une des faces du carbocation.

La distribution du contre-ion autour du cation oxocarbénium a été calculée dans chaque solvant. Ces calculs ont montré qu'une augmentation de la polarité du solvant induit un léger éloignement du contre-ion triflate, puis son déplacement de la face β vers la face α du sucre (Figure 18). La variation de cette distribution en fonction de la polarité du solvant s'explique par les effets diélectriques des solvants.



Figure 18. Distribution du contre-ion triflate autour du cation oxocarbénium par simulation MD pour le 1,4-dioxane (gauche) et l'acétonitrile (droite)

Ainsi, dans l'acétonitrile, l'ion oxocarbénium adopte une conformation bateau de type $B_{2,5}$ avec le contre-ion triflate moyennement proche du cation et positionné sur la face α. L'attaque par la face β est alors favorisée. En revanche, dans le 1,4-dioxane, l'ion oxocarbénium adopte préférentiellement une conformation demi-chaise $^4H_3$ avec le contre-ion triflate très proche du cation et positionné sur la face β, ce qui induit la formation du produit α (Schéma 24).

[73] A. V. Demchenko, *Synlett* **2003**, *2003*, 1225–1240.

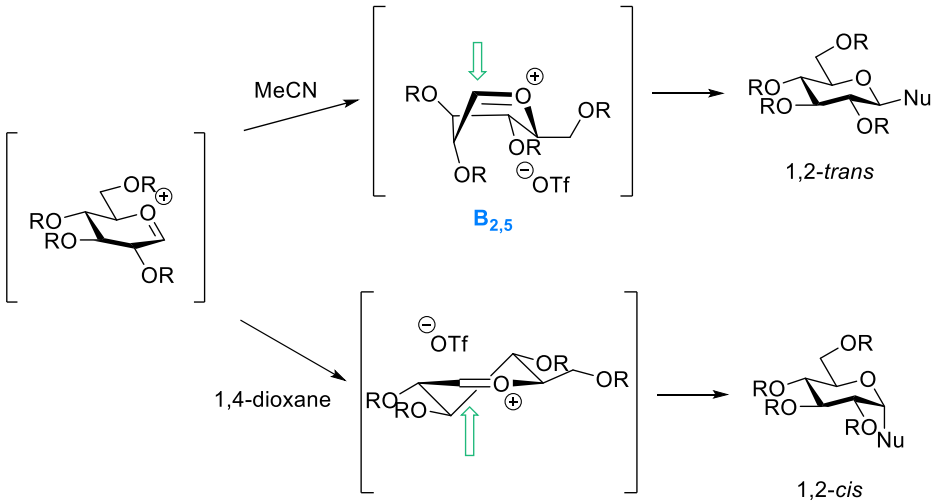


Schéma 24. Effet du solvant sur la conformation de l'ion oxocarbénium et la distribution du contre-ion triflate

4. Étude cinétique du cation glycosyle

a. *Durée de vie de l'ion oxocarbénium*

En utilisant une méthode d'inhibition de la solvolyse, les vitesses d'hydratation de différents ions oxocarbénium ont été déterminées par Amyes et Jencks[74] et des durées de vie de l'ordre de la nanoseconde ont été obtenues (Figure 19). Les auteurs en ont conclu, par extrapolation, que le cation glycosyle ne montre une durée de vie que d'environ une picoseconde dans l'eau, bien inférieure aux ions alkoxycarbénium plus stables. En parallèle, Steenken[75] a étudié la durée de vie d'ions similaires par conductance dans l'eau pour arriver aux mêmes conclusions. Bennet[76] a également calculé une durée de vie de $2{,}5.10^{-12}$ secondes pour le cation glycosyle en milieu aqueux en étudiant l'hydrolyse du sel de pyridinium du 2-déoxy-β-D-glucopyranose.

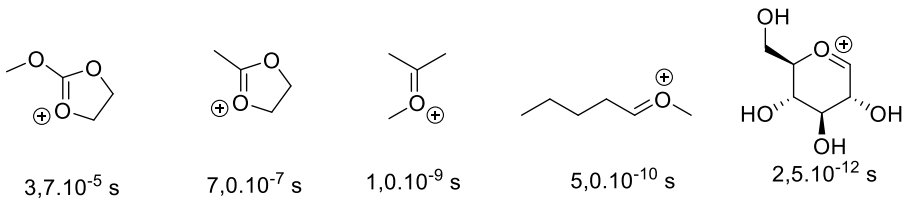


Figure 19. Durée de vie de différents ions oxocarbénium

Ainsi, l'observation directe du cation glycosyle semble particulièrement difficile du fait de sa très courte durée de vie. La nature du mécanisme, de type S_N1 ou S_N2 de la réaction de glycosylation, ou l'alternance entre ces deux mécanismes, peut également être évaluée par des études cinétiques.

[74] T. L. Amyes, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7888–7900.
[75] S. Steenken, R. A. McClelland, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4967–4973.
[76] X. Huang, C. Surry, T. Hiebert, A. J. Bennet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10614–10621.

b. Mesures des effets isotopiques cinétiques

La mesure de l'effet isotopique cinétique EIC (ou KIE en anglais) d'une réaction permet d'examiner son mécanisme, ainsi que les intermédiaires mis en jeu. Les premiers travaux sur la mesure de ces effets ont été réalisés en 1947 par Bigeleisen et Mayer[77]. Les isotopes, chimiquement identiques, affectent malgré tout les réactions. Ainsi lorsqu'un atome d'un des réactifs est remplacé par son isotope, la masse de l'élément et l'énergie vibrationnelle des liaisons de cet atome avec ses voisins varient. Cette variation influence alors la vitesse de la réaction chimique. L'EIC peut alors être mesuré lorsque la liaison molécule-isotope influence la vitesse de la réaction. Il s'agit donc du rapport de la constante de vitesse de réaction de la molécule portant l'isotope majoritaire sur la constante de vitesse de la molécule contenant l'isotope minoritaire.

Deux types d'effets isotopiques peuvent être étudiés. L'effet isotopique primaire se calcule lorsque la rupture ou la formation de la liaison molécule-isotope est cinétiquement déterminante dans la réaction. L'effet isotopique secondaire se mesure lorsque cette même liaison est seulement influencée (allongement, raccourcissement, …) au cours de la réaction. La mesure des EIC primaires du ^{13}C permet de distinguer les mécanismes unimoléculaires et bimoléculaires. Ainsi, en confrontant des calculs théoriques utilisant une méthode d'analyse des nombres d'ondes de vibration à des expériences de mesure cinétique, Schramm *et al*.[78] ont montré que la réaction de dépurination de l'ARN catalysé par la ricine (RTA) induit la formation d'un complexe d'ion ribo-oxocarbénium avec l'enzyme comme état de transition. De cette étude, il a été déterminé que les valeurs d'EIC inférieures ou égales à 1.01 montrent le caractère dissociatif du mécanisme (S_N1), tandis que des valeurs plus élevées entre 1.02 et 1.06 sont caractéristiques d'un mécanisme associatif (S_N2)[79].

Récemment, Crich[80] a mesuré les effets isotopiques cinétiques primaires ^{13}C au cours de la réaction de glycosylation. En effet, au cours de la réaction, la liaison sur la position anomérique est influencée par les isotopes $^{12}C/^{13}C$. Les expériences ont été réalisées en abondance naturelle en utilisant un appareil RMN de 800 MHz, afin d'éviter la synthèse de substrats isotopiquement enrichis. Associés aux calculs de chimie quantique, les états de transition ont pu être déterminés.

Le mécanisme de glycosylation impliquant des α- et β-manno- et glucopyranoses a été analysé. Le triflate de mannosyle a été généré à partir du phénylsulfoxyde de 4,6-*O*-benzylidène-2,3-di-*O*-méthyl-α-D-mannopyranose dans le dichlorométhane en ajoutant du Tf_2O en présence de 2,4,6-tri-

[77] J. Bigeleisen, M. G. Mayer, *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 261–267.
[78] X.-Y. Chen, P. J. Berti, V. L. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1609–1617.
[79] J. K. Lee, A. D. Bain, P. J. Berti, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3769–3776.
[80] M. Huang, G. E. Garrett, N. Birlirakis, L. Bohé, D. A. Pratt, D. Crich, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 663–667.

tert-butylpyrimidine. Ce triflate a ensuite été utilisé comme donneur de glycosyle en présence d'*iso*-propanol qui a été ajouté en défaut afin d'assurer une conversion partielle (Schéma 25).

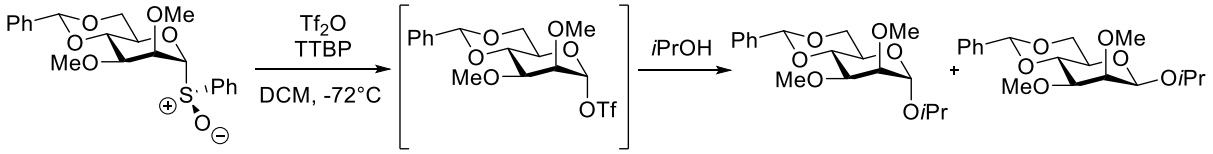


Schéma 25. Réaction de mannosylation étudiée pour déterminer les valeurs d'EIC

Après isolement de chaque produit de glycosylation, leur EIC ont été déterminés par RMN ^{13}C en utilisant le carbone du benzylidène comme étalon interne, car celui-ci n'est pas influencé par la réaction de glycosylation du fait de sa distance avec le centre anomérique. Les EIC ont ainsi été déterminés (Équation 1) en utilisant l'équation standard où F_1 est la fraction de conversion, R_0 correspond au ratio de l'intégration du carbone anomérique et de l'intégration du carbone du benzylidène pour le substrat de départ, et de la même manière la valeur du R_p est calculée pour chaque produit obtenu.

$$\mathrm{EIC} = \frac{\ln\left(1 - \mathrm{F_1}\right)}{\ln\left[1 - \left(\frac{\mathrm{F_1 R_p}}{\mathrm{R_0}}\right)\right]}$$

Équation 1. Formule de calculs des EIC

Ces différents calculs ont donné les valeurs suivantes pour les α- et β-mannopyranosides.

	Conversion (%)	Ratio α/β	EIC
α-mannopyranoside	11,4	1/4	1,006
	16,0	1/3,5	1,004
	8,9	1/2,7	1,006
	13,5	1/2,2	1,006
	20,9	1/1,7	1,002
	Valeur moyenne		1,005±0,002
β-mannopyranoside	45,1	1/4	1,026
	55,6	1/3,5	1,019
	24,1	1/2,7	1,022
	30,3	1/2,2	1,021
	34,7	1/1,7	1,025
	Valeur moyenne		1,023±0,003

Tableau 1. Valeur des effets isotopiques cinétiques primaires ^{13}C déterminées

Les valeurs des EIC obtenues sont différentes pour les α et β-mannosides, suggérant des mécanismes de formation différents pour chaque anomère. Ainsi pour la α-mannosylation, un mécanisme unimoléculaire de type S_N1 semble favorisé avec formation d'un ion de type mannosyle oxocarbénium, tandis que la β-mannosylation emprunte un mécanisme de type S_N2.

De façon analogue, la réaction impliquant des glucopyranosides (Schéma 26) a été étudiée et les valeurs des EIC pour chaque anomère ont été calculées. Dans ce cas, les deux anomères montrent une valeur d'EIC proche, avec une valeur moyenne de 1,023 pour l'anomère α et 1,019 pour l'anomère β. Ces deux valeurs sont plutôt caractéristiques d'un mécanisme associatif donc de type S_N2.

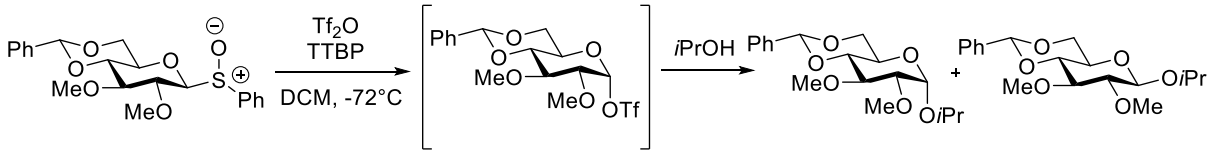


Schéma 26. Réaction de glucosylation étudiée pour déterminer les valeurs des EIC

L'étude a été complétée par des calculs DFT afin de déterminer la structure des états de transition (Figure 20). En série mannose, la conformation $B_{2,5}$ de plus basse énergie est favorisée et conduit à la formation du produit β. De la même manière, la conformation $^4H_3$ conduisant au produit α est favorisée en série glucose en accord avec les résultats expérimentaux.

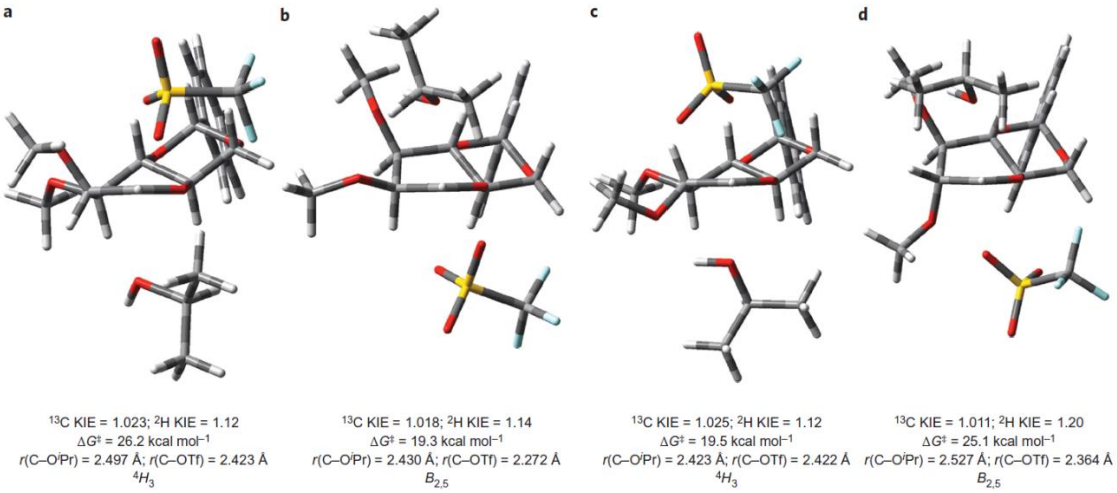


Figure 20. Modélisation des états de transition pour la formation des produits α et β

Au cours de l'étude de la solvolyse de l'α-D-glucopyranosyle fluoré dans l'hexafluoro-2-propanol étudiée par Bennet[81], des mesures d'effets cinétiques isotopiques combinées à d'autres calculs ont été réalisées. Un mécanisme de type S_Ni avec un état de transition de type ion oxocarbénium à paire d'ions intimes a été proposé pour expliquer la réaction de solvolyse conduisant à l'α-glycoside. En revanche, la formation du produit 1,6-anhydro s'explique *via* un ion oxocarbénium à paire d'ions lâches pour permettre l'attaque intramoléculaire (Schéma 27).

[81] J. Chan, A. Tang, A. J. Bennet, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1212–1220.

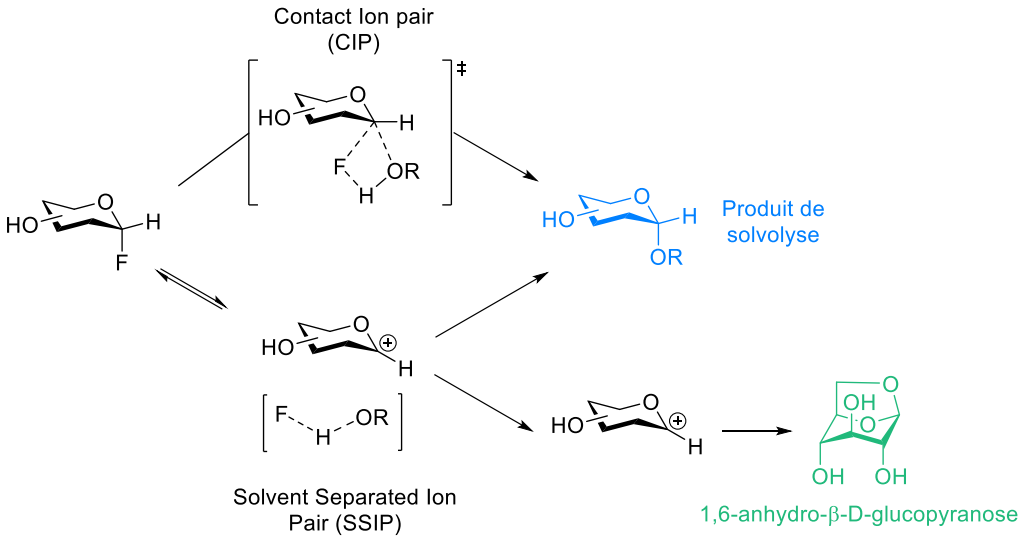


Schéma 27. Mécanisme possible de la réaction de solvolyse du fluorure de α-D-glucopyranosyle et ses intermédiaires réactionnels

5. Étude par spectrométrie de masse

Le cation glycosyle a également été étudié par spectrométrie de masse en utilisant la technique de dissociation activée par collision (CID) pour déterminer la structure de l'intermédiaire généré. Le groupe de Denekamp[82] s'est intéressé à la perte du groupement anomérique lors de la dissociation. Il a démontré la perte d'acide acétique à partir de α- ou β-glycosides peracétylés. Une espèce cationique avec un pic moléculaire de 331 a été observée (Figure 21) et a été attribué à l'ion oxocarbénium. Ce pic peut également correspondre à l'ion dioxalénium, ce qui semble plus probable du fait de la présence du groupement acétyle sur le C-2. Cependant, le nombre d'informations structurales obtenues reste limité avec cette technique.

Il a également été démontré que la présence de certains groupements protecteurs permettait la stabilisation de l'ion oxocarbénium par assistance anchimérique. En effet, une autre étude par CID[83] a été réalisée en faisant varier les groupements protecteurs de différents glycopyranosides. Ainsi, les esters de méthyle et les éthers de silyle permettent la formation et la stabilisation du cation oxocarbénium, tandis que les éthers méthyliques et benzyliques n'ont pas permis d'observer les cations correspondants par spectrométrie de masse.

[82] C. Denekamp, Y. Sandlers, *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 765–771.
[83] C. Denekamp, Y. Sandlers, *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 1055–1063.

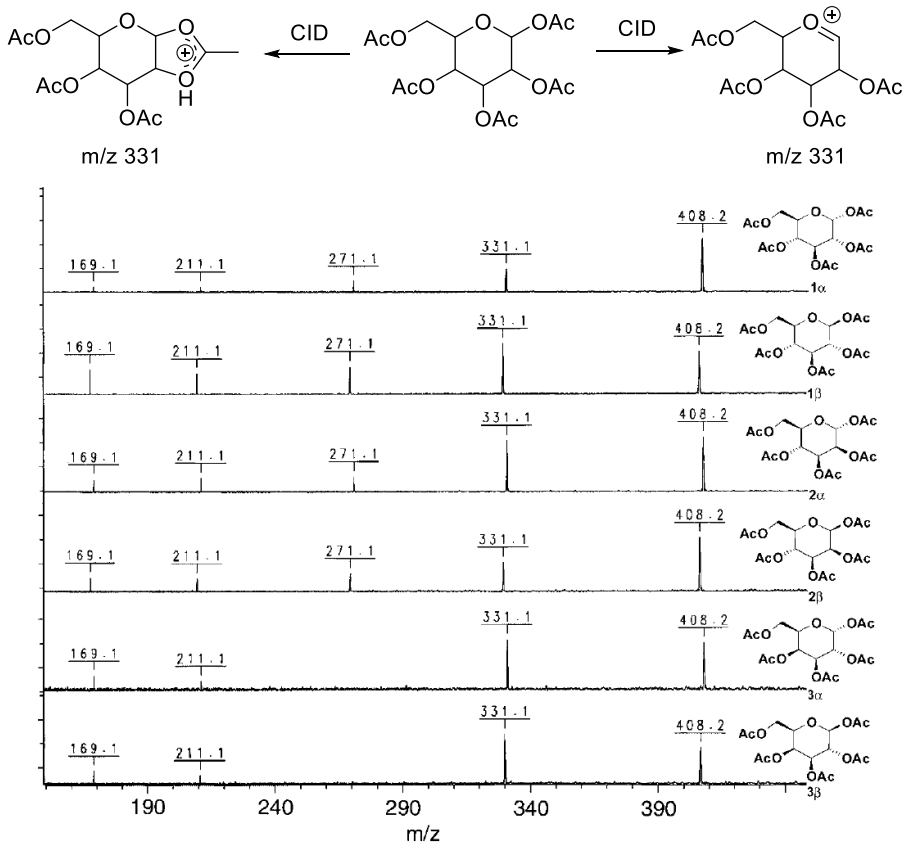


Figure 21. Spectres CDI obtenus à partir de différents glycosides peracétylés

6. Étude des intermédiaires réactionnels de la glycosylation par RMN

L'étude par spectroscopie RMN d'intermédiaires réactionnels est une technique très utilisée pour permettre une meilleure compréhension du mécanisme de la réaction de glycosylation[84]. Elle a permis initialement d'avoir accès aux conformations des sucres en solution[85]. Quelques années plus tard, l'analyse RMN à basse température (T < 0°C) a été utilisée pour analyser en détails les conformations de sucres[86], puis pour étudier les mécanismes et intermédiaires réactionnels de la réaction de glycosylation[87,88].

a. L'intermédiaire triflate de glycosyle

Le premier intermédiaire décrit par RMN à basse température a été le triflate de glycosyle observé par Kronzer et Schuerch[89] en 1973. Cet intermédiaire, décrit comme hautement instable,

[84] T. G. Frihed, M. Bols, C. M. Pedersen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4963–5013.
[85] R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein, W. G. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6098–6105.
[86] L. D. Hall, J. F. Manville, *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 512–513.
[87] H. Paulsen, W.-P. Trautwein, F. G. Espinosa, K. Heyns, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4131–4135.
[88] C. Pedersen, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 511–516.
[89] F. J. Kronzer, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 379–390.

résulte du piégeage de l'ion oxocarbénium par l'ion triflate avant l'obtention du produit de glycosylation. Cette technique d'analyse permet donc d'observer à basse température des intermédiaires hautement labiles. Pavia et Ung-Chun[90] ont également étudié par RMN ^{19}F un intermédiaire triflate de glycosyle généré en présence d'anhydride triflique (Schéma 28).

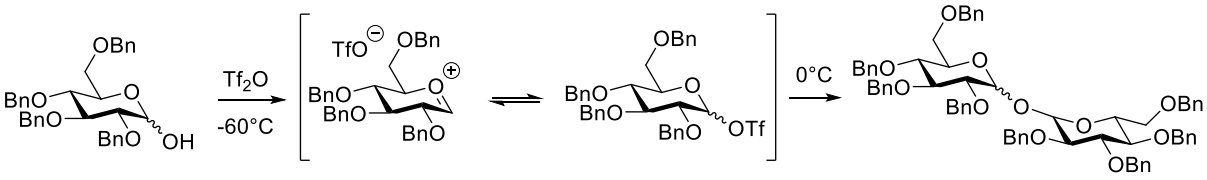
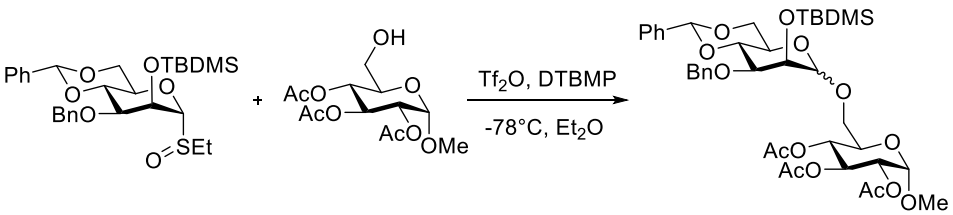


Schéma 28. Observation d'un intermédiaire réactionnel triflate de glycosyle par RMN ^{19}F

Le triflate de glycosyle est une des espèces les plus étudiées pour la réaction de glycosylation ; il est en effet parfois suffisamment stable pour être détecté et donc caractérisé par RMN à basse température.

Ainsi, Crich et Sun[91], lors de l'étude de nouvelles méthodes de β-mannosylation, ont montré la formation de liaisons β-mannosidique à partir de dérivé 4,6-*O*-benzylidène de sulfoxyde en utilisant la méthode de Kahne[92]. Pour cette méthode, l'ordre d'addition de l'alcool et des agents activants joue un rôle dans la stéréosélectivité de la réaction[93]. Ainsi la β-mannosylation est favorisée si une étape de préactivation est réalisée (Schéma 29). Le donneur est ajouté à l'anhydride triflique et au di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine dans l'éther à -78°C avant addition de l'accepteur (Méthode B) pour donner le β-mannoside avec un ratio α/β 1 :10.5. En revanche, la stéréosélectivité est inversée avec un ratio α/β 10:1 en l'absence de préactivation (Méthode A).



Méthode A : Donneur + Accepteur + DTBMP, puis Tf_2O, α/β 10:1
Méthode B : Donneur + Tf_2O + DTBMP, puis Accepteur, α/β 1:10.5

Schéma 29. Influence de l'ordre d'addition des réactifs sur la réaction de mannosylation

À partir de ces résultats, Crich et Sun ont proposé un mécanisme (Schéma 30) faisant intervenir l'intermédiaire triflate de glycosyle dans le cas de l'utilisation de la méthode B. Afin de vérifier cette hypothèse, le dérivé sulfoxyde dissout dans le dichlorométhane deutéré à -78°C et en présence de 2,6-

[90] A. A. Pavia, S. N. Ung-Chhun, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 482–489.
[91] D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4506–4507.
[92] D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881–6882.
[93] D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217–11223.

di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (DTBMP) a été caractérisé par RMN ^{1}H. Une nouvelle caractérisation a été effectuée après ajout de Tf_2O montrant la formation de l'intermédiaire triflate de glycosyle en RMN ^{1}H et ^{19}F. En effet, des signaux caractéristiques ont été observés par RMN, permettant de prouver la formation exclusive du triflate de glycosyle α et le passage par cet intermédiaire lors de la réaction de mannosylation.

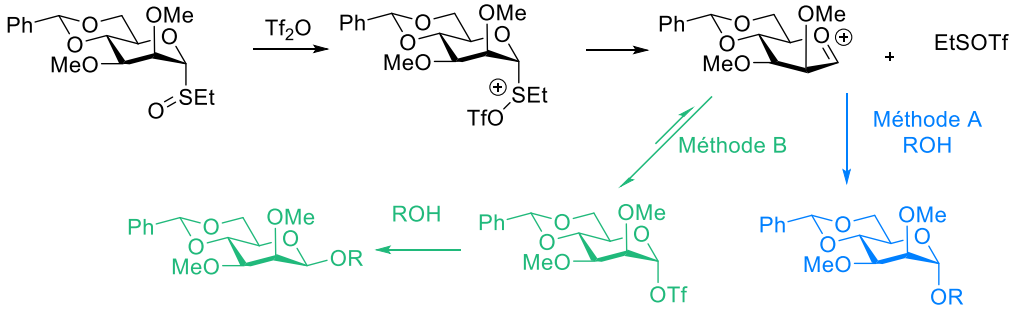


Schéma 30. Hypothèse mécanistique initiale expliquant la stéréosélectivité de la mannosylation

L'intermédiaire triflate a également été observé à partir d'un dérivé bromé activé par le triflate d'argent et à partir d'un thioglycoside[94]. Une étude similaire a été réalisée en utilisant les groupements benzyles en tant que groupements protecteurs et a également permis l'observation du triflate de glycosyle[95,96] (Schéma 31).

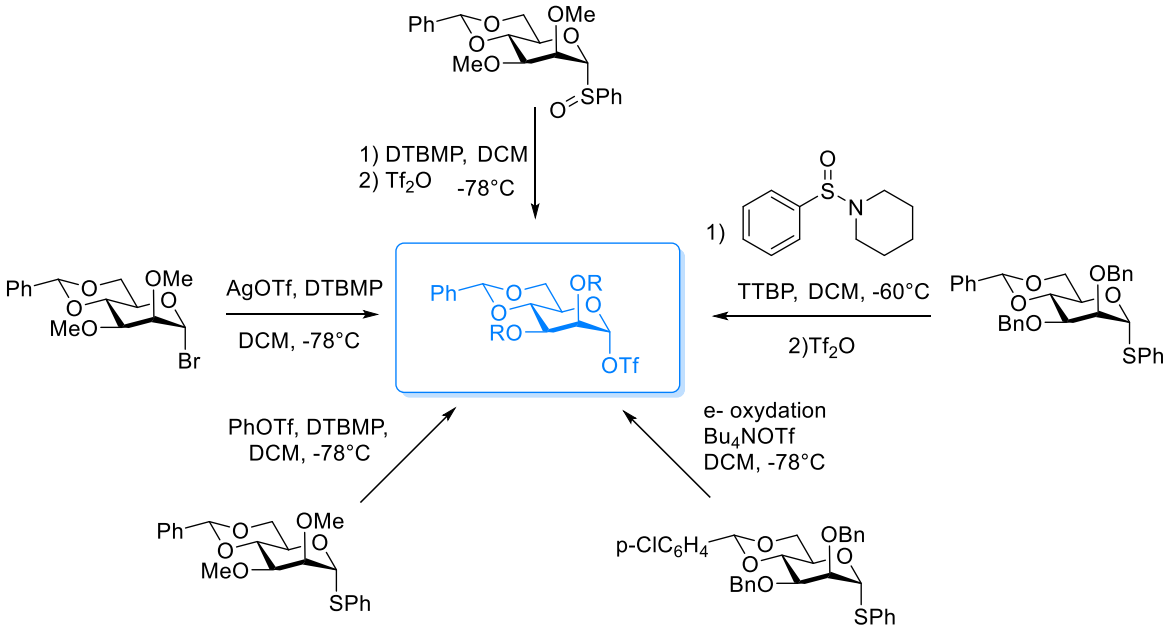


Schéma 31. Génération du triflate de glycosyle à partir de différents donneurs

[94] D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 435–436.
[95] D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015–9020.
[96] K. S. Kim, D. B. Fulse, J. Y. Baek, B.-Y. Lee, H. B. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8537–8547.

L'étude de la β-mannosylation avec un donneur protégé par un 4,6-*O*-benzylidène montre qu'un mécanisme de type S_N2 explique la stéréosélectivité de la réaction. La présence du groupement benzylidène réduit la flexibilité conformationnelle de l'intermédiaire réactionnel de type CIP conduisant alors à une attaque préférentielle du nucléophile sur la face supérieure, tandis que l'ion triflate présent sur la face inférieure est étroitement lié à l'ion oxocarbénium. La formation du produit α s'explique quant à elle par un équilibre entre les espèces CIP et SSIP[97] (Schéma 32).

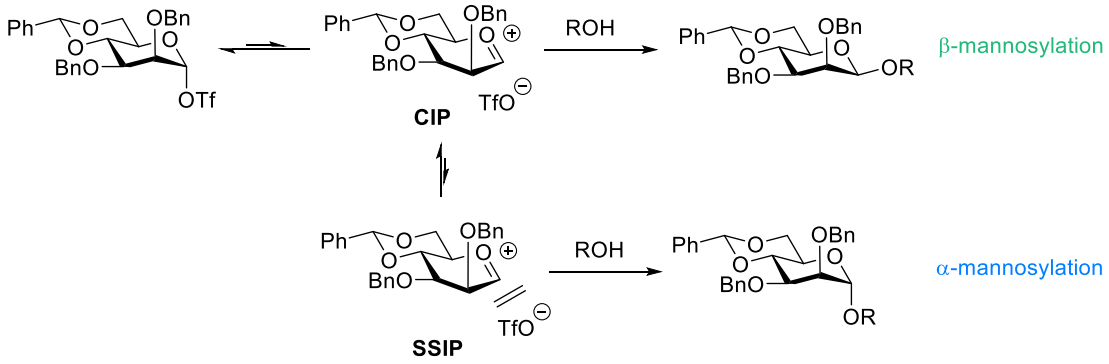


Schéma 32. Mécanisme proposé pour la β-mannosylation d'un donneur protégé avec un 4,6-*O*-benzylidène

b. *L'intermédiaire dioxalénium*

Au cours des années 60, l'ion dioxalénium a été le premier intermédiaire ionique de la réaction de glycosylation étudié par RMN. Le groupe de Paulsen a étudié les ions dioxalénium générés à partir de chlorure de glycosyle peracétylé en présence de pentachlorure d'antimoine[87]. Un intermédiaire dioxalénium particulièrement réactif a été observé par RMN à -25°C sous la forme de sel d'acétoxonium incluant les positions 1 et 2 (Schéma 33).

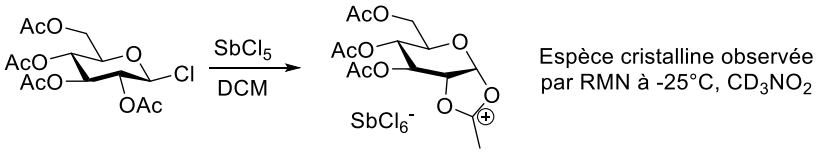


Schéma 33. Ion acétoxonium analysé par RMN

Plus récemment, l'observation d'ions dioxalénium a trouvé un nouvel intérêt dans l'étude du mécanisme de la réaction de glycosylation, notamment pour l'étude du mécanisme de participation par un groupement voisin. Crich[98] a étudié cette participation par RMN à -78°C, les déplacements chimiques observés correspondant alors à l'intermédiaire dioxalénium.

[97] D. Crich, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144–1153.
[98] D. Crich, Z. Dai, S. Gastaldi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5224–5229.

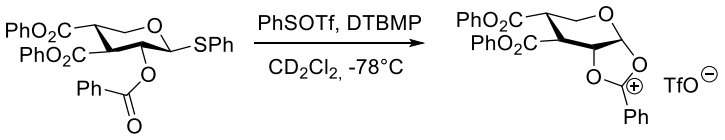


Schéma 34. Ion dioxalénium observé par RMN par Crich

La RMN à basse température a donc été très utilisée pour étudier la réaction de glycosylation et ses intermédiaires ; cependant, du fait de la durée de vie très courte du cation glycosyle, son observation est particulièrement difficile. Jusqu'à présent, seuls des intermédiaires "covalents" résultant du piégeage par un ion triflate ou par un ester en C-2 ont été observés.

7. Étude par spectroscopie infrarouge

Très récemment, Boltje *et al.*[99] ont utilisé la collision dissociative (CID) après ionisation électrospray (ESI) pour générer des cations glycosyles, et les caractériser par spectroscopie IR. Différents donneurs de mannosyles ont été étudiés (Figure 22).

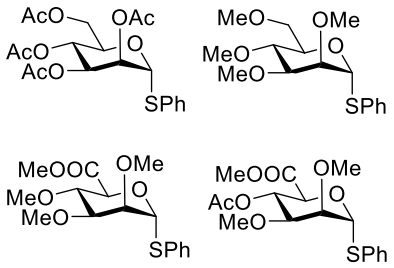


Figure 22. Structure des donneurs de mannosyles étudiés par Boltje

Après ionisation par source électrospray, l'ion parent $[M+NH_4]^+$ est isolé, puis dissocié par CID. Le cation mannosyle est alors formé, puis caractérisé par spectroscopie infrarouge. Afin d'obtenir des informations sur la conformation préférentielle de ces ions, ces données expérimentales sont combinées avec des calculs théoriques. Les spectres IR théoriques ont été modélisés à partir des calculs théoriques et des structures de plus basses énergies déterminées.

En utilisant cette technique, la participation du groupement acétyle en C-2 en série mannopyranose a été mise en évidence avec la formation de l'ion dioxalénium correspondant (Figure 23).

[99] H. Elferink, M. E. Severijnen, J. Martens, R. A. Mensink, G. Berden, J. Oomens, F. P. J. T. Rutjes, A. M. Rijs, T. J. Boltje, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6034–6038.

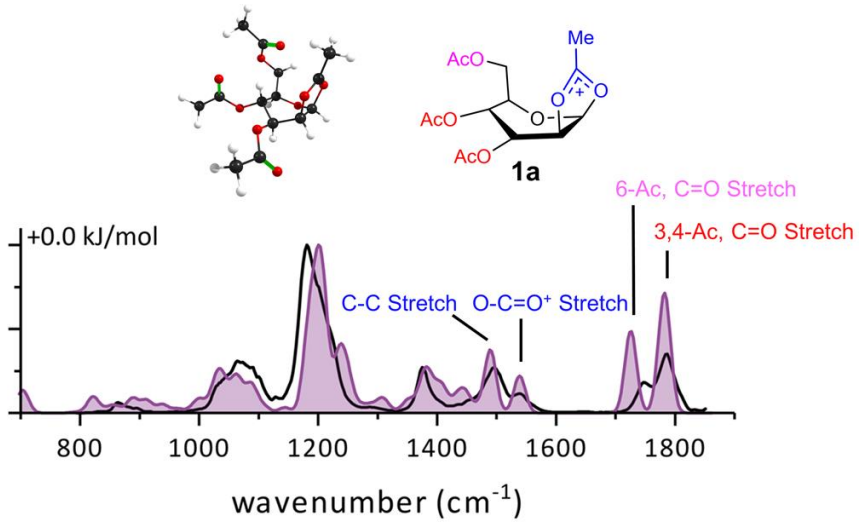


Figure 23. Spectre IR mesuré (spectre noir) et calculé (spectre violet) de l'ion acétoxonium dérivé du mannopyranose[99]

Un donneur de mannosyle perméthylé a également été étudié. L'ion oxocarbénium correspondant (Figure 24) a été observé par IR ; la structure de plus basse énergie ^{3}E a été déduite du spectre IR mesuré expérimentalement. Cette nouvelle méthode combinée à des calculs théoriques a permis de générer des cations glycosyles en phase gaz, de les caractériser par spectroscopie infrarouge d'ions et de déterminer leurs conformations préférentielles.

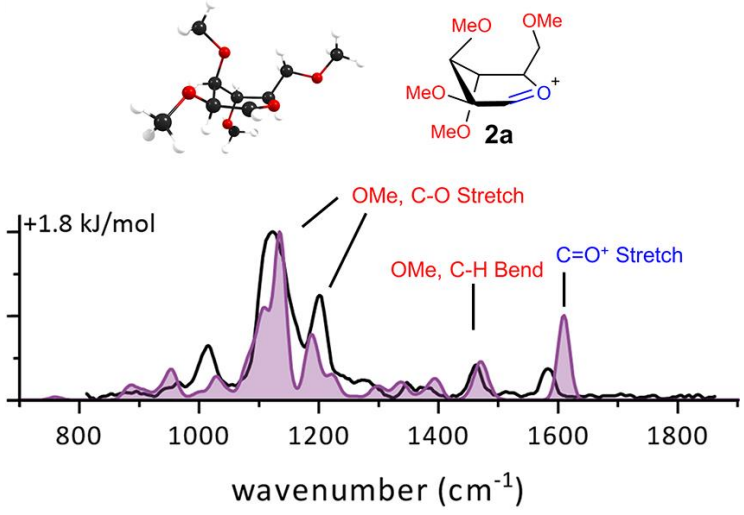


Figure 24. Spectre IR mesuré (spectre noir) et calculé (spectre violet) de l'ion oxocarbénium[99]

Une étude similaire a été réalisée la même année par le groupe de Pagel[100]. En utilisant la spectroscopie infrarouge à ions froids après fragmentation de donneurs de glycosyles, les ions dioxalénium ont été observés en série glucose, mannose et galactose après participation du

[100] E. Mucha, M. Marianski, F.-F. Xu, D. A. Thomas, G. Meijer, G. von Helden, P. H. Seeberger, K. Pagel, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1–5.

groupement voisin. Pour déterminer la structure exacte de l'ion, des calculs ont été réalisés afin de déterminer la conformation de plus basse énergie. Le spectre IR théorique a été modélisé et comparé aux données expérimentales montrant une bonne corrélation entre le spectre calculé et le spectre mesuré (Figure 25).

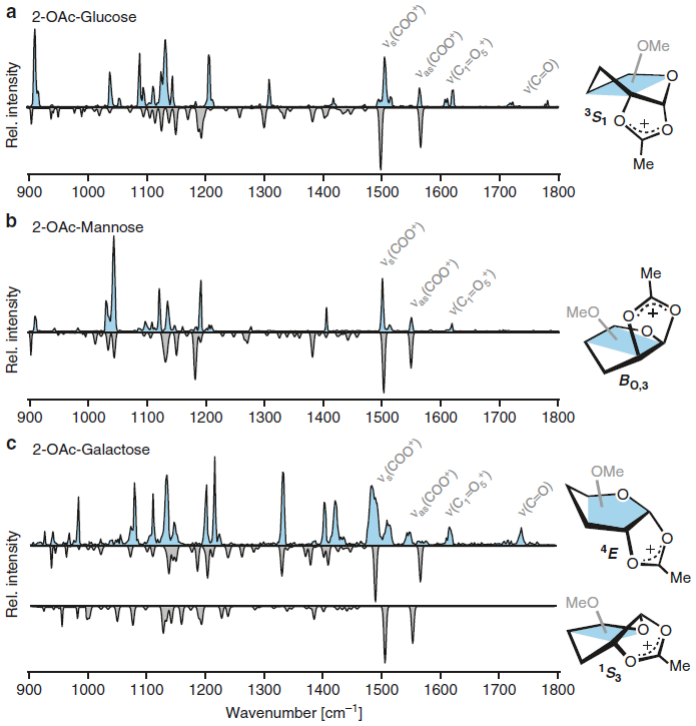


Figure 25. Spectres IR expérimentaux et théoriques d'ions dioxalénium et conformations obtenues

En conclusion, la durée de vie très courte de l'ion glycosyle oxocarbénium et sa réactivité avec des nucléophiles faibles rend l'observation directe des cations glycosyles particulièrement difficile. Les études indirectes à l'aide de calculs théoriques, de mesures cinétiques ou en phase gaz ont permis d'obtenir des informations conformationnelles importantes sur ces espèces. En revanche, l'approche directe, par méthode électrochimique ou par RMN, n'a pas permis de mettre en évidence le cation glycosyle puisqu'il est immédiatement piégé par les nucléophiles du milieu.

Cependant, la RMN à basse température est un outil de choix qui a déjà permis de décrire des intermédiaires réactionnels impliquées dans la réaction de glycosylation[84], tels que le triflate de glycosyle ou l'ion dioxalénium. Cette technique pourrait donc permettre d'observer le cation glycosyle. Les travaux de George Olah[44] sur l'étude d'intermédiaires cationiques en milieu superacide ont montré la capacité de ces milieux à stabiliser les espèces cationiques peu stables. L'utilisation de ces conditions superacides pourrait donc permettre de générer et stabiliser les cations glycosyles afin de pouvoir les analyser par RMN à basse température.

IV. Les milieux superacides

1. Définition

La première mention du terme *superacide* apparaît en 1927 dans une publication de Hall et Conant[101] où l'activité d'un proton H^+ dans une solution non aqueuse est décrite. Dans cet article, la capacité de certains acides, tels que l'acide sulfurique ou l'acide perchlorique, dans l'acide acétique, à former des sels par protonation de bases faibles a été montrée. Cette formation de sels protonés non observés en solution aqueuse a ainsi été attribuée à la forte acidité de ces milieux qui sont alors nommés superacides.

Dans les années 1960, George Olah commence à utiliser ce type de milieu afin de stabiliser des espèces cationiques peu stables pour les analyser et les exploiter pour réaliser des réactions inédites. Suite à ces travaux, Gillespie propose une définition arbitraire du terme superacide qui regroupe "tout milieu acide plus acide que l'acide sulfurique pur"[102]. De nombreux superacides ont été depuis étudiés et classés selon une échelle d'acidité spécifique, la fonction d'acidité de Hammet H_0 (Équation 2).

Dans ces milieux non-aqueux, l'acidité ne peut pas être évaluée selon la concentration en H_3O^+ et donc selon le pH. Une nouvelle méthode pour classer ces milieux a été proposée par Hammet[103] en 1932. Cette méthode consiste à mesurer le degré de protonation de bases faibles dans ces solutions acides. Ce degré d'acidité est défini par la fonction d'acidité de Hammet H_0.

$$H_0 = -\log\frac{[BH^+]}{[B]} + pK_{BH^+}$$

Équation 2. Fonction d'acidité de Hammet

Plusieurs techniques permettent de déterminer la constante de Hammet en utilisant des bases organiques faibles de type aniline, allant de la *para*-nitroaniline (pKa = 1,40) à la trinitroaniline (pKa= -9). Les techniques les plus utilisées pour mesurer le taux d'ionisation sont les méthodes spectrophotométriques, la RMN, les méthodes électrochimiques, cinétiques ou encore les méthodes théoriques.

Les milieux sont donc dits superacides lorsque la constante de Hammet H_0 est inférieure à -12, valeur de référence de l'acide sulfurique pur (Figure 26).

[101] N. F. Hall, J. B. Conant, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 3047–3061.
[102] R. J. Gillespie, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 202–209.
[103] L. P. Hammett, A. J. Deyrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 2721–2739.

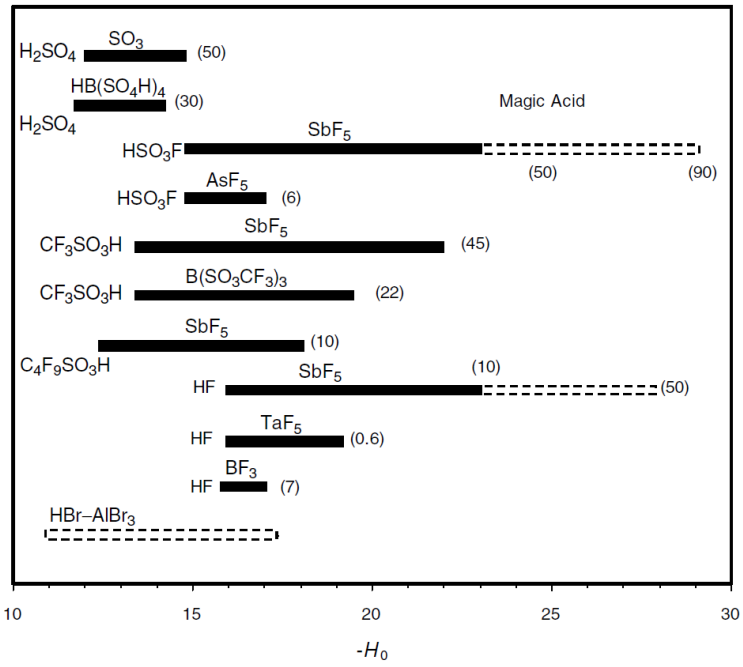


Figure 26. Gamme d'acidité de différents superacides connus

2. Le milieu superacide HF/SbF_5

Différents types de superacides existent. Les plus simples sont des superacides de Brønsted, tels que l'acide fluorhydrique HF ou l'acide triflique CF_3SO_3H, ou des superacides de Lewis, tels que SbF_5 ou AsF_5 par exemple. Des systèmes binaires de type acide de Brønsted/acide de Lewis, tels que le mélange HF/SbF_5, sont également utilisés. En effet, l'ajout d'un acide de Lewis permet d'augmenter l'acidité du milieu par complexation du contre-ion, ici F^-, par l'acide de Lewis. Des systèmes ternaires ou quaternaires peuvent également être utilisés. Des superacides solides existent également. C'est par exemple le cas de zéolithes acides ou de certaines résines polymériques comme le Nafion-H®. Les travaux présentés dans le cadre de cette thèse ont été réalisés dans le mélange HF/SbF_5.

a. L'acide fluorhydrique HF

L'acide fluorhydrique anhydre HF est préparé à partir d'acide sulfurique concentré et de fluorure de calcium CaF_2. Il se présente sous forme liquide avec une température d'ébullition de 19 °C. Sa constante d'acidité H_0 est de -15.1, il est donc environ 1000 fois plus acide que l'acide sulfurique pur. À l'état liquide, cet acide est constitué de chaines polymériques de HF liées par de fortes liaisons hydrogène. Les chaines formées sont d'une longueur moyenne de 7 molécules de HF[104].

[104] S. E. McLain, C. J. Benmore, J. E. Siewenie, J. Urquidi, J. F. C. Turner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1952–1955.

b. Le mélange HF/SbF_5

Le milieu HF/SbF_5 ou acide fluoroantimonique est considéré actuellement comme le système superacide le plus fort. Il couvre une grande gamme d'acidité allant de -15 à -28 environ en fonction de la concentration en SbF_5.

La concentration en pentafluorure d'antimoine dans le milieu modifie la nature des espèces présentes. Des complexes d'antimoine sont formés avec les ions fluorures conduisant à l'ionisation des molécules de HF. Pour de faibles concentrations en SbF_5, les ions $H_3F_2^+$ et SbF_6^- majoritaires ont été mis en évidence, tandis que pour de plus fortes concentrations, les ions H_2F^+ et $Sb_2F_{11}^-$ deviennent majoritaires (Figure 27). En effet, plus la proportion en pentafluorure d'antimoine augmente, plus les espèces antimoniques vont tendre à former des complexes polymériques de plus en plus volumineux de type $Sb_nF_{5n+1}^-$ avec une très forte délocalisation de la charge anionique[105,106]. Ces complexes étant particulièrement stables, les ions fluorure deviennent très peu nucléophiles, et cette nucléophilie décroît lorsque l'acidité augmente.

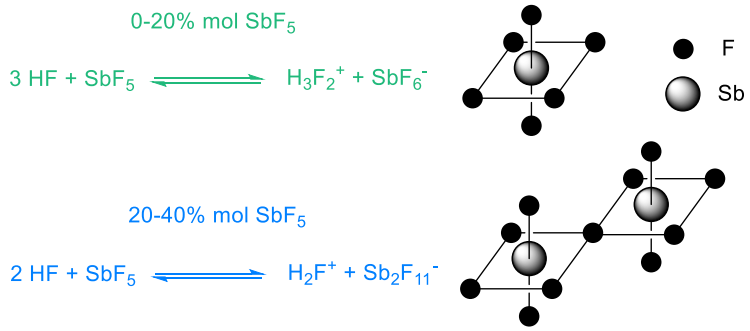


Figure 27. Variation de la composition du mélange HF/SbF_5 en fonction de la concentration en SbF_5

Ainsi le caractère très peu nucléophile de ce milieu permet de générer des cations stables et d'augmenter considérablement leur durée de vie.

3. Réactivité en milieu superacide

a. Les carbocations

Suite à l'observation et à l'analyse de nombreux cations, les carbocations ont été divisés en deux types d'espèces : les ions carbénium et les ions carbonium[107] (Figure 28). Les ions carbénium, les plus courants dits *classiques*, sont trivalents avec une géométrie plane due au carbone sp^2

[105] J.-C. Culmann, M. Fauconet, R. Jost, J. Sommer, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 863–867.
[106] P. M. Esteves, A. Ramírez-Solís, C. J. A. Mota, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2672–2677.
[107] G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 808–820.

électroniquement déficient. Ces ions présentent des signaux caractéristiques particulièrement déblindés en RMN ^{1}H et ^{13}C.

Les ions carbonium, dits *non classiques*, sont hypercoordinés avec souvent 4 ou 5 coordinations sur l'atome de carbone. Ils sont moins électroniquement déficients que les ions carbénium.

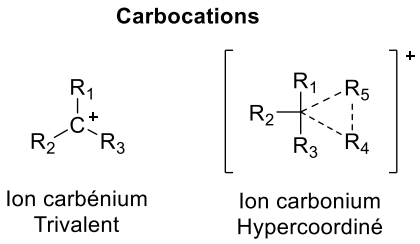


Figure 28. Famille d'espèces dans la chimie des carbocations

b. *Les superélectrophiles*

Les espèces polycationiques voient leur électrophilie augmentée par le nombre de charges positives. Ces intermédiaires très réactifs peuvent alors réagir avec des nucléophiles très faibles tels que les ions fluorure. Ces espèces sont nommées *superélectrophiles* et sont souvent dicationiques[108]. La distance entre les deux charges positives permet de catégoriser le type d'espèces présentes (Tableau 2). Les superélectrophiles dits gitoniques possèdent deux charges positives proches, tandis que les superélectrophiles dits distoniques ont deux charges positives séparées par plus de deux atomes[109].

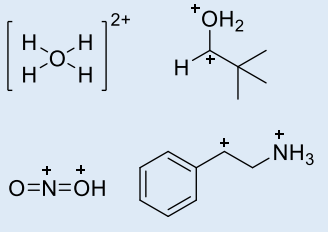
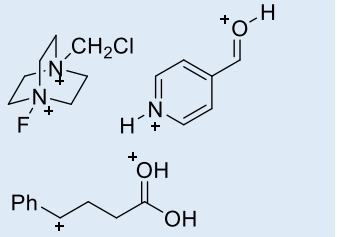
Superélectrophiles gitoniques	Superélectrophiles distoniques
	

Tableau 2. Exemples de superélectrophiles gitoniques et distoniques

La réactivité particulière de ces espèces superélectrophiles permet de les exploiter dans de nombreuses réactions et de les utiliser pour la compréhension mécanistique de réactions.

c. *Réactions en milieu superacide*

La génération d'espèces superélectrophiles dans ces milieux superacides a conduit à l'utilisation de ce milieu pour réaliser différentes transformations organiques sans équivalent en chimie organique.

[108] G. A. Olah, A. Germain, H. C. Lin, D. A. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2928–2929.
[109] G. A. Olah, D. A. Klumpp, *Superelectrophiles and Their Chemistry*, Wiley-Blackwell, Hoboken, **2007**.

i. Réarrangement de chaines carbonés

L'ion carbénium est l'intermédiaire clé dans les réactions d'isomérisation sous conditions acides. Ainsi en 1946, Schmerling[110] a montré l'isomérisation d'une chaine *n*-butane en *iso*-butane sous l'influence de trichlorure d'aluminium et d'acide chlorhydrique. L'activation de la liaison C-H en milieu superacide permet de générer des carbocations (Schéma 35) *via* un état de transition d'ion carbonium pentacoordiné, puis les carbocations générés peuvent subir des réarrangements.

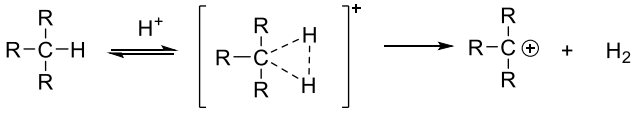


Schéma 35. Formation d'un carbocation *via* un ion carbonium pentacoordiné

ii. Échange hydrogène-deutérium et réaction de deutération ionique

L'utilisation de l'échange hydrogène-deutérium entre des alcanes et des milieux superacides a été très utilisée pour les études mécanistiques (Schéma 36). Ainsi, l'échange H/D entre le méthane-d_1 et le milieu superacide permet d'avoir accès à des milieux superacides deutérés[111].

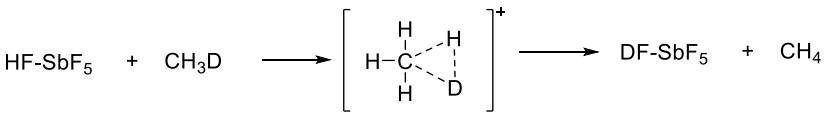


Schéma 36. Échange H/D entre le milieu superacide et le méthane monodeutéré

De manière analogue, l'utilisation d'alcanes deutérés permet la deutération de carbocation activé en milieu superacide. Dans le milieu superacide, le carbocation formé peut jouer le rôle d'électrophile et s'insérer dans la liaison C-D du cyclohexane-d_{12}. Une nouvelle liaison C-D est alors formée. Cette réaction de deutération, similaire à l'hydrogénation ionique par transfert, nécessite l'utilisation d'un agent de deutération comme le cyclohexane-d_{12}. Cette réaction a notamment été exploitée par Jacquesy[112] pour deutérer des alcaloïdes en milieu superacide.

[110] H. S. Bloch, H. Pines, L. Schmerling, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 153–153.
[111] G. A. Olah, G. Klopman, R. H. Schlosberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3261–3268.
[112] C. Lafitte, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, J. Fahy, A. Duflos, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8281–8282.

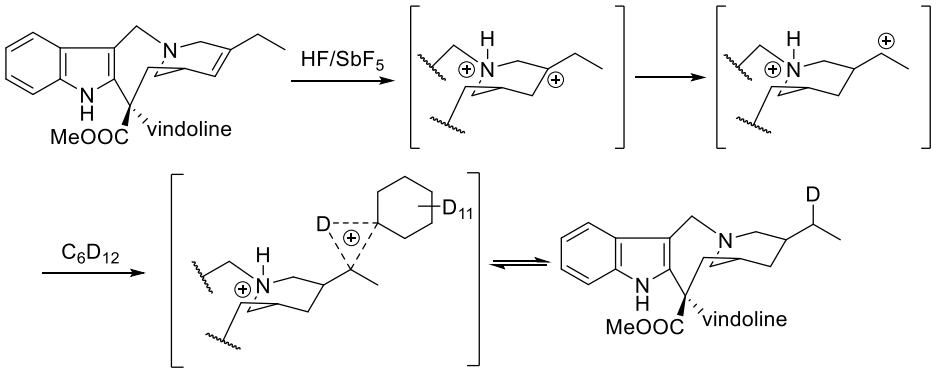


Schéma 37. Mécanisme de la réaction de deutération de la vinorelbine en présence de cyclohexane-d_{12}

iii. Fonctionnalisation de molécules complexes

La réactivité de molécules complexes en milieu superacide a été étudiée permettant l'accès à des composés inédits à fort potentiel biologique. Ainsi des alcaloïdes de *Vinca* issus de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) présentant des propriétés anti-tumorales intéressantes ont été étudiés. C'est notamment le cas de la vinorelbine (Figure 29) composée de deux alcaloïdes et synthétisée par l'équipe de Potier[113]. Cette molécule, constituée de la vindoline et d'un dérivé de la catharanthine, est utilisée dans le traitement des cancers du poumon et du sein.

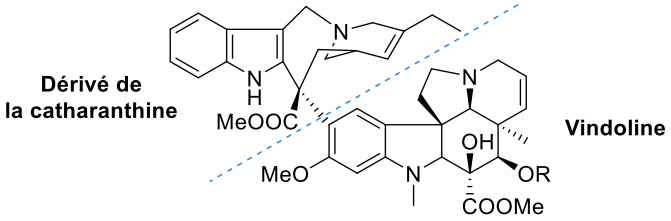


Figure 29. Structure de la vinorelbine

Le comportement de cette molécule polyfonctionnalisée a été étudiée en milieu superacide par l'équipe de Jacquesy[114]. La vinorelbine a été traitée dans le milieu HF/SbF_5 en présence de CCl_4 à -40°C permettant la formation d'un composé difluoré, la vinflunine (Schéma 38). La formation de cette molécule difluorée s'explique par la polyprotonation du composé de départ et par une suite réactionnelle faisant intervenir des étapes de fluoration et d'activation de liaisons C-H.

[113] N. Langlois, F. Gueritte, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7017–7024.
[114] J. Fahy, A. Duflos, J.-P. Ribet, J.-C. Jacquesy, C. Berrier, M.-P. Jouannetaud, F. Zunino, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8576–8577.

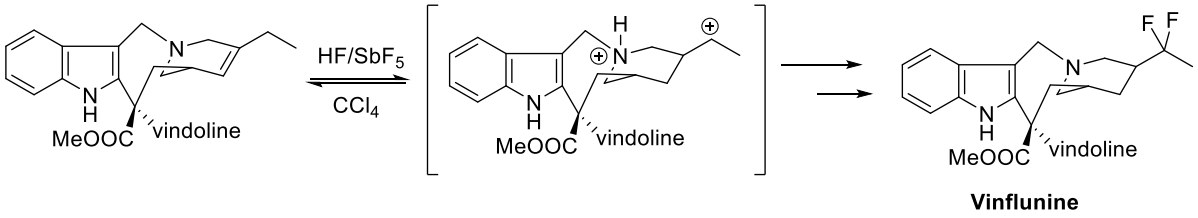


Schéma 38. Synthèse de la vinflunine en milieu superacide

La stabilité des structures polyfonctionnelles en milieu superacide peut être due à l'effet protecteur de la polyprotonation des fonctions. En effet, dans cet exemple, seul la fonction alcène est modifiée, tandis que les centres asymétriques et les autres fonctions restent inchangés.

4. Utilisation des milieux superacides en chimie des sucres

a. *Les superacides pour la réaction de glycosylation*

Les milieux acides ont été utilisés pour de nombreuses réactions en glycochimie et notamment dans la réaction de glycosylation.

Le superacide le plus utilisé avec différents types de donneurs de glycosyles pour les réactions de *O*-glycosylation est l'acide triflique. Cet acide a notamment été utilisé comme catalyseur en présence de *N*-iodosuccinimide pour donner le β-glycoside suivant à partir d'un thioglycoside[115].

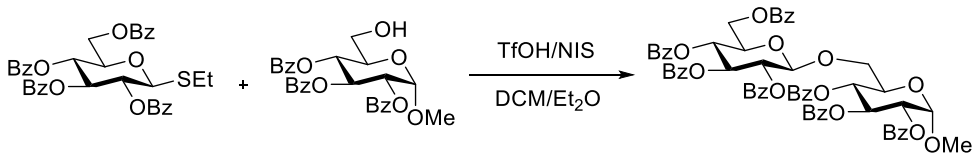


Schéma 39. Réaction de *O*-glycosylation en présence d'acide triflique

b. *Dépolymérisation de la cellulose en milieu superacide*

Plus récemment, la dépolymérisation de la cellulose a été réalisée au laboratoire en utilisant le milieu HF/SbF_5[116]. L'acide fluorhydrique permet de décristalliniser la cellulose conduisant à un rendement de 68% en glucose (Schéma 40). Au cours de cette réaction, la polyprotonation des différents hydroxyles a certainement un effet protecteur par répulsion des charges cationiques permettant d'éviter les réactions secondaires et la réaction de polymérisation. En parallèle, les unités monosaccharides sont obtenues après rupture des liaisons glycosidiques.

[115] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334.
[116] A. Martin-Mingot, K. D. O. Vigier, F. Jérôme, S. Thibaudeau, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2521–2524.

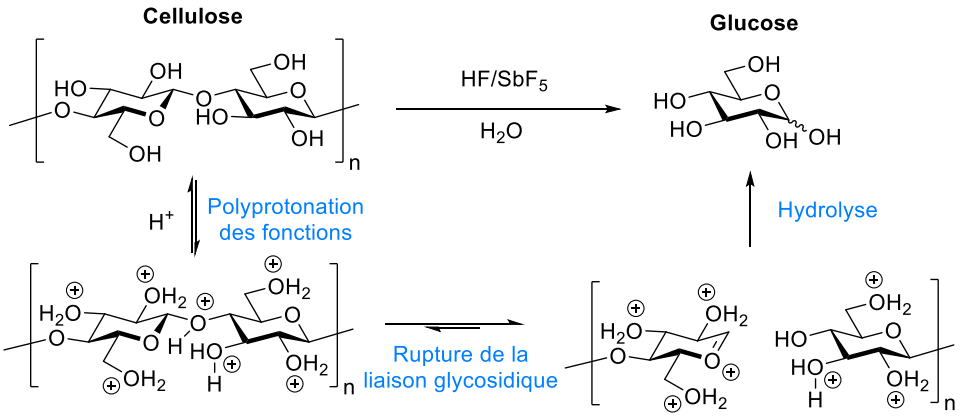


Schéma 40. Mécanisme proposé pour la dépolymérisation de la cellulose dans HF/SbF_5

Dans le cadre d'une précédente thèse réalisée au laboratoire, la formation et la caractérisation du cation glycosyle issu de l'activation du 2-déoxyglucopyranose peracétylé ont été réalisées[117] (voir chapitre 1-I pour plus de détails).

V. Objectifs

Une meilleure compréhension de la réaction de glycosylation de type S_N1 passe par l'étude de ses intermédiaires réactionnels. Dans ce mécanisme, le cation glycosyle est supposé être l'intermédiaire clé de la réaction et sa conformation en solution va influencer la stéréosélectivité de la réaction.

L'utilisation de la RMN à basse température a déjà montré sa capacité à mettre en évidence des intermédiaires réactionnels. En la combinant avec la chimie des superacides qui stabilise les espèces furtives, il s'agit dans cette thèse d'étudier les intermédiaires très réactifs de la réaction de glycosylation par RMN *in* situ en milieu superacide. Ces données expérimentales seront complétées par des modélisations par calculs DFT afin de confirmer la structure tridimensionnelle de ces espèces ioniques. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec l'équipe du Pr. Jesús Jiménez-Barbero (Bilbao).

Dans une première partie, l'influence du substituant sur le carbone C-2 du donneur de glycosyle a été étudiée. En effet, la proximité de ce substituant avec la position anomérique influence fortement le cation généré, sa stabilité et sa conformation. Des premiers travaux ont permis de montrer la participation du groupement voisin en position 2 par assistance anchimérique. Il s'agit ici d'éviter cette participation afin d'observer les intermédiaires de type cation glycosyle.

[117] A. Martin, A. Arda, J. Désiré, A. Martin-Mingot, N. Probst, P. Sinaÿ, J. Jiménez-Barbero, S. Thibaudeau, Y. Blériot, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 186–191.

Dans une seconde partie, d'autres intermédiaires réactionnels théoriques en glycochimie ont été générés et étudiés. L'intermédiaire oxocarbénium de la réaction de Ferrier, le cation glycosyle en série furanose, ainsi que ceux générés à partir de sucres plus complexes ont été observés permettant d'étendre cette méthode à un grand nombre de composés en glycochimie.

Dans une troisième partie, cette méthode a été mise à profit pour étudier le comportement de sucres non protégés après activation en milieu superacide. De façon analogue aux sucres protégés, en série 2-déoxy, les cations glycosyles correspondants ont pu être générés et observés. L'impact de l'environnement ionique du milieu superacide a été étudié et comparé aux espèces générées dans un environnement enzymatique.

Chapitre 1

I. Introduction

L'étude de l'intermédiaire de la glycosylation, le cation glycosyle, fait l'objet de ce premier chapitre et s'appuie sur des premiers travaux réalisés au laboratoire. Il s'agit ici de faire varier la nature du substituant sur le carbone C-2 du donneur de glycosyle afin d'étudier son influence sur la stabilité et la conformation de l'intermédiaire formé.

1. Preuve de concept

En se basant sur les travaux de George Olah[44] sur la chimie des superacides et l'étude des carbocations générés, des tests préliminaires ont permis de déterminer le mélange HF/SbF_5 comme optimal pour l'étude d'ions oxocarbénium par RMN *in situ* à basse température. Le mélange le plus acide, à 22% mol en SbF_5 a été utilisé ; il permet d'observer ces espèces très réactives dans ce milieu très peu nucléophile et donc de les stabiliser. Ce mélange superacide présente en RMN ^1H deux pics caractéristiques correspondant aux espèces cationiques fluorées du milieu (Figure 30).

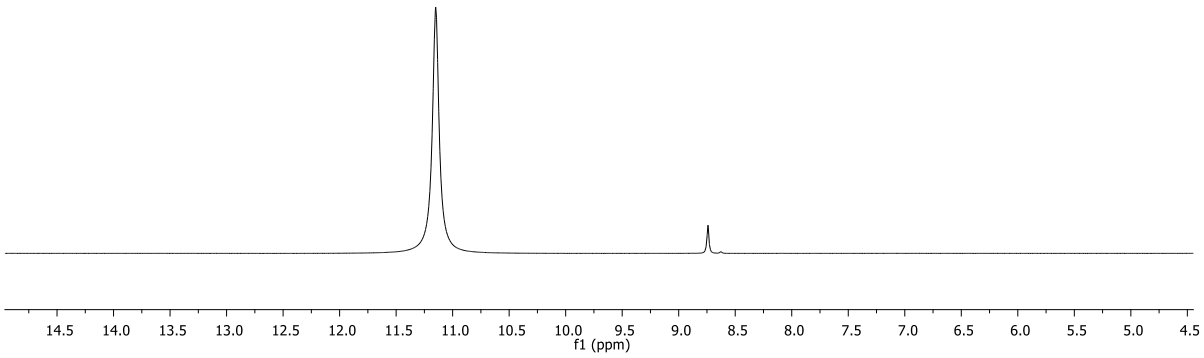


Figure 30. Spectre RMN ^1H du milieu superacide HF/SbF_5 (22 %mol SbF_5)

Les différents contre-ions antimoniques ont quant à eux été observés par RMN ^{19}F et attribués selon les travaux de Sommer[105] (Figure 31).

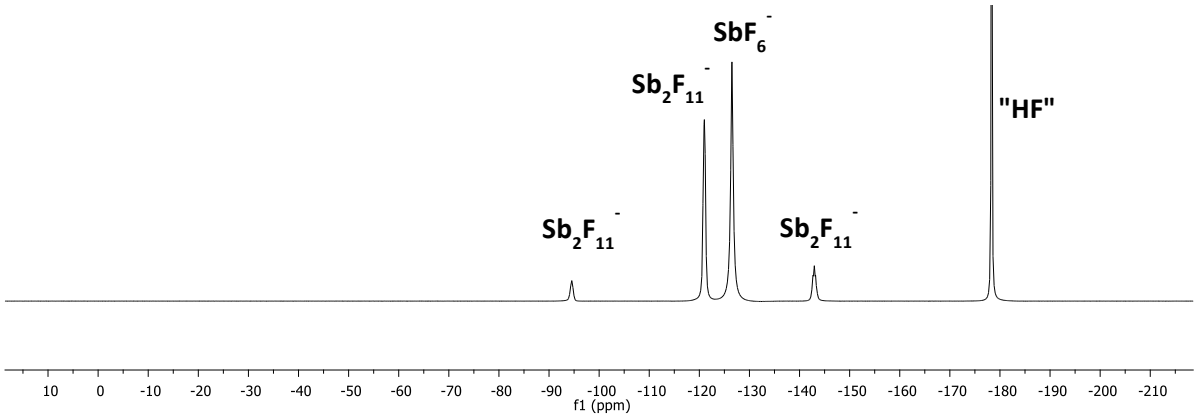


Figure 31. Espèces antimoniques du milieu HF/SbF_5 (22%mol SbF_5) observées par RMN ^{19}F

Une molécule modèle dérivée du tétrahydropyrane a été étudiée afin de prouver que la génération de l'ion oxocarbénium cyclique simple était possible avec HF/SbF_5[117] et les données RMN obtenues ont été comparées aux données de la littérature[53]. Un mécanisme de formation de cet ion a été proposé (Figure 32) avec libération d'un ion acylium qui est également observé par RMN.

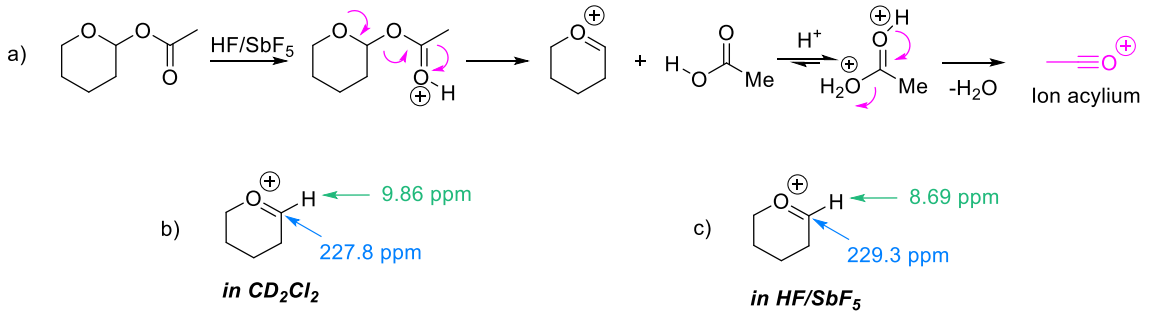


Figure 32. a) Mécanisme de génération de l'ion oxocarbénium cyclique en milieu superacide b) Données spectroscopiques de l'ion oxocarbénium observé par Yoshida[53]. c) Données spectroscopiques de l'ion oxocarbénium observé dans HF/SbF_5

2. Travaux préliminaires réalisés au laboratoire

Les groupements protecteurs de type acétyle, les plus compatibles avec le milieu superacide, ont été utilisés pour l'étude de différents dérivés de sucres en série pyranose. Dans un premier temps, plusieurs espèces polyprotonées au niveau des groupes acétyles ont été observées par RMN à partir de glycopyranoses d'anomérie α. En revanche, les dérivés d'anomérie β ont permis de mettre en évidence la participation de l'ester ou de l'amide en position C-2. Les ions dioxalénium et oxazolinium correspondants ont été observés et leur conformation privilégiée a été déterminée (Figure 33) par calculs DFT.

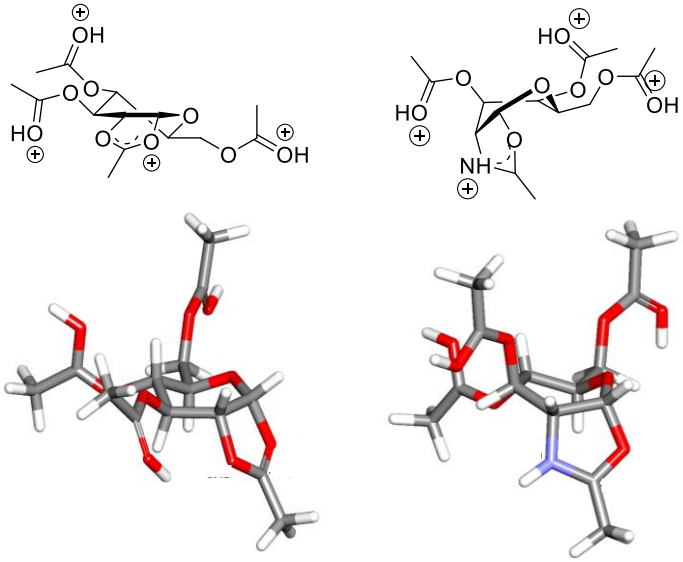


Figure 33. Conformation des ions dioxalénium et oxazolinium en série D-glucopyranose observés en milieu superacide

Dans le but d'éviter cette assistance anchimérique, un dérivé du 2-déoxy-β-D-glucopyranose a été également étudié en milieu superacide afin de générer le cation glycosyle. La formation de ce cation a été confirmée par des déplacements chimiques caractéristiques en RMN ^{1}H et ^{13}C qui sont en accord avec les modèles étudiés précédemment (Figure 34). Les spectres expérimentaux obtenus, combinés aux calculs réalisés par DFT, ont permis d'avoir accès à la conformation privilégiée de cet ion en milieu superacide.

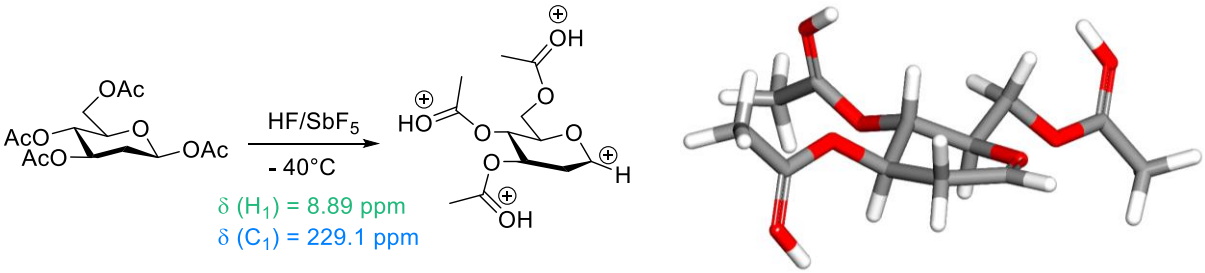


Figure 34. Formation et conformation privilégiée de l'ion oxocarbénium 2-déoxy-glucosyle dans HF/SbF_5

Ces premiers travaux ont permis de mettre en évidence pour la première fois des intermédiaires réactionnels glycosidiques inédits grâce à l'utilisation du milieu superacide. La stabilité de ces espèces a permis de les observer par RMN, mais également d'avoir accès à leur structure tridimensionnelle, un élément clé pour la compréhension de la réaction de glycosylation de type S_N1.

II. Comportement de différents donneurs de glycosyles usuels en milieu superacide

Un grand nombre de groupes partants en position anomérique peuvent être utilisés dans la réaction de glycosylation, et de nombreuses conditions ont été développées pour exploiter ces donneurs de glycosyle[17,118].

À titre d'exemples, les fluorures de glycosyles ont longtemps été sous-utilisés, car non activés dans les mêmes conditions que les autres halogénures de glycosyle. La première utilisation de ces donneurs de glycosyles dans une réaction de glycosylation a été réalisée par Mukaiyama en 1981[14]. Ils deviennent alors des donneurs de glycosyle parmi les plus utilisés du fait de leur plus grande stabilité vis-à-vis de ceux portant un chlore ou un brome sur la position anomérique. Ils sont assez simples à préparer et de nombreuses voies de synthèse de ces donneurs existent.

L'utilisation d'esters en position anomérique est une des voies les plus simples pour construire la liaison glycosidique. Ils sont simples à préparer et très stables, mais sont relativement peu réactifs[119].

Les thioglycosides font également partie des donneurs très utilisés dans la synthèse d'oligosaccharides. Le groupement thioalkyle ou thioaryle est chimiquement stable. Ils permettent également d'avoir accès à un grand nombre d'autres donneurs de glycosyles[120].

De nombreuses méthodes de glycosylation utilisent les trichloroacétimidates comme groupement partant. Ces donneurs de glycosyle sont très réactifs et sont activités en conditions relativement douces. C'est pourquoi ils font également partie des donneurs les plus fréquemment utilisés.

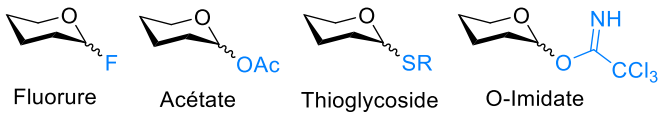


Figure 35. Donneurs de glycosyles étudiés en milieu superacide

Afin d'étudier l'activation de ces donneurs de glycosyles en milieu superacide, les dérivés 2-déoxy-glucose peracétylés correspondants ont été préparés[117]. Pour rappel, les 2-déoxy sucres sont une classe importante de monosaccharides en glycochimie. Ils sont en particulier étudiés pour leurs

[118] F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1043–1087.
[119] H. Osborn, *Carbohydrates*, Academic Press, Amsterdam, **2003**.
[120] J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769–782.

propriétés antibiotiques ou encore anti-tumorales[121]. De nombreux 2-déoxy sucres sont également présents dans la nature[122]. Du fait de l'intérêt de ces composés, leur synthèse et leur exploitation en glycochimie est largement décrite. Cependant, l'absence de groupement directeur en C-2 pose des problèmes de stéréosélectivité lors de la construction de la liaison glycosidique et fait de la synthèse des 2-deoxyglycosides un challenge particulier[123].

1. Synthèse et étude en milieu superacide

Cinq donneurs de glycosyle **1.2**, **1.4**, **1.5**, **1.6** et **1.7** (Schéma 41) ont été synthétisés puis soumis au milieu superacide afin d'étudier leur compatibilité avec ce milieu et leur activation pour conduire à l'observation du cation glycosyle.

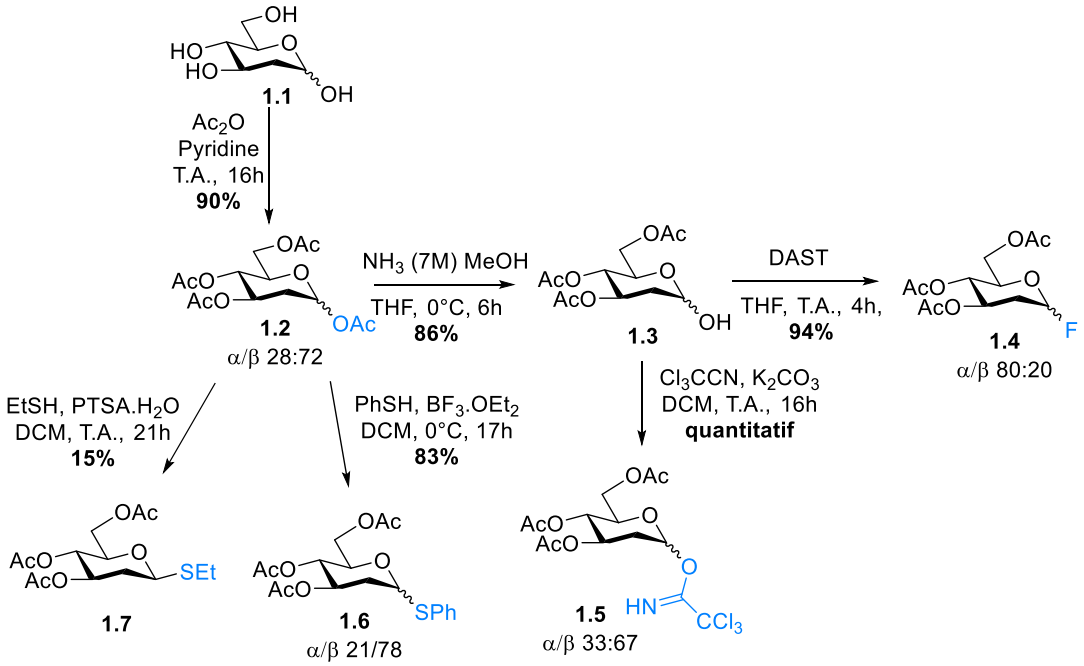


Schéma 41. Synthèse des cinq donneurs de glycosyle étudiés

À partir du 2-déoxy-D-glucopyranose commercial **1.1**, la réaction d'acétylation est effectuée en présence d'anhydride acétique et de pyridine pour former le mélange d'anomère α/β (28:72) du 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranose **1.2** obtenu avec un rendement de 90%[124].

L'accès au donneur de glycosyle fluoré **1.4** se fait *via* ce premier donneur **1.2**. Dans un premier temps, la déprotection de l'acétyle anomérique est effectuée avec une solution d'ammoniac dans le

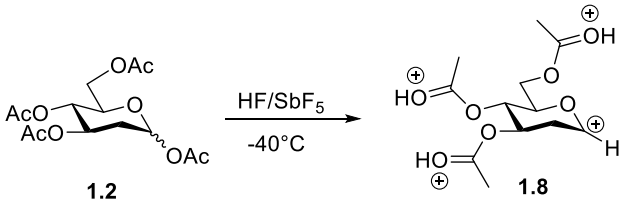
[121] T. K. Lindhorst, in *Glycosci. Chem. Chem. Biol. I–III*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2001**, pp. 2393–2439.
[122] A. C. Weymouth-Wilson, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99–110.
[123] A. Veyrières, in *Carbohydr. Chem. Biol.*, Wiley-Blackwell, **2008**, pp. 367–405.
[124] J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 42–45.

méthanol pour donner l'hémiacétal **1.3**[125]. La fluoration de sa position anomérique en présence de DAST[126] conduit au fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-déoxy-D-glucopyranosyle **1.4** avec un rendement de 81% sur ces deux étapes après purification par flash chromatographie. Ce produit est peu stable et est conservé à -20°C.

L'hémiacétal **1.3** permet également d'avoir accès à l'imidate de glycosyle **1.5** en milieu basique en présence de trichloroacétonitrile[127,128]. Le trichloroacétimidate de 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-déoxy-D-glucospyranosyle **1.5** se dégrade sur silice ; il est donc utilisé directement sans purification supplémentaire.

Le thioglycoside **1.6** est obtenu à partir du composé peracétylé **1.2** en présence de thiophénol et d'éthérate de trifluorure de bore. Après purification par flash chromatographie, le thioglycoside est obtenu avec un rendement de 83% sous forme d'un mélange d'anomère α/β (21:78)[129]. De façon analogue, le thioglycoside **1.7** est obtenu par substitution nucléophile en présence d'éthanethiol et d'acide *para*-toluènesulfonique avec un rendement non optimisé de 15% après purification[130].

Ces cinq différents donneurs de glycosyle ont été traités dans un mélange HF/SbF_5 (22% mol) à -40°C, et le mélange réactionnel analysé par RMN à basse température. Il a déjà été montré que le donneur de glycosyle **1.2** conduit à l'ion oxocarbénium **1.8** après activation[117] (Schéma 42).



1.2 **1.8**

Schéma 42. Génération de l'ion oxocarbénium 1.8 en milieu superacide

Le spectre RMN ^{1}H présente trois singulets entre 12,2 et 13,6 ppm correspondant aux trois protons de protonation des trois groupements acétates (Figure 36). La formation de l'ion oxocarbénium conduit également à la formation de l'ion acylium identifié par le singulet de son méthyle à 2,37 ppm. Cet ion acylium prouve le départ du groupement acétate anomérique. Enfin, le signal caractéristique de l'ion oxocarbénium est un singulet très déblindé à 8,89 ppm correspondant au proton anomérique. Le spectre ^{13}C montre également la formation de cet ion oxocarbénium. En

[125] J. Fiandor, M. T. García-López, F. G. D. L. Heras, P. P. Méndez-Castrillón, *Synthesis* **1985**, *1985*, 1121–1123.
[126] M. H. E. Griffith, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 163–166.
[127] C. Bucher, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8724–8728.
[128] A. Fekete, K. Gyergyói, K. E. Kövér, I. Bajza, A. Lipták, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1312–1321.
[129] D. Crich, O. Vinogradova, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8473–8480.
[130] M. G. Beaver, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1107–1118.

effet, la formation de l'ion acylium est confirmée par deux signaux caractéristiques à 150 et 5 ppm. Enfin, le signal très déblindé à 227,7 ppm est attribué au carbone anomère de l'ion oxocarbénium.

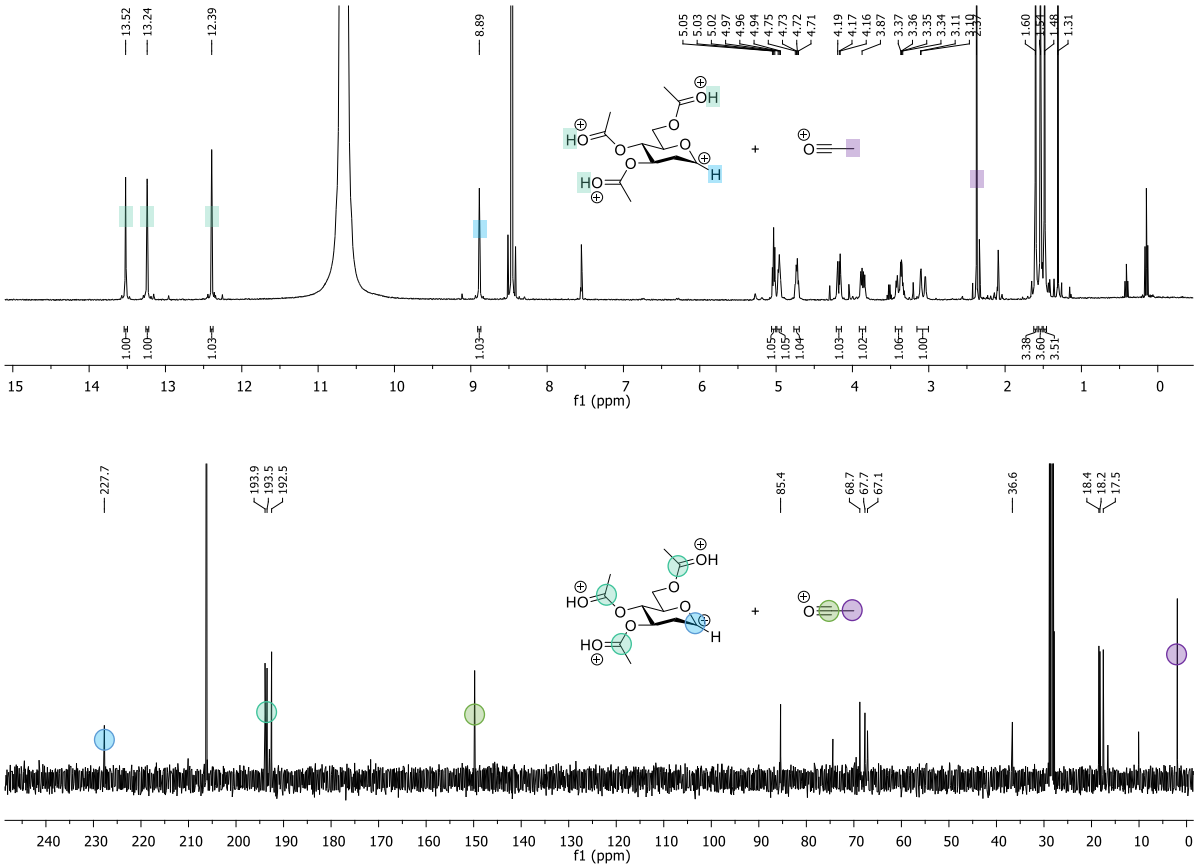


Figure 36. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de l'ion 2-déoxyglucosyle 1.8

Les donneurs de glycosyle de type fluorure **1.4** et imidate **1.5** permettent également de générer le même ion oxocarbénium en milieu superacide. L'activation du donneur **1.5** est notamment confirmée par la présence d'un produit secondaire dans le milieu réactionnel observé par RMN (Figure 37).

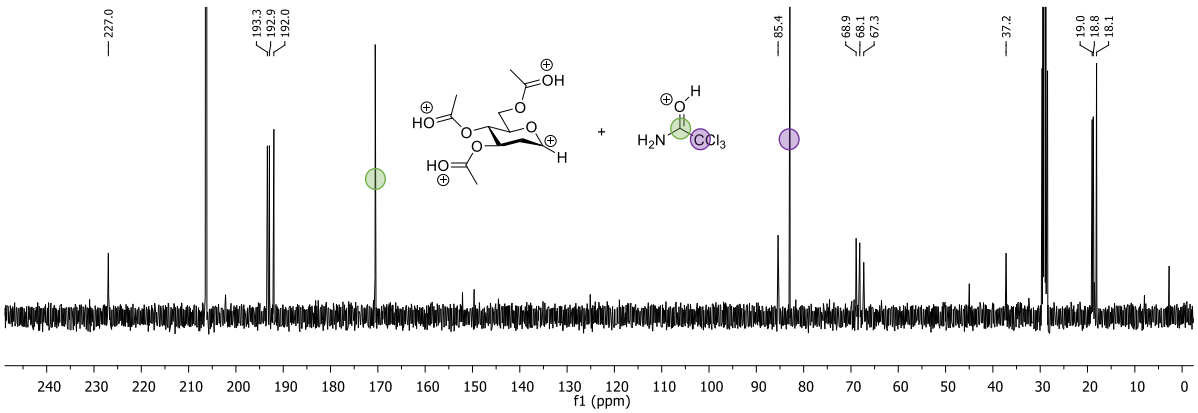


Figure 37. Spectre RMN ^{13}C de l'ion 1.8 généré à partir du donneur de glycosyle 1.5

En revanche, l'activation des thioglycosides **1.6** et **1.7** en milieu superacide conduit à un mélange complexe d'espèces ioniques dont le cation glycosyle **1.8**. Ce type de donneur de glycosyle est en partie activé dans ce milieu, mais d'autres intermédiaires dont la structure n'a pas été établie, semblent se former.

2. Analyse conformationnelle

L'ion observé **1.8** adopte une conformation de type ^{4}E selon les constantes de couplages analysées (Figure 38), en particulier du fait de très faibles valeurs obtenues pour le couplage entre les protons H-1, H-2 et H-2' ($^3J_{1,2}$, $^3J_{1,2'}$ < 1 Hz).

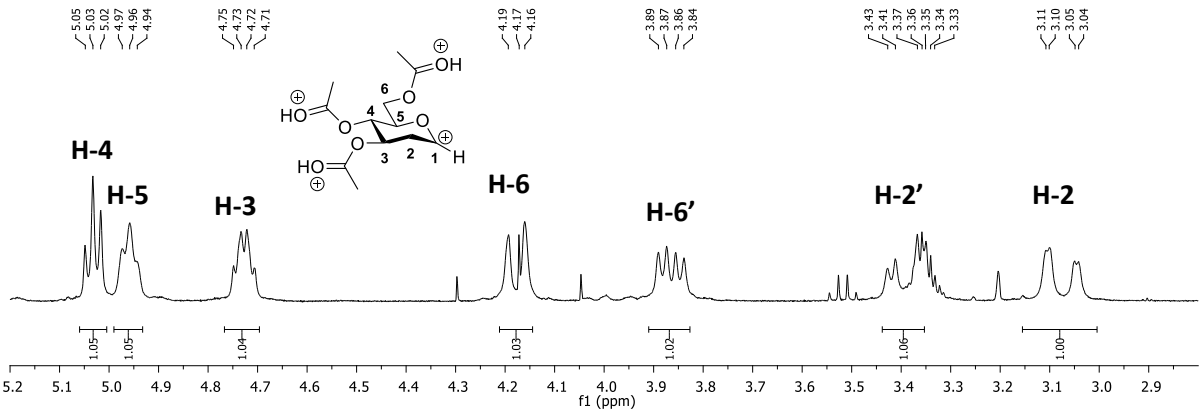
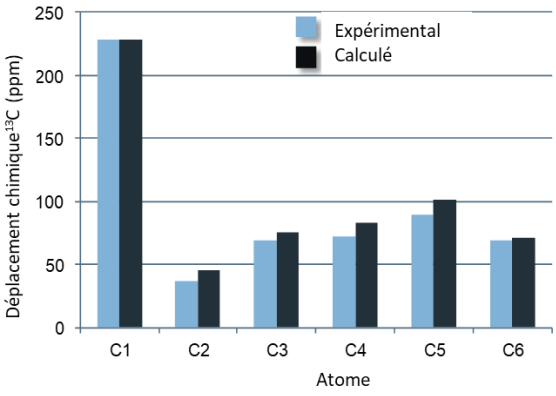


Figure 38. Agrandissement du spectre RMN ^{1}H de l'ion 1.8

À partir des données expérimentales, des calculs théoriques ont été effectués afin de prédire la conformation privilégiée de l'espèce formée en milieu superacide. Ces calculs ont été effectués à l'institut de biologie CIC-BioGUNE à Bilbao (Espagne) par Ana Arda, chargée de recherche dans l'équipe du Pr. Jesús Jiménez-Barbero. Sur le logiciel Maestro, la structure initiale a été modélisée, puis l'optimisation de la structure, les données RMN et la répartition des charges NBO ont été générées par calculs DFT avec le logiciel Gaussian. Un stage de deux semaines au sein de l'institut CIC-BioGUNE m'a permis de me familiariser avec cette technique.

L'optimisation de la conformation du cation glycosyle chargé (+4) prédit une conformation de type ^{4}E (Figure 39). Dans cette conformation, les groupements acétates protonés adoptent une orientation pseudoéquatoriale, probablement afin de minimiser la répulsion des charges.

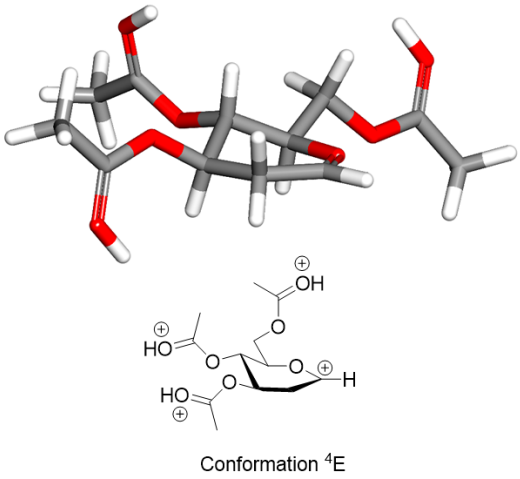
(a)



(b)

Paire de protons	$^{3}J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^{3}J_{(H,H)}$ * (Hz) Calculée
H-1, H-2	1.0	0.1
H-1, H-2'	1.2	0.9
H-2, H-3	6.5	6.5
H-3, H-2'	4.3	5.7
H-3, H-4	6.5	6.2
H-4, H-5	7.0	7.8
H-5, H-6	6.0	7.4
H-5, H-6´	1.5	1.4
*** B3LYP/ 6-31+g(d,p)**		

(c)



Conformation ^{4}E

Figure 39. Modélisation moléculaire de l'ion 1.8. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée

Ce cation glycosyle, généré et stabilisé en conditions superacides, peut être piégé *in situ* afin d'étudier l'impact de sa conformation sur l'issue stéréochimique de la réaction.

3. Piégeage *in situ* du cation glycosyle par deutération

Des réactions de deutération ont déjà été réalisées *in situ* en milieu superacide et permettent de prouver le caractère cationique de l'espèce étudiée. La deutération ionique du cation glycosyle permettrait de confirmer sa nature cationique, mais également de mieux comprendre l'impact de la conformation sur la stéréosélectivité de la réaction de deutération effectuée sous contrôle cinétique. En effet, la stabilité des produits deutérés en position anomérique a été démontrée, rejetant tout équilibre entre le cation et le produit deutéré dans le milieu.

Dans ce but, le cation glycosyle **1.8** a d'abord été généré dans les mêmes conditions que celles utilisées pour l'analyse *in situ* par RMN à basse température. Le cyclohexane-d_{12}, utilisé comme agent de deutération, a ensuite été ajouté dans le milieu réactionnel à -40°C. Après réaction, l'anomère α **1.9** a été obtenu majoritairement (α/β 98 :2) avec un rendement de 89% (Schéma 43).

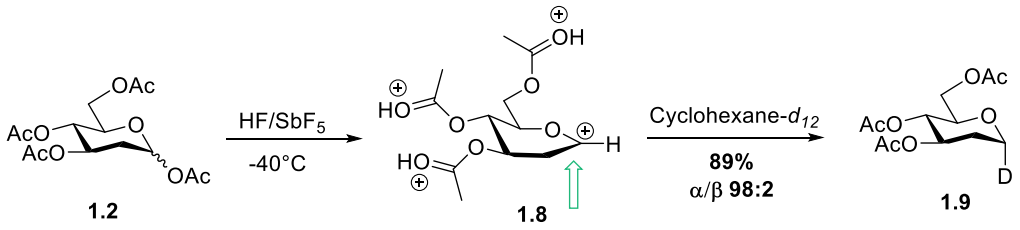


Schéma 43. Deutération de l'ion oxocarbénium 1.8 en présence de cyclohexane-d_{12}

Le pyranose deutéré **1.9** étant stable en milieu superacide, cette réaction de deutération ionique a été réalisée en conditions cinétiques. Ici, la formation majoritaire du composé **1.9** suggère une insertion par la face inférieure du cation glycosyle de conformation ^{4}E, la face la moins encombrée du fait de l'absence de substituant sur la position C-2.

Cette étude a donc permis de montrer que l'accès en milieu superacide à un même cation glycosyle en milieu superacide est possible à partir de plusieurs donneurs de glycosyle différant par la nature du groupe partant. Pour la suite de ce travail, il sera donc possible d'utiliser des donneurs de glycosyles de type fluorure, acétate et trichloroacétimidate. À la suite de ces travaux, la nature du substituant sur la position C-2 a été variée et l'aptitude des donneurs correspondants à être activés et à générer d'éventuels cations glycosyles en milieu superacide a été étudiée.

III. Étude du comportement de dérivés glucopyranosidiques portant des fonctions oxygénées ou azotées en C-2 en milieu HF/SbF_5

1. Réactivité du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucopyranosyle

L'étude de ce donneur portant un alcool sur le carbone C-2 permet, en comparaison du 2-déoxy-glucose, de se rapprocher de la structure "classique" du glucopyranose et de nombreux autres sucres. Ce donneur qui devrait conduire à un cation glycosyle plus instable que le cation 2-déoxy-glucosyle décrit précédemment, a été traité en conditions superacides HF/SbF_5.

a. Synthèse du donneur de glycosyle fluoré

Le donneur fluoré **1.15** a été obtenu selon la voie de synthèse suivante (Schéma 44). À partir de l'α-acétobromoglucose commercial **1.10**, l'alcool **1.11** est synthétisé en présence de nitrate d'argent

dans un mélange nitrométhane-eau *via* la formation d'un nitrate de glycosyle[131]. Cet alcool est obtenu avec un rendement de 52% après précipitation dans l'éther diéthylique à froid. L'alcool **1.11** est ensuite protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle[132] avec un rendement de 94% pour donner la molécule **1.12**. L'acétate anomérique de la molécule **1.12** est déprotégé sélectivement en présence d'acétate d'hydrazine pour donner l'hémiacétal[133] **1.13** qui est directement traité en présence de DAST[126]. Le dérivé fluoré **1.14** est obtenu avec un rendement de 64% sur deux étapes. L'éther silylé sur le carbone C-2 est finalement déprotégé avec un rendement de 73% avec du fluorure de tétra-*N*-butylammonium (TBAF) pour donner le donneur de glycosyle **1.15**[132] sous forme d'un mélange d'anomères α/β (8:92) qui a été synthétisé avec un rendement global de 23% sur cinq étapes.

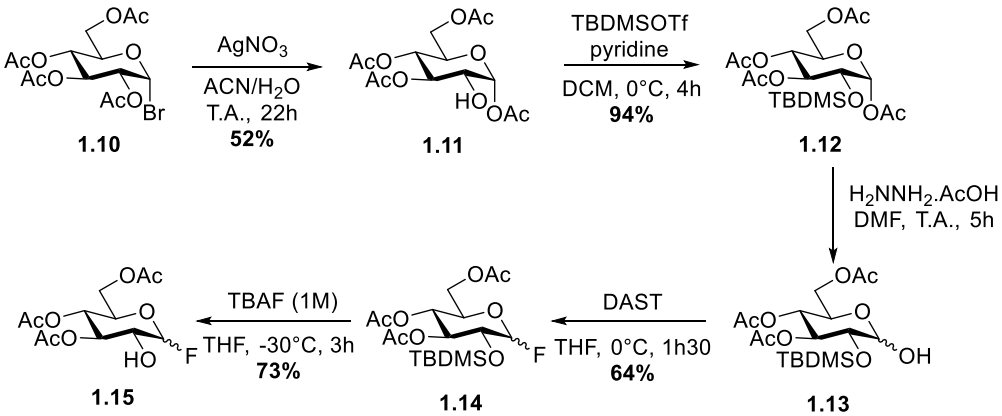


Schéma 44. Synthèse du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucopyranosyle

b. *Étude en milieu superacide*

La molécule **1.15** a été soumise aux conditions superacides HF/SbF_5 à -40°C et le mélange réactionnel a été analysé par RMN *in situ* à basse température (Schéma 45).

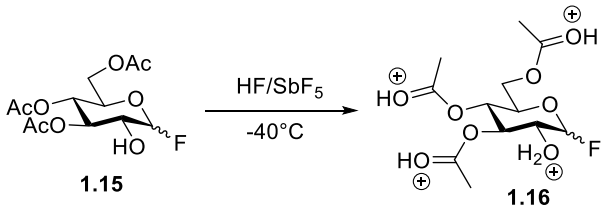


Schéma 45. Génération de l'ion 1.16 en milieu superacide

L'analyse du spectre RMN ^1H (Figure 40) permet de mettre en évidence la polyprotonation des trois groupements acétates avec trois singulets au-delà de 11,5 ppm. Un singulet large est également observé à 10,74 ppm et pourrait correspondre à la protonation de l'alcool sur la position C-2. En effet,

[131] T. Wang, S. S. Nigudkar, J. P. Yasomanee, N. P. Rath, K. J. Stine, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3596–3604.
[132] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New-York, **1999**.
[133] G. Excoffier, D. Gagnaire, J.-P. Utille, *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 368–373.

les alcools secondaires simples sont protonés en milieu superacide avec un signal caractéristique entre 9 et 10 ppm[134]. Le spectre RMN ^{13}C confirme la présence du fluor sur la position anomérique avec la présence d'un doublet à 100 ppm avec une constante de couplage $^{1}J_{C\text{-}F}$ de 229 Hz pour le C-1.

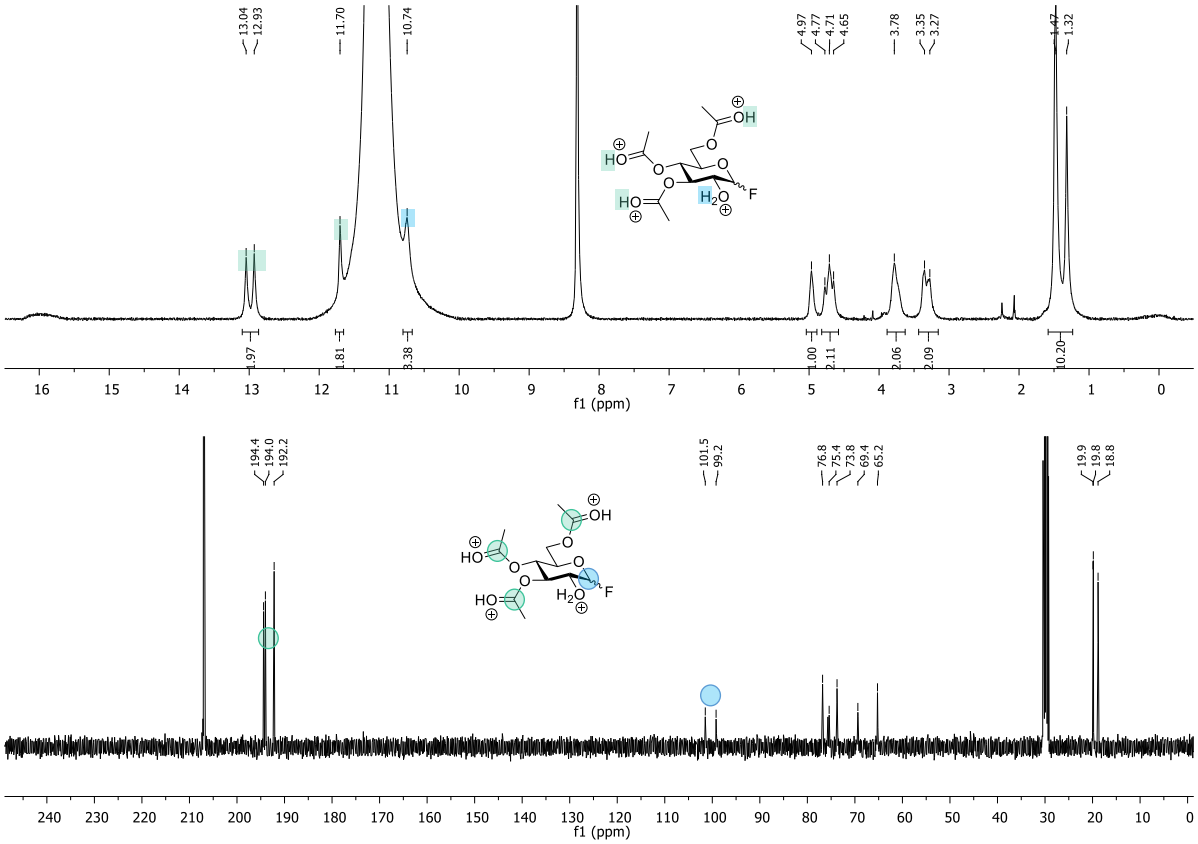


Figure 40. Spectre RMN ^{1}H et ^{13}C de l'ion 1.16 observé

Deux hypothèses (Schéma 46) sont possibles pour expliquer la formation de cet ion **1.16**. On peut envisager que la molécule de départ **1.15** n'est pas activée dans le milieu. La polyprotonation des différents groupements acétates, ainsi que l'alcool déstabilise fortement la formation de l'ion oxocarbénium. Une deuxième possibilité est que le cation glycosyle est effectivement généré, mais le caractère pentacationique de l'espèce le rend particulièrement réactif et électrophile. Les fluorures du milieu faiblement nucléophiles piègent alors le cation présent conduisant à la molécule observée fluorée.

[134] G. A. Olah, E. Namanworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5327–5328.

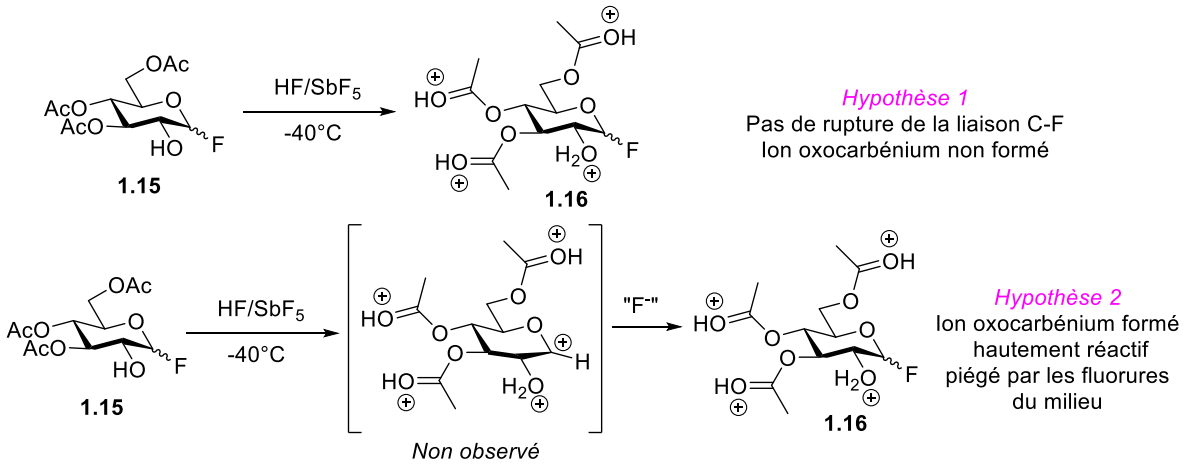


Schéma 46. Hypothèses pour l'observation de l'ion tétracationique 1.16

Afin de vérifier cette dernière hypothèse, l'ion généré *in situ* a été ensuite hydrolysé dans un mélange eau-Na_2CO_3. Malgré une dégradation d'une partie du produit à l'hydrolyse, un changement d'anomérie du fluor est observé. En effet, le substrat fluoré de départ (α/β 8 :92) conduit majoritairement à l'anomère fluoré α. Il semble donc que le cation glycosyle ait été formé, mais que sa grande réactivité, due au groupement protoné en C-2, n'a pas permis de l'observer dans le milieu.

D'autres substituants et groupes protecteurs sur cette position ont été étudiés afin de vérifier leur impact sur la génération et la structure du cation glycosyle correspondant.

2. Réactivité du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-*O*-méthyl-D-glucopyranosyle

Lemieux a suggéré qu'un éther méthylique sur le carbone C-2 peut en théorie participer et piéger le carbone anomérique cationique de façon intramoléculaire[135]. Ceci conduirait à mettre en évidence un nouveau type de participation.

a. Synthèse du donneur de glycosyle

Le dérivé **1.15** a été méthylé en présence d'iodure de méthyle, de diméthylsulfure et d'oxyde d'argent dans l'acétonitrile[136] pour obtenir la molécule **1.17** avec un rendement de 62% (Schéma 47).

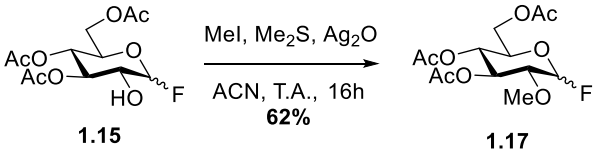


Schéma 47. Synthèse du donneur de glycosyle fluoré 1.17

[135] R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056–4062.
[136] P. Kováč, Ed. , *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods, Volume 1*, CRC Press, **2011**.

b. Étude en milieu superacide

Le traitement du composé **1.17** en milieu superacide à -40°C a conduit au produit de polyprotonation **1.18** qui a été analysé par RMN (Schéma 48).

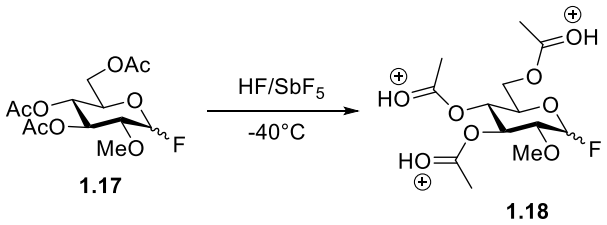


Schéma 48. Génération de l'ion 1.18 en milieu superacide

Le spectre RMN ^{1}H montre la polyprotonation des trois groupements protecteurs acétates avec les trois singulets caractéristiques entre 11,5 et 13,5 ppm (Figure 41). Contrairement à la fonction alcool en position 2 du donneur de glycosyle **1.15** qui était protonée en milieu superacide, ici, la protonation de la fonction méthoxy n'est pas observée. En effet, la fonction éther est connue pour être protonée dans un milieu HSO_3F-SbF_5-SO_2 conduisant à un signal caractéristique entre 7,8 et 9,0 ppm[46]. Cependant, un équilibre rapide entre les formes protonées et non protonées de cette fonction éther ne peut être exclu.

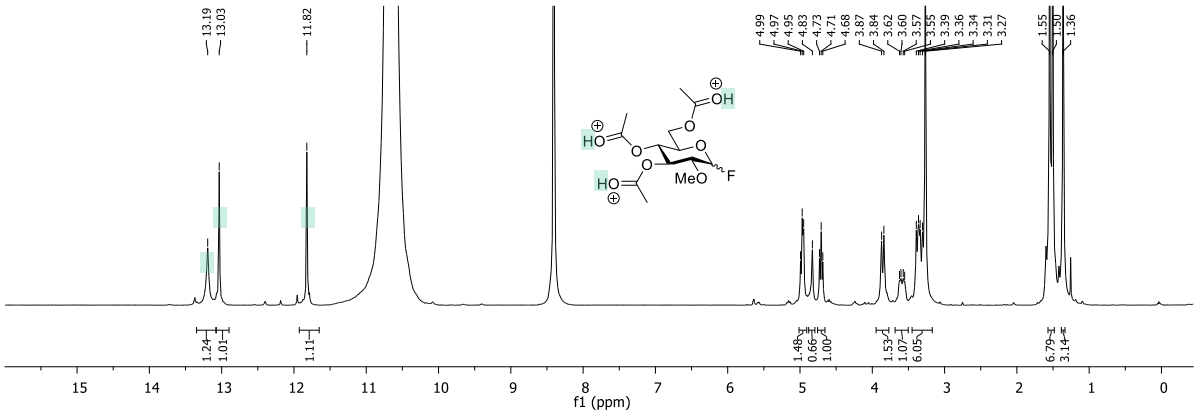


Figure 41. Spectre RMN ^{1}H de l'ion 1.18

Le spectre ^{13}C confirme la protonation des acétates de l'espèce **1.18**. La présence du fluor en position anomérique est vérifiée par la présence d'un doublet à 99 ppm avec une grande constante de couplage $^{1}J_{C\text{-}F}$ de 235 Hz (Figure 42).

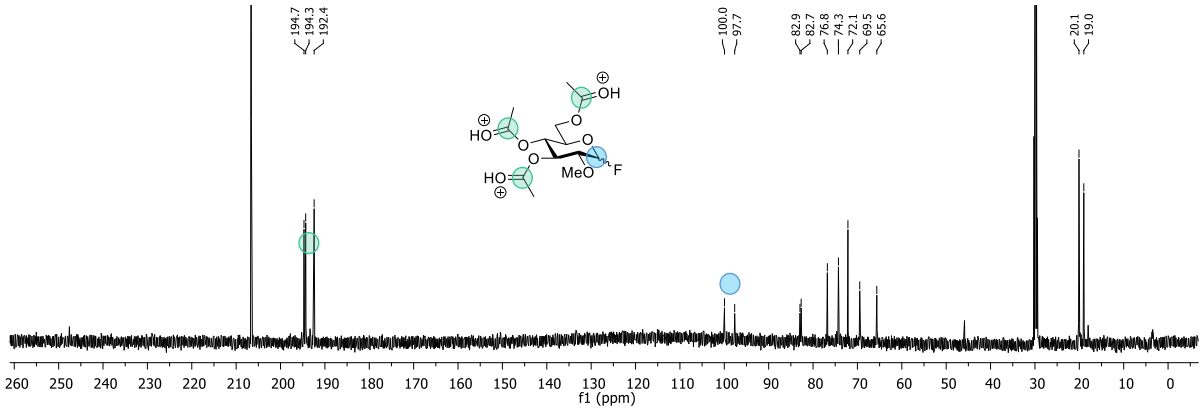


Figure 42. Spectre RMN ^{13}C de l'ion 1.18 en milieu superacide

Le donneur de glycosyle **1.17** conduit en milieu superacide à une espèce fluorée analogue à la molécule polyprotonée **1.16**. Cette espèce ne permet donc pas l'observation du cation glycosyle correspondant. L'absence de formation du cation glycosyle peut s'expliquer par la déstabilisation de ce dernier par le substituant méthoxy en C-2, probablement protoné, ou par le caractère fortement électrophile de cet ion qui est directement piégé par les ions fluorures.

3. Réactivité du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-(4-nitrobenzènesulfonate)-D-glucopyranosyle

Les donneurs de glycosyle **1.15**, avec en alcool en C-2, et **1.17**, portant un méthoxy en C-2, n'ont pas permis d'observer le cation glycosyle correspondant probablement à cause de leur protonation dans le milieu. L'introduction du groupement nosyle sur le C-2 de la molécule **1.19** a donc été envisagée, car elle pourrait permettre d'éviter la protonation de la fonction en position C-2 en milieu superacide. L'absence de protonation rendant cette espèce moins électrophile, cela éviterait le piégeage du cation glycosyle correspondant par les ions fluorure permettant théoriquement son observation par RMN.

a. Synthèse du donneur de glycosyle

Le dérivé **1.19** portant un groupement nosyle en position C-2 est obtenu par protection de l'alcool du composé **1.15** en présence de chlorure de nosyle et de pyridine[132]. La molécule cible est obtenue avec un rendement de 87% sous forme d'un mélange d'anomères α/β (77:23) (Schéma 49).

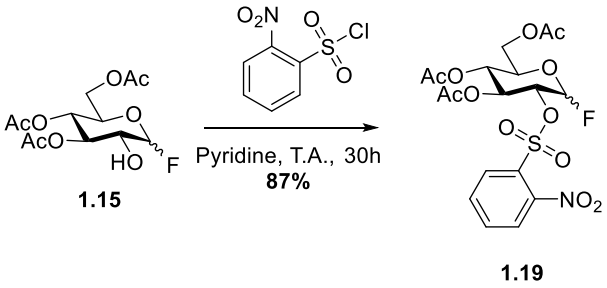


Schéma 49. Synthèse du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-(4-nitrobenzènesulfonate)-D-glucopyranosyle

b. Étude en milieu superacide

Le dérivé **1.19** est ensuite traité en milieu superacide et l'espèce obtenue a été analysée par RMN à -40°C (Schéma 50).

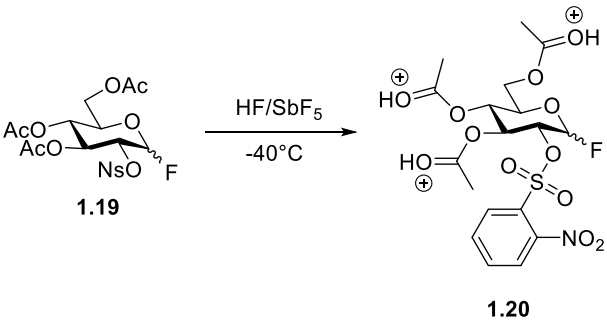


Schéma 50. Génération de l'ion 1.20 en milieu superacide

Le spectre RMN ^{1}H de l'ion **1.20** met en évidence la protonation des trois groupements acétates au-delà de 11,9 ppm. En revanche, la protonation du groupe nosyle n'est pas observée. La protonation d'un groupement de type nitroaromatique a déjà été observée dans le milieu HSO_3F-SbF_5-SO_2 par le groupe d'Olah[137] entre 14 et 16 ppm sous la forme d'un singulet. Ici ce type de signal n'est pas observé.

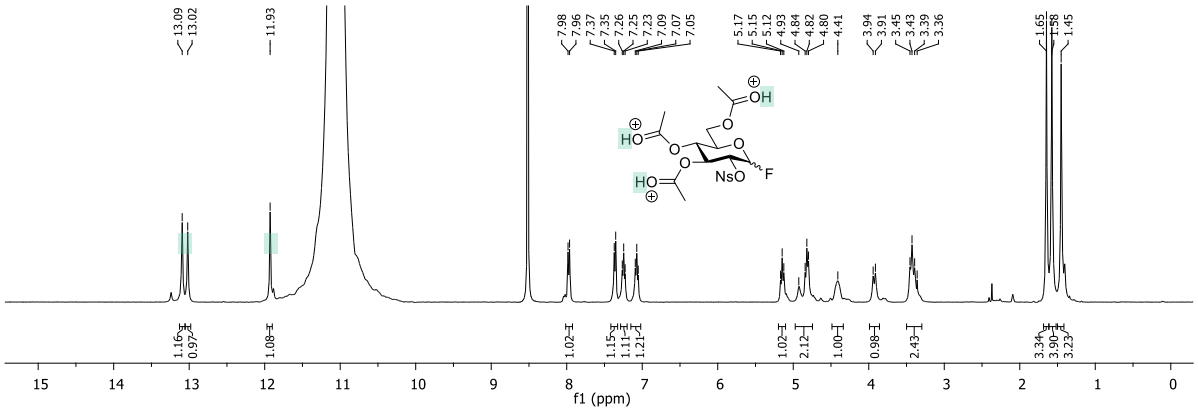


Figure 43. Spectre RMN ^{1}H de l'ion 1.20 en milieu superacide

[137] G. A. Olah, T. E. Kiovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6461–6464.

Le spectre RMN ^{13}C permet de confirmer la présence du fluor en position anomérique avec un doublet caractéristique à 100 ppm comportant la grande constante de couplage $^{1}J_{C\text{-}F}$ de 240 Hz pour le C-1.

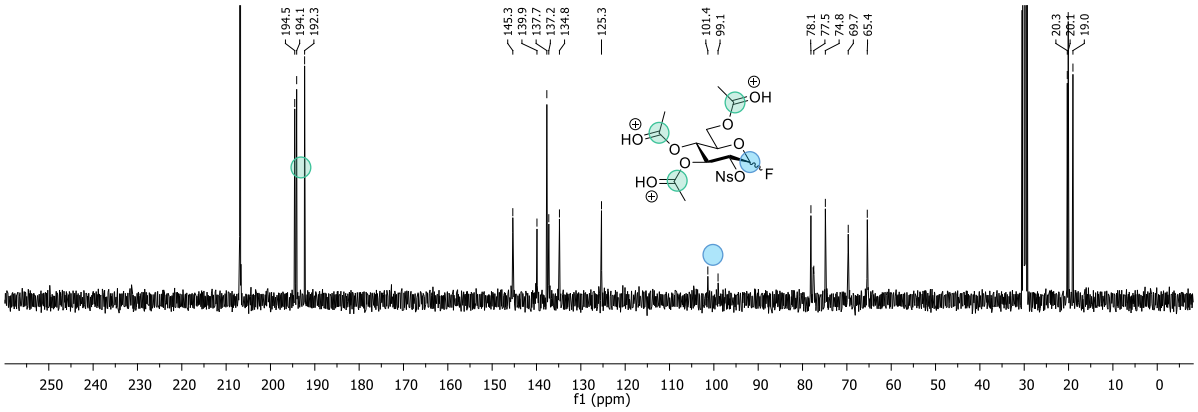


Figure 44. Spectre RMN ^{13}C de l'ion 1.20 en milieu superacide

L'étude du dérivé **1.19** portant un groupe nosyle en milieu superacide HF/SbF_5 a conduit également à la formation d'une espèce **1.20** polyprotonée. L'ion glycosyle oxocarbénium attendu n'a pas pu être observé.

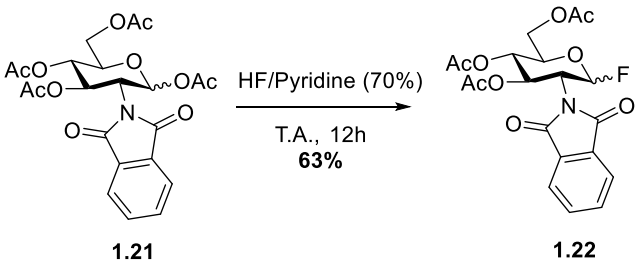
4. Réactivité du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-2-phtalimido-D-glucopyranosyle

Le mécanisme de la glycosylation impliquant des donneurs portant un groupe phthalimido en position C-2 est mal connu, mais permet d'accéder à des produits 1,2-*trans*-glycosides. Les hypothèses d'une participation du groupe phthalimido ou de l'encombrement stérique de celui-ci autour d'une des faces du sucre ont été avancées pour expliquer cette stéréosélectivité 1,2-*trans*[138]. Il nous a semblé intéressant d'étudier le comportement de ce type de composé en milieu superacide.

a. Synthèse du donneur de glycosyle

À partir du précurseur **1.21** préparé préalablement au laboratoire, le donneur de glycosyle fluoré **1.22** a été préparé à l'aide du mélange HF/pyridine[139] (Schéma 51).

[138] H. Yuasa, O. Tsuruta, T. Izumi, T. Takahara, M. Izumi, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1288–1289.
[139] G. Pelletier, A. Zwicker, C. L. Allen, A. Schepartz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3175–3182.

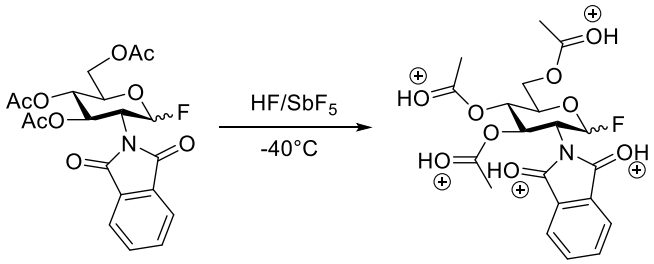


1.21 **1.22**

Schéma 51. Synthèse du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-2-phtalimido-D-glucopyranosyle

b. Étude en milieu superacide

Le composé **1.22** est traité en milieu superacide HF/SbF_5 à -40°C, puis la formation de l'espèce **1.23** a été supposée après analyse par RMN à basse température (Schéma 52).



1.22 **1.23**

Schéma 52. Génération de l'ion 1.23 en milieu superacide

L'analyse du spectre RMN ^1H met en évidence la protonation des trois groupements acétates présents sur les carbones C-3, C-4 et C-6 (Figure 45). En revanche, aucun proton caractéristique d'un ion oxocarbénium n'est observé entre 8 et 10 ppm. Les travaux d'Olah[140] et ceux réalisés au laboratoire[141] ont montré une diprotonation partielle avec délocalisation de la charge positive de plusieurs imides en milieu superacide. Dans notre cas, la protonation des carbonyles du groupement phthalimide n'est pas visible sur le spectre ^1H. En revanche, l'étude du spectre RMN ^{13}C (Figure 45) montre un déblindage de ces deux carbonyles de 170 à 183 ppm, ce qui suggère cette protonation partielle du substituant dû à la délocalisation vers le noyau aromatique. La présence du fluor anomérique est également confirmée par la présence d'un doublet à 100 ppm avec une grande constante de couplage $^1J_{C\text{-}F}$ de 238 Hz pour le carbone C-1.

[140] G. A. Olah, R. H. Schlosberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6464–6467.
[141] A. Le Darz, U. Castelli, N. Mokhtari, A. Martin-Mingot, J. Marrot, F. Bouazza, O. Karam, S. Thibaudeau, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 674–689.

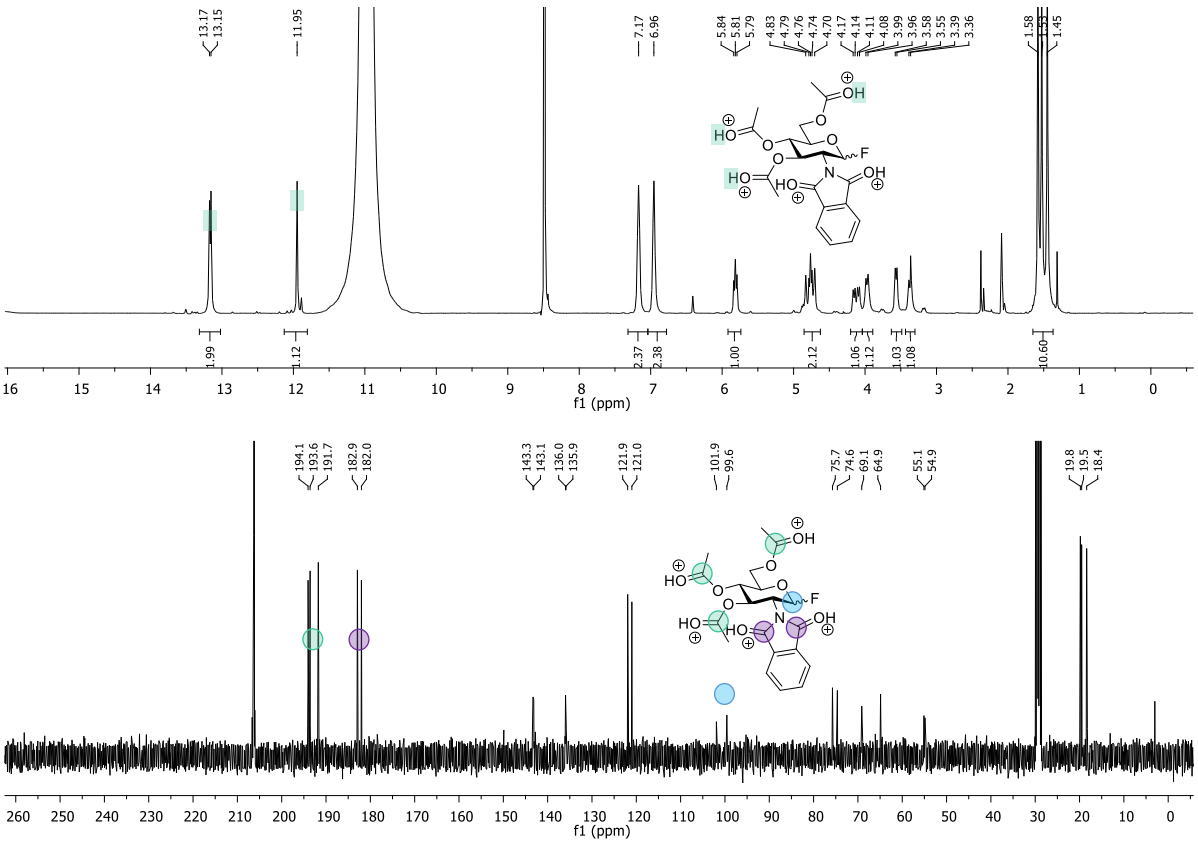


Figure 45. Spectre RMN ^{1}H et ^{13}C de l'ion 1.23 en milieu superacide

L'espèce générée **1.23** *in situ* a ensuite été neutralisée dans un mélange eau-Na_2CO_3, et un changement d'anomérie du fluor est observé. Alors que le dérivé de départ **1.22** montrait un ratio α/β de 53:47, seul l'anomère α est récupéré lors de la neutralisation du milieu de l'ion **1.23**. Il semble donc que le cation glycosyle ait été formé, mais que sa grande réactivité due au groupement protoné en C-2 conduit à son piégeage par les ions fluorure. On peut noter, que contrairement à ce qui est observé en milieu classique, le piégeage de l'intermédiaire cationique postulé se fait par la face α de l'ion. La protonation de phthalimide ne permet pas de stabiliser l'ion sous la forme d'oxazolinium. Ce résultat semble infirmer l'éventuelle hypothèse d'une stéréosélectivité induite par une gêne stérique en milieu classique. En effet, une éventuelle gêne stérique existerait également dans les conditions superacides, pourtant l'attaque des ions fluorure solvatés par la face α est possible.

En conclusion, l'étude de différents donneurs de glycosyle substitués en position C-2 par des groupes -OH, -OMe, -ONs et -NPhthalimide n'a pas permis d'observer les cations glycosyles correspondants. La protonation des groupements protecteurs acétates en position C-3, C-4 et C-6 a pu être observée dans chaque cas. La neutralisation des dérivés protonés 2-OH et 2-phthalimido a conduit à une variation importante du ratio α/β du fluor anomérique. Cette variation suggère la formation de l'ion oxocarbénium mais son caractère superélectrophile, dû à la polyprotonation, le rend

particulièrement réactif conduisant à son piégeage par les nucléophiles faibles du milieu, les ions fluorure, et rendant son observation impossible.

IV. Étude du comportement de dérivés glycopyranosidiques portant des halogènes en position C-2

1. Réactivité des donneurs 2-halogéno-glycopyranosyles dans la réaction de glycosylation

a. Implications d'ions halonium dans la réaction de glycosylation

Les donneurs de glycosyles halogénés sur la position C-2 ont été beaucoup utilisés pour la synthèse de 2-déoxyglycosides. En effet, la présence d'un groupement halogène sur cette position permet d'orienter la stéréochimie de la glycosylation en interagissant avec le carbone anomère, cet halogène est ensuite retiré par différentes méthodes chimiques.

Après activation du groupement partant anomérique et formation de l'intermédiaire cationique, il est fréquemment postulé que la présence d'un substituant de type halogène équatorial en position C-2 permet de stabiliser cet intermédiaire[142]. Une participation intramoléculaire *via* la formation d'un ion halonium cyclique est postulée permettant alors de bloquer la face α et d'accéder aux β-glycosides. Cette β stéréosélectivité est difficile à obtenir à partir des 2-déoxyglycosides. Lorsque ce même substituant halogéné est en position axiale, l'interaction avec le carbone anomère par la face β favorise la formation des α-glycosides (Schéma 53).

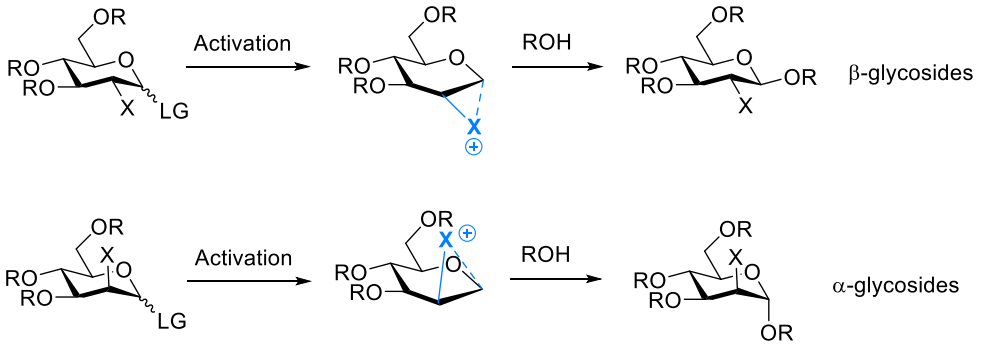


Schéma 53. Interaction du groupement halogène dans la réaction de glycosylation

[142] D. Hou, T. L. Lowary, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1911–1940.

Cependant, cette participation n'a pas été prouvée expérimentalement et reste théorique. Des interactions électrostatiques ou stériques entre le nucléophile et l'halogène en C-2 peuvent également expliquer cette stéréosélectivité. Dans ce contexte, une étude théorique sur des intermédiaires de la réaction de glycosylation portant un soufre ou un sélénium sur la position C-2 a été réalisée par Castillón[143] afin de comprendre l'influence de ces hétéroatomes sur la structure des ions et la possibilité d'existence d'ions épisulfonium et épiselenonium. Les calculs DFT réalisés sur des molécules modèles mettent en évidence la présence d'ions de type oxonium plus stables, mais une géométrie proche des ions épisulfonium ou épisélénonium est également possible influençant l'issue stéréochimique de la réaction (Figure 46).

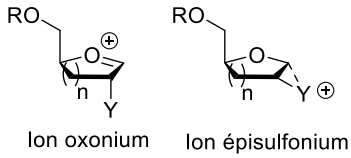


Figure 46. Intermédiaires possibles de type oxonium et épisulfonium dans l'étude réalisée par Castillón

Dans cette étude, il a été montré qu'un iode conduit à une meilleure β-sélectivité qu'un brome, qui donne lui-même une meilleure β-sélectivité qu'un chlore. C'est pourquoi l'iode est le plus souvent utilisé pour favoriser la β-glucosylation. À titre d'exemple, Roush a exploité cette stéréosélectivité avec des trichloroacétimidates de 2-déoxy-2-iodo-glucopyranosyle. Pour expliquer la stéréosélectivité β de ces réactions, un intermédiaire de type iodonium cyclique (Schéma 54) a été proposé[144].

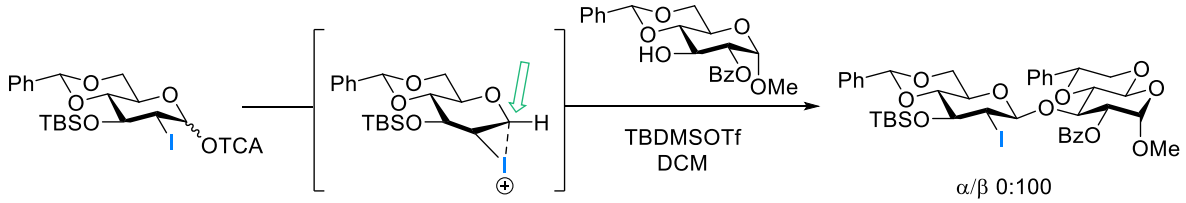


Schéma 54. Intermédiaire iodonium cyclique postulé par Roush dans une réaction de glycosylation

b. Étude d'ions halonium

De nombreuses études théoriques et expérimentales visant à étudier des ions halonium ont été reportées dans la littérature. L'hypothèse d'un ion halonium cyclique a été proposée pour la première fois par Roberts et Kimball[145] pour expliquer la sélectivité de la réaction de bromation de doubles liaisons C=C (Schéma 55).

[143] F. Bravo, A. Viso, E. Alcázar, P. Molas, C. Bo, S. Castillón, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 686–691.
[144] P. Y. Chong, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4523–4526.
[145] I. Roberts, G. E. Kimball, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 947–948.

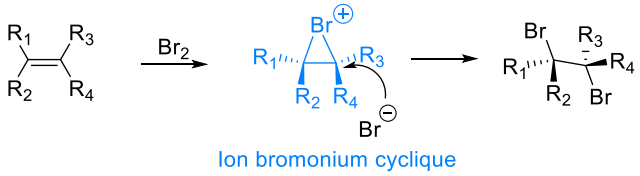


Schéma 55. Réaction de dibromation d'alcènes

Les ions iodonium[146], bromonium[146] et chloronium[147] cycliques ont été plusieurs fois observés par spectroscopie RMN. Ces études RMN ont notamment permis de mettre en évidence leur caractère cyclique et symétrique dans des conditions superacides. Des études théoriques ont également confirmé ces résultats (Schéma 56). Ainsi la formation d'un ion bromonium cyclique est favorisée par rapport à la forme ouverte[148]. En revanche, l'ion chloronium cyclique est suggéré comme étant moins stable que les ions chloronium non cycliques, la nature des substituants présents sur la molécule pouvant favoriser la forme pontée ou la forme ouverte selon les cas[149]. Il a aussi été montré que l'atome d'iode possède une bonne capacité à stabiliser une charge positive et ce sont les ions halonium cycliques les plus stables. L'atome de brome en revanche stabilise moins bien la charge positive, bien que la structure de cet ion cyclique soit favorisée. L'observation d'ions chloronium cycliques est plus délicate et dépend de la nature des autres substituants présents sur le substrat.

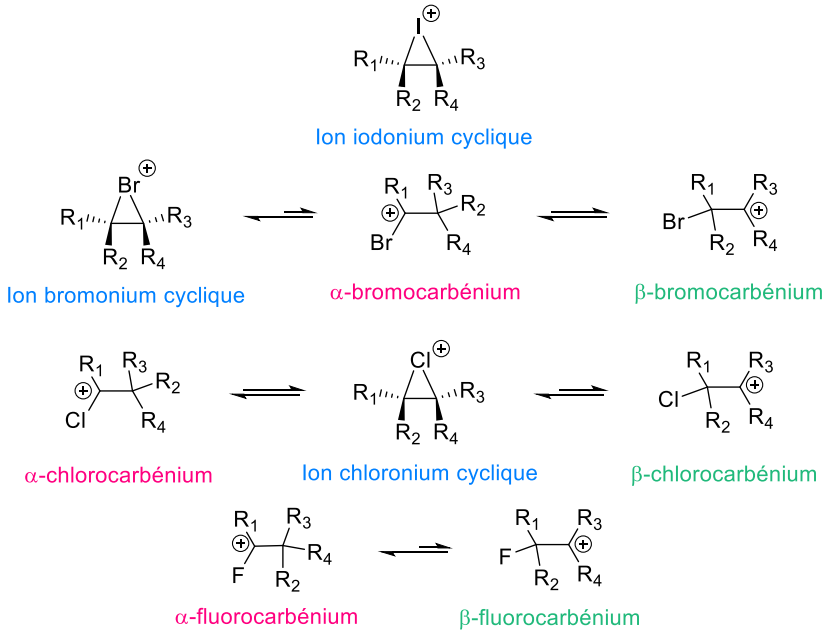


Schéma 56. Structures préférentielles des ions halonium

[146] G. A. Olah, J. M. Bollinger, J. Brinich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2587–2594.
[147] G. A. Olah, D. A. Beal, P. W. Westerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3387–3389.
[148] C. H. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8676–8682.
[149] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, G. Rasul, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 8427–8430.

En revanche, la formation d'ions fluoronium semble peu probable. Ainsi, l'observation directe d'ions fluoronium cycliques n'a pas été possible[150], contrairement à l'ion α-fluorocarbénium qui a été observé dans certaines conditions superacides et à basse température[151]. Les études théoriques sont en accord avec les résultats obtenus expérimentalement : un minimum énergétique pour l'ion α-fluorocarbénium a été calculé[149].

Dans ce contexte, l'influence des substituants bromé et fluoré en position C-2 sur la structure et la conformation des intermédiaires réactionnels de la réaction de glycosylation a été étudiée en milieu superacide.

2. Étude des dérivés 2-bromo

a. *Travaux précédents : série glucose*

i. *Synthèse et étude en milieu superacide*

Les premiers travaux réalisés au laboratoire sur le fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-bromo-2-déoxy-β-D-glucopyranosyle **1.26**[117] ont permis de mettre en évidence la formation du cation glycosyle correspondant en milieu superacide. Ce composé **1.26** a été obtenu comme suit.

À partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal **1.24** commercial, une bromation en présence de dibrome dans le dichloroéthane a donné le mélange diastéréoisomérique de composés dibromés **1.25**[152]. Ce mélange est directement traité avec le fluorure d'argent dans l'acétonitrile. La molécule **1.26** est finalement obtenue avec un rendement de 33% sur deux étapes après purification par chromatographie flash (Schéma 57)[153].

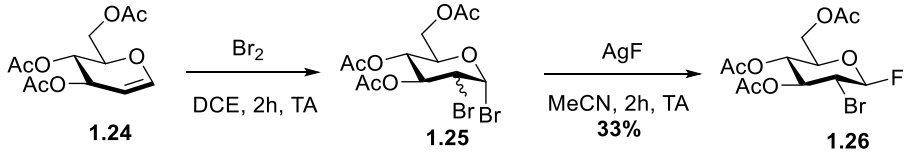


Schéma 57. Synthèse du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-bromo-2-déoxy-β-D-glucopyranose 1.26

Le composé **1.26** a ensuite été traité dans un mélange superacide HF/SbF_5 à -40°C pour former l'espèce **1.27**. Cette espèce a été analysée par RMN *in situ* à basse température (Schéma 58).

[150] G. A. Olah, R. D. Chambers, M. B. Comisarow, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1268–1269.
[151] G. A. Olah, Y. K. Mo, Y. Halpern, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1169–1174.
[152] M. Teichmann, G. Descotes, D. Lafont, *Synthesis* **1993**, *1993*, 889–894.
[153] J. Jünneman, I. Lundt, J. Thiem, *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 494–498.

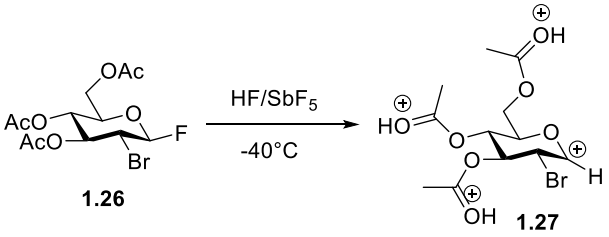


Schéma 58. Formation de l'ion 1.27 en milieu superacide

L'étude du spectre RMN ^{1}H montre trois signaux singulets à 13,41, 13,37 et 12,29 ppm correspondant à la polyprotonation des trois groupements acétates en position 3, 4 et 6. Le singulet très déblindé à 8,36 ppm est attribué au proton anomérique sous la forme d'un singulet large. Ce signal est caractéristique de la formation de l'ion glycosyle oxocarbénium (Figure 47).

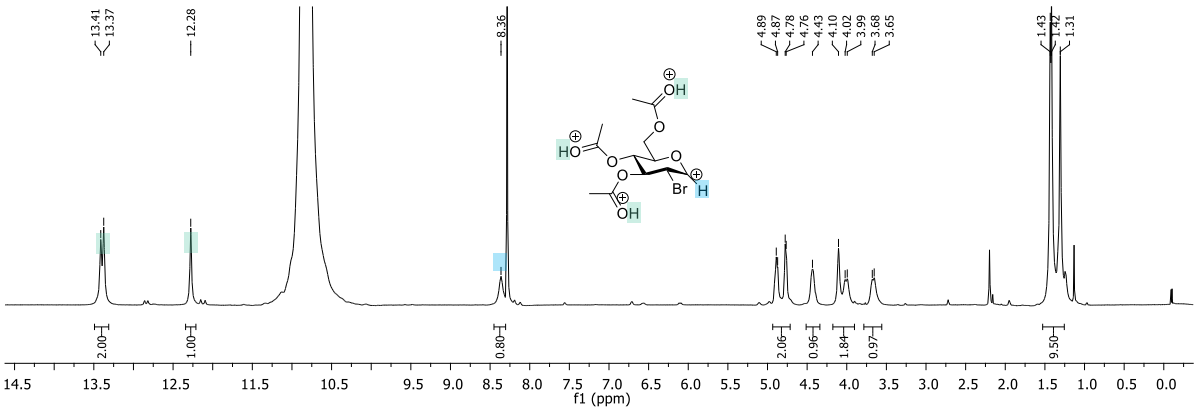


Figure 47. Spectre RMN ^{1}H de l'espèce 1.27

De la même manière, le spectre RMN ^{13}C montre la protonation des trois groupements acétates avec trois signaux entre 193,6 et 192,2 ppm, ainsi qu'un signal large et très déblindé à 197,4 ppm correspondant au carbone anomère. Le spectre 2D de corrélation proton-carbone HSQC confirme la corrélation entre le proton anomérique et le carbone anomérique. La présence de l'ion oxocarbénium **1.27** est donc validée (Figure 48).

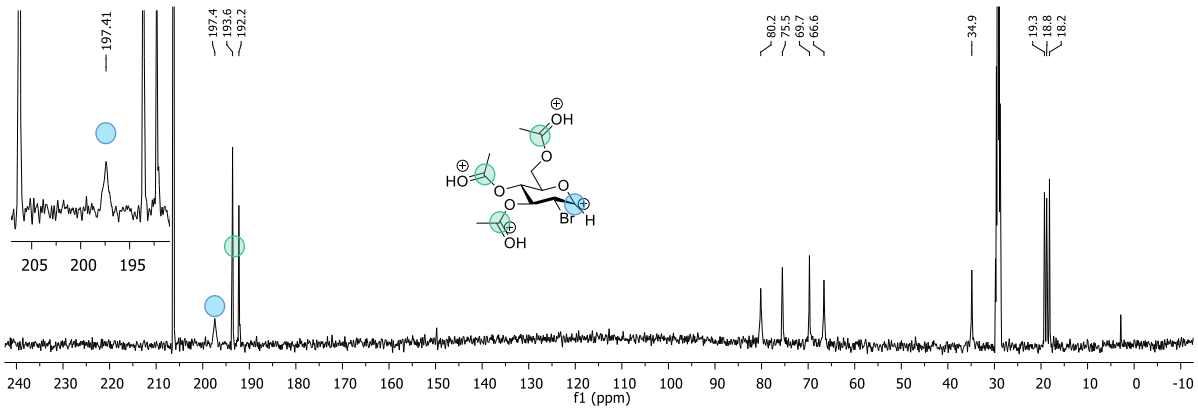
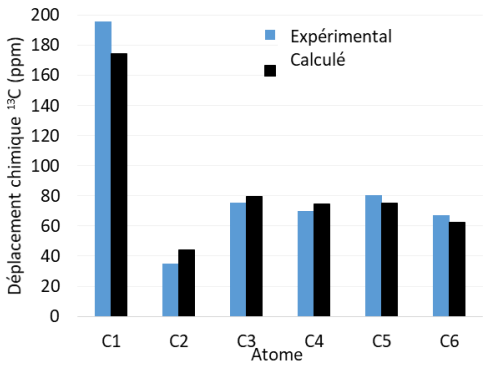


Figure 48. Spectre RMN ^{13}C de l'ion 1.27

ii. Analyse conformationnelle

À partir de l'analyse des constantes de couplage $^{3}J_{H,H}$ expérimentales mesurées par RMN ^{1}H, une conformation de type $^{4}H_{5}$ est suggérée pour l'ion **1.27**. Cette conformation est ensuite optimisée par calculs DFT qui conduisent également à une conformation privilégiée de type $^{4}H_{5}$ (Figure 49).

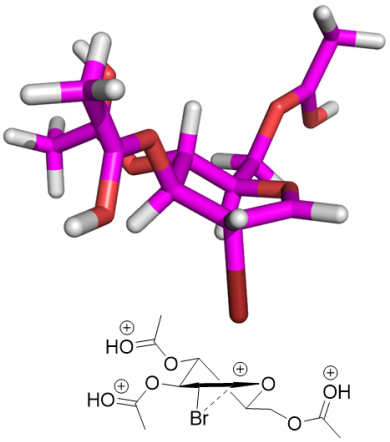
(a)



(b)

Paire de protons	$^{3}J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^{3}J_{(H,H)}$ * (Hz) Calculée
H-1, H-2	≈3,0	4,3
H-2, H-3	≈1,0	0,6
H-3, H-4	6,3	4,2
H-4, H-5	8,2	9,3
H-5, H-6	≈1,0	1,5
H-5, H-6´	≈3,2	3,2
*** B3LYP/ 6-31+g(d,p)**		

(c)



Conformation $^{4}H_{5}$

(d)

Atome	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
Charges NBO	0,45	-0,45	0,03	0,03	0,02	-0,16

Figure 49. Modélisation moléculaire de l'ion 1.27. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée. d) Répartition des charges calculées

La conformation privilégiée $^{4}H_{5}$ de l'ion **1.27** conduit à une orientation pseudoéquatoriale des trois groupements acétates protonés, ceci afin de réduire la répulsion des charges avec le carbone anomère cationique. Cependant, l'atome de brome adopte une orientation pseudoaxiale qui pourrait être due à l'attraction électronique de celui-ci par le carbone cationique. Cette stabilisation intramoléculaire expliquerait la planéité du cycle autour de la liaison C_1-C_2, et est en accord avec l'interaction intramoléculaire de l'halogène sur le carbone anomère qui est proposé dans la littérature[142].

De plus, le calcul des charges NBO confirme cette stabilisation du carbone anomère cationique par l'atome de brome. En effet, le carbone anomérique présente une charge positive partielle de +0,45 inférieure à celle observée pour l'ion 2-déoxy-oxocarbénium (NBO C-1 +0,55). L'atome de brome présente également une charge positive partielle (NBO +0,35) confirmant son caractère cationique en accord avec une stabilisation intramoléculaire du cation par le doublet non liant du brome.

iii. Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération

Après avoir étudié l'espèce ionique formée dans le milieu superacide HF/SbF_5, ce cation a été piégé par le deutérium en présence de cyclohexane-d_{12} directement dans le milieu superacide à -40°C. Après avoir neutralisé le milieu, l'ion **1.27** a conduit à la formation majoritaire du *C*-furanose **1.28** avec un rendement de 83% (Schéma 59).

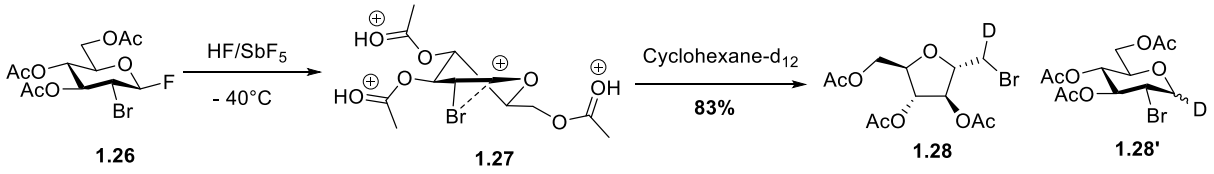


Schéma 59. Deutération de l'ion oxocarbénium 1.27

Le produit de deutération attendu **1.28'**, issu de l'insertion du carbocation dans la liaison C-D, n'a pas été obtenu. Les valeurs de constantes de couplage confirment la structure du produit **1.28**.

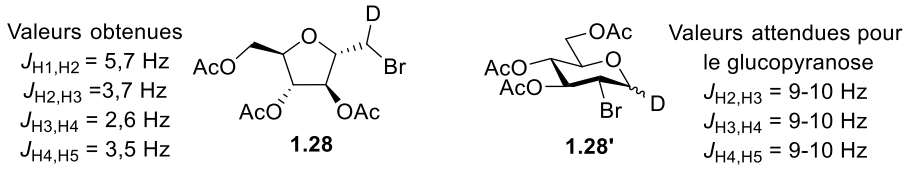


Figure 50. Valeurs de $^3J_{H,H}$ des produits de deutération 1.28 et 1.28'

La formation du *C*-furanose peut s'expliquer par une contraction du cycle pyranose à la suite de la formation de l'intermédiaire **1.27** stabilisé par le brome en position 2 (Schéma 60). Un réarrangement de cet intermédiaire, conduisant à un carbocation plus stable puis au produit de deutération final, est proposé. Des contractions similaires de cycle pyranose ont été observées auparavant dans l'acide fluorhydrique[154]. Cette contraction de cycle est certainement due à une baisse de l'acidité du milieu par un effet tampon du cyclohexane deutéré. En effet, à "forte acidité", seule l'espèce cationique **1.27** pyranosique est observée en solution.

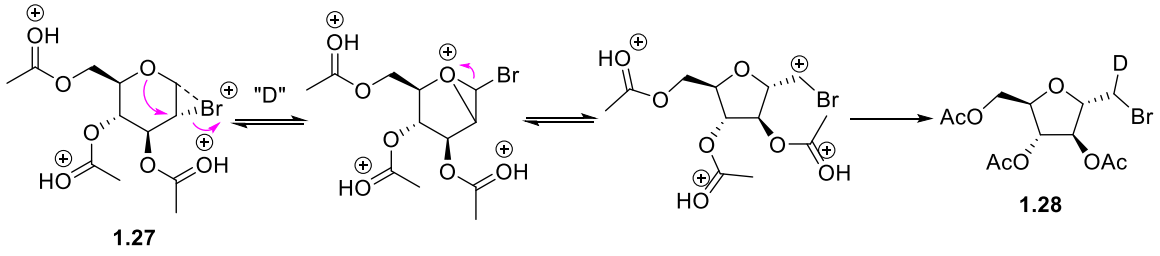


Schéma 60. Mécanisme de deutération proposé avec contraction de cycle

[154] K. Bock, C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **1976**, *30B*, 777–780.

L'obtention du produit **1.28** ne permet pas de discuter la stéréosélectivité induite par l'ion oxocarbénium **1.27**, mais elle confirme une fois de plus l'interaction intramoléculaire du brome avec le carbocation anomérique. Cette interaction stabilisante modifie alors l'insertion dans la liaison C-D du cyclohexane deutéré.

b. Série mannose

i. Synthèse et étude en milieu superacide

La réaction de β-mannosylation est l'une des réactions de glycosylation parmi les plus difficiles à réaliser[97]. Le caractère hautement réactif du cation mannosyle, illustré par son piégeage par du perchlorate d'argent notamment[155], rend sa formation et son observation particulièrement difficile.

Dans ce contexte, le donneur de mannosyle bromé en position C-2 a également été étudié. Le fluorure de mannosyle **1.29** est obtenu en même temps que le fluorure de glycosyle **1.26** à partir du mélange de molécules dibromés **1.25** en présence de fluorure d'argent dans l'acétonitrile (Schéma 61)[153]. Le donneur **1.29** a été obtenu avec un rendement de 20% après purification.

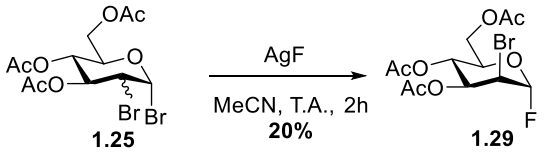


Schéma 61. Synthèse du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-mannopyranosyle 1.29

Ce donneur **1.29** est ensuite traité dans un mélange superacide HF/SbF_5 à -40°C pour former l'espèce **1.30** (Schéma 62). Cette espèce est ensuite analysée par RMN *in situ* à basse température.

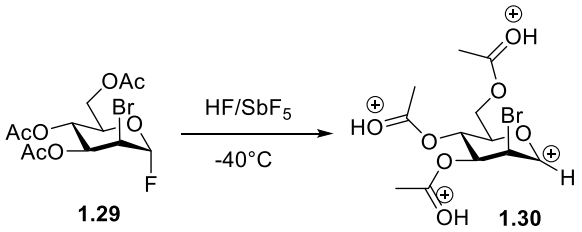


Schéma 62. Formation de l'ion 1.30 en milieu superacide

L'étude du spectre RMN ^1H (Figure 51) montre deux signaux sous forme de singulets à 13,67 et 12,56 ppm correspondant à la protonation des trois groupements acétates en position 3, 4 et 6. Le singulet très déblindé à 8,50 ppm est attribué au proton anomérique qui apparait sous la forme d'un singulet large. Ce signal est caractéristique de la formation d'un ion glycosyle oxocarbénium.

[155] K. Igarashi, T. Honma, J. Irisawa, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 329–337.

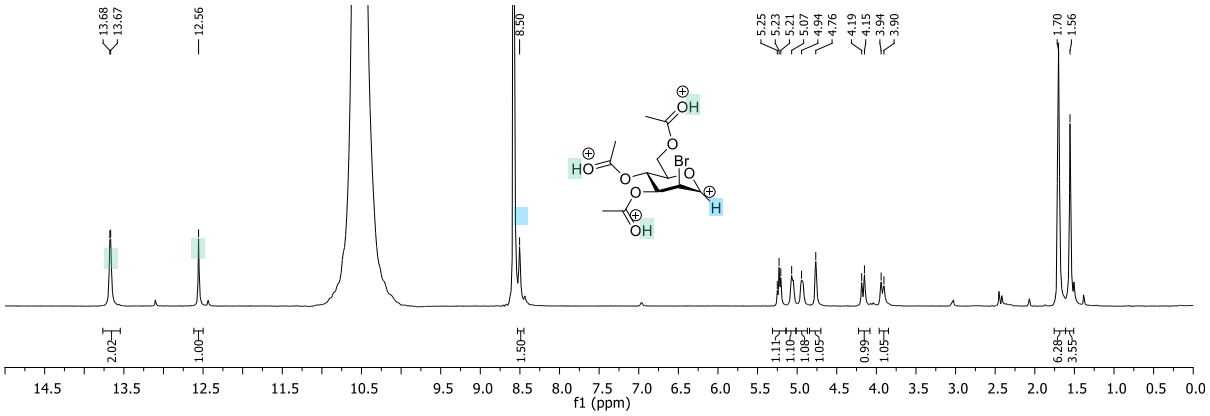


Figure 51. Spectre RMN ^{1}H de l'ion oxocarbénium 1.30 en milieu superacide

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 52) montre également la protonation des trois groupements acétates avec trois signaux entre 194,5 et 192,6 ppm, ainsi qu'un signal large et très déblindé à 195,6 ppm correspondant au carbone anomère. Le spectre 2D de corrélation proton-carbone HSQC confirme la corrélation entre le proton anomérique et le carbone anomérique. La structure de l'ion glycosyle oxocarbénium **1.30** est donc confirmée.

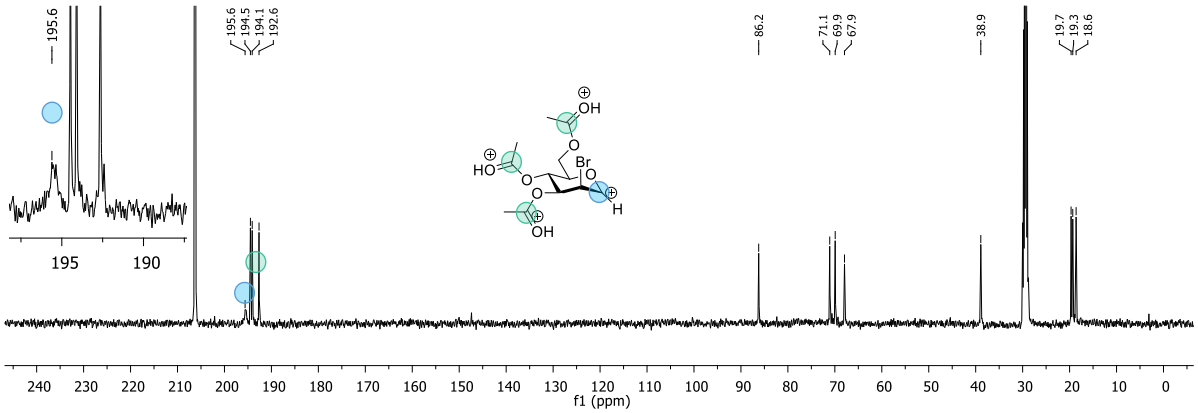
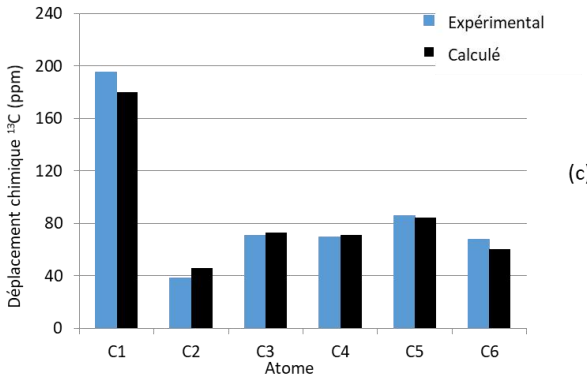


Figure 52. Spectre RMN ^{13}C de l'ion oxocarbénium 1.30

ii. Analyse conformationnelle

À partir de l'analyse des constantes de couplage $^{3}J_{H,H}$ expérimentales mesurées par RMN ^{1}H, une conformation de type demi-chaise $^{4}H_{3}$ pour l'ion **1.30** est supposée. Cette conformation est ensuite optimisée par calculs DFT qui suggèrent également une conformation privilégiée de type $^{4}H_{3}$ (Figure 53).

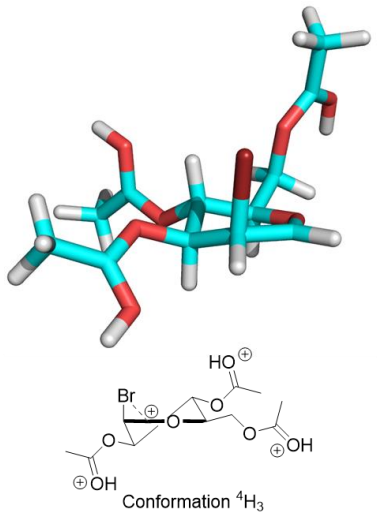
(a)



(b)

Paire de protons	$^{3}J_{(H, H)}$ (Hz) Expérimentale	$^{3}J_{(H, H)}$ *(Hz) Calculée
H-1, H-2	small	3,7
H-2, H-3	3,4	4,4
H-3, H-4	9	7,4
H-4, H-5	9	7,8
H-5, H-1	small	-2,3
*** B3LYP/ 6-31+g(d.p)**		

(c)



(d)

Atome	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
Charges NBO	0,44	-0,45	0,02	0,02	0,02	-0,17

Figure 53. Modélisation moléculaire de l'ion 1.30. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée. d) Répartition des charges calculées

De façon analogue à ce qui a été observé en série glucopyranose, les groupements acétates protonés adoptent une orientation pseudoéquatoriale afin de réduire la répulsion des charges, tandis que l'atome de brome adopte une orientation pseudoaxiale. Cette orientation pseudoaxiale est certainement induite par l'attraction électronique de celui-ci par le carbone anomérique cationique. Cette stabilisation intramoléculaire est confirmée par le calcul des charges NBO indiquant une charge partielle de +0,44 pour ce carbone. L'atome de brome porte également une charge positive partielle de +0,30 en accord avec cette stabilisation intramoléculaire, néanmoins moins forte qu'en série glucopyranose.

iii. Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération

Le piégeage de l'ion mannosyle oxocarbénium **1.30** formé en milieu superacide (Schéma 63) en présence de cyclohexane-d_{12} conduit également au produit de deutération **1.31** issu de la contraction du cycle pyranose avec un rendement de 59%.

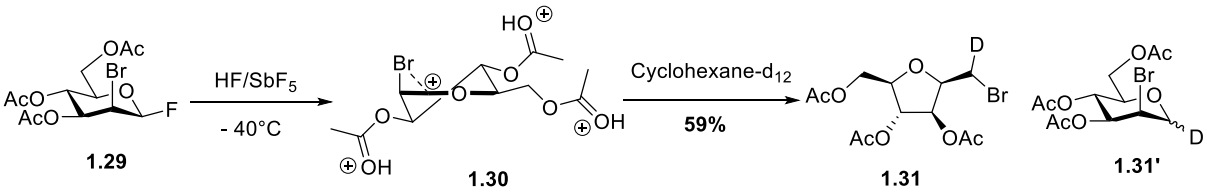


Schéma 63. Deutération de l'ion oxocarbénium 1.30

Le produit de deutération attendu **1.31'**, issu de l'insertion du carbocation dans la liaison C-D, n'a pas été obtenu.

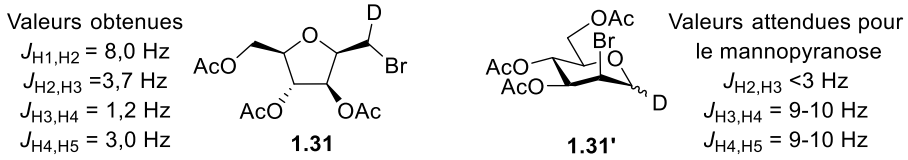


Figure 54. Valeurs de $^{3}J_{H,H}$ des produits de deutération 1.31 et 1.31'

Un mécanisme similaire au cas précédent est proposé avec un réarrangement conduisant à la contraction du cycle et à l'insertion du deutérium (Schéma 64).

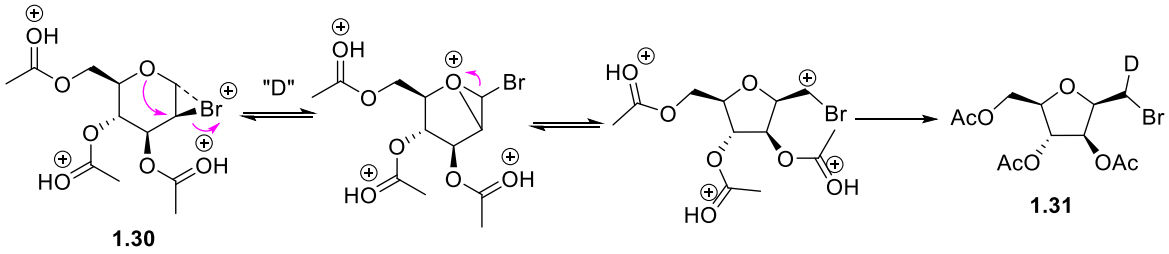


Schéma 64. Mécanisme de deutération avec contraction de cycle en série mannopyranose

c. *Série galactose*

i. *Synthèse et étude en milieu superacide*

Afin de compléter cette étude, le dérivé galactose bromé sur la position C-2 a été étudié. L'impact du groupe O-acétyle axial du carbone C-4 sur la conformation du cation glycosyle correspondant a été ainsi évalué.

Une synthèse, analogue à la méthode décrite précédemment, a été utilisée pour synthétiser le donneur de galactosyle **1.34** (Schéma 65). À partir de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-galactal **1.32** commercial, une réaction de bromation en présence de dibrome dans le dichloroéthane permet d'accéder au mélange de composés dibromés **1.33**[152]. Ce mélange est ensuite traité avec du fluorure d'argent[153] pour accéder à la molécule **1.34** avec un rendement de 22% sur deux étapes.

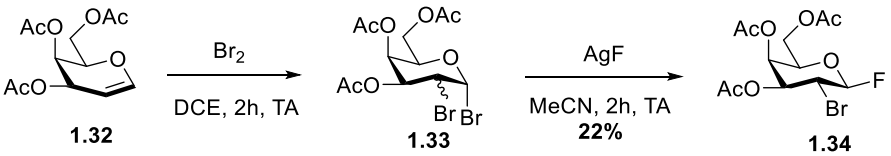


Schéma 65. Synthèse du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-bromo-2-déoxy-β-D-galactopyranosyle 1.34

Le composé **1.34** est ensuite traité dans un mélange superacide HF/SbF_5 à -40°C pour former l'espèce ionique **1.35** qui est analysée par RMN *in situ* à basse température (Schéma 66).

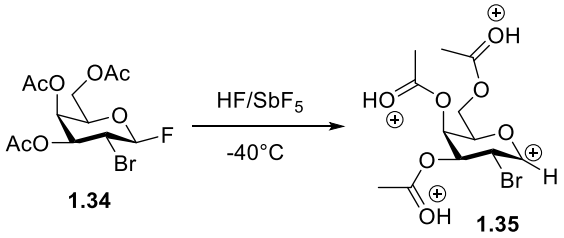


Schéma 66. Formation de l'ion 1.35 en milieu superacide

L'étude du spectre RMN ^{1}H montre trois signaux sous la forme de singulet à 13,85, 13,69 et 12,44 ppm correspondants à la protonation des trois groupements acétates en position 3, 4 et 6. Le singulet très déblindé à 8,63 ppm caractéristique de l'ion oxocarbénium est attribué au proton anomérique (Figure 55).

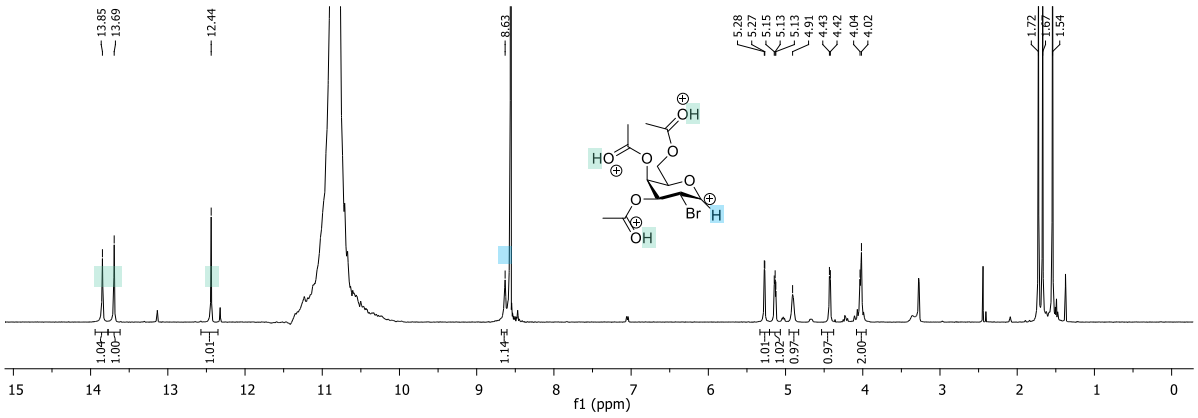


Figure 55. Spectre RMN^{1}H de l'ion oxocarbénium 1.35

Le spectre RMN ^{13}C de cet ion (Figure 56) confirme la protonation des groupements protecteurs. En revanche, le signal déblindé autour de 200 ppm, attribué au carbone anomère, n'est pas observé ici. Les spectres RMN ^{19}F et ^{1}H confirment cependant le départ du fluor anomérique. En série galactose, la présence d'un groupement acétate en position axiale sur le carbone C-4 permet d'envisager une participation du groupe voisin. Cependant, les données expérimentales obtenues ne coïncident pas avec la formation d'un ion dioxalénium. En conséquence, dans nos conditions d'analyses, l'absence du

signal du carbone anomérique est attribuée à l'impact de l'atome de brome sur la relaxation du carbone C-1 induisant un signal RMN très diffus de ce carbone.

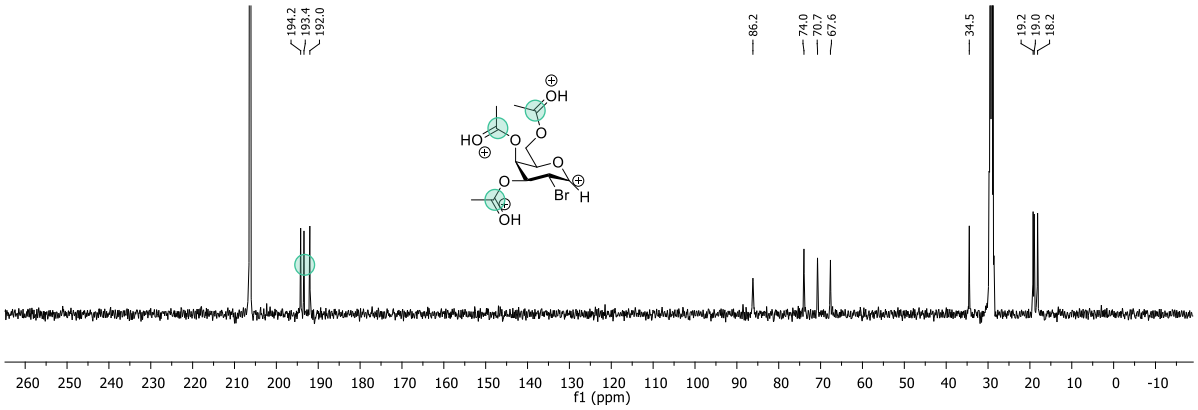
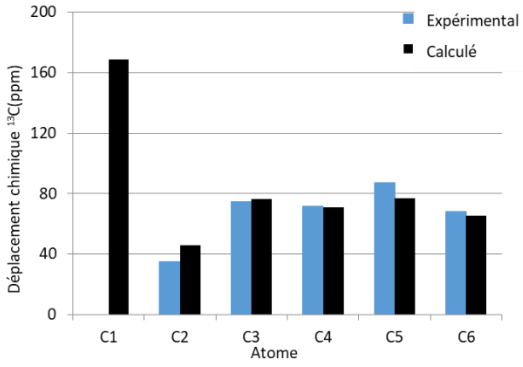


Figure 56. Spectre ^{13}C de l'ion oxocarbénium 1.35 en milieu superacide

ii. Analyse conformationnelle

Les constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ observées par RMN ^{1}H suggèrent une conformation de type demi-chaise $^{4}H_{5}$ où l'atome de brome pseudoaxial stabiliserait le carbone anomérique cationique. Les calculs DFT réalisés (Figure 57) confirment cette conformation privilégiée de type $^{4}H_{5}$.

(a)

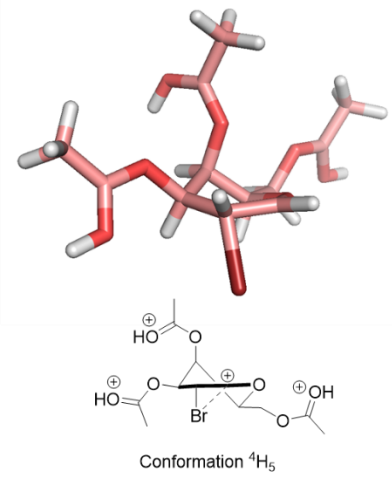


(b)

Paire de protons	$^{3}J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^{3}J_{(H,H)}$ *(Hz) Calculée
H-1, H-2	≈ 1,5	4,3
H-2, H-3	4,9	1,8
H-3, H-4	3,3	4,6
H-4, H-5	small	1,1
H-5, H-1	small	-2,2

* B3LYP/ 6-31+g(d.p)

(c)



Conformation $^{4}H_{5}$

(d)

Atome	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
Charges NBO	0,39	-0,45	0,02	0,04	0,01	-0,17

Figure 57. Modélisation moléculaire de l'ion 1.35. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée. d) Répartition des charges calculées

Les groupements acétates protonés en position 3 et 6 adoptent une orientation pseudoéquatoriale, tandis que celui en position 4 adopte une orientation pseudoaxiale malgré sa protonation. L'orientation pseudoaxiale du brome confirme la stabilisation intramoléculaire de la charge du carbone anomérique. De plus, en série galactopyranose, la charge partielle positive du carbone anomérique C-1 de +0,39 est plus faible qu'en série glucopyranose (+0,45). L'atome de brome a également une charge partielle positive augmentée à +0,37 par rapport au glucopyranose (+0,36). Cette différence de charge avec les donneurs de glycosyle en série glucopyranose et mannopyranose suggère une interaction plus forte entre l'atome de brome et le cation anomère de l'ion oxocarbénium en série galactose.

iii. Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération

Suite à l'étude de la conformation privilégiée du cation **1.35**, celui-ci a été piégé *in situ* en présence de cyclohexane-d_{12} dans le milieu HF/SbF_5 (Schéma 67). Le produit de deutération **1.36** de forme pyranose est isolé avec un rendement de 51% et un ratio α/β (90:10).

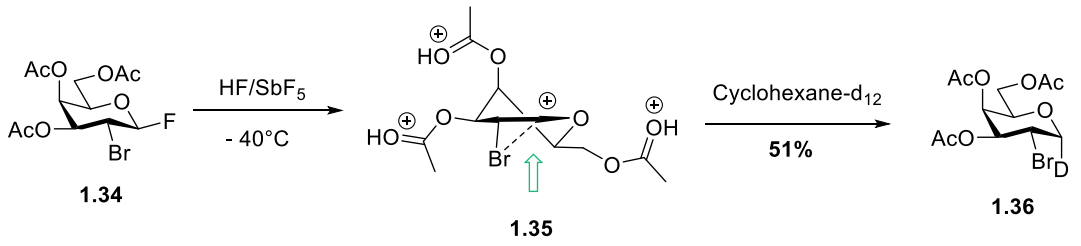


Schéma 67. Deutération *in situ* de l'ion oxocarbénium 1.35

Contrairement au produit issu des donneurs de glycosyle en série glucose et mannose, aucune contraction de cycle n'est observée dans le cas du galactose ce qui pourrait s'expliquer par la plus grande stabilisation du carbone cationique anomérique par l'atome de brome (Figure 58). L'insertion du deutérium se fait majoritairement par la face inférieure du cation glycosyle **1.35** et donne le produit **1.36** avec une conformation chaise plus stable. La présence du groupement acétate protoné en C-4 pseudoaxial peut contribuer à bloquer la face supérieure défavorisant l'attaque de ce côté du cycle. Le produit 1,2-*trans* attendu si l'on considère l'interaction du brome avec le C-1 cationique n'a pas été obtenu.

L'étude des donneurs de glycosyle en série 2-bromo en milieu superacide a permis d'observer par RMN *in situ* à basse température les cations glycosyles correspondants. Dans la réaction de glycosylation en conditions classique, une participation intramoléculaire avec formation d'un ion bromonium ponté est supposée et permet d'expliquer la stéréosélectivité 1,2-*trans* de la réaction[142]. Dans notre cas, cette stabilisation intramoléculaire a pu être confirmée par donation d'électron grâce au doublet non liant de l'atome de brome vers l'orbitale déficiente en électrons du carbone cationique.

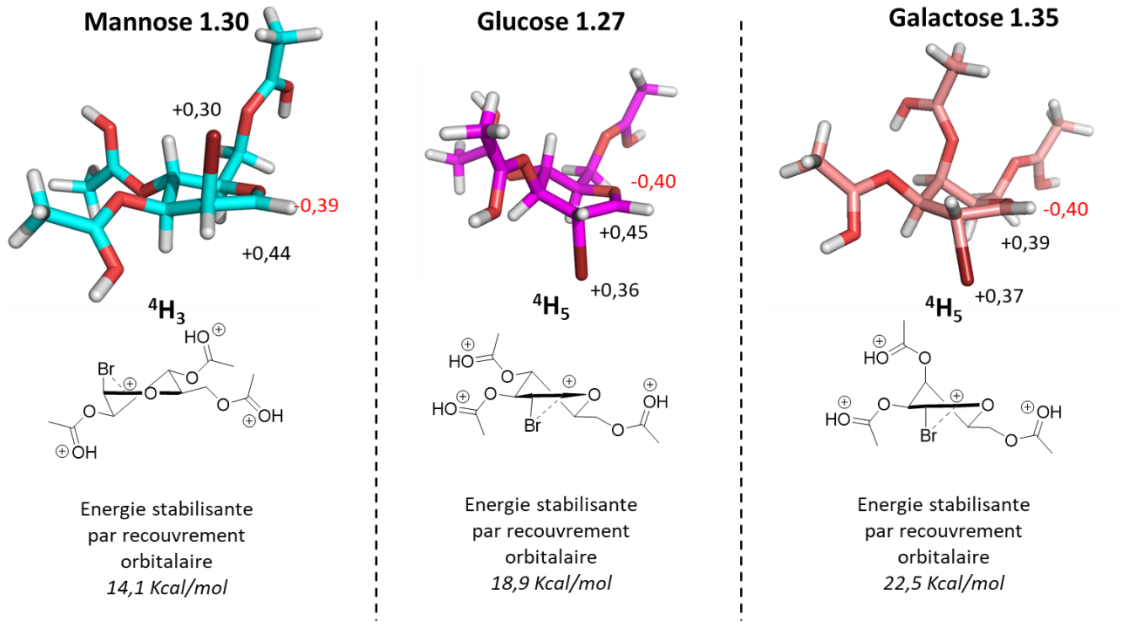


Figure 58. Comparaison des énergies de stabilisation du carbocation anomère par recouvrement orbitalaire et des charges NBO des ions 1.27, 1.30 et 1.35

Les calculs des énergies de stabilisation du carbone anomère cationique par l'atome de brome en position 2 ont été réalisés par DFT. Plus cette énergie est élevée, plus les doublets non liants du brome stabilisent l'orbitale vide du carbone cationique. On remarque que les valeurs sont relativement proches, mais que cette interaction est plus forte dans le cas du dérivé 2-bromo-galactose, confirmant la forte stabilisation du cation glycosyle, presque sous forme d'ion bromonium cyclique dans ce cas.

3. Étude des dérivés 2-fluoro

a. Introduction

L'intérêt porté aux glycosides fluorés est en pleine croissance, en particulier dans le cadre de leur utilisation pour l'inhibition thérapeutique d'enzymes[156], comme sondes fluorées pour l'étude mécanistique d'enzymes[157], et également pour l'imagerie médicale PET[158].

Les sucres présentant un fluor en position C-2 présentent des activités biologiques uniques. Leur stabilité à l'hydrolyse enzymatique les rend attractifs pour l'industrie pharmaceutique[159]. La substitution du groupement OH par un fluor est aussi une stratégie utilisée afin de moduler certains

[156] I. N'Go, S. Golten, A. Ardá, J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, B. Linclau, S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 106–112.
[157] S. J. Williams, S. G. Withers, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 27–46.
[158] S. R. Rundell, Z. L. Wagar, L. M. Meints, C. D. Olson, M. K. O'Neill, B. F. Piligian, A. W. Poston, R. J. Hood, P. J. Woodruff, B. M. Swarts, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8598–8609.
[159] S. G. Withers, D. J. MacLennan, I. P. Street, *Carbohydr. Res.* **1986**, *154*, 127–144.

paramètres physico-chimiques de sucres bioactifs tels que la stabilité métabolique et la lipophilie[160]. Les 2-fluoro-2-déoxyglycosyles sont également utilisés comme sonde chimique pour étudier les mécanismes biochimiques impliquant les glycosidases et les glycosyltransférases[157].

Au niveau chimique, la sélectivité de la réaction de glycosylation de donneurs de glycosyles fluorés en C-2 a notamment été étudiée par le groupe de Gilmour[127,161,162]. Ces travaux ont montré la forte influence de l'atome de fluor sur la conformation de l'intermédiaire de la réaction de glycosylation et sur l'approche du nucléophile. Les groupements protecteurs jouent également un rôle sur l'issue stéréochimique de la réaction. Ainsi en série glucopyranose peracétylé, un équilibre entre deux conformations $^4H_3$ et $^3H_4$ du cation glycosyle est proposé pour expliquer la faible diastéréosélectivité dans ce cas. En revanche, en série mannopyranose, une conformation de type $^4H_3$ semble favorisée avec une orientation pseudoéquatoriale des groupements protecteurs (Figure 59).

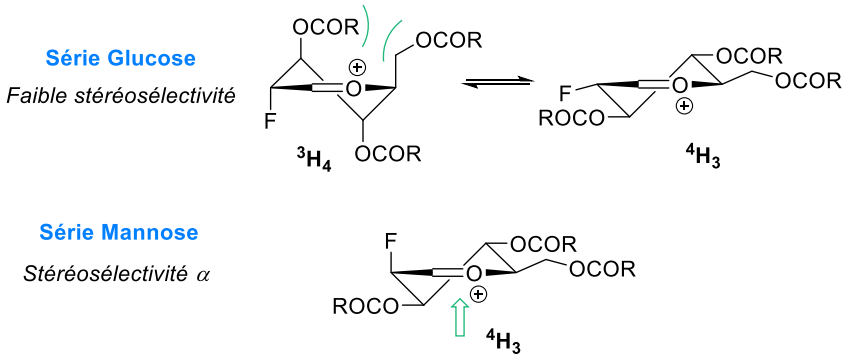


Figure 59. Représentation des conformations des ions 2-fluoro-glycosyle

Afin de tenter d'observer les conformations de ces ions oxocarbénium, les 2-déoxy-2-fluoro-D-glucopyranose et D-mannopyranose ont été étudiés en milieu superacide.

b. *Série glucose*

i. *Synthèse et analyse en milieu superacide*

Le donneur de glycosyle fluoré en position C-2 **1.37** est obtenu par fluoration électrophile du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal **1.24** en présence de SelectFluor®[163,127] , suivie de l'acétylation du mélange de diastéréoisomères. Après séparation des diastéréoisomères de stéréochimie D-gluco et D-manno, la molécule **1.37** est désacétylée avec une solution de méthanol ammoniaqué 7M, puis la position

[160] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
[161] A. Sadurní, R. Gilmour, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3684–3687.
[162] E. Durantie, C. Bucher, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8208–8215.
[163] M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743–11746.

anomérique est fluorée en présence de DAST. Le donneur difluoré **1.38** est obtenu en mélange α/β (14:86) avec un rendement global de 19% (Schéma 68).

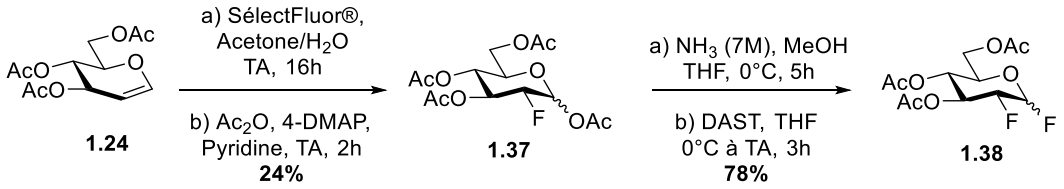


Schéma 68. Synthèse du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-2-fluoro-D-glucopyranosyle 1.38

Le dérivé **1.38** est ensuite soumis aux conditions superacides HF/SbF_5 à -40°C et l'espèce générée est analysée par RMN *in situ* à basse température (Schéma 69).

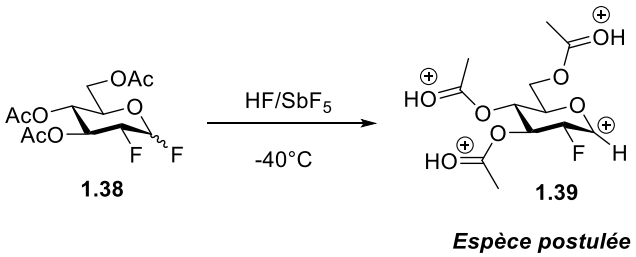


Schéma 69. Formation de l'espèce 1.39 postulée en milieu superacide

L'étude du spectre RMN ^1H (Figure 60) montre la protonation des trois groupements acétates de l'espèce **1.39** entre 11,5 et 13 ppm en milieu superacide. Le départ du fluor anomérique est confirmé par l'absence de la constante de couplage $^2J_{H-F}$ en RMN ^1H, ainsi que par la présence d'un seul pic à -205.1 ppm en RMN ^{19}F correspondant au fluor en C-2. Cependant, aucun proton caractéristique de l'ion oxocarbénium, entre 8 et 9,5 ppm, n'est observé. En effet, dans notre cas, le proton anomérique est attribué au singulet large à 4,55 ppm (Figure 61).

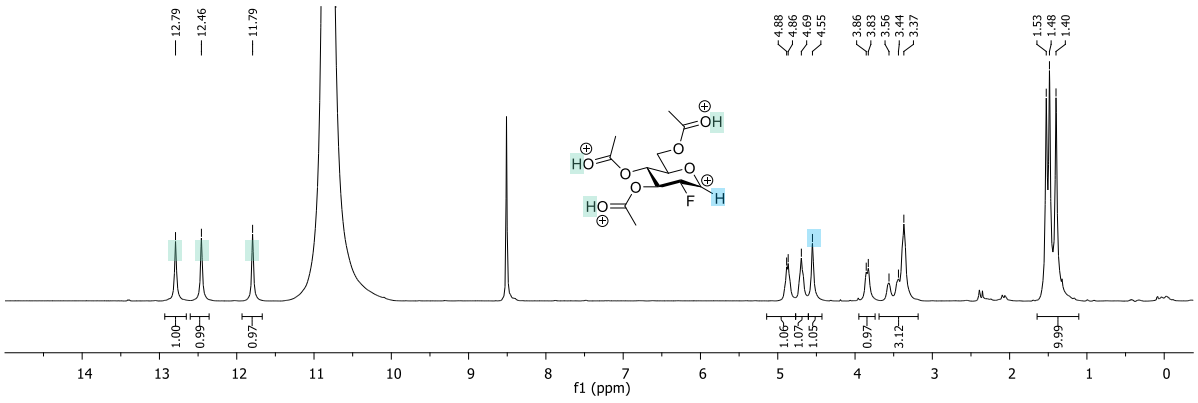


Figure 60. Spectre RMN ^1H de l'ion 1.39 initialement postulé

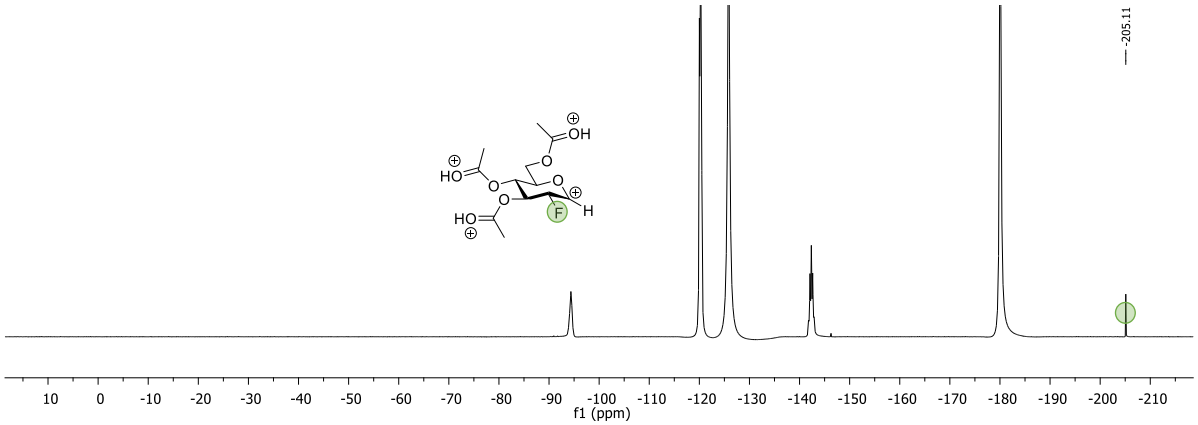


Figure 61. Spectre RMN ^{19}F de l'ion 1.39 initialement postulé

L'étude du spectre ^{13}C montre la présence des groupements acétates protonés autour de 190 ppm. L'analyse du spectre de corrélation H-C confirme la corrélation entre le proton H-1 et le carbone C-1 à 100,8 ppm. De plus, le départ du fluor anomérique est confirmé par l'absence de la constante de couplage $^{1}J_{C\text{-}F}$ à 100,8 ppm (Figure 62). Ces données ne sont pas en accord avec la formation d'un cation glycosyle.

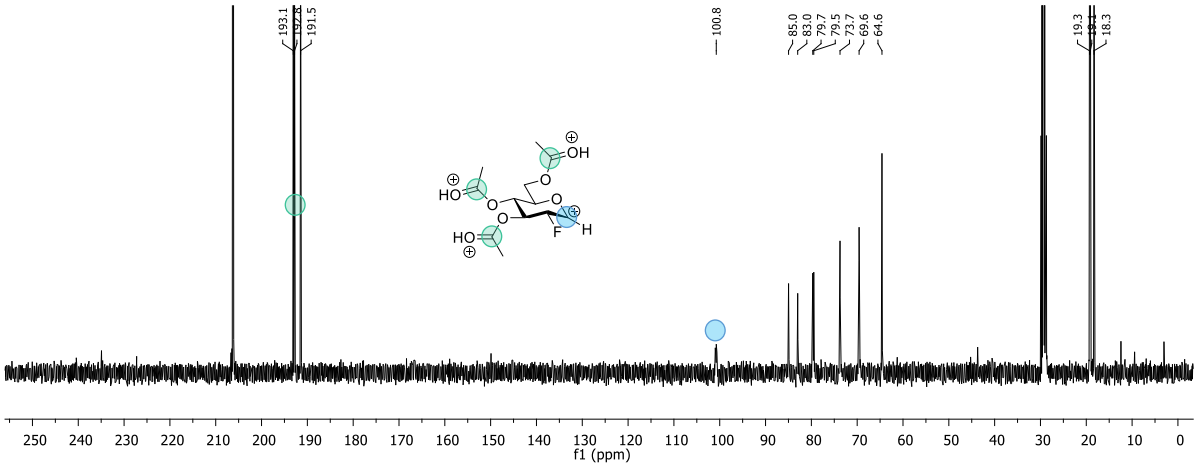


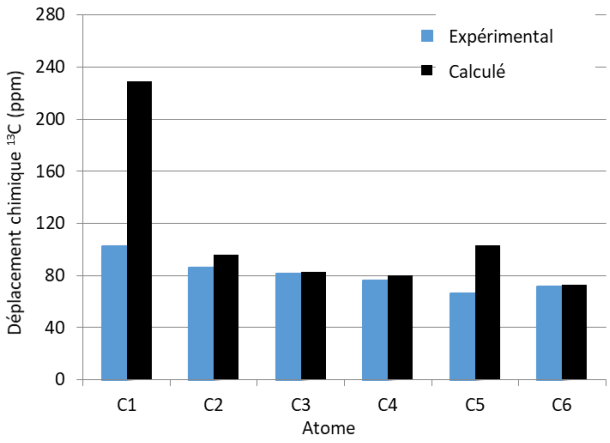
Figure 62. Spectre RMN ^{13}C de l'ion 1.39 initialement postulé

ii. Analyse conformationnelle

*<u>Analyse conformationnelle du cation glycosyle **1.39** postulé</u>*

Les calculs DFT théoriques ont été effectués sur le cation glycosyle **1.39** conduisant à une conformation de type ^{4}E. Les constantes de couplage et les déplacements chimiques expérimentaux et ceux issus des calculs présentent une bonne similitude pour les positions C-2, C-3, C-4 et C-6. Cependant, un écart très important est visible au niveau du carbone anomérique entre la valeur théorique de 228 ppm et la valeur expérimentale de 100 ppm. Ce résultat infirme l'observation d'un cation glycosyle dans le milieu superacide (Figure 63).

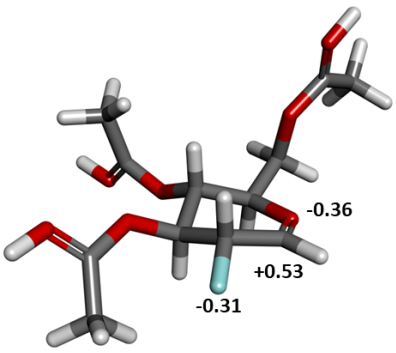
(a)

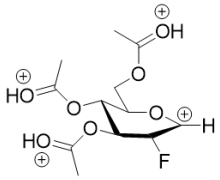


(b)

Paire de proton	$^{3}J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^{3}J_{(H,H)}$ *(Hz) Calculée
H-1, H-2	1,9	1,8
H-2, H-3	~ 9,0	9,2
H-3, H-4	~ 9,0	8,9
H-4, H-5	9,2	9,2
H-5, H-6	Faible	2,0
H-5, H-6´	Faible	1,5
*** B3LYP/ 6-31+g(d,p)**		

(c)





Conformation ^{4}E

Figure 63. Modélisation moléculaire de l'ion 1.39. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée.

Pour expliquer ce résultat particulier, une stabilisation par des contre-ions du milieu, tels que SbF_6^-, du cation glycosyle est proposée malgré le caractère peu coordinant de ces anions[164]. Cette stabilisation non covalente expliquerait le blindage du signal du carbone anomérique à 100,8 ppm. De plus, le fort effet inductif attracteur du fluor sur la position C-2 pourrait augmenter le caractère superélectrophile du cation généré ce qui favoriserait cette stabilisation intermoléculaire.

En revanche, la stabilisation intramoléculaire par l'atome de fluor ne peut être postulée[149] contrairement à ce qui a été observé avec le brome sur le donneur correspondant. La valeur des charges NBO calculées pour la conformation ^{4}E supposée de l'ion oxocarbénium **1.39** montre que l'atome de fluor en C-2 n'intéragit pas avec le carbone anomère cationique pour le stabiliser. Le carbone C-1 montre effectivement une charge partielle positive élevée de +0,53, tandis que l'atome de fluor porte une charge partielle négative (-0,31). Cette étude confirme l'influence du caractère inductif attracteur fort du fluor sur l'ion glycosyle oxocarbénium. L'énergie de stabilisation par recouvrement orbitalaire a également été calculée par DFT. Alors qu'une haute énergie de stabilisation indique une stabilisation de l'orbitale vide du carbone anomère par les doublets non liants du brome,

[164] I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066–2090.

cette énergie est très faible dans le cas du fluor ce qui prouve son incapacité à réaliser une stabilisation intramoléculaire (Figure 64).

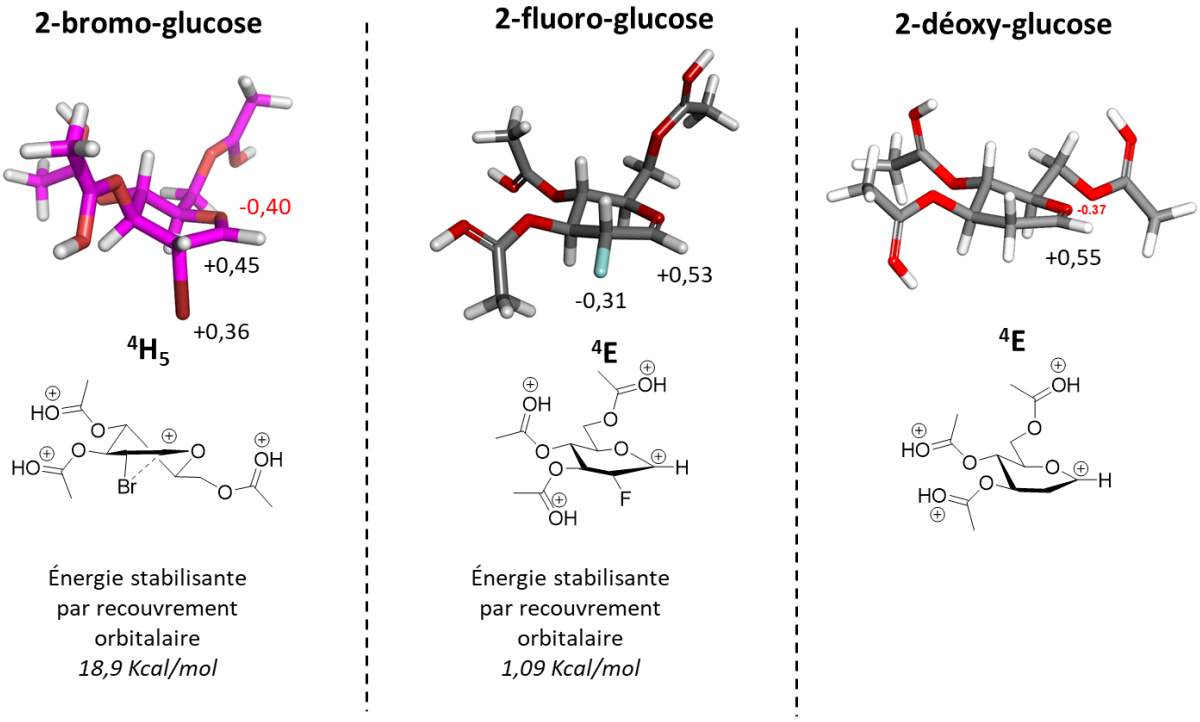
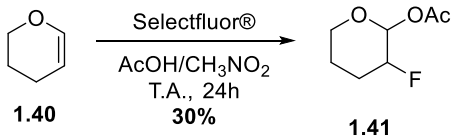


Figure 64. Comparaison des charges NBO et des énergies de stabilisation par recouvrement orbitalaire des ions 1.27, 1.39 et 1.8

*Étude d'un modèle 2-fluoro dérivé du donneur de glycosyle **1.38***

L'absence de cation glycosyle en série 2-fluoro nous a poussés à étudier un modèle plus simple d'ion oxocarbénium cyclique portant un atome de fluor en position 2. Afin d'évaluer la capacité du milieu superacide à générer des cations α-fluorés après activation d'acétals, une molécule modèle **1.41** a été synthétisée par fluoration électrophile en présence de Sélectfluor® du 2,3-dihydro-*4H*-pyrane **1.40** commercial dans un mélange acide acétique/nitrométhane avec un rendement de 30%[165] (Schéma 70).

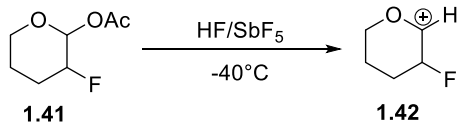


1.40 **1.41**

Schéma 70. Synthèse du modèle 1.41

Le composé **1.41** a ensuite été soumis aux conditions superacides HF/SbF_5 à -40°C (Schéma 71) et l'espèce ionique obtenue en solution **1.42** a été analysée *in situ* par RMN à basse température.

[165] T. M. Barbosa, R. V. Viesser, R. J. Abraham, R. Rittner, C. F. Tormena, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 35412–35420.



1.41 **1.42**

Schéma 71. Formation de l'ion oxocarbénium 1.42 en milieu superacide

L'étude des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C montre le départ du groupement acétate de la position pseudo-anomérique par la présence des signaux de l'ion acylium à 150 et 3 ppm. La formation de l'ion oxocarbénium **1.42** en milieu superacide est confirmée par le singulet à 8,79 ppm attribué au proton de l'ion oxocarbénium **1.42** et par le doublet à 226 ppm en RMN du ^{13}C attribué à son carbone cationique.

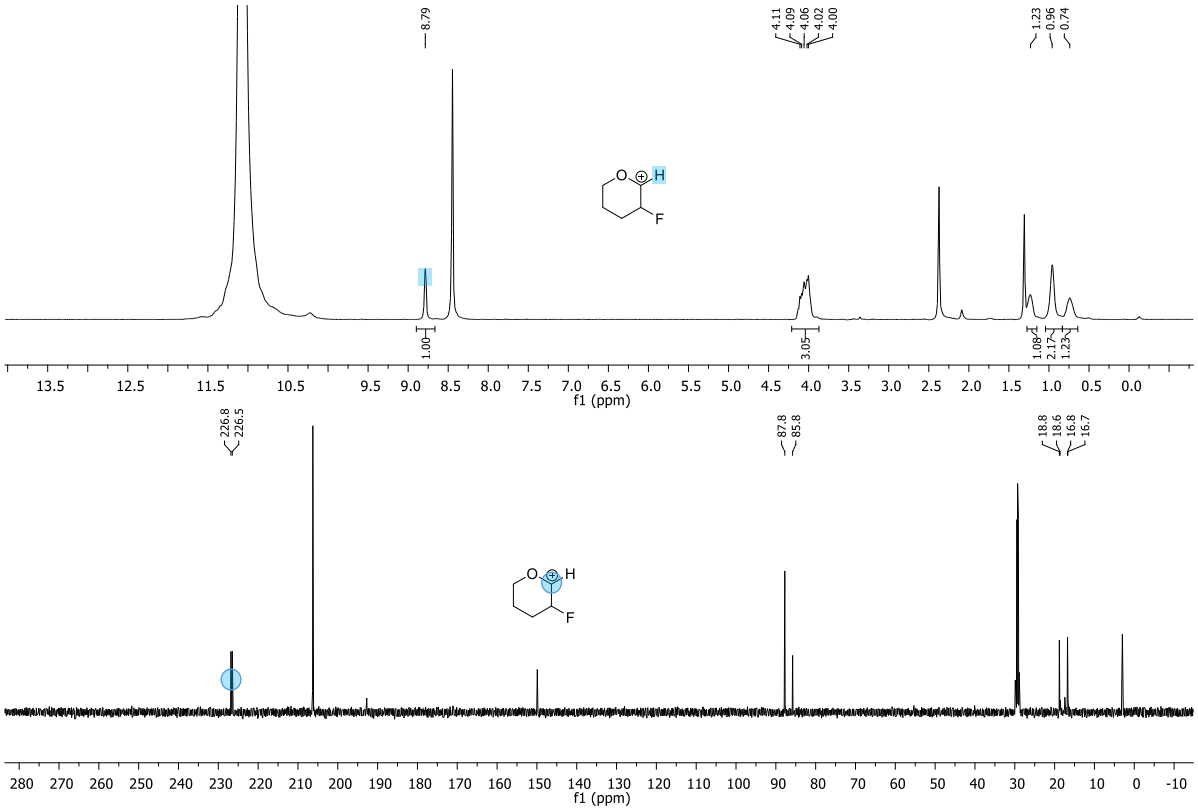


Figure 65. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de l'ion oxocarbénium 1.42 en milieu superacide

La formation d'un ion carboxonium cyclique α-fluoré considéré comme "instable" dans la littérature[149] est donc possible en milieu superacide, et ce type d'ions peut être observé par RMN *in situ* à basse température. L'ion modèle **1.42** formé en milieu superacide présente certainement un caractère moins électrophile que l'ion 2-fluoro-glucosyle **1.39**, dû à l'absence des groupements acétates protonés sur le cycle, permettant son observation.

*Observation d'un cation glycosyle **1.43** stabilisé par les contre-ions SbF_6^-*

Les travaux de Honeychuck et Hersh[166,167] sur la coordination d'anions faiblement coordinants de type SbF_6^-, BF_4^- et PF_6^- (Figure 66) pour stabiliser des complexes cationiques de tungstène en solution confirment la capacité des ions hexafluoroantimonates à stabiliser des espèces cationiques, malgré leur caractère faiblement coordinant. En effet, ils observent par RMN un signal large de l'atome du ligand triméthylphosphine lors de la coordination de l'anion SbF_6^- sur le complexe, ce signal étant fortement influencé par la température d'analyse ; ces données les conduisent à proposer un système à paire d'ions intime CIP.

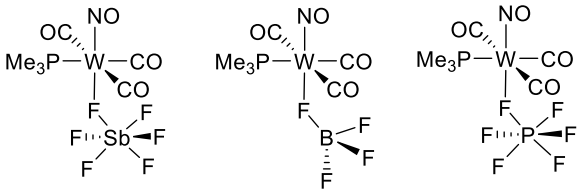


Figure 66. Complexes cationiques de tungstène coordinés par les anions SbF_6^-, BF_4^- et PF_6^-

Dans notre cas, le signal du carbone anomérique est également fortement influencé par la température (Figure 67). Ainsi à basse température, un signal très diffus est observé. Une interaction similaire entre le cation glycosyle **1.39** et le contre ion SbF_6^- est donc postulée.

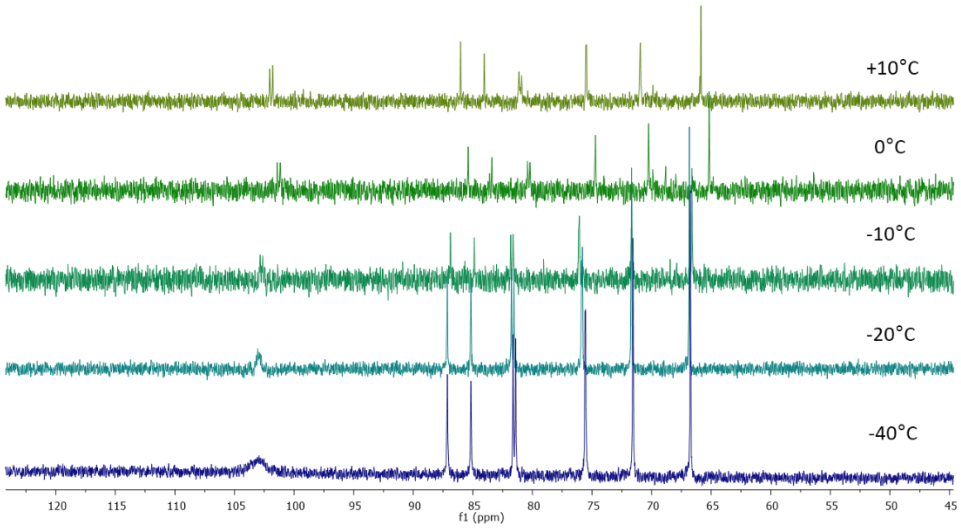


Figure 67. Influence de la température sur la forme du signal du carbone anomère par RMN ^{13}C

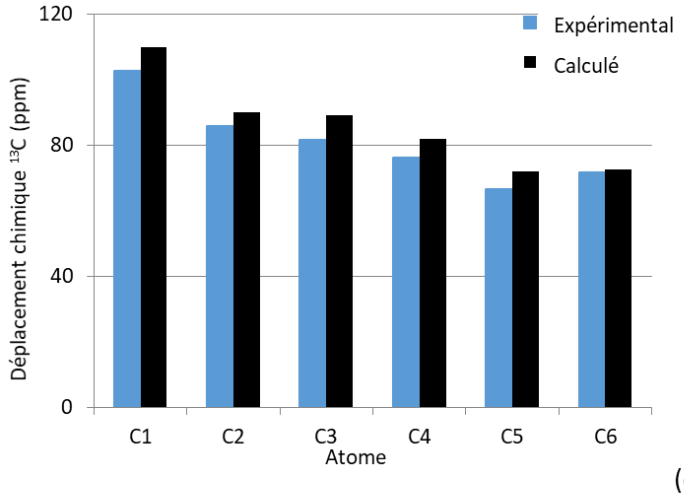
Afin d'éviter cette stabilisation par les contre-ions SbF_6^- et dans le but d'observer le cation glycosyle, d'autres milieux superacides ont été testés. Les superacides SbF_5, $SbCl_5$ et CF_3SO_3H/SbF_5 n'ont pas permis de visualiser l'espèce en solution. Avec l'acide magique HSO_3F/SbF_5 la formation d'un

[166] R. V. Honeychuck, W. H. Hersh, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2869–2886.
[167] R. V. Honeychuck, W. H. Hersh, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6056–6070.

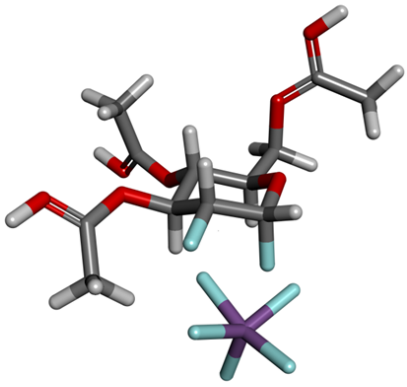
ion similaire est observée par RMN, mais également d'une autre espèce. Cependant, des difficultés d'analyses n'ont pas permis d'identifier la seconde espèce. La formation de deux espèces à partir d'un même substrat dans ce milieu contenant un mélange de fluorure d'antimoine ($Sb_nF_{5n+1}^-$) et de fluorosulfate d'antimoine ($SbF_{6-n}(SO_3F)_n^-$)[168,169] est en accord avec l'hypothèse d'une stabilisation intermoléculaire du cation glycosyle fluoré par des anions faiblement coordinants.

À partir de ces différents résultats, une stabilisation proche par les contre-ions de type SbF_6^- a été modélisée par calculs DFT et comparée aux résultats expérimentaux. Cette modélisation propose une stabilisation du cation glycosyle par la face α et une conformation $^4C_1$. Cette espèce stabilisée **1.43** correspond à l'espèce observée par RMN *in situ* (Figure 68).

(a)

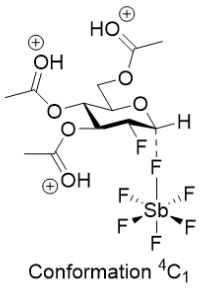


(c)



(b)

Paire de protons	$^3J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^3J_{(H,H)}$ *(Hz) Calculée
H-1, H-2	1,8	1,9
H-2, H-3	9,2	7,1
H-3, H-4	8,9	6,5
H-4, H-5	9,2	7,2
H-5, H-6	2,0	3,0
H-5, H-6´	1,5	0,3
* B3LYP/ 6-31+g(d.p)		



Conformation $^4C_1$

Figure 68. Modélisation de l'ion 1.43. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^3J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée.

[168] D. Zhang, M. Heubes, G. Hägele, F. Aubke, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1869–1886.
[169] J. Kühn-Velten, M. Bodenbinder, R. Bröchler, G. Hägele, F. Aubke, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1265–1277.

Grâce à ces différentes études, nous pouvons proposer dans notre cas un équilibre rapide entre l'ion observé par RMN de conformation $^4C_1$ à paire d'ions intime **1.43** stabilisé par les contre-ions du milieu et un cation glycosyle à paire d'ions lâche **1.39** de conformation ^4E selon les calculs DFT.

iii. Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération

Afin de vérifier cette hypothèse, le piégeage *in situ* de l'espèce cationique a été réalisé. L'espèce cationique générée *in situ* **1.39** a pu être piégée avec du deutérium en présence de cyclohexane-d_{12} dans le milieu superacide pour conduire majoritairement au produit deutéré d'anomérie α **1.44** confirmant le caractère cationique de l'intermédiaire réactionnel (Figure 69) et un équilibre rapide entre l'ion **1.43** stabilisé observé par RMN *in situ* et le cation glycosyle **1.39** de conformation modélisée ^4E. L'insertion du deutérium sur cette espèce réactive se fait par la face α de façon analogue à la stabilisation intermoléculaire par les anions SbF_6^- du milieu superacide.

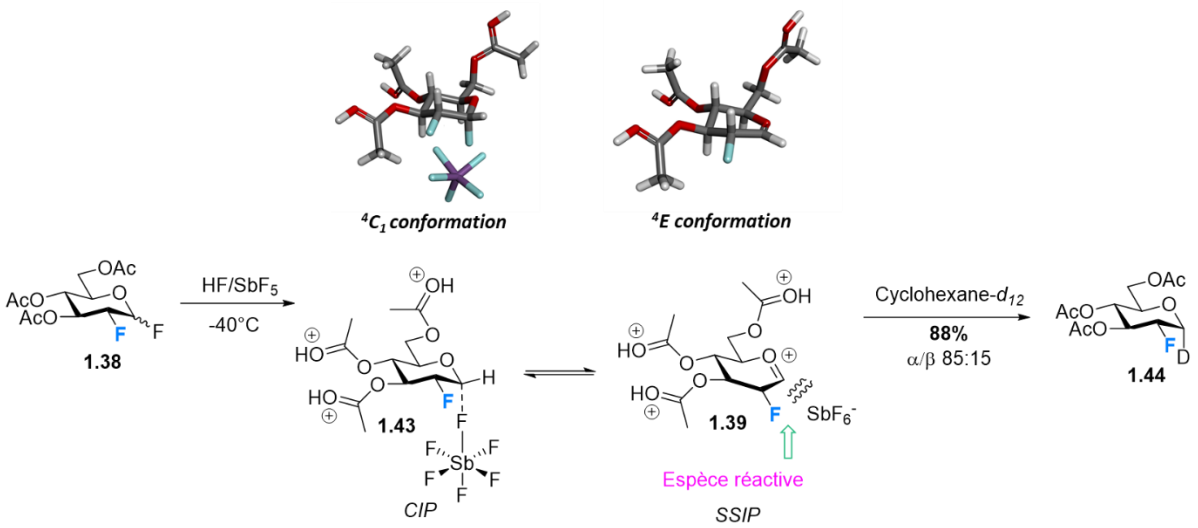


Figure 69. Deutération de l'ion 1.39 en milieu superacide

De plus, la conformation ^4E de l'espèce réactive obtenue par calculs DFT est en accord avec les travaux de Gilmour[127]. Dans son étude sur l'impact de l'atome de fluor en position C-2 sur la stéréosélectivité de la réaction de glycosylation, une conformation de type demi-chaise $^3H_4$ ou $^4H_3$ est suggérée en série glucose peracétylé pour le cation glycosyle (Schéma 72). La conformation demi-chaise $^4H_3$ de Gilmour et la conformation ^4E calculée sont proches selon la projection de Mercator des conformations[5], ce qui confirme la similarité de structure entre le cation glycosyle proposé par Gilmour et l'ion réactif calculé dans notre cas.

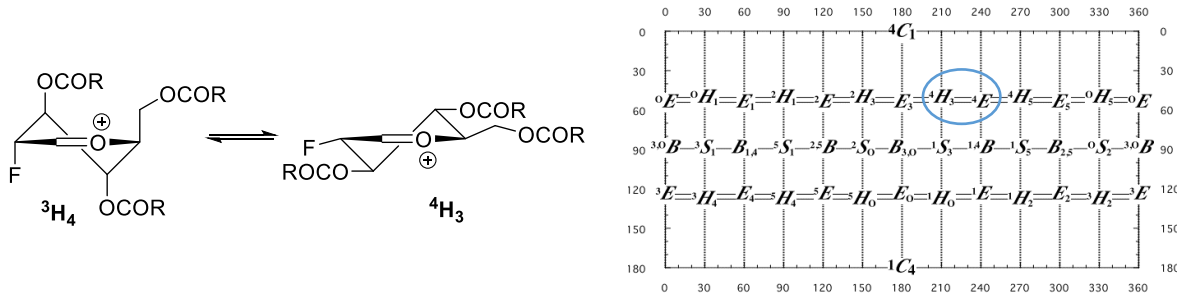


Schéma 72. Représentation des conformations de l'ion 2-fluoro-oxocarbénium selon Gilmour et projection de Mercator des conformations

Afin de confirmer cet impact du fluor en position C-2, le dérivé 2-fluoro en série mannopyranose a également été étudié.

c. *Série mannose*

i. *Synthèse et étude en milieu superacide*

Le dérivé 2-fluoromannose **1.45** est obtenu lors de la synthèse du composé **1.37** de stéréochimie D-gluco après acylation de l'alcool anomérique et purification par flash chromatographie sur gel de silice. Ce produit **1.45** est désacétylé avec une solution de méthanol ammoniaqué 7M, puis la position anomérique est fluorée en présence de DAST. Le produit α **1.46** est obtenu avec un rendement global de 21% à partir du D-glucal peracétylé **1.24** (Schéma 73).

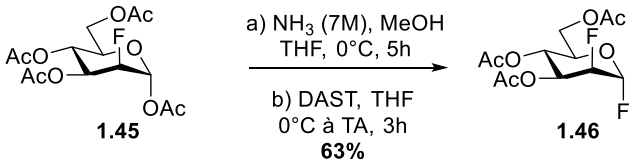


Schéma 73. Synthèse du fluorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-2-fluoro-α-D-mannopyranosyle

Le composé **1.46** est ensuite soumis aux conditions superacides HF/SbF_5 à -40°C et l'espèce produite **1.47** est analysée par RMN *in situ* basse température (Schéma 74).

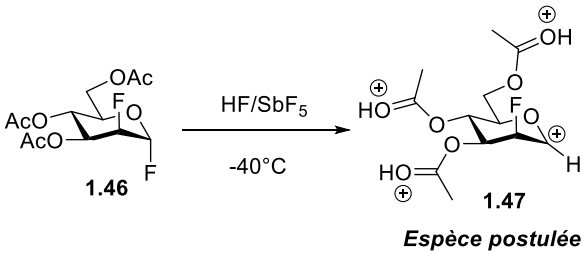


Schéma 74. Formation de l'espèce 1.47 postulée en milieu superacide

Comme pour le donneur de stéréochimie D-gluco, l'étude du spectre RMN ^1H de l'espèce formée en milieu superacide montre la protonation des trois groupements protecteurs acétates en position 3, 4 et 6 entre 11,5 et 13 ppm sous la forme de singulet. Le départ du fluor anomérique est confirmé par

l'absence de la constante de couplage $^{2}J_{H\text{-}F}$ en RMN ^{1}H. Aucun proton n'est observé entre 8 et 9,5 ppm, et le proton anomérique est attribué au singulet à 4,62 ppm (Figure 70).

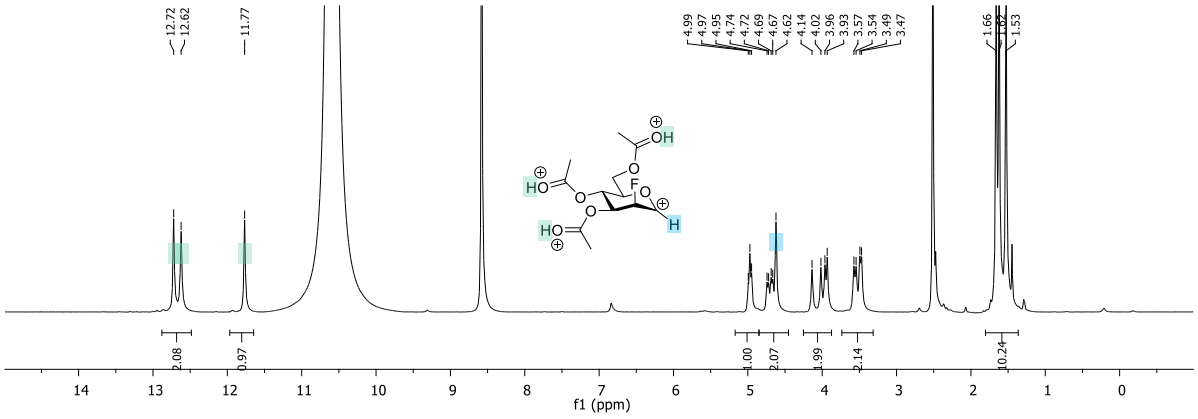


Figure 70. Spectre RMN ^{1}H de l'ion 1.47 en milieu superacide

L'étude du spectre ^{13}C montre la présence des groupements acétates protonés autour de 190 ppm. Le départ du fluor en position anomérique est confirmé par l'absence de la constante de couplage $^{1}J_{C\text{-}F}$ à 101 ppm (C-1) (Figure 71), ainsi que par l'absence d'un deuxième signal en RMN ^{19}F. Seul un singulet à -209,6 ppm est attribué au fluor présent sur le carbone C-2.

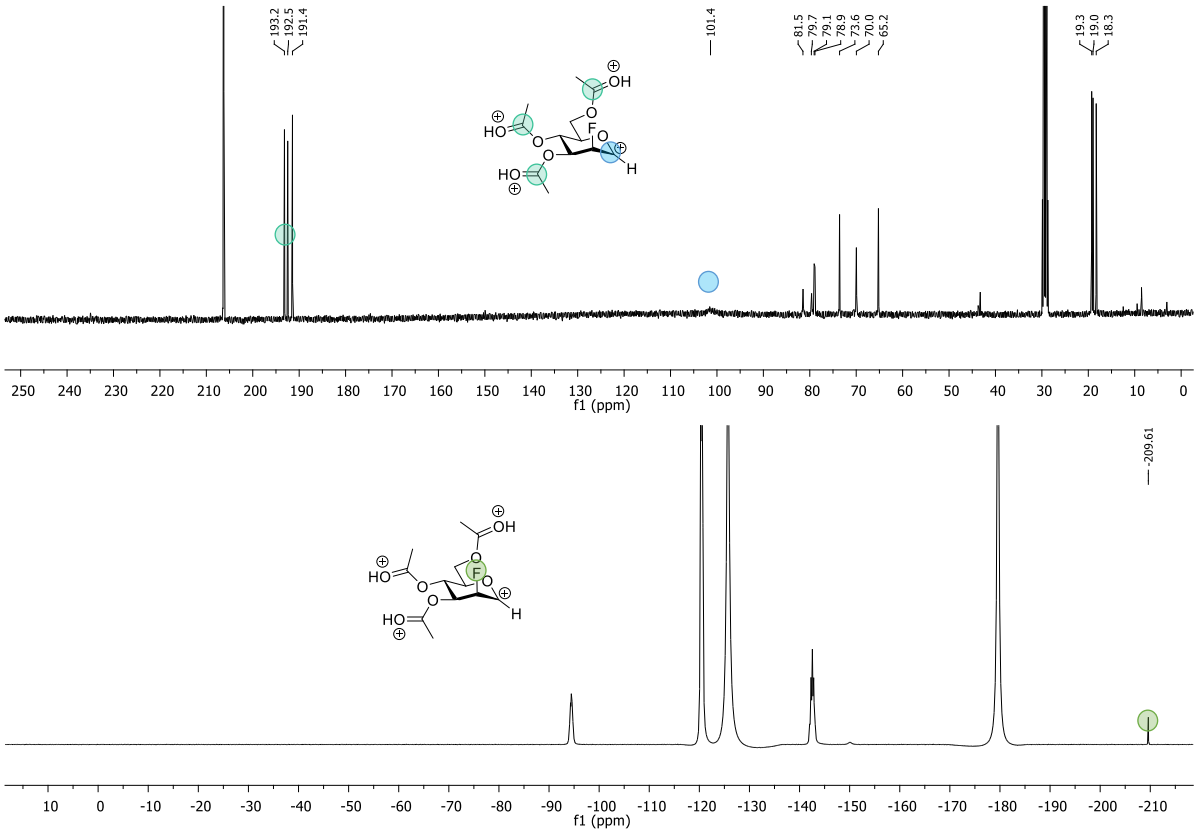
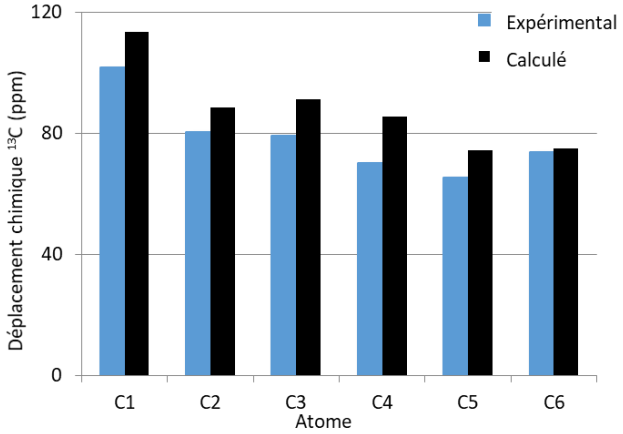


Figure 71. Spectres RMN ^{13}C et ^{19}F de l'ion 1.47 en milieu superacide

ii. Analyse conformationnelle

Comme en série glucopyranose, une stabilisation du carbone anomère cationique par les contre-ions du milieu superacide est proposée. En effet, les deux ions oxocarbénium présentant un fluor en position C-2 semblent se comporter de manière similaire dans le milieu HF/SbF_5. Une stabilisation est également confirmée par calculs DFT (Figure 72) avec une approche par la face α et une conformation de type $^4C_1$. Un équilibre rapide entre l'espèce à paire d'ions lâche **1.47** non observée par RMN et l'ion **1.48** stabilisé par la face α par les contre-ions du milieu est également proposé.

(a)



(b)

Paire de protons	$^3J_{(H, H)}$ (Hz) Expérimentale	$^3J_{(H, H)}$ *(Hz) Calculée
H-1, H-2	Faible	2,4
H-2, H-3	Faible	3,7
H-3, H-4	9	7,1
H-4, H-5	9	8,2
H-5, H-1	Faible	-1,1
*** B3LYP/ 6-31+g(d.p)**		

(c)

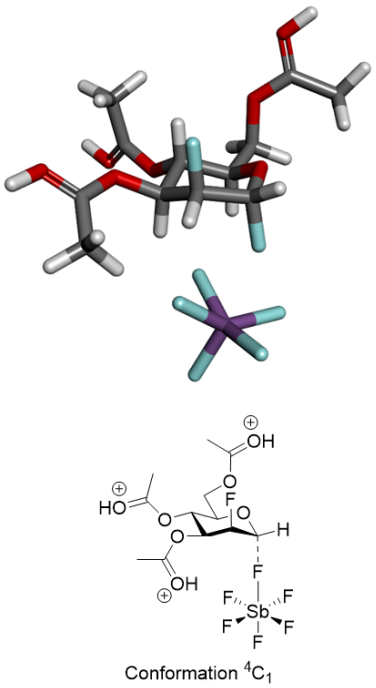


Figure 72. Modélisation de l'ion 1.48. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^3J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée.

iii. Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération

Comme précédemment, un équilibre rapide semble exister entre les deux espèces **1.47** et **1.48**. La réaction de deutération dans le milieu superacide conduit au piégeage de l'espèce cationique **1.47** non observée par RMN. Le produit de deutération α **1.49** est obtenu avec un rendement de 84%. Cette insertion se fait donc par la même face que la stabilisation par le contre-ion SbF_6^- du milieu (Schéma 75).

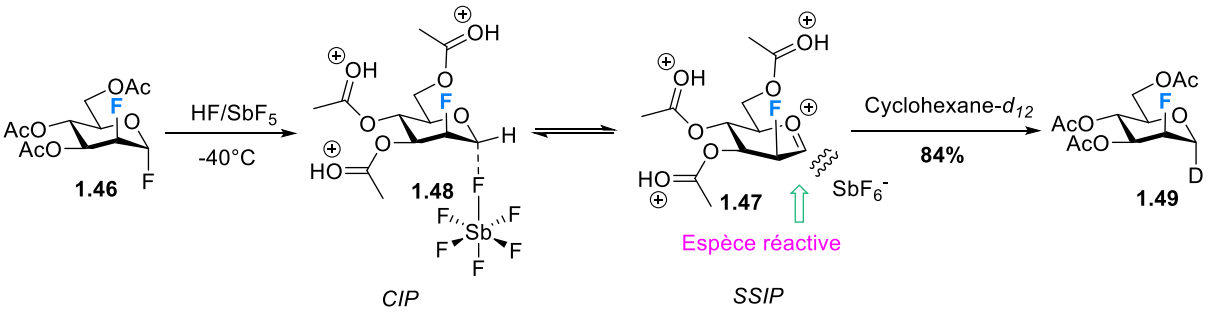


Schéma 75. Deutération de l'ion 1.47 en milieu superacide

Les travaux de Gilmour[127] suggère que le dérivé 2-fluoro-mannose peracétylé devrait adopter préférentiellement une conformation $^4H_3$ et subir une attaque nucléophile par la face inférieure du plan moyen du sucre (Figure 73). Une bonne stéréosélectivité α était donc attendue. Le cation glycosyle **1.47** a été modélisé par calculs DFT, une conformation $B_{2,5}$, similaire à celle adoptée par l'état de transition de certaines mannosidases[170], a été obtenue. Dans notre cas, seul le produit **1.49** d'anomérie α est obtenu.

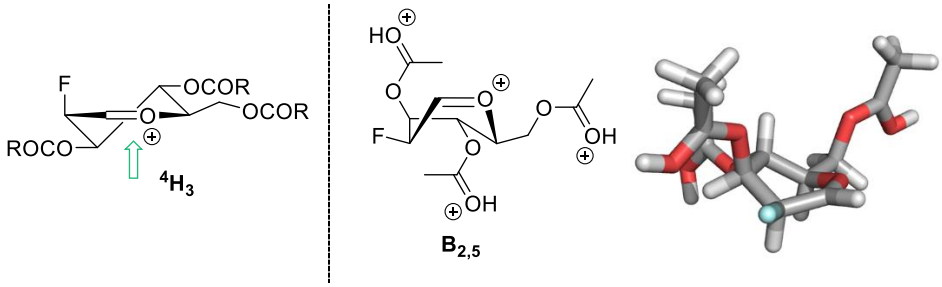


Figure 73. Conformation de l'ion 2-fluoro-mannosyle proposé par Gilmour et modélisation du cation glycosyle 1.47

V. Conclusion

Pour conclure, cette étude a d'abord permis la formation et l'observation de plusieurs cations glycosyles comportant différents groupements fonctionnels sur le carbone C-2. L'utilisation du milieu superacide HF/SbF_5 combiné aux analyses RMN a confirmé la capacité de ce milieu unique à explorer des ions oxocarbénium en phase condensée. De plus, l'association de ces données expérimentales à une approche théorique apporte des informations conformationnelles sur les ions observés.

Les travaux préliminaires[117] qui ont permis de mettre au point cette méthode, ont pu être étendus à d'autres sucres. Ainsi, la capacité de plusieurs groupes partants en position anomérique à être activés

[170] L. E. Tailford, W. A. Offen, N. L. Smith, C. Dumon, C. Morland, J. Gratien, M.-P. Heck, R. V. Stick, Y. Blériot, A. Vasella, H. J. Gilbert, G. J. Davies, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 306–312.

dans ces conditions superacides a été démontrée. Puis l'influence du substituant en C-2 a été étudiée du fait de sa proximité avec la position anomérique et donc de son fort impact sur le cation généré et sa stabilité. Les substituants de type alcool, éther et imide n'ont pas permis d'observer les cations glycosyles correspondants. Ceci peut s'expliquer par le caractère superélectrophile de ces cations lié à la présence des groupements protecteurs acétates polyprotonés et d'un substituant en C-2 qui déstabilisent l'ion oxocarbénium conduisant à sa fluoration dans le milieu.

Afin d'éviter cette déstabilisation, des dérivés 2-halogéno en série glucose, mannose et galactose ont été synthétisés et soumis aux conditions superacides. Ces dérivés ont permis de générer et stabiliser les cations glycosyles dans ce milieu, puis de démontrer l'impact des différents substituants halogénés sur la conformation et la stabilité de ces ions. Alors que les dérivés 2-bromo conduisent à une stabilisation intramoléculaire du carbone anomérique cationique, les dérivés 2-fluoro conduisent à une stabilisation intermoléculaire du carbone anomère cationique par les contre-ions faiblement nucléophiles du milieu superacide.

Chapitre 2

Suite à l'étude de ces différents cations glycosyles en série pyranose, l'examen d'autres sucres d'intérêt a été réalisé dans ce chapitre. Ainsi, un cation glycosyle en série furanose a été étudié. Certains 6-deoxy sucres ont également été étudiés en milieu superacide afin d'évaluer une nouvelle approche de modélisation développée par le groupe de Jeroen Codée (Leiden). Des sucres plus complexes ont aussi été testés afin d'estimer la stabilité de la liaison glycosidique dans le milieu HF/SbF_5. Enfin, la réaction de Ferrier et son intermédiaire cationique supposé ont été examinés.

I. Extension de la méthode à d'autres séries de sucres

Les 2-déoxy glycopyranoses étudiés précédemment ont permis d'accéder aux cations glycosyles correspondants en milieu superacide. D'autres 2-déoxy sucres dérivés du D-galactose, L-rhamnose et L-fucose ont également été examinés.

1. Étude du 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-déoxy-β-D-galactopyranose

a. Synthèse et étude en milieu superacide

L'étude du donneur 2-déoxy-D-galactopyranose peracétylé a été entreprise afin d'étudier l'impact de l'acétate en position C-4 et de son orientation axiale sur la génération et la conformation de l'ion oxocarbénium correspondant et sur l'issue stéréochimique de la réaction de deutération.

À partir du 2-déoxy-D-galactopyranose **2.1** commercial, le donneur de glycosyle peracétylé **2.2** a été synthétisé en présence d'anhydride acétique et de pyridine avec un rendement de 40% (Schéma 76). Puis ce composé **2.2** a été soumis aux conditions superacide HF/SbF_5 à -40°C pour former l'ion oxocarbénium correspondant **2.3** d'après l'analyse RMN.

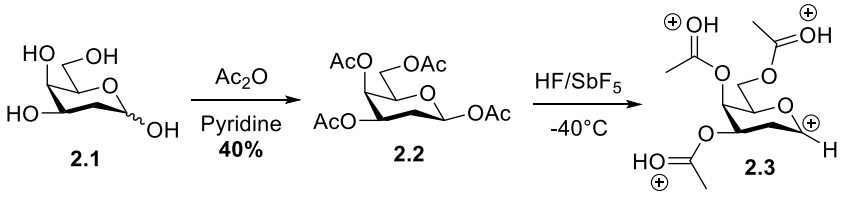


Schéma 76. Formation de l'ion oxocarbénium 2.3 en milieu superacide

Le spectre RMN ^1H (Figure 74) obtenu pour l'espèce **2.3** a permis d'attribuer les trois singulets à 13,96, 13,53 et 12,72 ppm à la protonation des groupements acétates en position 3, 4 et 6. Le singulet à 9,18 ppm a été attribué au proton anomérique au pied du carbocation.

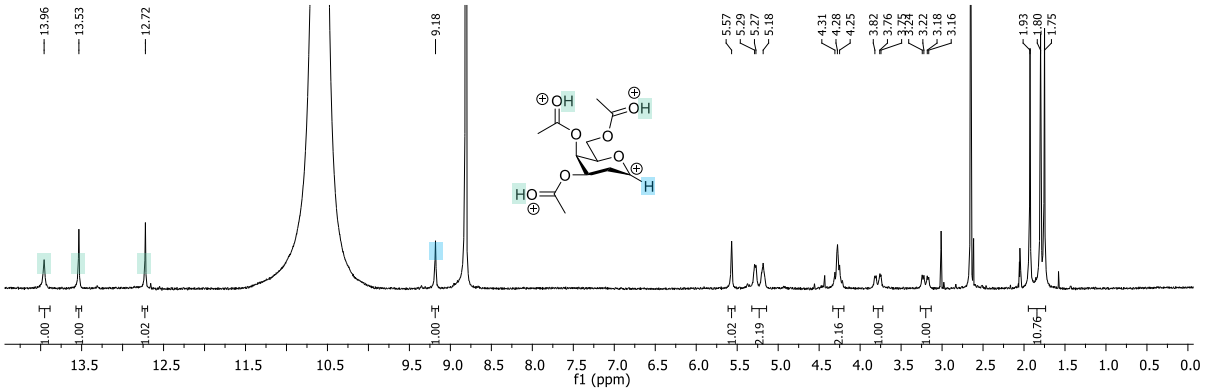


Figure 74. Spectre RMN ^{1}H de l'ion oxocarbénium 2.3

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 75) a confirmé la formation de ce carbocation en position anomérique avec un pic à 227,9 ppm, ainsi que la formation de l'ion acylium issu du départ de l'acétate anomérique.

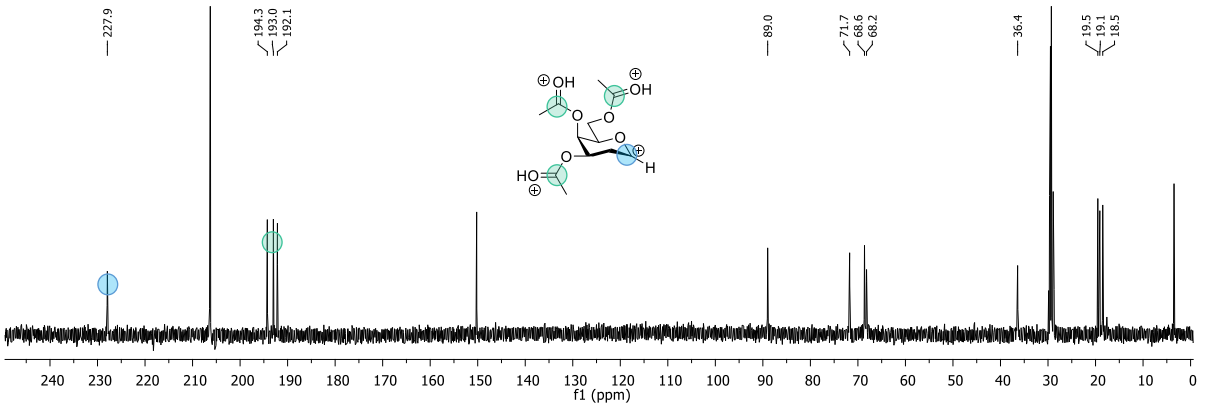
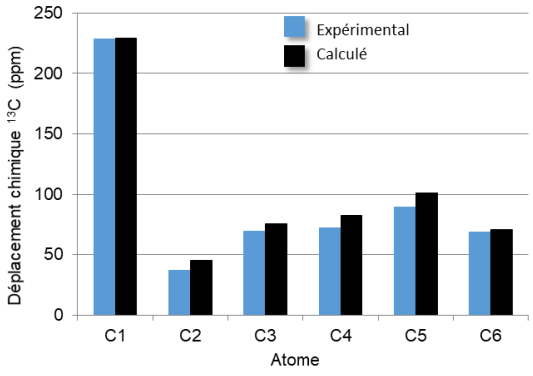


Figure 75. Spectre RMN ^{13}C de l'ion oxocarbénium 2.3

b. *Analyse conformationnelle*

Les constantes de couplage obtenues au niveau de l'angle C_1-C_2-C_3 pour cet ion oxocarbénium **2.3** sont similaires à celles obtenues pour l'ion 2-déoxyglucosyle **1.8** obtenu précédemment suggérant une conformation ^{4}E de cet ion. La petite constante de couplage $^{3}J_{H3,H4}$ d'environ 2 Hz confirme l'orientation axiale du substituant en C-4. La modélisation par calculs DFT prédit également une conformation privilégiée de type ^{4}E (Figure 76).

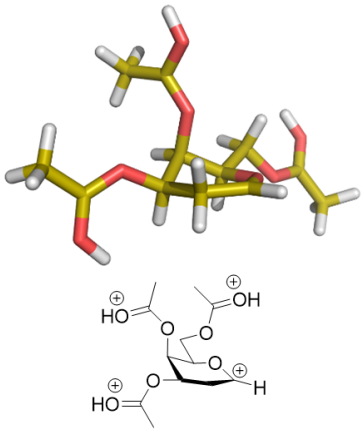
(a)



(b)

Paire de protons	$^{3}J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^{3}J_{(H,H)}$ * (Hz) Calculée
H-1, H-2	<2	0,79
H-1, H-2'	<2	0,25
H-2, H-3	6,4	6,5
H-3, H-2'	8,4	6,8
H-3, H-4	≈2	2,7
H-4, H-5	≈4	1,4
*** B3LYP/ 6-31+g(d,p)**		

(c)



Conformation ^{4}E

(d)

Atome	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
Charges NBO	0,55	-0,65	0,05	0,04	0,02	-0,16

Figure 76. Modélisation moléculaire de l'ion 2.3. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée. d) Répartition des charges calculées

Contrairement à l'ion **1.8** issu du 2-déoxy-D-glucopyranose où les substituants du cycle adoptent tous une orientation pseudoéquatoriale, le groupement acétate protoné en C-4 maintient son orientation pseudoaxiale malgré la protonation. Cependant, cette orientation ne modifie pas la conformation de l'ion **2.3** en solution. Une stabilisation potentielle du cation glycosyle par l'acétate en position C-4 *via* la formation d'un ion dioxalénium à longue distance n'a pas été observée en solution, malgré un possible équilibre entre la forme protonée et non-protonée de l'ester[171]. La comparaison des charges NBO entre les ions oxocarbénium **1.8** et **2.3** a montré la même répartition de ces charges et donc le même caractère cationique de ces deux ions avec une charge de +0,55 sur le C-1.

c. *Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération*

Après génération de l'ion oxocarbénium **2.3** en milieu superacide, le cyclohexane-d_{12}, utilisé comme agent de deutération, a été ajouté afin de piéger directement le cation en solution (Schéma 77). Après neutralisation du milieu dans un mélange eau-Na_2CO_3, le produit de deutération **2.4** est obtenu en mélange α/β (82:18) avec un rendement de 65%.

[171] G. A. Olah, D. H. O'Brien, A. Mallinson. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5694–5700.

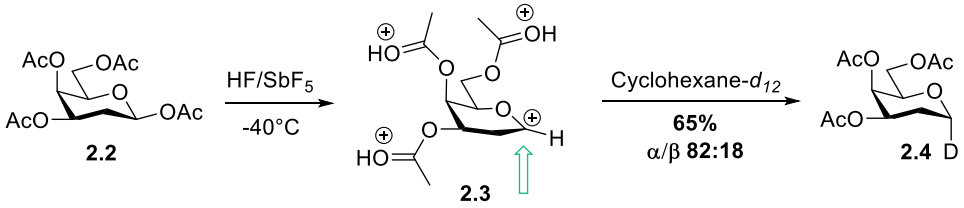


Schéma 77. Deutération de l'ion oxocarbénium 2.3 en présence de cyclohexane-d_{12}

Bien que la conformation la plus stable observée en solution soit de type ^{4}E, analogue à celle observée dans le cas du cation 2-déoxyglucosyle **1.8**, la deutération de l'ion **2.3** conduit majoritairement à l'anomère α, mais avec une moins bonne stéréosélectivité. Difficile à expliquer, cette érosion de sélectivité pourrait provenir d'une stabilité plus faible de cette conformation en solution, dû à l'acétate protoné en C-4, laissant place à d'autres espèces cationiques (non observées) conduisant à l'anomère β lors de la deutération.

2. Étude du 1,3,4-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-α-L-fucopyranose

Le L-fucose est présent dans de nombreux glycanes et produits naturels d'intérêt biologique[172]. L'étude du 2-déoxy-L-fucopyranose va permettre d'évaluer l'influence de la déoxygénation en C-5 sur l'ion oxocarbénium (réactivité, conformation).

a. Étude en milieu superacide

Le donneur peracétylé **2.5**, préalablement préparé au laboratoire, a été soumis aux conditions superacides à -40°C, et son comportement analysé par RMN suggère la formation de l'ion oxocarbénium **2.6** (Schéma 78).

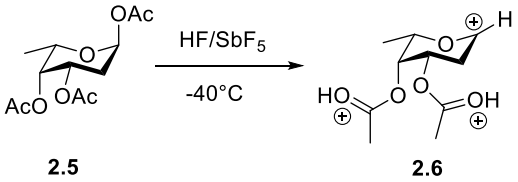


Schéma 78. Formation de l'ion oxocarbénium 2.6 en milieu superacide

Le spectre RMN ^{1}H (Figure 77) de l'ion **2.6** montre la protonation des deux acétates en position C-3 et C-4. Le singulet déblindé à 8,74 ppm est attribué au proton anomérique au pied du cation. Le spectre ^{13}C confirme la formation de cet ion oxocarbénium **2.6** avec un signal très déblindé à 224,2 ppm correspondant au carbone anomérique cationique. Une deuxième espèce semble présente en solution avec des signaux en accord avec un ion oxocarbénium. Il pourrait s'agir d'un autre conformère

[172] H. M. Flowers, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Academic Press, **1981**, pp. 279–345.

présent dans le milieu superacide HF/SbF_5 ; cette deuxième espèce minoritaire n'a pas pu être analysée plus en détail.

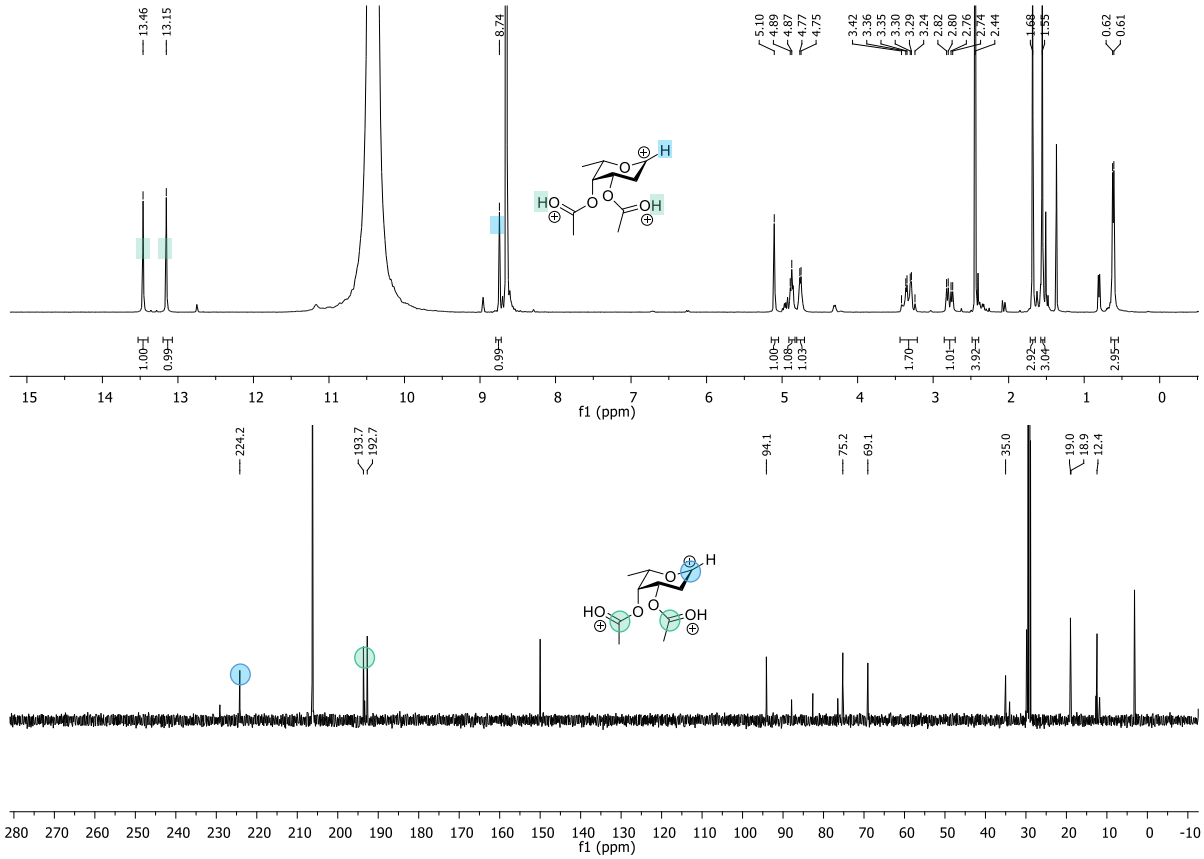


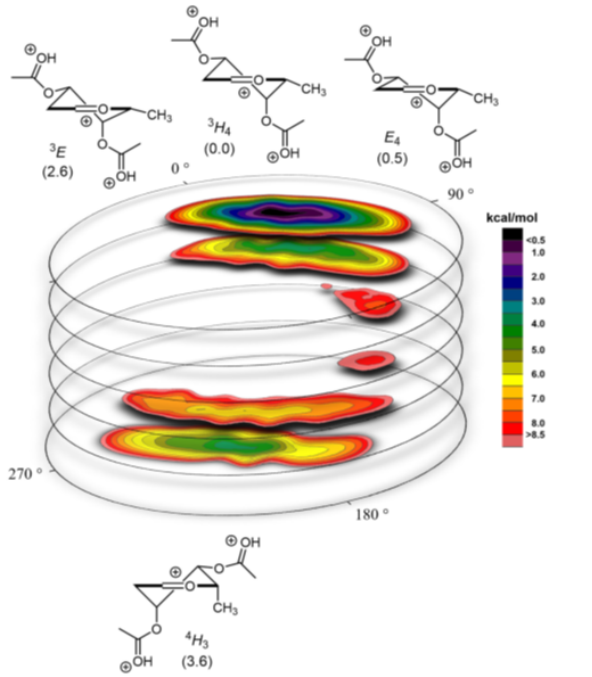
Figure 77. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de l'ion oxocarbénium 2.6

b. Analyse conformationnelle

L'analyse des constantes de couplages expérimentales obtenues à partir du spectre RMN ^{1}H suggère une conformation de type demi-chaise $^{3}H_4$ pour l'ion **2.6**. En collaboration avec le groupe de Jeroen Codée du Leiden Institute of Chemistry, la carte énergétique des différentes conformations (CEL) a été réalisée pour cet ion oxocarbénium **2.6** afin de déterminer les conformations de plus basse énergie (Figure 78)[173].

Afin de construire la carte CEL, toutes les conformations ont été générées en faisant varier des angles dièdres de -60° à 60° avec un pas de 15° pour obtenir toutes les orientations spatiales possibles de l'ion dans un premier temps. La géométrie de chaque conformère a ensuite été optimisée et l'énergie associée a été calculée par DFT pour obtenir les structures de plus basse énergie.

[173] T. Hansen, L. Lebedel, W. A. Remmerswaal, S. van der Vorm, D. P. A. Wander, M. Somers, H. S. Overkleeft, D. V. Filippov, J. Désiré, A. Mingot, Y. Blériot, G. A. van der Marel, S. Thibaudeau, J. D. C. Codée, *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 781–788.



Paire de protons	$^3J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^3J_{(H,H)}$ (Hz) Calculée
H-1, H-2	<2	0,7
H-1, H-2'	<2	1,7
H-2, H-3	9,8	8,9
H-3, H-2'	6,8	7,1
H-3, H-4	<2	3,1
H-4, H-5	<2	1,9
H-5, CH_3	6,5	6,1

Figure 78. Carte CEL de l'ion oxocarbénium 2.6 et comparaison des constantes de couplages ^3J expérimentales et calculées

Pour cet ion oxocarbénium **2.6**, le calcul des conformations de plus basse énergie montre une préférence pour la conformation $^3H_4$, ainsi que pour la conformation proche E_4. Les constantes de couplages théoriques ont été calculées par DFT en fonction des minima énergétiques trouvés. Les données théoriques et expérimentales concordent et permettent de confirmer la présence de l'ion oxocarbénium **2.6** de conformation $^3H_4$ en solution.

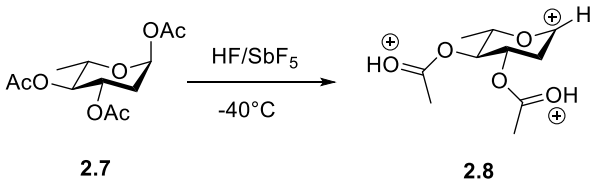
3. Étude du 1,3,4-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-α-L-rhamnopyranose

Le L-rhamnose est un autre sucre d'intérêt que l'on retrouve principalement dans les bactéries et les plantes. Le L-rhamnose a notamment un rôle significatif dans certains pathogènes de l'Homme, ce qui en fait une cible thérapeutique de choix[174]. Comme le L-fucose, sa position C-5 est désoxygénée.

a. Étude en milieu superacide

Le donneur de glycosyle 1,3,4-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-α-L-rhamnopyranose **2.7** a été traité en milieu superacide pour former une espèce ionique qui a été analysée par RMN. Les données RMN ont confirmé la formation de l'ion oxocarbénium **2.8** (Schéma 79).

[174] M.-F. Giraud, J. H. Naismith, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2000**, *10*, 687–696.



2.7 **2.8**

Schéma 79. Formation de l'ion oxocarbénium 2.8 en milieu superacide

L'étude de cet ion **2.8** en milieu superacide par RMN (Figure 79) a permis de mettre en évidence la protonation des groupements acétates en position C-3 et C-4, ainsi qu'un signal très déblindé sous la forme de singulet à 8,84 ppm attribué au proton anomérique. La formation du carbone anomérique cationique a été confirmée par RMN ^{13}C avec un signal très déblindé à 223,4 ppm caractéristique.

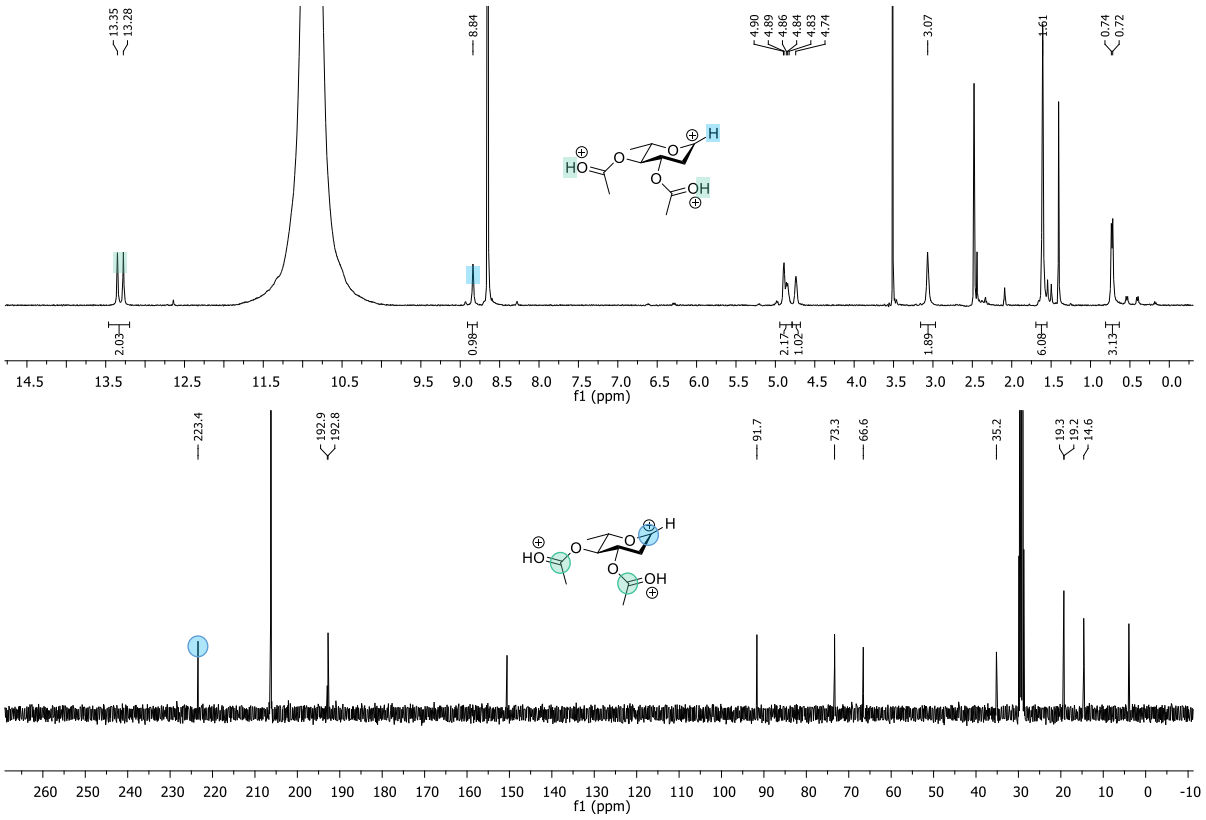
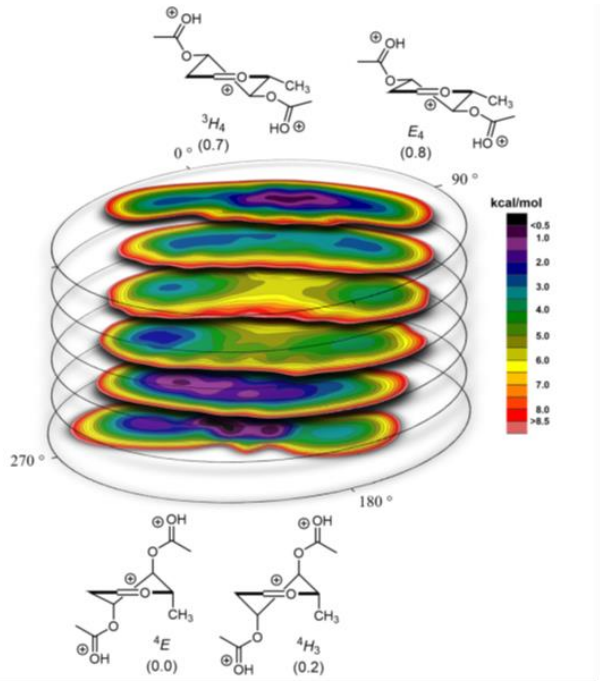


Figure 79. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de l'ion oxocarbénium 2.8

b. Analyse conformationnelle

Comme pour l'ion **2.6** issu du donneur de glycosyle 1,3,4-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-α-L-fucopyranose **2.5**, la modélisation des conformations préférentielles du cation **2.8** en solution a été réalisée en collaboration avec le groupe de Codée. Une carte énergétique CEL de toutes les conformations possibles a été réalisée et plusieurs conformations de faible énergie ont été mises en évidence pour cet ion **2.8**.

En parallèle, l'étude des constantes de couplage expérimentales obtenues avec le spectre RMN ^{1}H n'a pas permis de déterminer une conformation préférentielle de l'ion en solution. En effet, la carte énergétique CEL obtenue (Figure 80) par les calculs propose plusieurs conformations de faible énergie. Ainsi les conformations $^3H_4$, E_4 et $^4H_3$, ^4E sont relativement proches en énergie, c'est pourquoi un mélange en solution est proposé. Ce mélange de conformères explique alors la qualité moyenne du spectre RMN ^{1}H de cet ion oxocarbénium dû à la flexibilité conformationnelle de cette espèce **2.8**. En utilisant ces conformations théoriques, la moyenne des constantes de couplages théoriques a été calculée par DFT en fonction de la population des espèces en solution. Cette moyenne théorique concorde avec les données expérimentales obtenues et confirme ce mélange de conformères en solution. L'impact de la configuration du centre stéréogène en C-4 sur le comportement de 2,6-didéoxy-glycosides en solution superacide est alors démontré.



Paire de protons	$^3J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^3J_{(H,H)}$ (Hz) Calculée
H-1, H-2	<2	1,6
H-1, H-2'	<2	0,8
H-2, H-3	<2	1,5
H-3, H-2'	7,0	7,3
H-3, H-4	4,0	3,8
H-4, H-5	<2	1,7
H-5, CH_3	6,8	7,7

Figure 80. Carte CEL de l'ion oxocarbénium 2.8 et comparaison des constantes de couplages ^3J expérimentales et calculées

En conclusion, l'étude de cations glycosyles en milieu superacide, notamment de leur conformation et de la stéréosélectivité, peut être complétée par des calculs théoriques conduisant à la modélisation d'une carte énergétique des conformations possibles (CEL) et permettant de trouver les conformations de plus basse énergie. Appliquée aux ions 2-déoxy-L-fucose et 2-déoxy-L-rhamnose, préalablement observés dans le milieu HF/SbF_5, cette méthode mise au point par le groupe de Codée a montré un fort potentiel. Cette méthode a déjà montré son efficacité pour prédire la stéréosélectivité de réaction de glycosylation à partir de nombreux sucres après avoir défini les conformations de plus basse énergie[173]. Ici, la comparaison avec le cation glycosyle observé de manière directe en milieu

superacide a permis de montrer la capacité de cette technique à prédire les conformations préférentielles.

II. Réactivité des furanoses en milieu superacide

1. Introduction

Les furanosides sont présents dans de nombreux produits naturels. Ils sont notamment présents dans des oligosaccharides et polysaccharides de certaines bactéries, parasites ou plantes[175]. En revanche, ce type d'oligosaccharides n'est pas présent chez les mammifères, ce qui en fait des cibles intéressantes pour le développement de vaccins notamment[176]. En général, les oligosaccharides de ces microorganismes pathogènes interviennent dans leur survie et leur développement, c'est pourquoi la modulation du métabolisme de ces sucres est devenue une approche thérapeutique potentielle.

Dans la réaction de glycosylation impliquant des sucres furanoses, le groupe partant anomérique est expulsé pour former un ion oxocarbénium à cinq chainons. Le mécanisme est similaire à celui des sucres pyranoses. Cependant les cycles à cinq chainons conduisent à plusieurs conformations proches en énergie et influencent alors la stéréosélectivité de la réaction[177]. Les cations furanosyles adoptent préférentiellement des conformations de type enveloppe[64]. L'attaque nucléophile peut se faire par la face interne ou par la face externe de l'enveloppe, le produit issu de l'attaque interne étant énergétiquement favorisé (voir Introduction III.3.b.).

Les ions glycosyles oxocarbénium en série furanose n'ont jamais été observés par une méthode spectroscopique. C'est pourquoi deux donneurs de furanosyle en série D-ribose ont été étudiés dans le cadre de ce travail.

[175] M. R. Richards, T. L. Lowary, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1920–1938.
[176] V. L. Schramm, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 71–81.
[177] H. A. Taha, M. R. Richards, T. L. Lowary, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1851–1876.

2. Étude du 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl-β-D-ribofuranose

a. Étude en milieu superacide

Le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl-β-D-ribofuranose **2.9** commercial a d'abord été étudié en milieu superacide HF/SbF_5 à -40°C (Schéma 80). L'espèce **2.10** obtenue a été analysée par RMN *in situ* à basse température et est en accord avec la formation d'un ion dioxalénium.

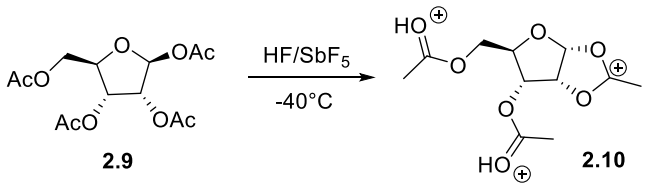


Schéma 80. Formation de l'ion dioxalénium 2.10 en milieu superacide

L'étude du spectre RMN ^1H (Figure 81) permet de mettre en évidence la protonation des groupements protecteurs acétates en position 3 et 5. Aucun signal caractéristique de formation de l'ion oxocarbénium n'est observé entre 8 et 9 ppm. Une participation de l'acétate en position C-2 est donc supposée avec formation de l'ion dioxalénium **2.10** correspondant. La formation de cet ion est notamment confirmée par le léger blindage à 1,47 ppm correspondant au méthyle du cycle dioxalénium.

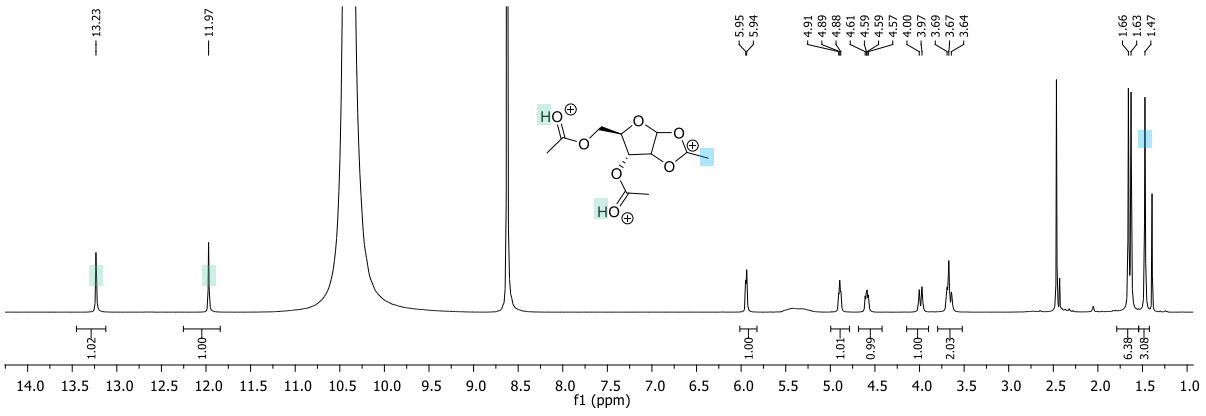


Figure 81. Spectre RMN ^1H de l'ion dioxalénium 2.10

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 82) confirme la protonation des groupements acétates et met en évidence le départ de l'acétate anomérique avec formation de l'ion acylium. En effet, les signaux caractéristiques de cet ion sont observés à 3 ppm et 150 ppm en RMN ^{13}C. De plus, la formation de l'ion dioxalénium est confirmée par le blindage du signal du méthyle au pied du carbocation à 12,8 ppm. Le signal à 114,7 ppm est attribué au carbone anomérique de nature non cationique.

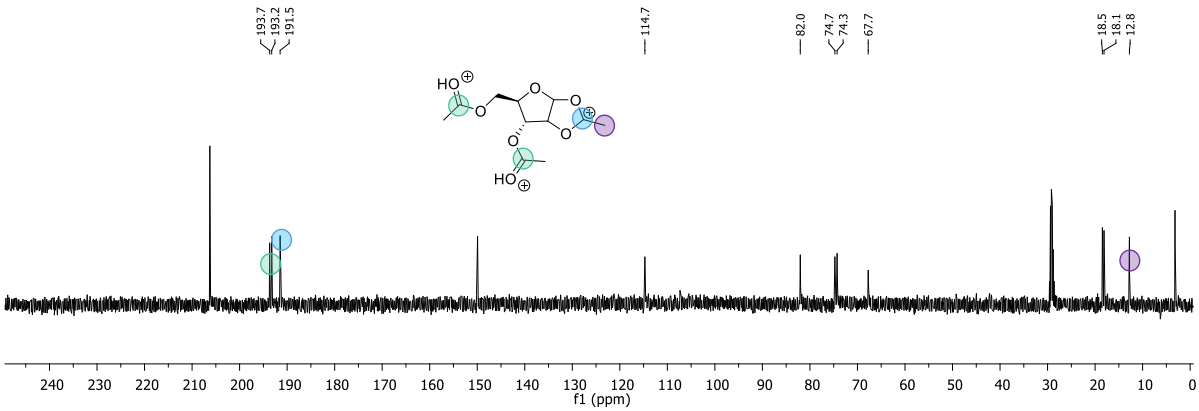


Figure 82. Spectre RMN ^{13}C de l'ion dioxalénium 2.10

Les données spectroscopiques obtenues pour cet ion dioxalénium formé à partir du ribose peracétylé sont en accord avec les données récoltées pour les dérivés pyranoses en milieu superacide HF/SbF_5, notamment le D-glucopyranose peracétylé[117]. En effet, pour ce composé, le carbone anomérique avait été attribué au signal à 108,6 ppm, tandis que le méthyle au pied du carbocation était observé à 13,8 ppm (Figure 83).

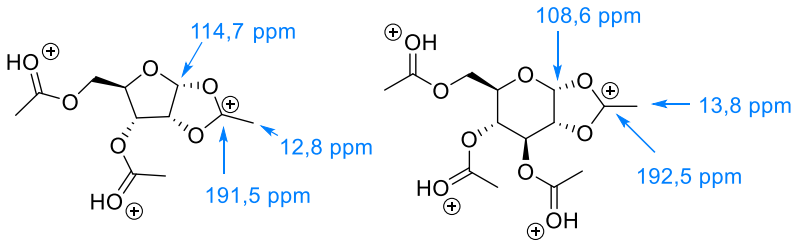
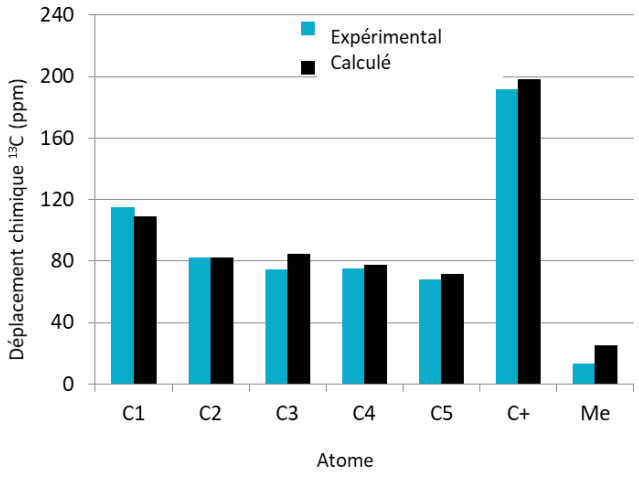


Figure 83. Déplacements chimiques caractéristiques d'ions dioxalénium

b. Analyse conformationnelle

Lors de la réaction de glycosylation, la conformation des cations glycosyles en série furanose est généralement de type enveloppe. Dans notre cas, la modélisation de la conformation préférentielle de cet ion dioxalénium à partir des données expérimentales obtenues par RMN conduit à une conformation de type $^3T_4$ (Figure 84).

(a)



(b)

Paire de protons	$^{3}J_{(H,H)}$ (Hz) Expériementale	$^{3}J_{(H,H)}$* (Hz) Calculée
H-1, H-2	4,4	5,0
H-2, H-3	5,2	5,3
H-3, H-4	9,0	8,5
H-4, H-5	< 1	2,0
H-4, H-5'	3,3	2,0
H-5,H-5'	12,3	16,6
***B3LYP/ 6-31+g(d,p)**		

(c)

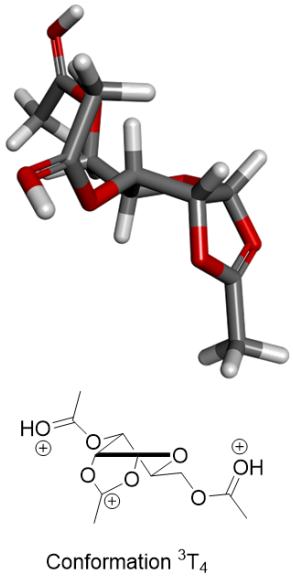


Figure 84. Modélisation moléculaire de l'ion 2.10. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée

La formation de ce type d'ion dioxalénium sous forme de sel en série furanose a déjà été proposée lors de synthèses de nucléosides[178] impliquant des acides de Lewis. En présence d'une base pyrimidique et de triflate de triméthylsilyle, le nucléoside correspondant est formé. La stéréosélectivité 1,2-*trans* de la *N*-glycosylation est expliquée par la présence d'un groupe ester en position C-2 qui induit la formation d'un intermédiaire dioxalénium[179] (Schéma 81).

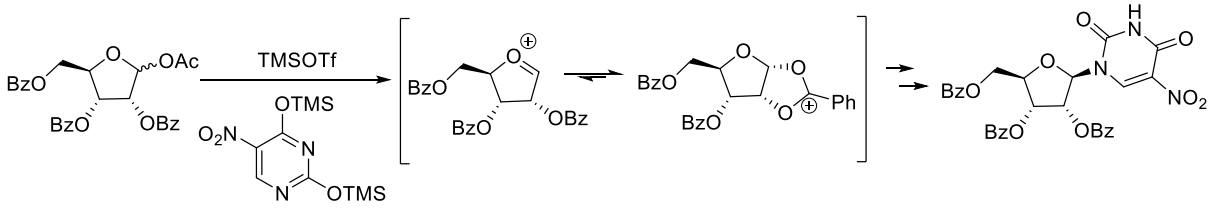


Schéma 81. Synthèse d'un nucléoside impliquant un intermédiaire dioxalénium

Cet intermédiaire a également été proposé par Shone[180] lors de la synthèse de nucléosides, puis analysé par RMN ^{1}H réalisée dans le nitrométhane deutéré (Figure 85).

[178] H. Vorbrüggen, C. Ruh-Pohlenz, in *Org. React.*, American Cancer Society, **2004**, pp. 1–630.
[179] L. J. Wilson, M. W. Hager, Y. A. El-Kattan, D. C. Liotta, *Synthesis* **1995**, *1995*, 1465–1479.
[180] R. L. Shone, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 993–996.

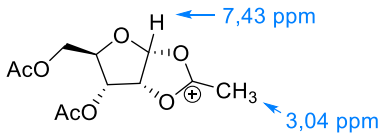


Figure 85. Déplacement chimique ^{1}H de l'ion dioxalénium observé par Shone

3. Étude du 1,3,5-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-β-D-ribofuranose

a. *Étude en milieu superacide*

Afin d'éviter la participation de l'ester en position 2, le 1,3,5-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-β-D-ribofuranose **2.11** commercial a été traité en milieu superacide HF/SbF_5. L'espèce formée a été analysée par RMN *in situ* à basse température ; la formation de l'ion oxocarbénium **2.12** a été déduite des données expérimentales obtenues (Schéma 82).

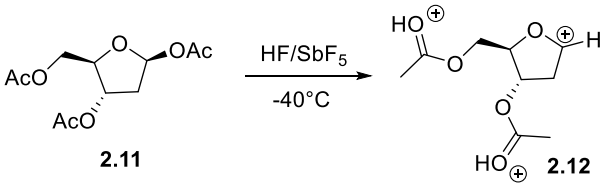


Schéma 82. Formation de l'ion oxocarbénium 2.12 en milieu superacide

Le spectre RMN ^{1}H (Figure 86) de l'ion **2.12** a permis d'attribuer le proton anomérique au singulet à 9,03 ppm confirmant la formation de l'ion oxocarbénium. De plus, la protonation des deux groupements acétates est observée avec deux singulet à 12,89 et 12,47 ppm.

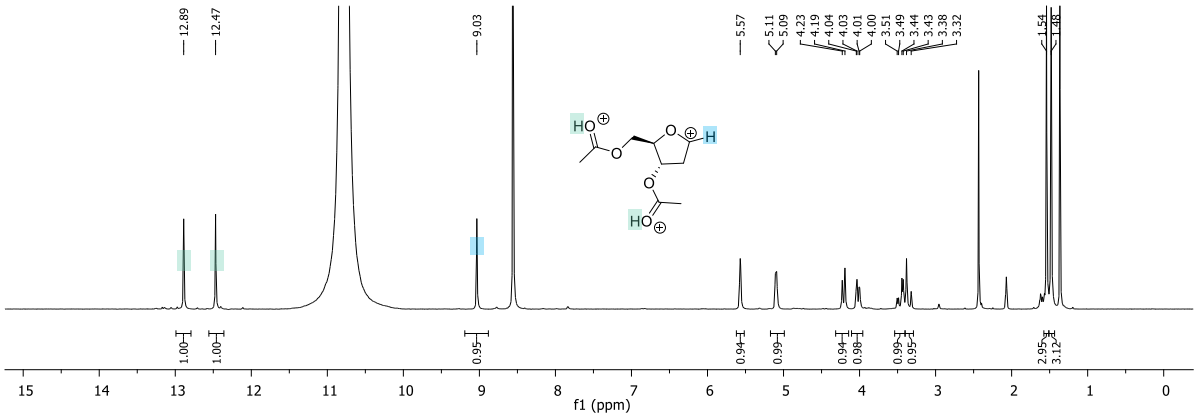


Figure 86. Spectre RMN ^{1}H de l'ion oxocarbénium 2.12

Le départ de l'acétate anomérique est confirmé sur le spectre RMN ^{13}C (Figure 87) avec la présence de deux signaux caractéristiques à 3 et 150 ppm de l'ion acylium décrit précédemment. Enfin, le signal très déblindé à 229,4 ppm est attribué au carbone anomérique cationique.

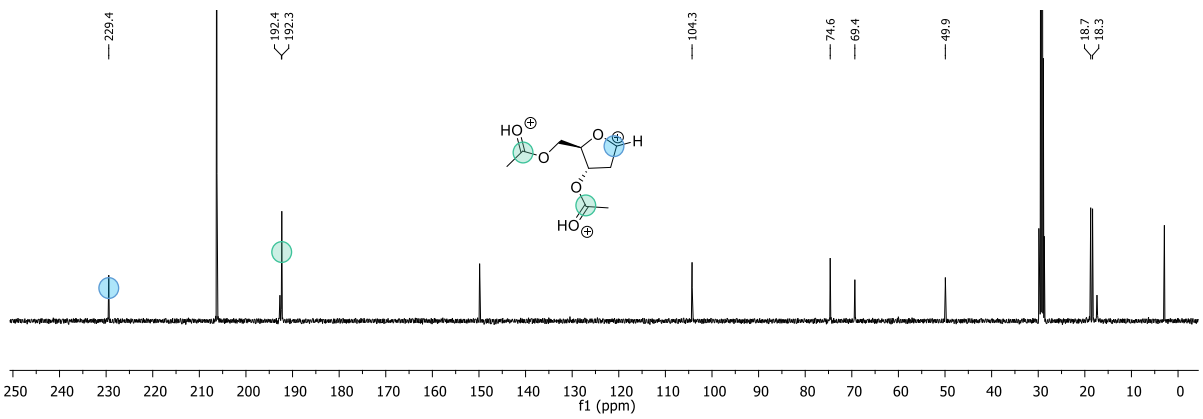
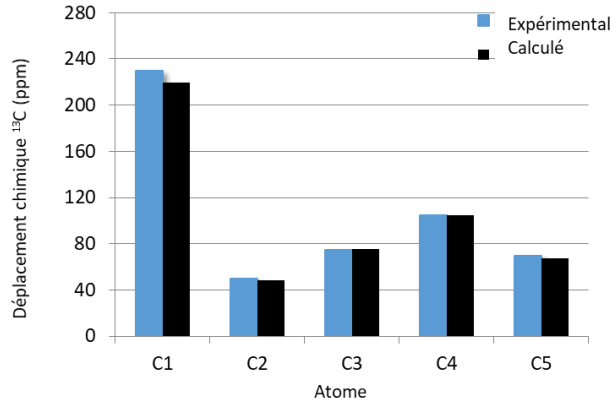


Figure 87. Spectre RMN ^{13}C de l'ion oxocarbénium 2.12

b. *Analyse conformationnelle*

L'analyse des différentes constantes de couplage $^{3}J_{H,H}$ expérimentales suggère une conformation $^{3}T_{4}$ ou ^{3}E. Les calculs DFT ont mis en évidence un mélange de conformères en solution à cause de la flexibilité du cycle furanose et de la faible différence d'énergie entre les conformères. Cependant, une conformation majoritaire E_3 a été déterminée (Figure 88).

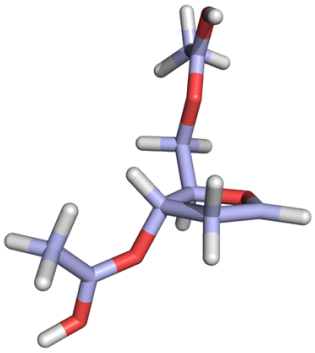
(a)

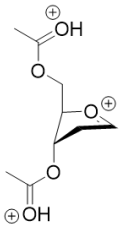


(b)

Paire de protons	$^{3}J_{(H, H)}$ (Hz) Expérimentale	$^{3}J_{(H, H)}$ *(Hz) Calculée
H-1, H-2	<1	0,4
H-1, H-2'	<1	0
H-2, H-3	<1	0,6
H-2', H-3	7,3	7,9
H-3, H-4	<1	2,1
H-4, H-5	3,5	2,8
H-4, H-5'	<1	1,7
* B3LYP/ 6-31+g(d.p)		

(c)





Conformation E_3

Figure 88. Modélisation moléculaire de l'ion 2.12. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée

Dans la réaction de furanosylation, la flexibilité du cycle furanose rend difficile l'accès exclusif à des 1,2-*cis* furanosides[181,182]. En effet, la faible différence d'énergie entre les différents conformères du cation glycosyle induit un mélange de plusieurs conformations en solution en l'absence de groupe participant en position C-2 et conduit à une stéréosélectivité modérée qui a été étudiée par la suite.

c. *Piégeage in situ du cation glycosyle par deutération*

Le cation furanosyle **2.12** a d'abord été généré dans les mêmes conditions que pour l'analyse *in situ* par RMN à basse température. Le cyclohexane-d_{12}, utilisé comme agent de deutération, a ensuite été ajouté dans le milieu réactionnel à -40°C. L'utilisation de cyclohexane deutéré comme agent de deutération conduit à un mélange inséparable des produits deutérés **2.13** et hydrogénés **2.13'** (Schéma 83). Ce résultat peut s'expliquer par la présence de seulement deux groupements acétates protonés sur le cycle qui rendent ce cation moins électrophile lors de la réaction et donc moins réactif. Un échange H/D[111] entre le cyclohexane deutéré et le milieu HF/SbF_5 est alors avancé pour expliquer la deutération partielle du cation furanosyle **2.12** et la formation de l'espèce **2.13'**.

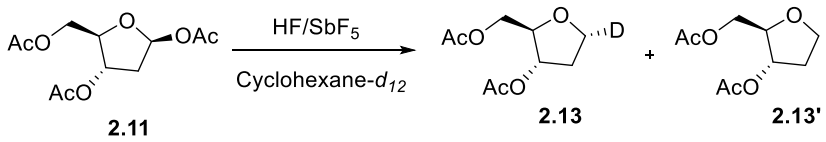


Schéma 83. Deutération partielle de l'ion 2.12 en présence de cyclohexane-d_{12}

Pour résoudre ce problème, l'utilisation de méthylcyclohexane-d_{14}, plus réactif, a permis de deutérer complètement le cation en solution. Après neutralisation du milieu réactionnel sur un mélange eau-Na_2CO_3, le produit deutéré d'anomérie α **2.13** a été obtenu avec un rendement de 66% (Schéma 84).

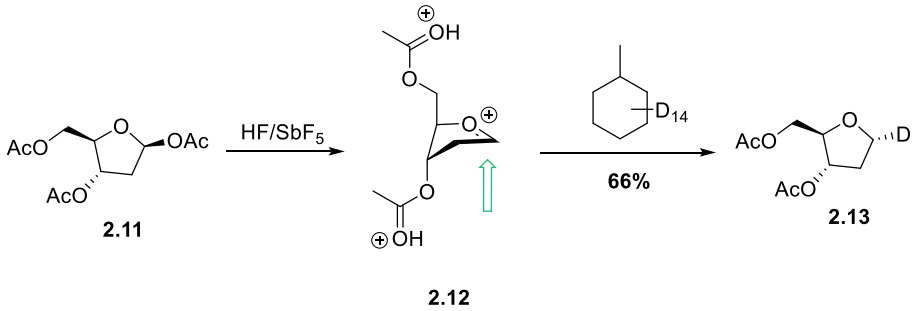


Schéma 84. Deutération de l'ion oxocarbénium 2.12 en présence de méthylcyclohexane-d_{14}

Cette deutération a permis d'évaluer l'impact de la conformation de l'ion oxocarbénium **2.12** généré *in situ* sur la stéréosélectivité d'une réaction de glycosylation. Ici, l'obtention du seul anomère

[181] T. L. Lowary, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 749–756.
[182] A. Imamura, T. Lowary, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2011**, *23*, 134–152.

α **2.13** est en accord avec un piégeage stéréosélectif de l'ion **2.12** selon une attaque interne de cet enveloppe E_3.

III. Réactivité de disaccharides

La formation du cation glycosyle et de l'ion dioxalénium, intermédiaires réactionnels de la réaction de glycosylation, a été montrée en milieu superacide. L'étude de la stabilité de la liaison glycosidique dans le milieu superacide est également d'intérêt. En effet, si cette stabilité est avérée en milieu superacide, elle pourrait permettre de générer des cations glycosyles disaccharidiques et de les utiliser comme donneurs de glycosyles dans des réactions de glycosylation, puis d'étendre cette méthode à des molécules plus complexes.

De façon préliminaire, deux disaccharides, le cellobiose et le maltose possédant respectivement une liaison glycosidique β-1,4 et une liaison glycosidique α-1,4, ont été étudiés.

1. Étude du fluorure de 2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosyle

a. Synthèse et étude en milieu superacide

L'accès au donneur disaccharidique **2.15** a été réalisé à partir du fluorure de cellobiose **2.14** commercial par acylation de tous les groupements hydroxyles (Schéma 85). Ainsi en présence d'anhydride acétique dans la pyridine, le composé **2.15** a été obtenu avec un rendement de 87%. Ce dérivé **2.15** a été ensuite traité en milieu superacide, et l'ion formé **2.16** analysé par RMN.

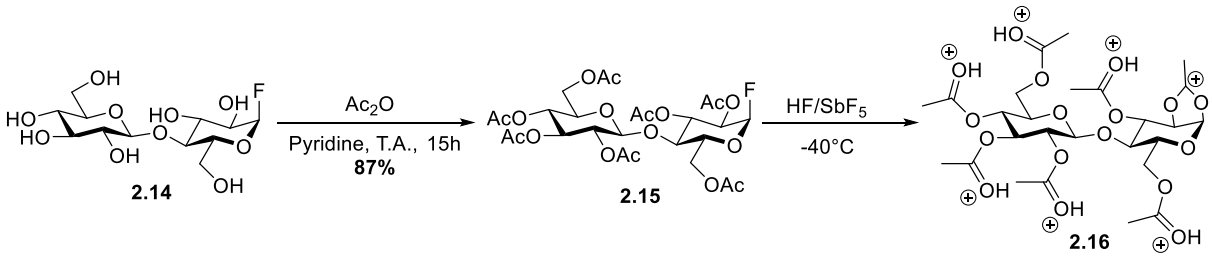


Schéma 85. Synthèse du donneur de glycosyle 2.15

Du fait de la présence d'un ester en α du carbone anomérique de l'unité réductrice du disaccharide, la formation d'un ion dioxalénium était attendue pour l'ion **2.16**. La formation de cet ion dioxalénium a été confirmée par la présence du proton anomérique qui apparaît sous la forme d'un doublet à 5,76 ppm (Figure 89), ainsi que par la présence du méthyle du cycle dioxalénium à 133,1 ppm sur le spectre RMN ^{13}C (Figure 90). Aucun signal caractéristique de cation glycosyle n'a été

observé. Au cours des 8 h d'analyse, le maintien de l'intégralité de la liaison glycosidique β-1,4 semble confirmé par la présence de six signaux entre 12 et 14 ppm correspondant à la protonation de six groupements acétates.

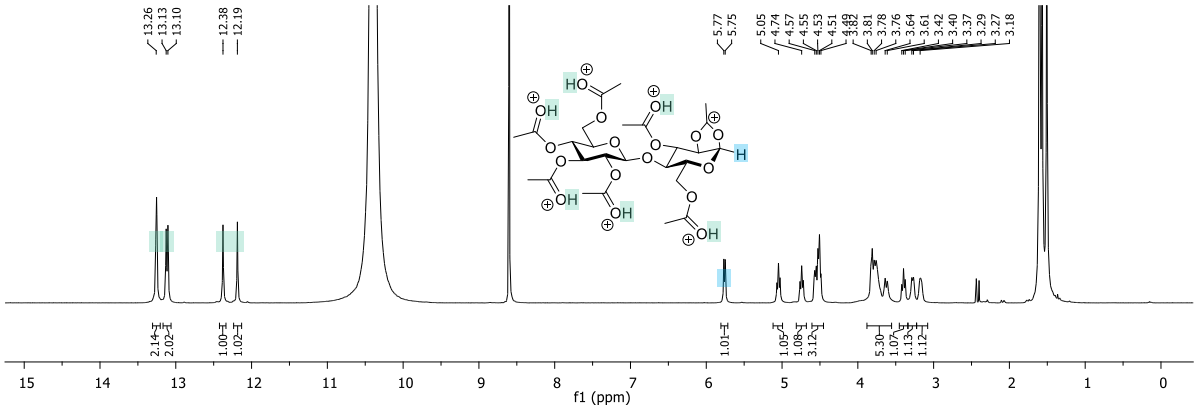


Figure 89. Spectre RMN ^{1}H de l'ion dioxalénium 2.16

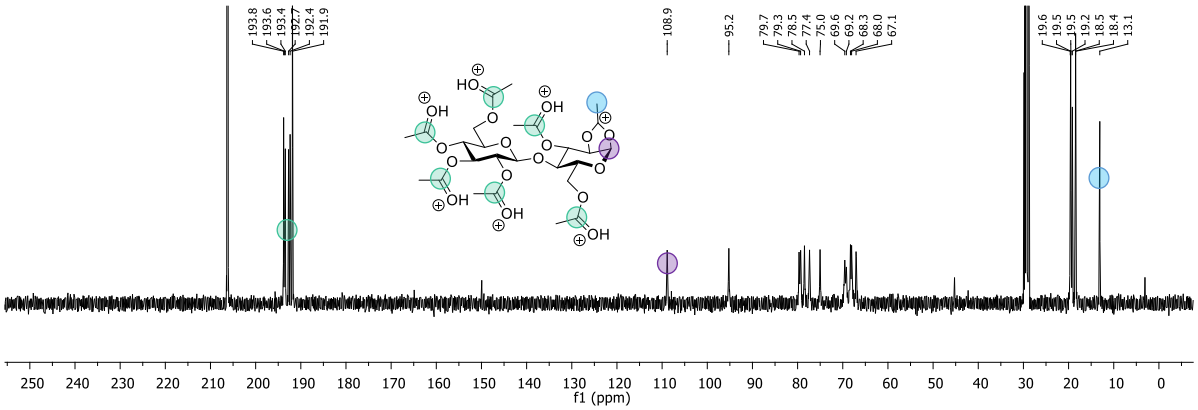


Figure 90. Spectre RMN ^{13}C de l'ion dioxalénium 2.16

Afin de confirmer l'intégrité de cette liaison glycosidique dans le milieu superacide, l'espèce ionique **2.16** généré en milieu superacide a ensuite été neutralisée avec un mélange eau-Na_2CO_3. Le mélange issu de cette réaction a été analysé par LC-MS (Figure 91) mettant en évidence la présence de deux espèces majoritairement. Deux disaccharides possédant un groupement hydroxyle sur la position anomérique, les anomères α et β probablement, ont été observés confirmant le maintien de cette liaison glycosidique β-1,4 ($[M+H_2O]^+$ m/z 654) et montrant le piégeage de l'ion dioxalénium **2.16** par une molécule d'eau lors de l'hydrolyse.

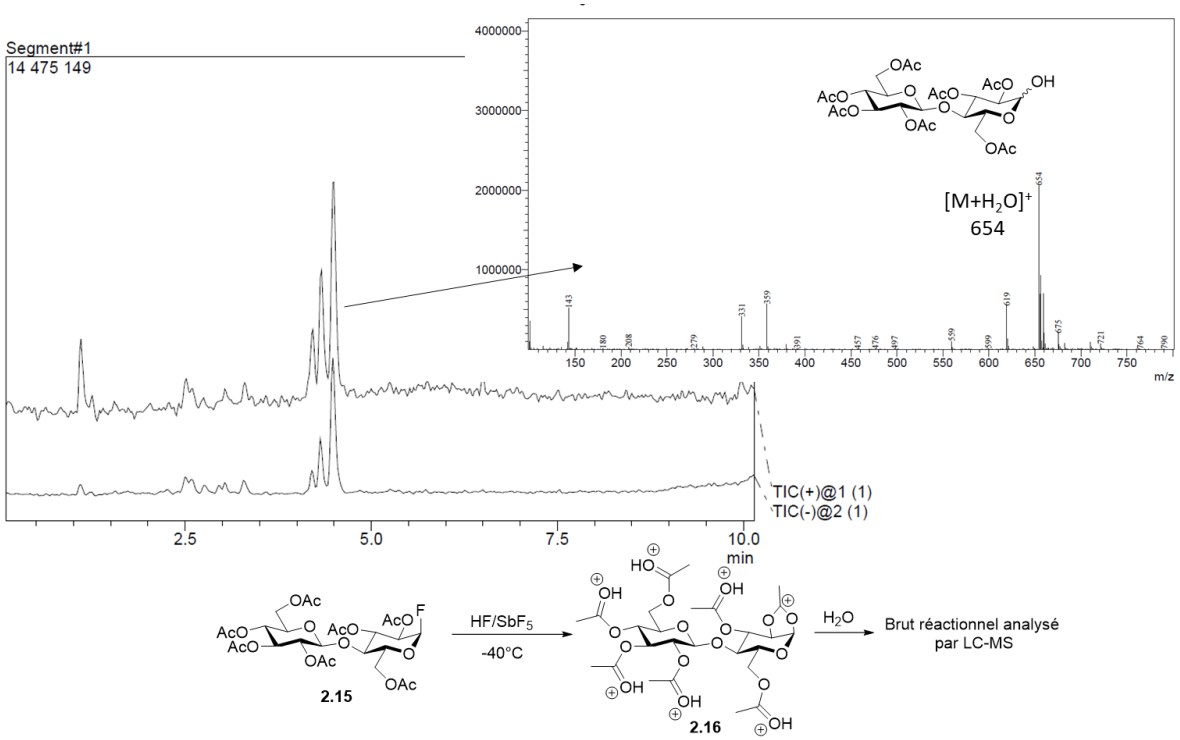


Figure 91. Chromatogramme LC-MS et spectre MS de l'ion $[M+H_2O]^+$

L'étude du disaccharide **2.15** en milieu superacide a donc permis de montrer la stabilité d'une liaison glycosidique β-1,4 dans ce milieu.

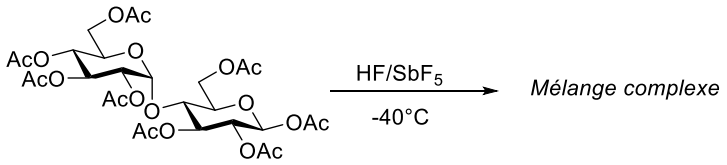
b. *Analyse conformationnelle*

L'étude des constantes de couplage expérimentales de l'ion dioxalénium **2.16** met en évidence des valeurs de $^3J_{H,H}$ caractéristiques de conformations chaise. En effet, le monosaccharide polyprotoné à l'extrémité non réductrice semble adopter une conformation $^4C_1$ avec des constantes de couplage ^3J de 9 Hz environ entre les protons H_1-H_2, H_2-H_3, H_3-H_4, H_4-H_5 correspondant à des orientations 1,3-diaxiales. Le monosaccharide à l'extrémité réductrice comportant une fonction dioxalénium montre des constantes de couplage similaires excepté sur la partie H_1-H_2-H_3.

Une conformation $^4C_1$ déformée est donc attendue. Les calculs DFT pour définir la ou les conformations de plus basse énergie de cet ion dioxalénium sont actuellement en cours d'optimisation.

2. Étude du 1,2,3,6-tétra-*O*-acétyl-4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranose

Le dérivé de maltose **2.17** disponible commercialement a été traité dans le milieu HF/SbF_5, puis a été analysé par RMN *in situ* à basse température (Schéma 86).



2.17

Schéma 86. Traitement du donneur de glycosyle 2.17 en milieu superacide

Les données obtenues par RMN n'ont pas permis d'identifier les espèces présentes en milieu superacide. Cependant, l'analyse de ce mélange au cours du temps a montré une variation de la composition des espèces en présence (Figure 92). Il semble que, dans un premier temps, un seul ion dioxalénium soit formé majoritairement (H-1 δ = 5,84 ppm), mais que cette liaison glycosidique α-1,4 ne soit pas suffisamment stable au cours du temps. En effet, après 8h, un mélange de deux espèces relativement similaires a été observé pouvant correspondre à un mélange de l'ion dioxalénium du disaccharide et du monosaccharide.

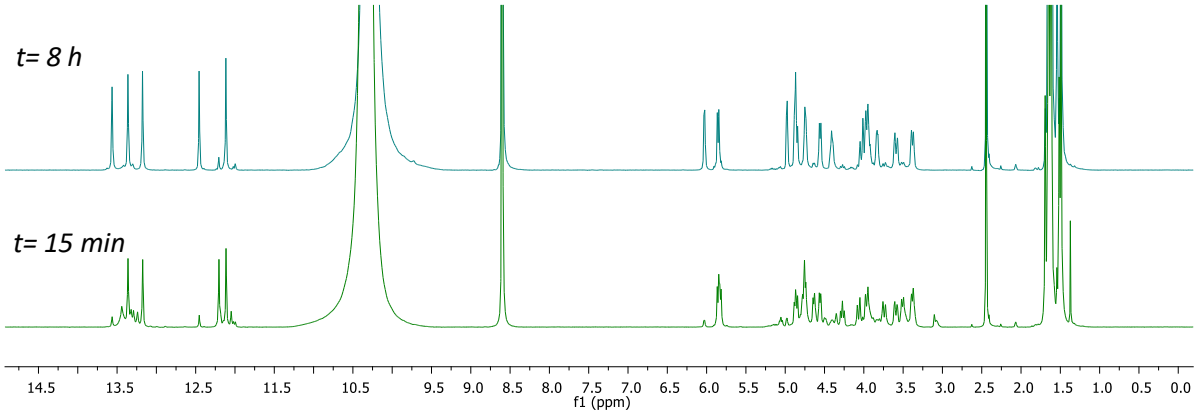


Figure 92. Spectres RMN ^{1}H du mélange à t = 15 min et t = 8h

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 93) confirme cette hypothèse. En effet, après 8h, deux pics caractéristiques du méthyle de l'ion dioxalénium ont été observés à 13,6 et 13,4 ppm.

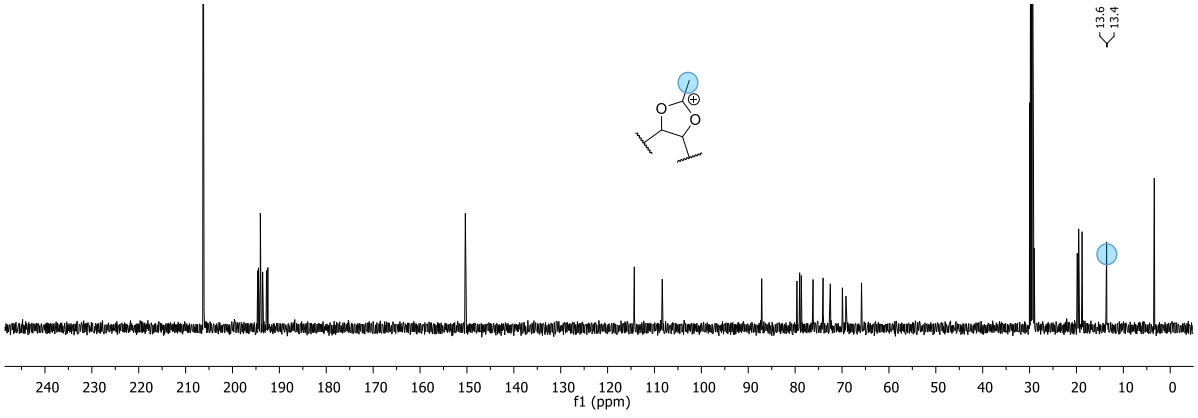


Figure 93. Spectre RMN ^{13}C du mélange après 8h d'analyse

Afin de confirmer la rupture de la liaison glycosidique α-1,4 en milieu superacide, le mélange réactionnel a été neutralisé avec un mélange eau-Na_2CO_3. Ce mélange a ensuite été analysé par LC-MS (Figure 94) mettant en évidence deux composés différents. Une espèce a été attribuée à la rupture de la liaison α-1,4 et possédant un groupement hydroxyle sur la position anomérique ($[M+H_2O]^+$ m/z 366). La seconde espèce correspond au disaccharide avec un substituant hydroxyle sur la position anomérique ($[M+H_2O]^+$ m/z 654) dû au piégeage de l'ion dioxalénium, formé *in situ*, avec une molécule d'eau.

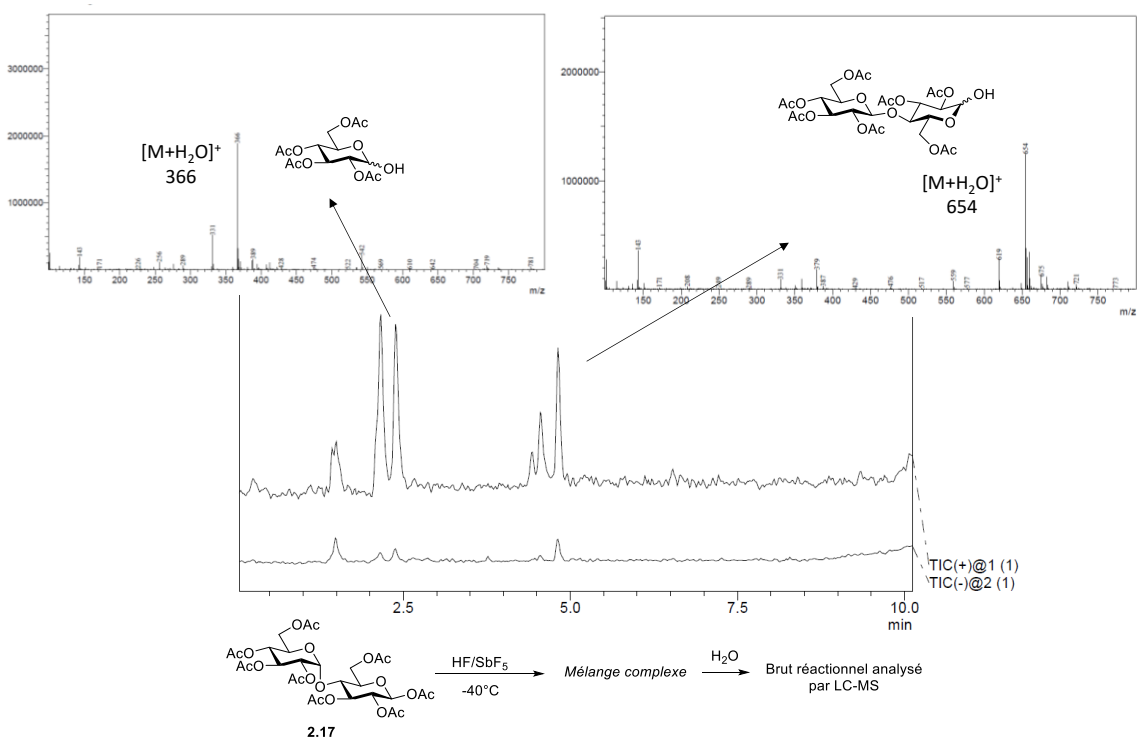


Figure 94. Chromatogramme LC-MS et spectres MS des deux ions $[M+H_2O]^+$ présents

L'étude préliminaire de ces deux disaccharides en milieu superacide a permis de mettre en évidence la stabilité de la liaison glycosidique β-1,4 au cours du temps pouvant permettre d'utiliser ce type de sucre en milieu superacide. En revanche, l'instabilité de la liaison α-1,4 dans le temps n'a pas permis d'observer l'ion dioxalénium correspondant, mais un mélange de deux espèces issues de la rupture de la liaison glycosidique. L'étude de disaccharides comprenant un 2-déoxysucre à l'extrémité réductrice pour conduire à un cation glycosyle disaccharidique n'a pas pu être réalisée par manque de temps.

IV. Réactivité de glycals

1. Introduction

Les glycals rassemblent les dérivés de sucres cycliques 1,2-insaturés. Ils sont utilisés pour réaliser un grand nombre de transformations chimiques, et notamment la synthèse de glycosides[183].

La transformation de glycals en glycosides 2,3-insaturés a été découverte par Ferrier en 1962[184]. Cette réaction est maintenant connue sous le nom de réarrangement de Ferrier ou réaction de Ferrier (I). Dans cette réaction qui nécessite un acide de Lewis, la formation d'un intermédiaire ionique de type ion oxocarbénium allylique est supposée (Schéma 87). L'intermédiaire formé dans ces conditions acides est stabilisé par conjugaison. L'attaque nucléophile sur l'ion oxocarbénium allylique se fait ensuite généralement sur le carbone anomère[185].

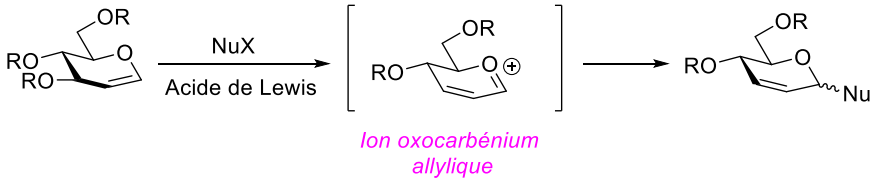


Schéma 87. Schéma général du réarrangement de Ferrier I

La conformation du glycal joue un rôle dans la stéréosélectivité de cette réaction (Schéma 88). Deux conformations demi-chaise $^4H_5$ et $^5H_4$ en équilibre sont supposées être adoptées par ces glycals[186]. Dans le cas du tri-*O*-acétyl-D-glucal, la conformation $^4H_5$ est faiblement privilégiée[187].

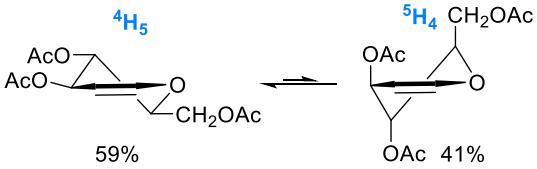


Schéma 88. Équilibre conformationnel chez le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal

La nature allylique de l'ion oxocarbénium au cours du réarrangement de Ferrier conduit à deux attaques nucléophiles potentielles respectivement sur le carbone C-1 anomère ou sur le carbone C-3 (Schéma 89). Cette régiosélectivité est dépendante des conditions de réaction. Le produit issu de l'attaque nucléophile sur le C-1 est le produit cinétique de la réaction. L'obtention du produit

[183] R. J. Ferrier, J. O. Hoberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2003**, *58*, 55–119.
[184] R. J. Ferrier, W. G. Overend, A. E. Ryan, *J. Chem. Soc. Resumed* **1962**, 3667–3670.
[185] Gómez Ana M., Lobo Fernando, Uriel Clara, López J. Cristóbal, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7221–7262.
[186] A. Nowacki, D. Walczak, B. Liberek, *Carbohydr. Res.* **2012**, *352*, 177–185.
[187] M. Rico, J. Santoro, *Org. Magn. Reson.* **1976**, *8*, 49–55.

thermodynamique issu de l'attaque nucléophile sur le C-3 est plus rare et peut se faire sous certaines conditions, après un temps de réaction long ou par réarrangement sur silice[185].

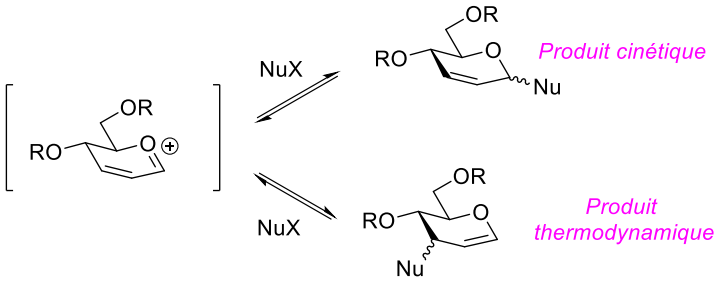


Schéma 89. Régiosélectivité lors du réarrangement de Ferrier I

Cette réaction a beaucoup été étudiée et de nombreuses conditions ont été mises au point afin d'améliorer sa régio- et stéréosélectivité. Alors que l'intermédiaire oxocarbénium allylique a été supposé, il n'a pas été observé directement à notre connaissance. Afin de tenter de l'observer, deux glycals ont été étudiés.

2. Réactivité du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal

a. *Étude en milieu superacide*

À partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal **2.18** commercial, l'intermédiaire allylique attendu **2.19** a été observé par RMN *in situ* à basse température après avoir soumis le substrat aux conditions superacides (Schéma 90).

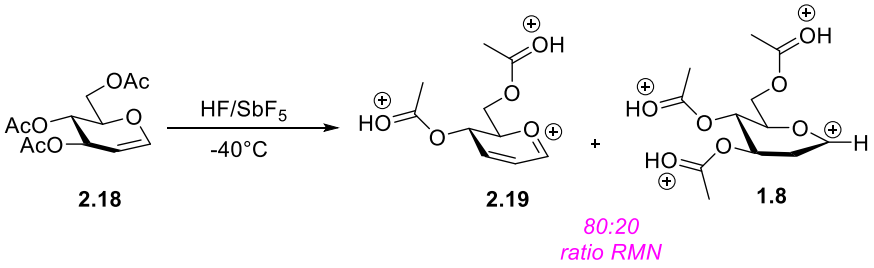


Schéma 90. Formation des ions 2.19 et 1.8

Le spectre RMN ^{1}H (Figure 95) obtenu permet de mettre en évidence un mélange de deux espèces. L'espèce minoritaire est le cation glycosyle **1.8** précédemment observé et obtenu à partir du 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranose **1.2** avec les mêmes déplacements chimiques et les mêmes constantes de couplage. L'espèce majoritaire **2.19** correspond à l'ion oxocarbénium allylique supposé dans la réaction de Ferrier I. Le singulet déblindé à 8,30 ppm a été attribué au proton anomérique de l'ion **2.19**. Ce proton est moins déblindé que dans le cas du cation glycosyle **1.8** et ceci peut s'expliquer par la stabilisation de la charge par conjugaison avec la double liaison C=C en C_2-C_3. Les deux groupements acétates restants sont protonés comme l'indique la présence de deux singulets

à 12,97 et 12,26 ppm. La présence de la double liaison C=C en C_2-C_3 a été confirmée par les deux signaux à 6,75 et 6,29 ppm correspondants aux deux protons de cette double liaison.

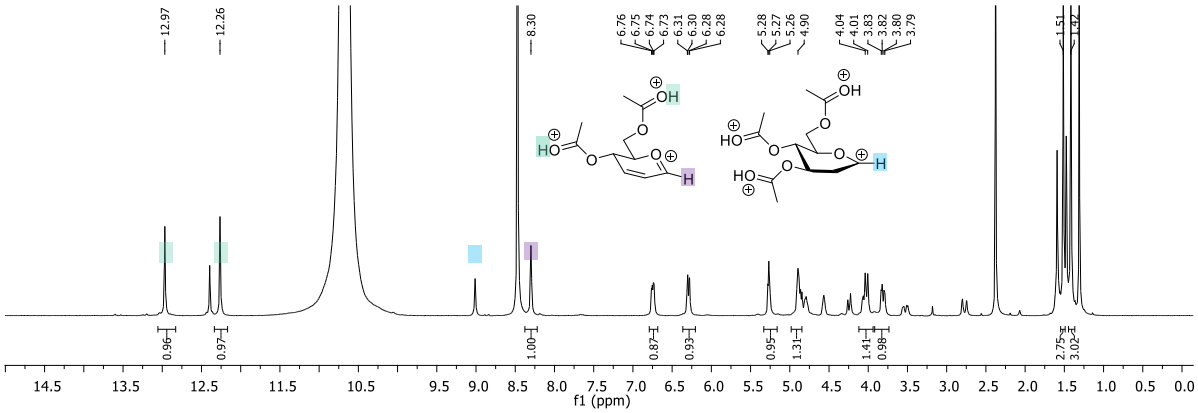


Figure 95. Spectre RMN ^{1}H des ions 2.19 et 1.8

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 96) confirme la présence de ces deux espèces en mélange. Les déplacements chimiques caractéristiques de l'ion oxocarbénium **1.8** sont à nouveau observés. En parallèle, la présence de l'ion acylium dans le milieu avec l'observation de deux pics caractéristiques à 3 et 150 ppm confirme le départ de l'acétate en C-3. Le signal très déblindé à 202,4 ppm a été attribué au carbone anomérique cationique de l'ion **2.19** moins déblindé du fait de sa conjugaison avec la double liaison. Les carbones de la double liaison C=C ont été observés à 152,3 et 125,4 ppm.

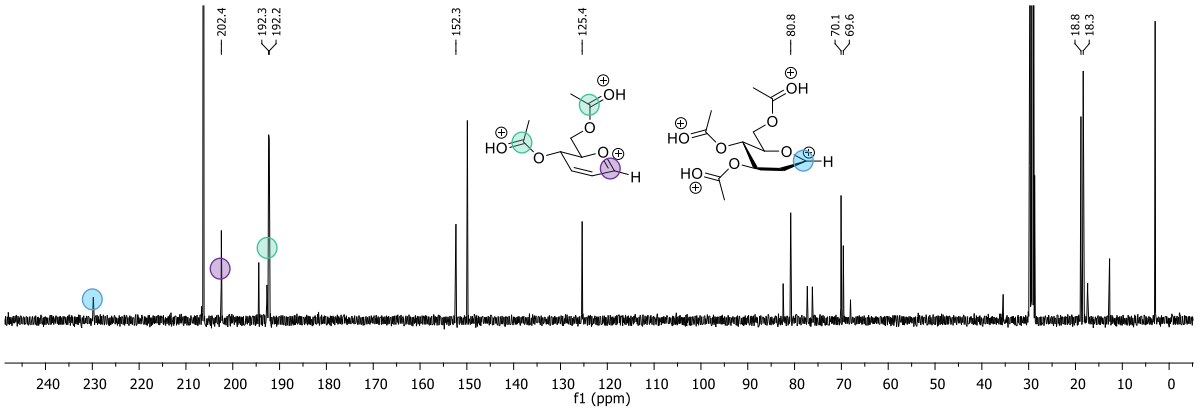


Figure 96. Spectre RMN ^{13}C des ions 2.19 et 1.8

Les différents signaux observés en RMN ^{1}H, ^{13}C et RMN 2D (Figure 97) sont en accord avec la formation et la mise en évidence pour la première fois et la formation de cet ion oxocarbénium allylique supposé dans le réarrangement de Ferrier I.

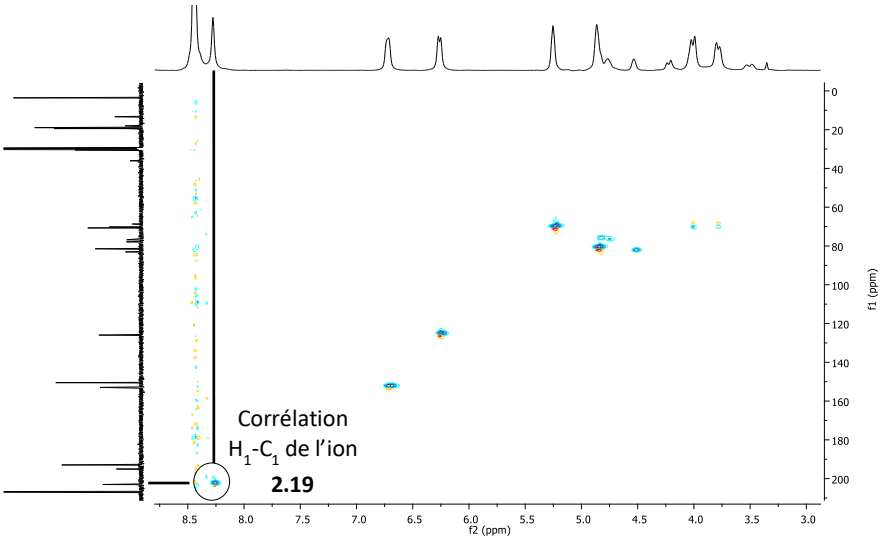


Figure 97. Spectre HSQC des ions 2.19 et 1.8

La génération de ces deux espèces en milieu superacide a été réalisée à différentes températures (Figure 98) afin de favoriser la formation de l'ion oxocarbénium allylique **2.19** plus stable aux dépends du cation glycosyle **1.8**. Ces essais ont permis de montrer qu'à plus haute température (10°C) la formation de l'ion **2.19** semble favorisée au détriment du cation glycosyle **1.8**.

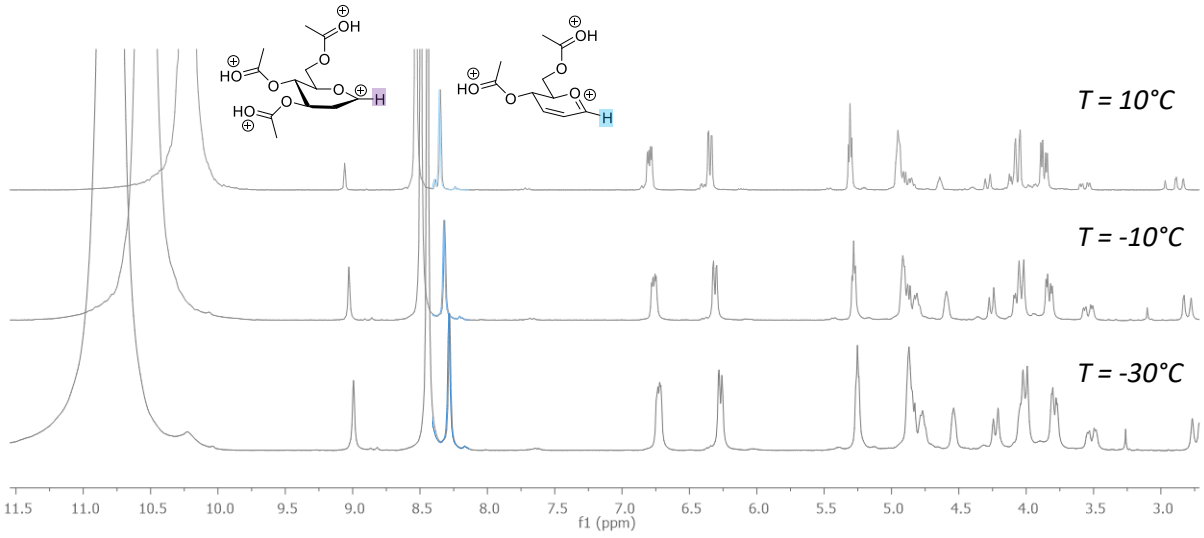


Figure 98. Spectres RMN ^{1}H des ions 2.19 et 1.8 à différentes températures

Les glycals peuvent être utilisés en conditions acides pour obtenir des dérivés 2,3-insaturés *via* le réarrangement de Ferrier, mais également pour la synthèse de 2-déoxyglycosides. La sensibilité des glycals au milieu acide rend l'accès au 2-déoxyglycosides difficile, mais de nombreuses conditions existent pour favoriser la formation de 2-déoxyglycosides[188]. En présence d'acides de Lewis, le réarrangement de Ferrier I est en général favorisé pour conduire aux produits 2,3-insaturés. Les

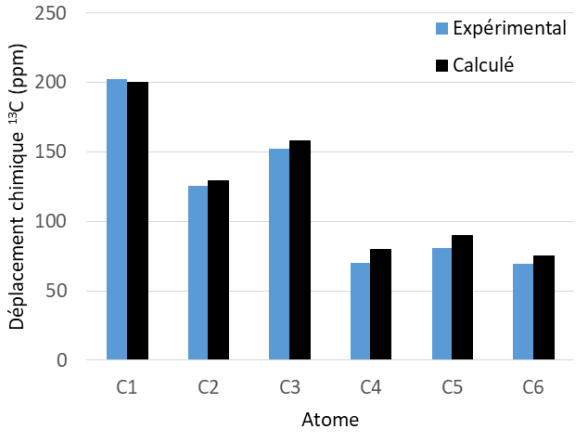
[188] C. S. Bennett, M. C. Galan, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7931–7985.

résultats obtenus ici sont donc en accord avec les données de la littérature et tendent à confirmer que le réarrangement de Ferrier I est favorisé en conditions acides et aussi en conditions superacides.

b. *Analyse conformationnelle*

Les constantes de couplage $^{3}J_{H,H}$ obtenues expérimentalement n'ont pas permis de déterminer la conformation de l'ion **2.19** en solution. Cependant, la formation de l'espèce cationique au niveau du carbone C-1, ainsi que la double liaison C=C entre le C-2 et C-3, imposent une planéité au niveau des atomes O, C_1, C_2, C_3. À partir des données expérimentales obtenues, la conformation privilégiée de l'ion **2.19** a été modélisée par calculs DFT (Figure 99). Une planéité du cycle au niveau des liaisons O-C_1, C_1-C_2 et C_2-C_3 a effectivement été obtenue pour cet ion oxocarbénium allylique **2.19** conduisant à une orientation pseudoaxiale des deux groupements acétates protonés. À nouveau, il semble que l'espèce générée en solution superacide adopte une conformation privilégiée de basse énergie, en accord avec l'espèce de plus basse énergie obtenue après modélisation de l'ion.

(a)



(b)

Paire de protons	$^{3}J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^{3}J_{(H,H)}$ * (Hz) Calculée
H-1, H-2	2,2	3,1
H-2, H-3	9,7	9,6
H-3, H-4	5,2	6,3
H-4, H-5	<2	1,5
H-5, H-6	<2	2,6
H-5, H-6'	<2	2,2
*** B3LYP/ 6-31+g(d,p)**		

(c)

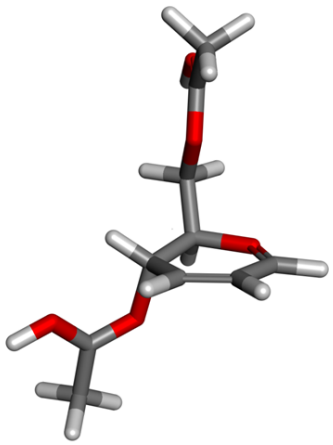


Figure 99. Modélisation moléculaire de l'ion 2.19. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^{3}J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée.

c. *Piégeage in situ de l'intermédiaire de Ferrier par deutération*

Le piégeage de l'intermédiaire **2.19** en présence de cyclohexane-d_{12} a été testé (Schéma 91). Malgré la génération de cette espèce cationique réactive, aucun produit de deutération n'a été isolé après neutralisation du milieu.

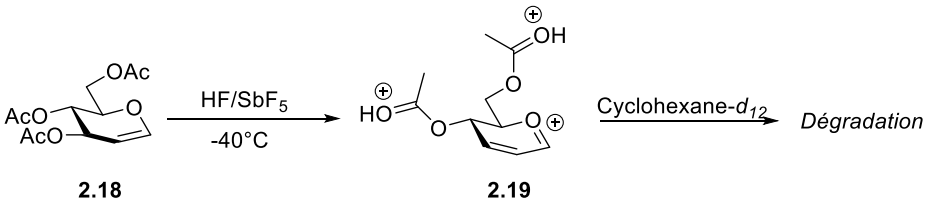


Schéma 91. Deutération de l'ion 2.19 en milieu superacide

La présence de la double liaison C=C qui stabilise le carbocation par conjugaison peut diminuer son caractère électrophile nécessaire à la réaction *via* l'activation ionique d'une liaison C-D. L'hydrolyse du milieu réactionnel après deutération conduit à un mélange de produits fluoré et hydroxylé sur la position anomérique, peu stables.

3. Réactivité du 3,4,6-tri-*O*-méthyl-D-glucal

Afin d'éviter l'obtention d'un mélange d'espèces cationiques en milieu superacide, le composé 2,3,6-tri-*O*-méthyl-D-glucal a été utilisé pour l'étude de l'ion oxocarbénium allylique. Le groupement méthoxy étant moins stable après protonation en milieu superacide que le groupement acétate, le départ de ce substituant protoné en C-3 devrait être facilité favorisant alors la formation de l'ion insaturé par rapport à la formation du cation glycosyle.

a. Synthèse et étude en milieu superacide

À partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal **2.18** commercial, le glucal **2.21** a été obtenu (Schéma 92) après déprotection des trois groupements acétates en conditions basiques, puis méthylation des alcools en présence de iodométhane et d'hydrure de sodium[127] avec un rendement de 77% sur ces deux étapes.

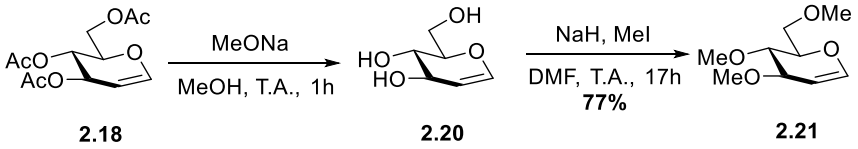


Schéma 92. Synthèse du 3,4,6-tri-*O*-méthyl-D-glucal 2.21

Le glucal **2.21** a ensuite été traité en milieu superacide HF/SbF_5, et le milieu réactionnel a été analysé par RMN *in situ* à basse température (Schéma 93).

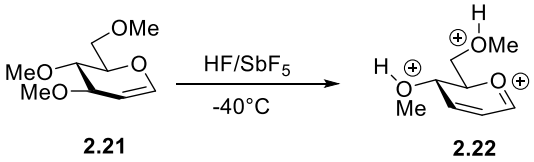


Schéma 93. Formation de l'ion oxocarbénium allylique 2.22

Contrairement au tri-*O*-acétyl-D-glucal **2.18**, et comme attendu, une seule espèce est formée à partir du glucal **2.21**. Le spectre RMN ^{1}H (Figure 100) montre un singulet à 9,81 ppm en accord avec une protonation partielle des éthers méthyliques, potentiellement due à un équilibre entre la forme protonée et la forme non-protonée. Le singulet à 8,45 ppm a été attribué au proton anomérique au pied du carbone cationique. L'élimination du méthoxy en position C-3 a été confirmée par la formation de l'ion méthyloxonium décrit par Olah[134] dans le milieu HSO_3F-SbF_5-SO_2. L'ion méthyloxonium a été attribué au singulet à 7,75 ppm correspondant au proton de protonation, et au triplet à 2,93 ppm correspondant au méthyle. La formation de la double liaison C=C a été confirmée par la présence de signaux à 6,86 et 6,48 ppm.

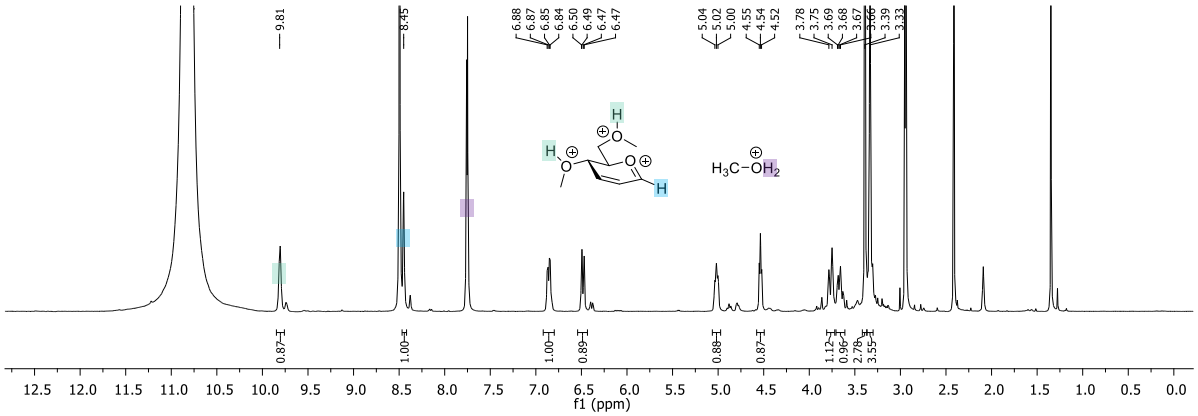


Figure 100. Spectre RMN ^{1}H de l'ion oxocarbénium allylique 2.22

L'étude du spectre RMN ^{13}C (Figure 101) a confirmé la protonation des deux éthers méthyliques avec un déblindage des signaux à 70,6 et 71,6 ppm. Le carbone anomérique cationique a été observé à 203,0 ppm et la présence de la double liaison C=C a été confirmée par les signaux à 149,4 et 127,0 ppm. Ici, le départ du méthoxy protoné en position C-3 est favorisé en comparaison du glucal **2.18** peracétylé, et seul l'ion oxocarbénium allylique **2.22** a été observé par RMN.

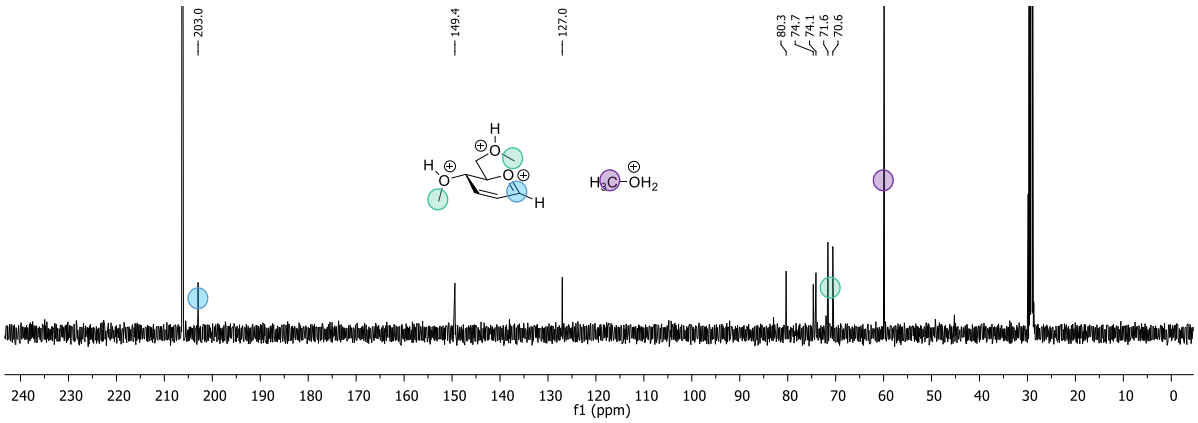


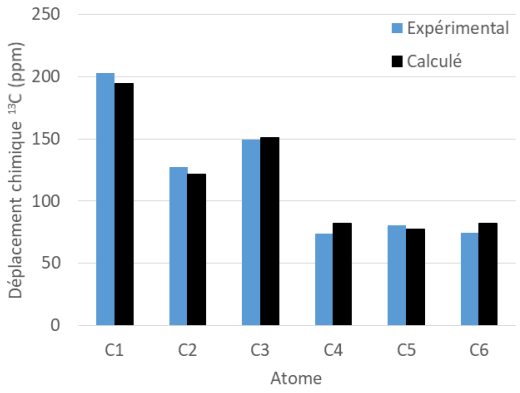
Figure 101. Spectre RMN ^{13}C de l'ion oxocarbénium allylique 2.22

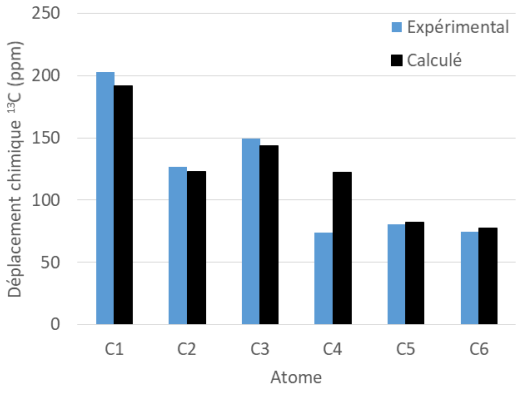
b. Analyse conformationnelle

Les constantes de couplage $^3J_{H,H}$ obtenues expérimentalement sont relativement similaires à celles obtenues pour l'ion oxocarbénium allylique peracétylé **2.19**. La conformation de l'ion **2.22** n'a pas pu être déterminée, mais une planéité du cycle au niveau des liaisons O-C_1, C_1-C_2 et C_2-C_3 est tout de même supposée.

À partir des données expérimentales obtenues, la modélisation de l'ion **2.22** par calculs DFT (Figure 102) a permis de proposer un mélange de deux conformères en solution pour lesquels la planéité de la molécule est confirmée. Ces deux conformères diffèrent légèrement au niveau de la liaison C_4-C_5. Les groupements méthoxy protonés adoptent une orientation pseudoaxiale ou pseudoéquatoriale selon le conformère. Une faible différence d'énergie de 0,6 kcal/mol a été calculée entre ces deux espèces ioniques ce qui suppose donc leur mélange en solution et une certaine flexibilité de cet ion **2.22**.

(a)



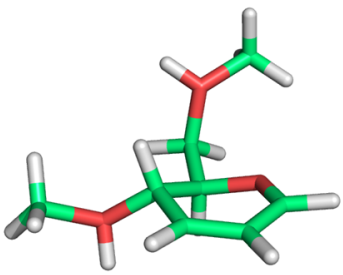


(b)

Paire de protons	$^3J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^3J_{(H,H)}$ * (Hz) Calculée
H-1, H-2	2,3	2,8
H-2, H-3	9,8	10,0
H-3, H-4	4,5	3,3
H-4, H-5	≈ 5	13,8
* B3LYP/ 6-31+g(d,p)		

Paire de protons	$^3J_{(H,H)}$ (Hz) Expérimentale	$^3J_{(H,H)}$ * (Hz) Calculée
H-1, H-2	2,3	3,0
H-2, H-3	9,8	9,7
H-3, H-4	4,5	6,0
H-4, H-5	≈ 5	3,3
* B3LYP/ 6-31+g(d,p)		

(c)



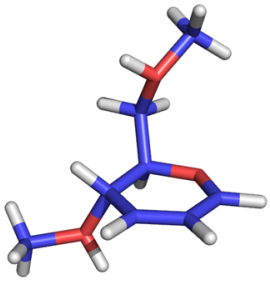
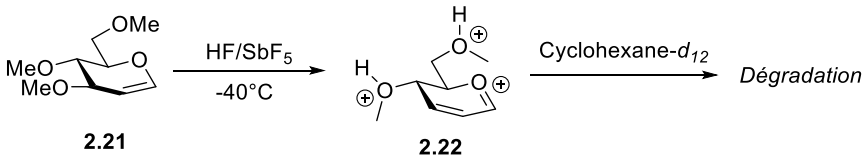


Figure 102. Modélisation moléculaire de l'ion 2.22. a) Comparaison des déplacements ^{13}C expérimentaux et calculés par calculs DFT. b) Comparaison des constantes de couplages $^3J_{H,H}$ expérimentales et calculées par DFT. c) Représentation de la structure modélisée.

c. Piégeage in situ de l'intermédiaire de Ferrier par deutération

De façon analogue à ce qui a été observé pour le cations allylique **2.19**, le piégeage de l'intermédiaire **2.22** en présence de cyclohexane-d_{12} en milieu superacide n'a pas permis d'isoler le produit de deutération après neutralisation du milieu (Schéma 94).



2.21 **2.22**

Schéma 94. Deutération de l'ion 2.22 en milieu superacide

La même hypothèse que pour l'ion **2.19**, peut être avancée pour expliquer ce résultat.

En conclusion, en utilisant le milieu superacide HF/SbF_5, l'ion oxocarbénium allylique évoqué dans le mécanisme du réarrangement de Ferrier I a pu être observé pour la première fois à partir de deux glycals portant des groupes protecteurs différents. La présence de la double liaison C=C en C_2-C_3 permet de stabiliser cette espèce par conjugaison. Son piégeage par deutération n'a pas été concluant. Il est à noter que l'utilisation d'un superacide moins fort, l'acide triflique, n'a pas permis d'observer les deux ions **2.19** et **2.22**.

V. Conclusion

Pour conclure, ce chapitre a eu pour objet l'extension de la méthode alliant milieu superacide, méthodes spectroscopiques et calculs théoriques à une variété de donneurs de glycosyles.

Cette méthode a ainsi pu être appliquée à l'analyse d'ions glycosyles oxocarbénium en série pyranose, mais également en série furanose. La stabilité de la liaison glycosidique en milieu superacide a aussi été étudiée brièvement montrant des résultats encourageants qui seront exploités dans le futur.

Enfin, une autre réaction très connue en glycochimie, le réarrangement de Ferrier I, a été étudiée. Son intermédiaire ionique supposé, l'ion oxocarbénium allylique, a pu être observé pour la première fois en solution par méthode spectroscopique. En revanche, cette espèce n'a pas pu être piégée *in situ* par deutération ne permettant pas de discuter de l'impact de cette espèce ionique sur l'issue stéréochimique de cette réaction.

Chapitre 3

I. Introduction

Les travaux de George Olah sur les milieux superacides ont permis de mettre évidence des interactions multidentates entre ces milieux et les espèces formées *in situ*. En effet, dans cet environnement hautement acide, les molécules organiques sont polyprotonées les rendant superélectrophiles[109]. La présence de charges cationiques multiples augmente l'électrophilie de ces molécules permettant leur réaction avec des nucléophiles faibles. En parallèle, cette polyprotonation peut également agir comme une protection des fonctions présentes dans la molécule rendant seulement certaines positions accessibles à la fonctionnalisation[114]. Dans son autobiographie[189], George Olah propose que les interactions multidentates observées en milieu superacide pourraient avoir leur équivalence dans certains procédés enzymatiques où la géométrie particulière des sites actifs permet également ce genre d'interactions : "Nature is able to perform its own transformations in ways that chemists have only begun to understand. […] Because the unique geometry at enzyme sites can make multidentates interactions possible, these superelectrophilic chemical activations may have their equivalent in some enzymatic process."

1. Biomimétisme et milieu superacide

Des exemples dans la littérature illustrent cette proximité entre l'effet de la protonation en milieu superacide et certaines complexations enzymatiques.

a. Activation superélectrophile en milieu enzymatique

Berkessel et Thauer[190] ont proposé que l'activation superélectrophile joue un rôle dans la production enzymatique de méthane à partir de dioxyde de carbone et de dihydrogène. L'hydrogénase "*H_2-forming methylene tetrahydromethanopterin dehydrogenase* (Hmd)" ou [Fe]-hydrogénase catalyse la réduction d'une molécule organique, la méthényle-H_4MPT. De manière générale, les enzymes de type hydrogénases permettent de catalyser la conversion de protons en H_2 de manière réversible.

La molécule organique cationique *méthényle-H_4MPT*, indispensable à cette catalyse, ne semble pas suffisamment électrophile pour réagir avec une molécule de H_2 du fait de la stabilisation du centre cationique par les doublets non liants des atomes d'azote voisins et de son caractère plan (Figure 103). Cependant, dans le site actif de l'enzyme, les doublets non liants de l'azote sont protonés par les

[189] G. A. Olah, *A Life of Magic Chemistry: Autobiographical Reflections of a Nobel Prize Winner*, John Wiley & Sons, **2002**.
[190] A. Berkessel, R. K. Thauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2247–2250.

résidus acides de l'enzyme. Le centre cationique étant déstabilisé, son électrophilie augmente de manière considérable de façon analogue aux ions générés en milieu superacide et appelés superélectrophiles. L'espèce cationique peut alors activer la molécule de H_2 faiblement nucléophile pour former le *méthylène-H₄MPT*.

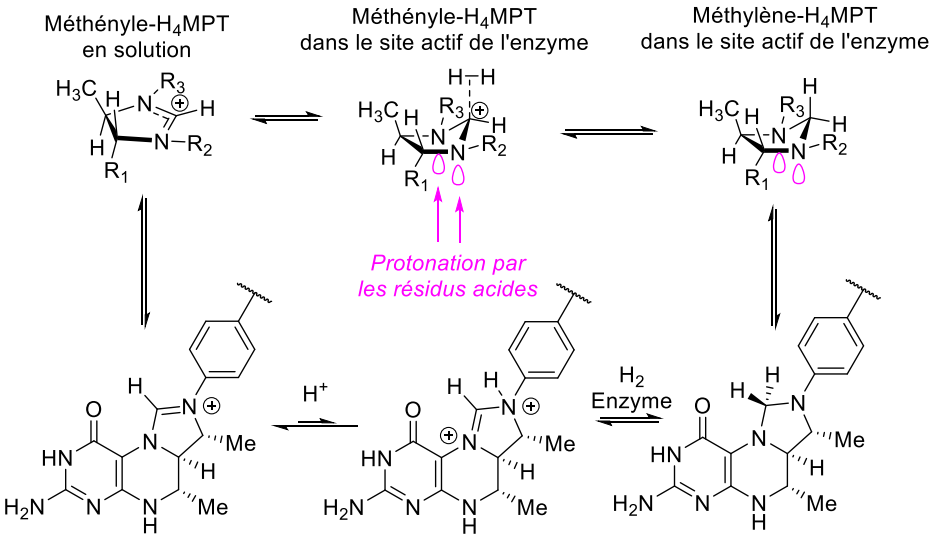


Figure 103. Intermédiaires dans la réduction de la méthényle-H_4MPT

Cette étape de réduction et la structure de l'intermédiaire dans le site actif de la déhydrogénase N^5,N^{10}-méthényltétrahydrométhanopterine présentent une certaine analogie avec l'activation superélectrophile de certaines molécules en milieu superacide. Plus récemment, la présence d'un atome de fer au centre du site actif de cette enzyme, nécessaire à l'activation, a été déterminée après analyse de cristaux[191]. Cependant, les détails du mécanisme n'ont pas pu être élucidés et notamment le rôle du complexe de fer au sein du site actif de l'enzyme.

Le groupe de Murphy[192,193] a travaillé sur des sels d'amidines dicationiques en s'appuyant sur les travaux initiaux de Berkessel et Thauer. Après avoir isolé ces espèces dicationiques, ce qui a permis de les caractériser, il les a exploités dans une réaction d'hydrogénation visant à mimer le mécanisme de la [Fe]-hydrogénase. L'activation superélectrophile de ce sel, en accord avec les prédictions de Berkessel et Thauer, a permis de le faire réagir avec une molécule de H_2 (Schéma 95).

[191] M. Korbas, S. Vogt, W. Meyer-Klaucke, E. Bill, E. J. Lyon, R. K. Thauer, S. Shima, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 30804–30813.
[192] M. J. Corr, M. D. Roydhouse, K. F. Gibson, S. Zhou, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17980–17985.
[193] M. J. Corr, K. F. Gibson, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9174–9175.

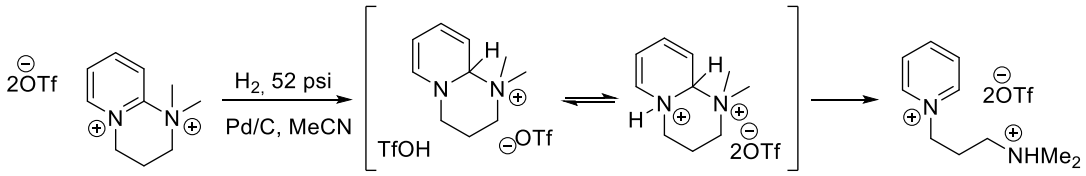


Schéma 95. Hydrogénation du sel amidinium dicationique

Murphy a également travaillé sur le transfert de groupement méthyle de dications amidinium par activation superélectrophile[194]. Ces réactions de transfert de méthyle à partir de groupement N-Me sont réalisées par voie enzymatique[195]. Ainsi la transformation de l'homocystéine en méthionine est catalysée par la méthionine synthétase (Schéma 96) où l'agent de transfert est le tétrahydrofolate. Une activation superélectrophile de cet agent dans l'enzyme permet le transfert d'un groupement méthyle en le rendant suffisamment réactif. Deux intermédiaires cationiques ont été proposés par Murphy.

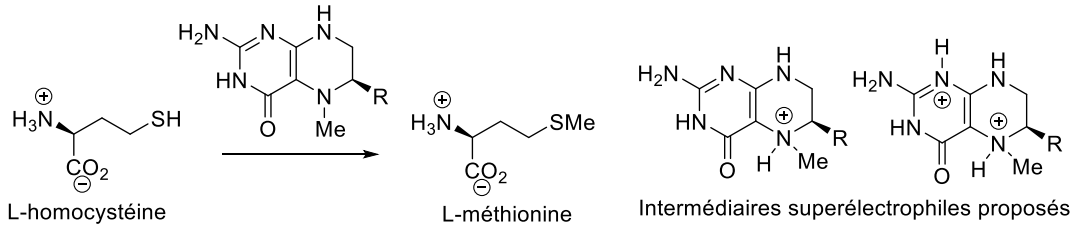


Schéma 96. Réaction de transfert de méthyle catalysée par la méthionine synthétase

Afin d'étudier ce type d'intermédiaires et le transfert de méthyle associé, Murphy a utilisé un sel d'amidinium dicationique comme modèle. Ce sel n'a pas pu être isolé pour étudier le transfert de méthyle en présence de triéthylamine. Cependant, du fait de son caractère superélectrophile et de sa réactivité, sa déméthylation a directement été provoquée par le contre-ion triflate (Schéma 97). Les intermédiaires superélectrophiles générés par la méthionine synthétase et proposés par Murphy peuvent donc effectivement contribuer au transfert de groupements méthyles.

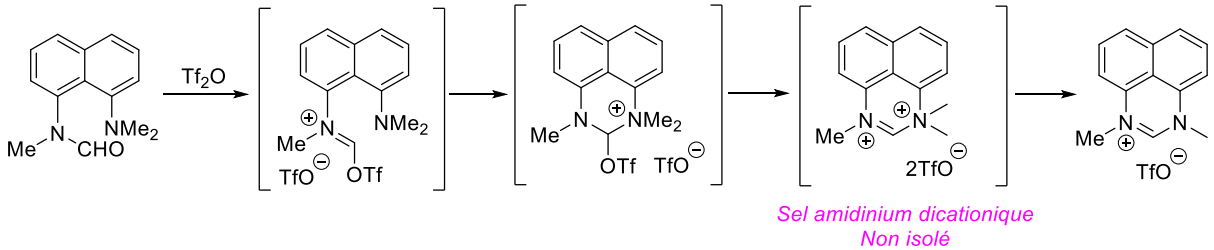


Schéma 97. Préparation et réaction du dication amidinium

[194] L. S. Kovacevic, C. Idziak, A. Markevicius, C. Scullion, M. J. Corr, A. R. Kennedy, T. Tuttle, J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 8644–8647.
[195] R. G. Matthews, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 681–689.

b. Synthèse de métabolites en milieu superacide

L'accès à deux métabolites humains, les 10 et 11-hydroxyyohimbine, a pu être réalisé en milieu superacide par hydroxylation de la Yohimbine[196] (Schéma 98). L'hydroxylation de la Yohimbine dans certains champignons est connue, mais ces composés sont peu présents dans la nature et la voie de synthèse n'est pas suffisamment efficace. Ces deux métabolites sont des antagonistes des adrénorécepteurs α_2[197]. En milieu superacide, en présence de persulfate de sodium comme source électrophile de groupements hydroxyles, l'hydroxylation électrophile et régiosélective de la Yohimbine a été effectuée et a permis d'accéder à ces deux métabolites grâce à la polyprotonation de tous les groupements fonctionnels protégeant les centres stéréogènes et la partie aromatique de l'alcaloïde.

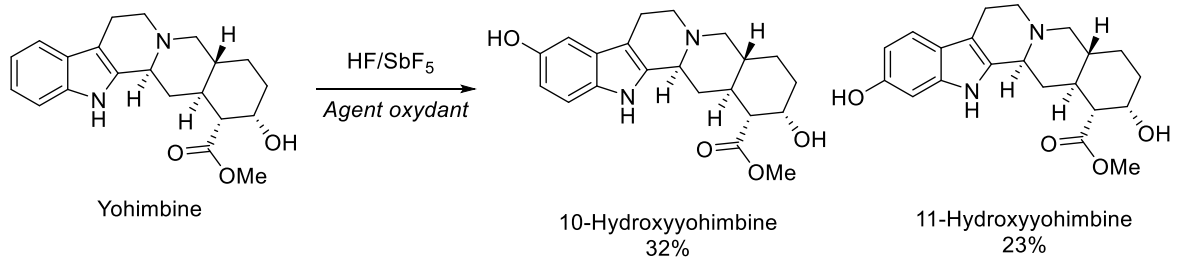


Schéma 98. Hydroxylation de la Yohimbine en milieu superacide

De manière similaire, des analogues d'une molécule naturelle, la dodonéine, ont été synthétisés en milieu superacide[198] pour cibler les anhydrases carboniques. Les anhydrases carboniques, enzymes catalysant la conversion par hydratation de CO_2 en bicarbonate et en protons, jouent un rôle dans plusieurs processus biologiques. L'inhibition de certaines de ces enzymes permet de traiter des troubles tels que le glaucome, l'obésité ou certains cancers[199]. La dodonéine, comportant un motif phénol et un motif lactone, connus pour agir sur ces enzymes, a été considérée comme une nouvelle classe potentielle d'inhibiteurs d'anhydrases carboniques. Des analogues ont donc été synthétisés (Figure 104).

[196] A. Duflos, F. Redoules, J. Fahy, J.-C. Jacquesy, M.-P. Jouannetaud, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 193–195.
[197] M. Berlan, R. Le Verge, J. Galitzky, P. Le Corre, *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *108*, 927–932.
[198] H. Carreyre, J.-M. Coustard, G. Carré, C. Vandebrouck, J. Bescond, M. Ouédraogo, J. Marrot, D. Vullo, C. T. Supuran, S. Thibaudeau, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3790–3794.
[199] V. Alterio, A. Di Fiore, K. D'Ambrosio, C. T. Supuran, G. De Simone, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4421–4468.

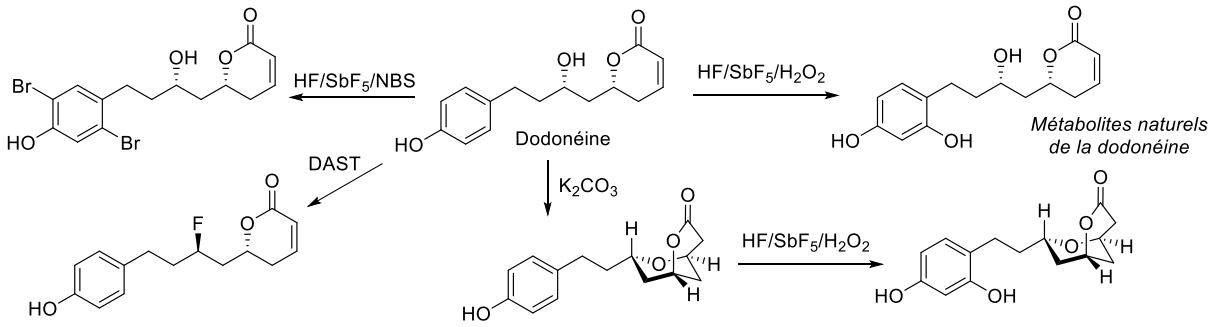


Figure 104. Structure de la dodonéine et des analogues formés

La synthèse de ces différents composés a été possible grâce à la polyprotonation de cette molécule dans les conditions superacides, permettant de protéger les groupements fonctionnels sensibles. Ces travaux confirment notamment que l'hydroxylation électrophile en milieu superacide est une nouvelle méthode pour la synthèse de métabolites hydroxylés de produits naturels issus du métabolisme induit par les enzymes CYP-450.

Ces quelques exemples montrent que l'activation superélectrophile a été supposée dans plusieurs mécanismes enzymatiques et que certaines réactions réalisées en milieu superacide sont en accord avec l'hypothèse formulée par George Olah.

2. Objectifs du chapitre

Les travaux précédents de cette thèse et la méthode utilisée ont permis de mettre en évidence des intermédiaires réactionnels dans la réaction de glycosylation chimique avec la formation d'espèces polycationiques. Afin de s'approcher des mécanismes enzymatiques, l'étude de sucres déprotégés en milieu superacide est nécessaire et constitue un nouveau challenge. En effet, l'observation de cations glycosyles non protégés apparaît plus difficile du fait de leur durée de vie très courte estimée à quelques picosecondes en milieu aqueux[74,76]. Leur observation directe permettrait non seulement d'acquérir des informations sur leur comportement (conformation, réactivité) en conditions superacides, mais également d'évaluer si leur complexation par le milieu superacide pourrait être apparentée à leur complexation dans l'environnement enzymatique.

Un grand nombre de produits naturels présente un motif sucre. Les réactions enzymatiques qui permettent de construire et déconstruire ces composés *via* la formation et la rupture de la liaison glycosidique, sont parmi les réactions biochimiques les plus importantes et les plus efficaces. Elles font intervenir deux grandes classes d'enzymes, les glycosyltransférases (GTs) et les glycosidases (GHs)[200].

[200] L. L. Lairson, S. G. Withers, *Chem. Commun.* **2004**, 2243–2248.

Les GHs catalysent l'hydrolyse de la liaison glycosidique (Schéma 99), agissant avec inversion ou rétention de la configuration anomérique. Les glycosidases regroupent la plus grande catégorie d'enzymes responsables de la dégradation des glycanes. Leur spectre d'action est large et un grand nombre de molécules peut être dégradé tel que les oligosaccharides, les polysaccharides, les glycolipides, les glycoprotéines ainsi que d'autres glycoconjugués[201].

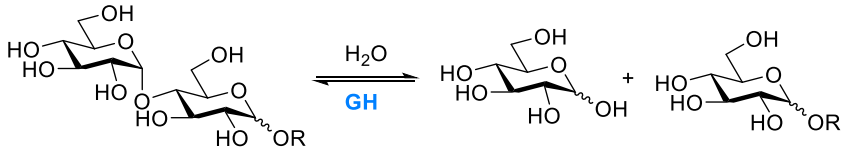


Schéma 99. Réaction générale des enzymes GHs

Les GTs catalysent le transfert d'une unité sucre d'un donneur de glycosyle vers un accepteur de glycosyle (Schéma 100). Comme pour les glycosidases, elles peuvent agir avec rétention ou inversion de configuration de la position anomérique.

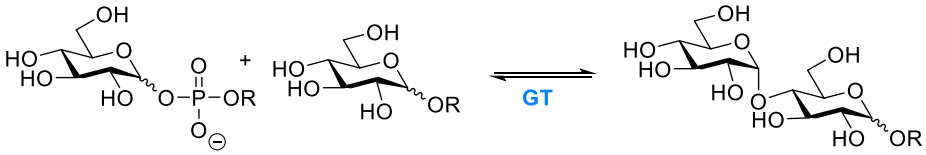


Schéma 100. Réaction générale des enzymes GTs

Le mécanisme de ces enzymes a largement été étudié et celui des glycosidases est abordé dans cette partie. Ce mécanisme a été proposé pour la première fois en 1953 par Koshland[202]. Il implique un état de transition possédant un fort caractère d'ion oxocarbénium.

Un résidu acide du site actif va protoner l'oxygène anomérique du substrat permettant son départ. Un résidu basique interagit avec une molécule d'eau permettant son attaque nucléophile sur le carbone anomère. L'insertion de la fonction hydroxyle sur le carbone anomérique se fait ici du côté opposé par rapport à la liaison glycosidique du substrat initial (Schéma 101).

[201] M. P. Kötzler, S. M. Hancock, S. G. Withers, in *ELS*, American Cancer Society, **2014**.
[202] D. E. Koshland, *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416–436.

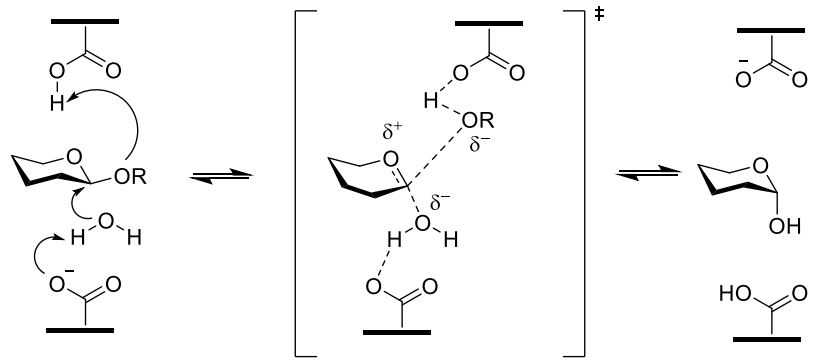


Schéma 101. Mécanisme des glycosidases agissant avec inversion de configuration

Le mécanisme avec rétention de configuration (Schéma 102) résulte d'une double inversion sur le carbone anomérique. Dans un premier temps, un résidu acide protone l'oxygène de la liaison glycosidique. L'attaque nucléophile du résidu basique du site actif va ensuite permettre le départ du groupement anomérique activé formant un intermédiaire covalent glycosyle-enzyme. Dans une seconde étape, le carboxylate généré dans la première étape déprotone une molécule d'eau qui va alors attaquer le carbone anomérique conduisant à l'hémiacétal présentant la même stéréochimie que le substrat de départ. Les enzymes réalisant ces deux mécanismes se différencient notamment par la distance entre les deux résidus acide et basique dans le site actif.

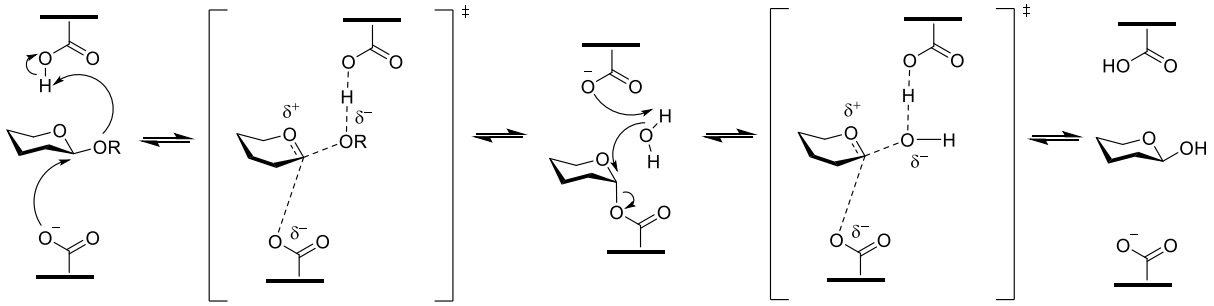


Schéma 102. Mécanisme des glycosidases agissant avec rétention de configuration

Un autre mécanisme conduisant à une rétention de configuration existe également dans le cas de certaines β-N-acétyl hexosaminidases[203] où le groupe N-acétyle en position 2 du sucre participe et piège le cation glycosyle pour former un ion oxazolinium comme intermédiaire (Schéma 103). Les mécanismes rencontrés chez les glycosyltransférases montrent une certaine similarité avec celui des glycosidases, mais ne seront pas abordés dans ce manuscrit.

[203] S. Knapp, D. Vocadlo, Z. Gao, B. Kirk, J. Lou, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804–6805.

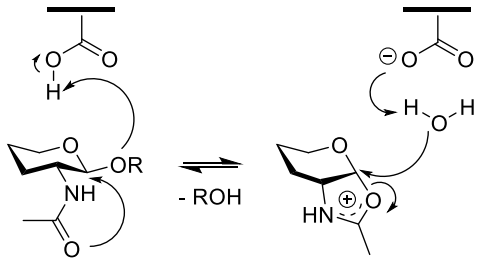


Schéma 103. Mécanisme dans le cas des β-N-acétyl hexosaminidases

L'état de transition de ces enzymes, qui possède un fort caractère d'ion oxocarbénium, a beaucoup été étudié et débattu[204]. Dans cet état de transition, la charge positive au niveau du carbone anomère du cycle pyranose induit une délocalisation du doublet non liant de l'oxygène endocyclique pour stabiliser ce carbone cationique anomérique. Le substrat, dans sa conformation de plus basse énergie, $^{4}C_{1}$ ou $^{1}C_{4}$, va se déformer pour favoriser le recouvrement orbitalaire sp^2 du carbone anomère. Seules les conformations $^{4}H_{3}$, $^{3}H_{4}$, $^{2,5}B$ et $B_{2,5}$ (Schéma 104) peuvent accommoder le caractère de double liaison entre l'oxygène endocyclique et le carbone anomère de cet état de transition dans le site actif de l'enzyme[205].

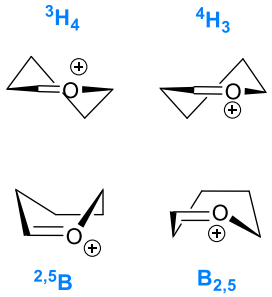


Schéma 104. Conformations possibles de l'état de transition de type ion oxocarbénium

L'état de transition de ces mécanismes enzymatiques assimilable à un ion oxocarbénium peut être comparé à l'intermédiaire clé de la réaction de glycosylation chimique de type S_N1 : le cation glycosyle. L'étude de ce cation glycosyle et de sa conformation a déjà été réalisée en milieu superacide à partir de donneurs de glycosyle protégés par des groupements acétates. L'application de notre méthodologie à des sucres non protégés pourrait permettre de comparer l'état de transition supposé du mécanisme des glycosidases et l'ion oxocarbénium généré en milieu superacide, et donc par extension de comparer ces deux environnements ioniques particuliers et leur impact sur les ions étudiés.

Dans un premier temps, la capacité du milieu superacide à générer des cations glycosyles non protégés à partir de glycosides et à les observer par RMN a été testée. Puis l'impact de l'environnement

[204] G. J. Davies, A. Planas, C. Rovira, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 308–316.
[205] M. L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171–1202.

ionique du superacide sur l'ion formé a été évalué en modélisant le système superacide. Enfin, les résultats obtenus ont été comparés aux données disponibles pour le site actif et l'état de transition d'une glycosidase adéquate.

II. Étude de monosaccharides non protégés en milieu superacide

1. Réactivité du D-glucopyranose

Le D-glucose **3.1** a tout d'abord été testé en milieu superacide HF/SbF_5, puis l'espèce formée **3.2** a été analysée par RMN *in situ* à basse température (Schéma 105).

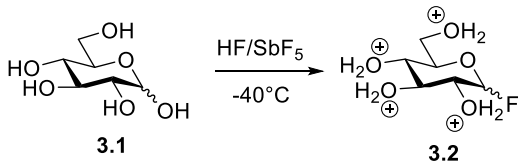


Schéma 105. Formation de l'ion 3.2 en milieu superacide

L'étude du spectre RMN ^{1}H (Figure 105) a mis en évidence la polyprotonation des groupements hydroxyles du sucre avec un singulet large à 9,49 ppm. Il semble que seulement une partie des fonctions alcools soient protonées selon un équilibre de protonation-déprotonation expliqué par la présence d'un pic large intégrant pour 3 protons seulement. Aucun pic caractéristique de la formation de l'ion oxocarbénium n'a été observé. La présence du fluor en position anomérique est confirmée par le doublet à 4,82 ppm avec une grande constante de couplage $^2J_{H\text{-}F}$ de 50,4 Hz.

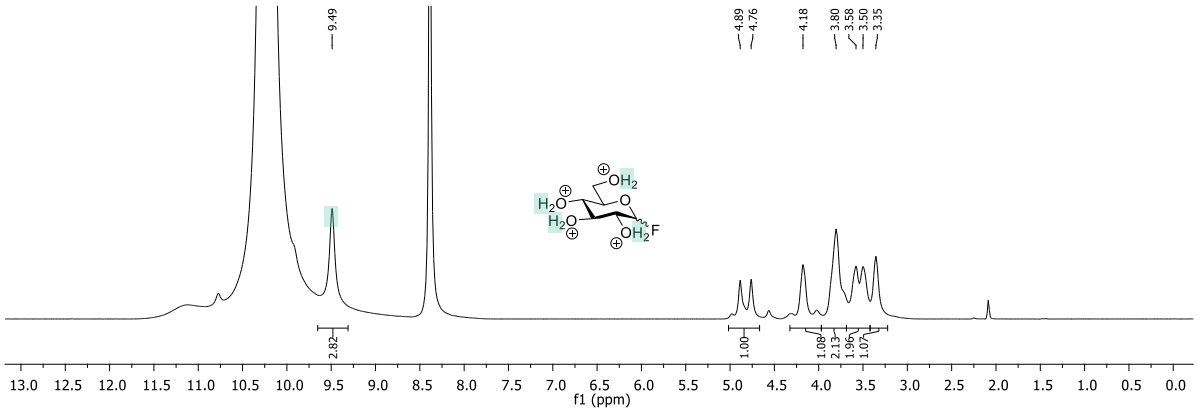


Figure 105. Spectre RMN ^{1}H de l'ion 3.2

Sur le spectre RMN ^{13}C (Figure 106), aucun pic caractéristique du cation glycosyle n'a été observé. En revanche, le doublet à 99,5 ppm a été attribué au carbone anomérique, et la grande constante de couplage $^{1}J_{C\text{-}F}$ de 232 Hz confirme la présence du fluor sur ce carbone anomérique.

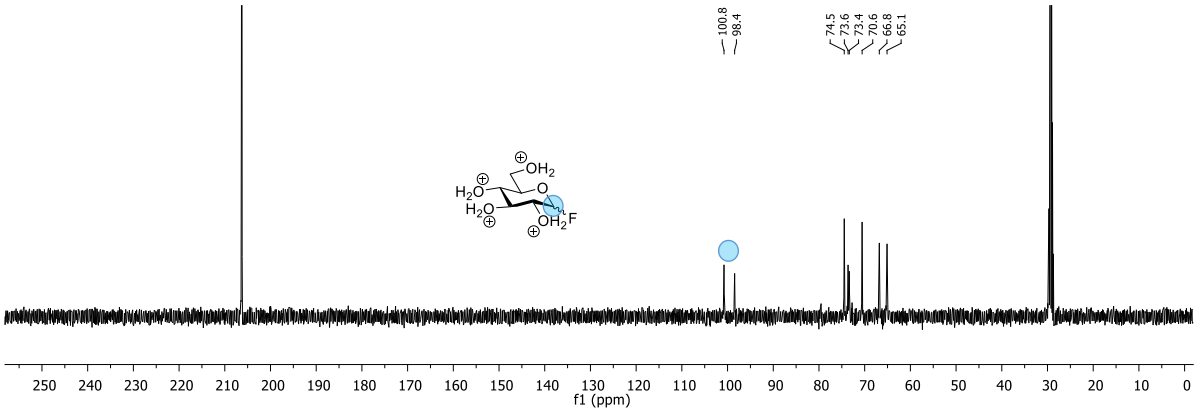


Figure 106. Spectre RMN ^{13}C de l'ion 3.2

Pour expliquer ce résultat décevant, on peut proposer que la polyprotonation des différentes fonctions hydroxyles du sucre D-glucose rende l'observation du cation glycosyle correspondant impossible. En effet, le caractère superélectrophile de cette espèce est exacerbé favorisant son piégeage par les ions fluorure du milieu même s'ils sont faiblement nucléophiles. Comme pour les donneurs de glycosyles protégés par des groupements acétates, la présence d'un substituant sur le carbone C-2, protoné en milieu superacide, déstabilise la formation du cation glycosyle et ne permet pas son observation.

Afin de tenter d'observer le cation glycosyle provenant d'un sucre non protégé, l'utilisation d'un sucre dépourvu de substituant sur la position C-2, stratégie qui a déjà permis d'observer le cation glycosyle peracétylé, a été ciblée.

2. Réactivité du 2-déoxy-D-glucopyranose

Le 2-déoxy-D-glucopyranose **3.3** a été soumis au milieu superacide à -40°C, puis l'espèce générée *in situ* **3.4** a été analysé par RMN à basse température (Schéma 106).

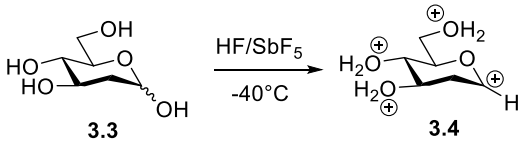


Schéma 106. Formation de l'ion oxocarbénium 3.4 en milieu superacide

L'étude du spectre RMN ^{1}H du mélange réactionnel (Figure 107) obtenu a mis en évidence la protonation des trois groupements hydroxyles avec un singulet large à 10,13 ppm. On peut cependant

noter une protonation partielle, ou plutôt un équilibre protonation-déprotonation d'une partie des groupements hydroxyles puisque le pic, large et diffus, intègre seulement pour 2 protons. La formation de l'ion oxocarbénium attendu a été confirmée avec un singulet à 9,08 ppm correspondant au proton au pied du carbone cationique anomérique.

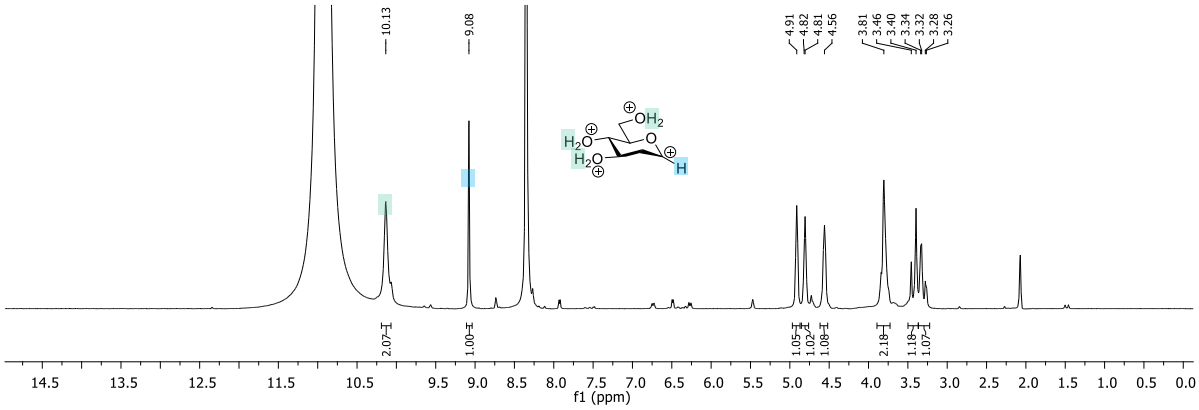


Figure 107. Spectre RMN ^{1}H de l'ion oxocarbénium 3.4

L'étude du spectre RMN ^{13}C (Figure 108) a confirmé la formation de cet ion oxocarbénium **3.4** avec un signal très déblindé à 231,4 ppm attribué au carbone anomérique cationique.

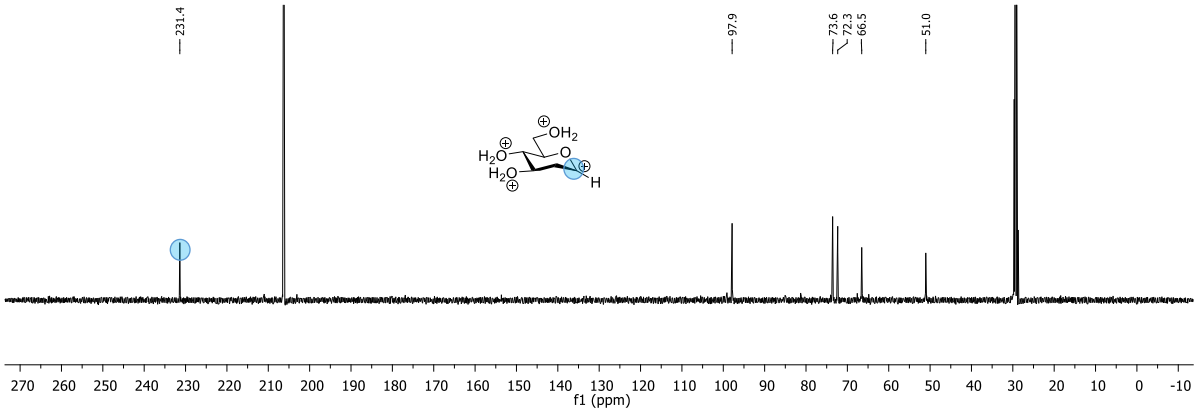


Figure 108. Spectre RMN ^{13}C de l'ion oxocarbénium 3.4

Les constantes de couplages expérimentales obtenues pour cet ion oxocarbénium **3.4** sont relativement similaires à celles observées pour le cation 2-déoxyglucosyle peracétylé **1.8**. C'est pourquoi une conformation ^{4}E a été supposée dans le mélange superacide pour cet ion. La capacité du milieu superacide à générer et à stabiliser des cations glycosyles non protégés a donc été montrée avec la formation de cet ion oxocarbénium **3.4** issu du 2-déoxy-D-glucopyranose **3.3**.

Fort de ce résultat, ce cation glycosyle **3.4** analysé par RMN a ensuite été comparé à l'état de transition de type ion oxocarbénium d'une glycosidase. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le groupe de Carme Rovira à l'Institute of Theoretical and Computational Chemistry de l'Université de

Barcelone où les modélisations ont été réalisées par Alba Nin-Hill. La GH72 β-1,3-glucanase[206] a été utilisée comme modèle. Cette enzyme hydrolyse des 1,3-glucanes avec rétention de configuration, régulant ainsi l'assemblement de ces glucanes présents dans la membrane cellulaire de nombreux champignons. Cette enzyme peut également développer une activité de transglycosylation lorsque la molécule d'eau, permettant l'hydrolyse, est remplacée par un sucre accepteur. C'est cette transglycosylation qui a été étudiée ici. Dans cette enzyme, les groupements hydroxyles du sucre interagissent fortement avec différents résidus du site actif de l'enzyme par des liaisons hydrogène, en particulier le groupement 2-OH. Ces interactions ont été étudiées en détail grâce à l'observation d'un intermédiaire glycosyle-enzyme naturel de Saccaromyces cerevisiae Gas2 obtenu par co-cristallisation[206] (Figure 109).

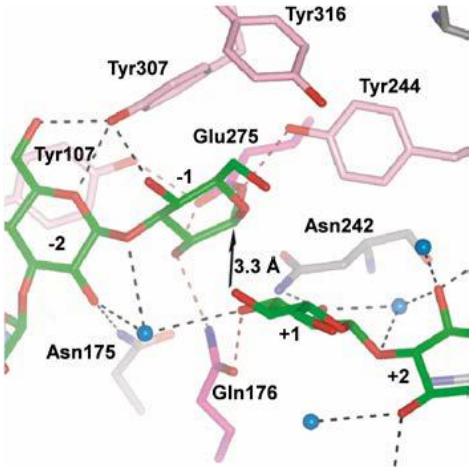


Figure 109. Vue du site actif avec l'intermédiaire glycosyle-enzyme

En orientation *on* ou pseudoéquatoriale (Figure 110), ce groupe 2-OH interagit avec le nucléophile Glu275 favorisant la transglycosylation ; en revanche, en orientation *off* ou pseudoaxiale, cette interaction disparait.

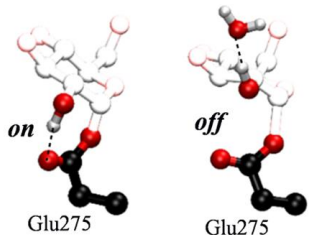


Figure 110. Orientation *on* et *off* de l'interaction 2-OH avec le nucléophile Glu275[206]

À partir de ces premiers travaux réalisés par le groupe de Rovira et de la structure des différents intermédiaires, l'état de transition d'un sucre 2-déoxy dans le site actif de la glucanase a été calculé.

[206] L. Raich, V. Borodkin, W. Fang, J. Castro-López, D. M. F. van Aalten, R. Hurtado-Guerrero, C. Rovira, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3325–3332.

Dans un premier temps, le milieu superacide et les nombreux ions présents dans le milieu ont été modélisés.

III. Évaluation de la similarité entre le cation issu du 2-déoxyglucopyranose et l'état de transition au sein de l'endoglucanase

1. Modélisation du milieu superacide HF/SbF_5

Dans le but de le comparer au site actif de la GH72 β-1,3-glucanase, le milieu superacide a été modélisé par le groupe de Carme Rovira pour une concentration de 22% mol en SbF_5 correspondant à la solution utilisée pour l'observation des cations glycosyles. Plusieurs études ont été réalisées afin de modéliser au mieux ce système superacide et notamment les ions présents en fonction de la concentration en pentafluorure d'antimoine. En effet, en fonction de la concentration, les ions $H_3F_2^+$, H_2F^+, SbF_6^- et $Sb_2F_{11}^-$ sont présents en solution.

Une étude de Sommer[105] par spectroscopie RMN ^{19}F et ^1H a permis de déterminer les espèces anioniques et cationiques présentes pour différentes concentrations. L'ajout de SbF_5 dans du HF conduit à son ionisation complète pour former dans un premier temps l'ion SbF_6^-. Pour une concentration molaire en SbF_5 de 10 à 22% mol dans l'acide fluorhydrique, les espèces anioniques présentes sont essentiellement les anions SbF_6^- et $Sb_2F_{11}^-$ qui sont en équilibre. Dans la même gamme de concentration, les espèces cationiques présentes en solution sont les ions $H_3F_2^+$ prédominants et les ions H_2F^+ qui commencent à apparaitre[207].

Cette variation de la composition des espèces en fonction de la concentration a été confirmée par les calculs théoriques de Mota[106] et Kim[208]. À une haute concentration de 50% mol en SbF_5, les ions $Sb_2F_{11}^-$ et plusieurs espèces cationiques H^+, H_2F^+ et $H_3F_2^+$ sont énergétiquement favorisés dans le mélange. Les travaux de Kim ont montré que, dans des systèmes plus dilués, l'excès de protons dans l'acide fluorhydrique conduit à un mélange dynamique des ions H_2F^+ et $H_3F_2^+$ qui sont difficilement distinguables. La modélisation du milieu a été réalisée en considérant des ions H_2F^+, solvatés par des molécules de HF, et des ions SbF_6^- qui ont une structure octaédrique.

[207] B. Bonnet, G. Mascherpa, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 785–788.
[208] D. Kim, M. L. Klein, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 10074–10079.

$$2HF + SbF_5 \rightarrow H_2F^+ + SbF_6^-$$

Équation 3. Ionisation du mélange HF/SbF_5

Pour faciliter sa modélisation par une approche hybride QM/MM, combinant un modèle mécanique pour le milieu superacide éloigné et un modèle quantique pour la partie centrale du calcul, le système superacide fluoroantimonique a été simplifié (Figure 111). Une seule espèce anionique, l'ion SbF_6^-, a été prise en compte adoptant une structure octaédrique. Une espèce cationique H_2F^+ et des molécules de HF ont également été prise en compte dans les calculs. Afin de mimer au mieux la concentration, utilisée dans le cadre des expériences, de 22% mol en SbF_5, un système constitué de 861 ions SbF_6^-, 857 ions H_2F^+ et 2267 molécules de HF a été modélisé.

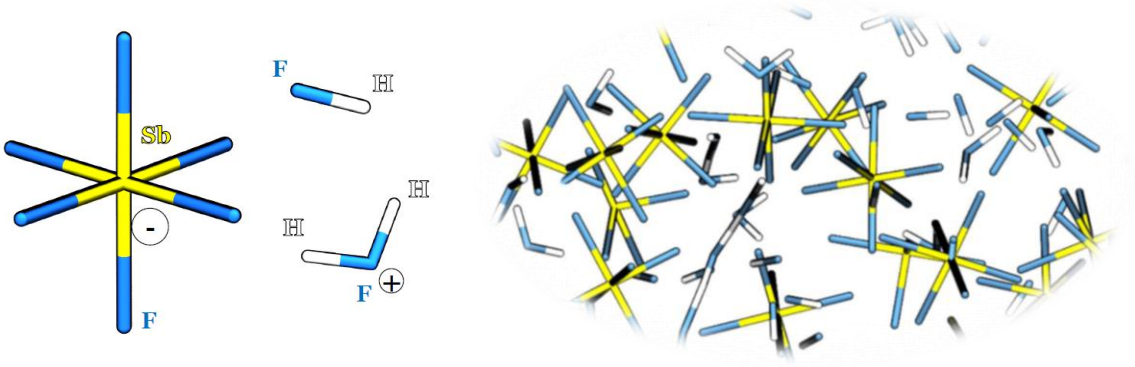


Figure 111. Modélisation des différents ions dans le milieu HF/SbF_5 à 22%mol en SbF_5

Pour la suite de ce travail, le 2-déoxyglucosyl cation **3.4** a été modélisé dans ce système superacide par dynamique moléculaire.

2. Modélisation du cation 2-déoxyglucosyle dans le milieu HF/SbF_5

Le cation 2-déoxyglucosyle polyprotoné **3.4** a été observé expérimentalement dans un milieu HF/SbF_5 (22% mol SbF_5). Cette espèce et les interactions du milieu superacide ont été modélisées à l'aide des données précédentes.

Ainsi, les fonctions -OH_2^+ du sucre tendent à former des liaisons hydrogènes avec les contre-ions SbF_6^- du milieu (Figure 112). La distance moyenne entre l'ion H_2F^+ et le carbone anomère C-1 a été évaluée à plus de 5 Å du fait de la répulsion des charges positives entre le C-1 du cation 2-déoxyglucosyle **3.4** et les autres espèces cationiques du milieu. Les molécules de HF ont été mesurées comme étant plus proches avec une distance moyenne de 3 Å par rapport au C-1, et une distribution similaire de l'anion SbF_6^-, à environ 3 Å du C-1 anomérique cationique, a été calculée.

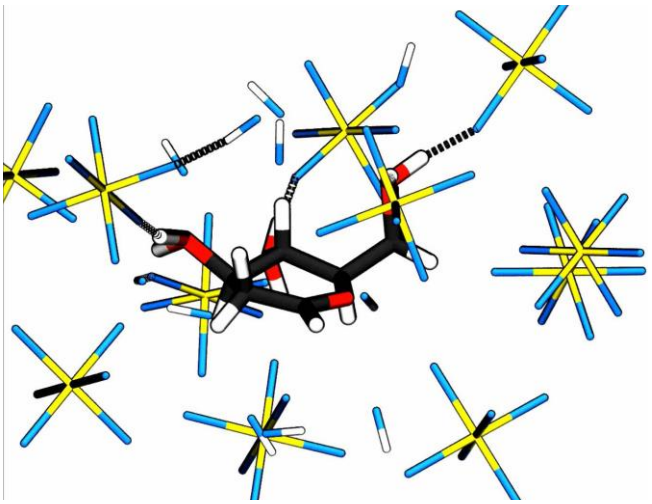


Figure 112. Liaisons hydrogènes entre les fonctions -OH_2^+ du cation 2-déoxyglucosyle et les contre-ions SbF_6^-

De manière plus générale, dans le système superacide HF/SbF_5 modélisé, les charges négatives apportées par les ions SbF_6^- se répartissent de façon plus importante sur la face supérieure du cation glycosyle. Cette répartition particulière rend alors la face α plus accessible pour l'attaque nucléophile. Cette observation est en accord avec les résultats obtenus pour la réaction de deutération du cation 2-déoxy-glucosyle peracétylé où une stéréosélectivité α a été obtenue majoritairement.

La carte énergétique des différentes conformations possibles pour cet ion oxocarbénium **3.4** a ensuite été réalisée afin de définir les conformations de plus basse énergie pour cet ion dans ce milieu (Figure 113). La conformation $^4H_3$ est apparue comme la conformation de plus basse énergie de l'ion oxocarbénium polyprotoné **3.4** dans le milieu superacide, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux où une conformation ^4E proche a été proposée.

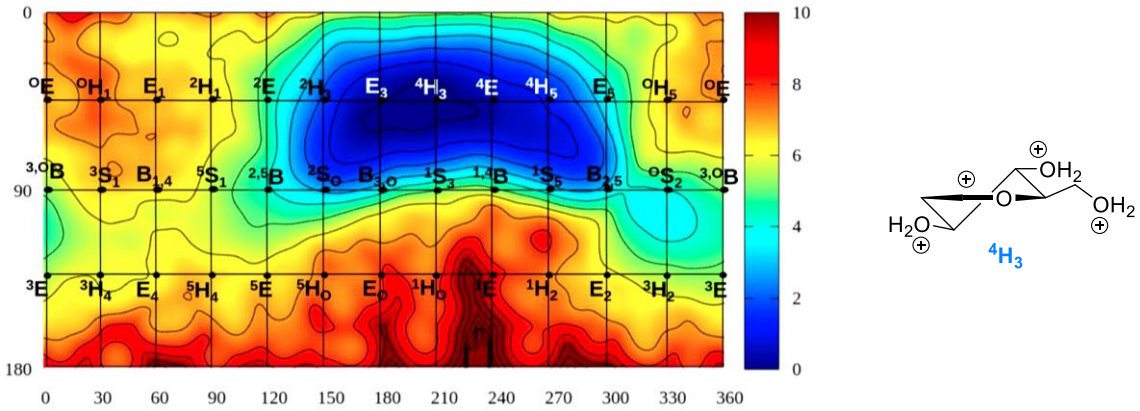


Figure 113. Carte CEL de l'ion oxocarbénium 3.4 dans le système modélisé HF/SbF_5

Ce système modélisé a ensuite été comparé au site actif de la GH72 β-1,3-glucanase[206].

3. Comparaison du système enzymatique et du milieu superacide

Des travaux ont déjà été réalisés par le groupe de Rovira[206] sur la structure de l'intermédiaire glycosyle-enzyme et l'itinéraire conformationnel du substrat dans le site actif de la β-1,3-glucanase au cours d'une réaction de transglycosylation. L'état de transition de l'enzyme, issu du 2-déoxy-glucopyranose, calculé à partir du système de cette première étude, a été comparé à la structure du 2-déoxyglucosyle cation **3.4** et les interactions observées dans chaque milieu ont été comparées.

La réaction de transglycosylation a été modélisée par l'équipe de Rovira en utilisant la métadynamique, une méthodologie très utilisée pour les réactions enzymatiques impliquant une CAZyme. La transglycosylation est un processus concerté avec un état de transition entre l'intermédiaire glycosyle-enzyme et le complexe de Michaelis où le groupement 2-OH est en configuration *off* pour éviter toute interaction de groupe avec l'enzyme (Schéma 107).

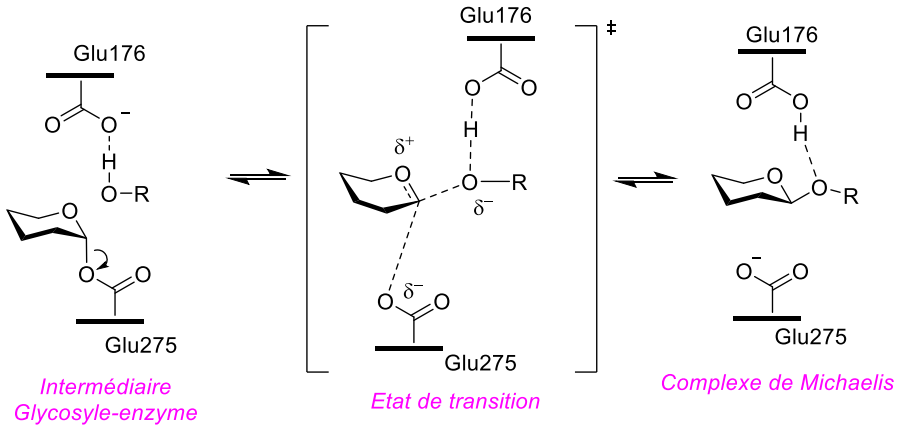


Schéma 107. Modélisation de la transglycosylation par QM/MM

La structure de l'intermédiaire glycosyle-enzyme a d'abord été déterminée. Le sucre forme une liaison glycosidique α avec le nucléophile Glu275 de l'enzyme et les groupements hydroxyles du sucre interagissent avec les acides aminés du site actif de l'enzyme *via* des liaisons hydrogènes. La simulation de la réaction a montré que celle-ci débute par l'approche du groupe OH de l'accepteur vers le carbone anomérique C-1, tandis que la liaison C_1-O_{Glu275} s'allonge progressivement. Le sucre passe d'une conformation $^4C_1$ dans l'intermédiaire glycosyle-enzyme (GEI) à une conformation $^4H_3$ dans l'état de transition (TS). La charge positive du carbone anomérique C-1 augmente également lors de la formation de cet état de transition de type ion oxocarbénium. Le sucre va reprendre une conformation $^4C_1$ dans le complexe de Michaelis (MC) après formation de la liaison C_1-OR (Figure 114).

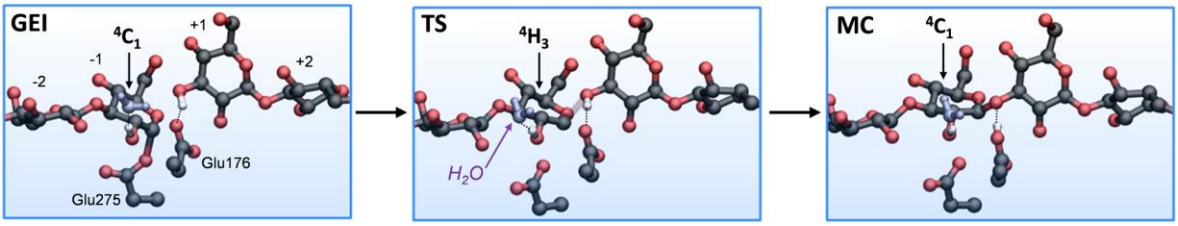


Figure 114. Simulation du mécanisme de transglycosylation obtenu par le groupe de Rovira

La modélisation de l'état de transition dérivé d'un sucre 2-déoxy-glucopyranose dans cette enzyme β-1,3-glucanase a été réalisée à partir de cet état de transition modélisé (Figure 114) puis la carte énergétique des conformations a été calculée en utilisant la même méthodologie que pour le cation 2-déoxy-glycosyle en milieu superacide (Figure 115). De nombreuses conformations ne sont pas accessibles à cause de fortes interactions stériques. Les deux conformations de plus basse énergie de ce cation modélisé dans le site actif de l'enzyme sont les conformations proches $^4H_3$ et ^4E.

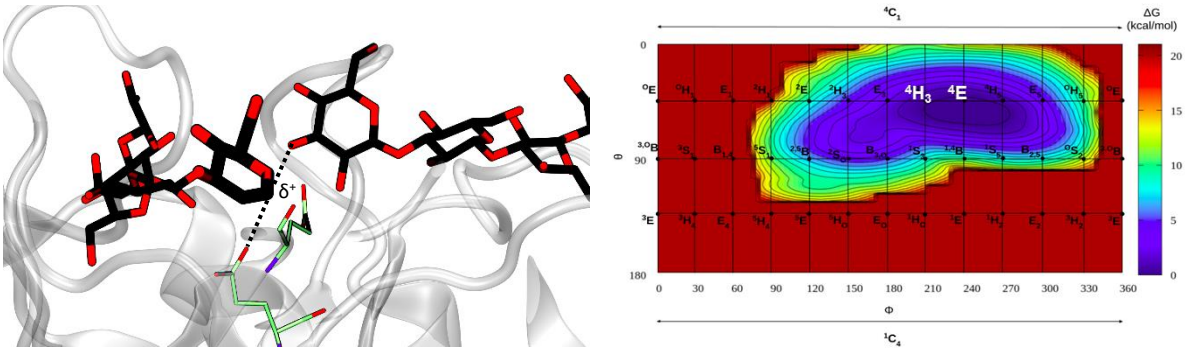


Figure 115. État de transition de l'enzyme comportant une unité cation 2-déoxyglucosyle dans la β-1,3-glucanase et conformations privilégiées

De façon intéressante, l'ion oxocarbénium **3.4** issu du 2-déoxyglucose adopte aussi préférentiellement une conformation $^4H_3$ dans le milieu superacide après modélisation du système HF/SbF_5. L'espèce cationique polyprotonée **3.4** observée par RMN et formant des liaisons hydrogènes avec les contre-ions SbF_6^- semble mimer l'état de transition de l'enzyme.

Le caractère cationique de ces deux cations glycosyles et la répartition des charges négatives autour de ces cations ont été comparés. Le milieu superacide et l'environnement enzymatique augmente significativement le caractère cationique du carbone C-1. La répartition des charges négatives (Figure 116) est également similaire avec une forte répartition de ces charges sur la face β du cation dans les deux environnements.

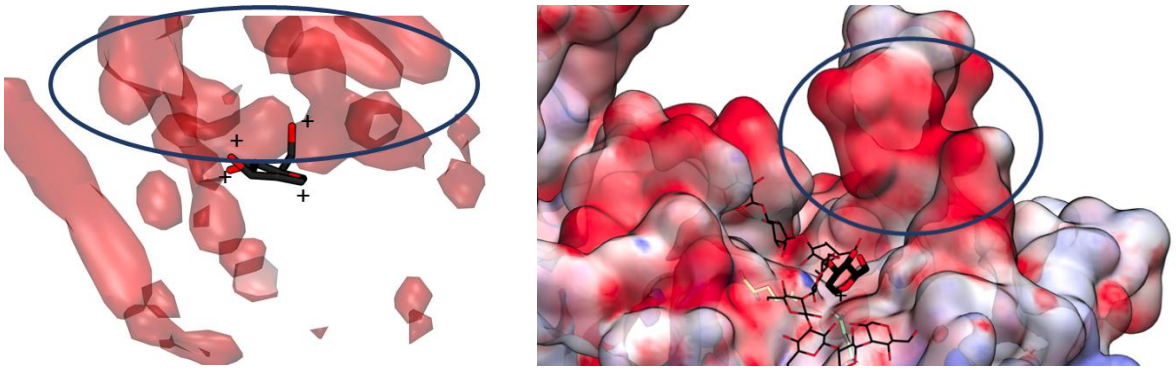
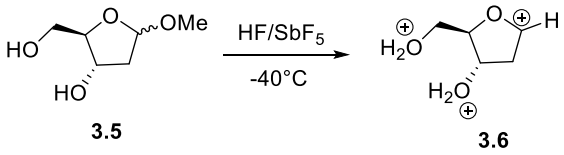


Figure 116. Comparaison de la répartition des charges négatives autour du cation glycosyle en milieu superacide et dans l'environnement enzymatique

IV. Perspectives

Ces résultats intéressants nous ont encouragés à étendre cette approche à un autre substrat. Pour cela, un glycoside dérivé du 2-déoxy-D-ribose **3.5** a également été étudié. Ce dérivé **3.5** a été traité en milieu superacide HF/SbF_5 (Schéma 108) ; l'espèce formée a été analysée par RMN *in situ* à basse température.



3.5 **3.6**

Schéma 108. Formation de l'ion oxocarbénium 3.6 en milieu superacide

L'étude du spectre RMN ^{1}H (Figure 117) a mis en évidence la protonation des groupements hydroxyles en position 3 et 5 avec un singulet large à 10,16 ppm. L'équilibre entre les formes protonées et non protonées des groupements hydroxyles explique la présence de ce singulet large intégrant pour 2 protons. Le singulet très déblindé à 9,03 ppm a été attribué au proton anomérique au pied du carbone cationique. Le spectre RMN ^{13}C a permis d'attribuer le signal très déblindé à 230,4 ppm au carbone anomérique cationique confirmant ainsi la formation de cet ion oxocarbénium **3.6**. Dans ce cas précis, le milieu superacide a montré sa capacité à activer un glycoside qui n'est pas un donneur de glycosyle grâce à la protonation du substituant anomérique –OMe favorisant son départ.

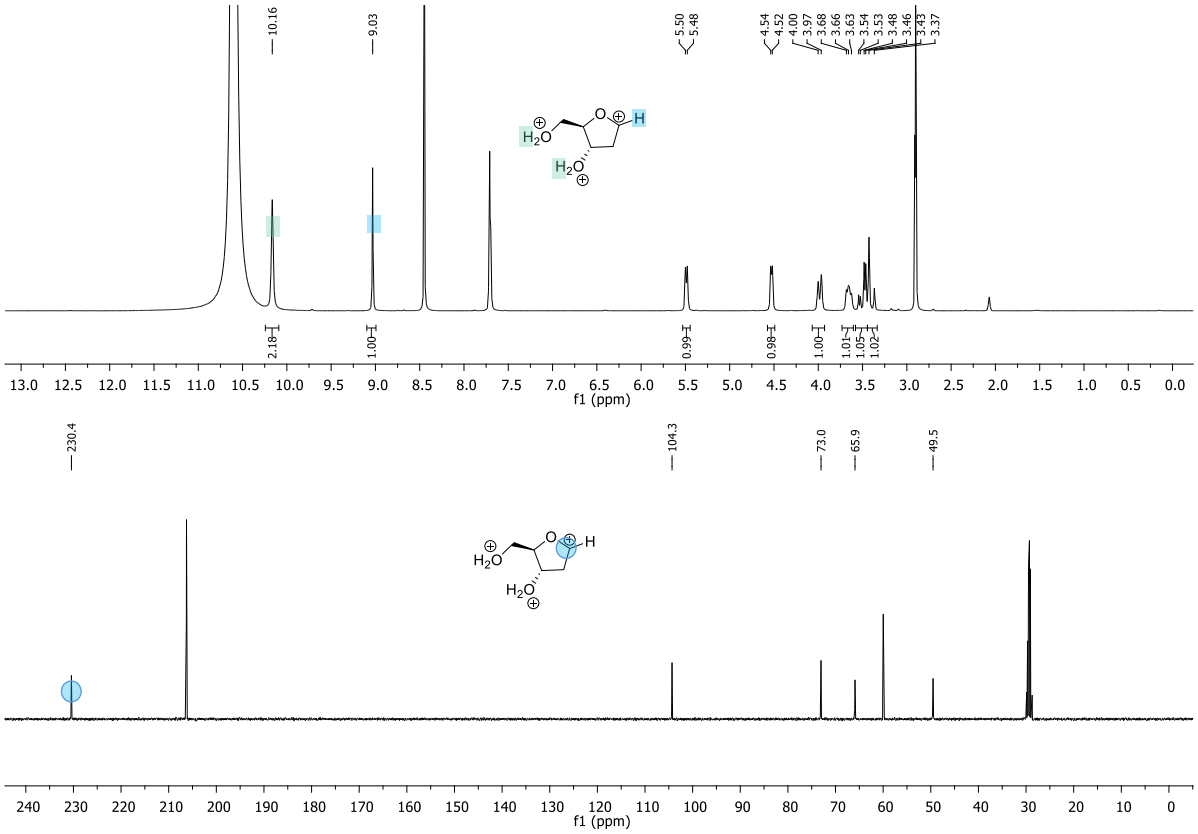


Figure 117. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de l'ion oxocarbénium 3.6

L'analyse des différentes constantes de couplage $^{3}J_{H,H}$ expérimentales n'a pas permis de proposer une conformation précise pour cet ion oxocarbénium **3.6**. Un mélange de plusieurs conformères avec une faible différence d'énergie pourrait expliquer ce résultat.

De manière analogue au cation 2-déoxyglucosyle polyprotoné **3.4** dans le milieu HF/SbF_5 qui peut être considéré comme un mime de l'état de transition de la β-1,3-glucanase, ici le cation 2-déoxyribosyle **3.6** obtenu pourrait être comparé à l'état de transition d'une glycosidase ou glycosyltransférase adaptée. La N-déoxyribosyltransférase (NDTs) catalyse le transfert de l'unité 2-déoxyribosyle depuis un donneur de nucléoside vers un accepteur de nucléobase *via* la formation ou la rupture de la liaison C-N[209] (Schéma 109).

[209] J. del Arco, A. Perona, L. González, J. Fernández-Lucas, F. Gago, P. A. Sánchez-Murcia, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7891–7899.

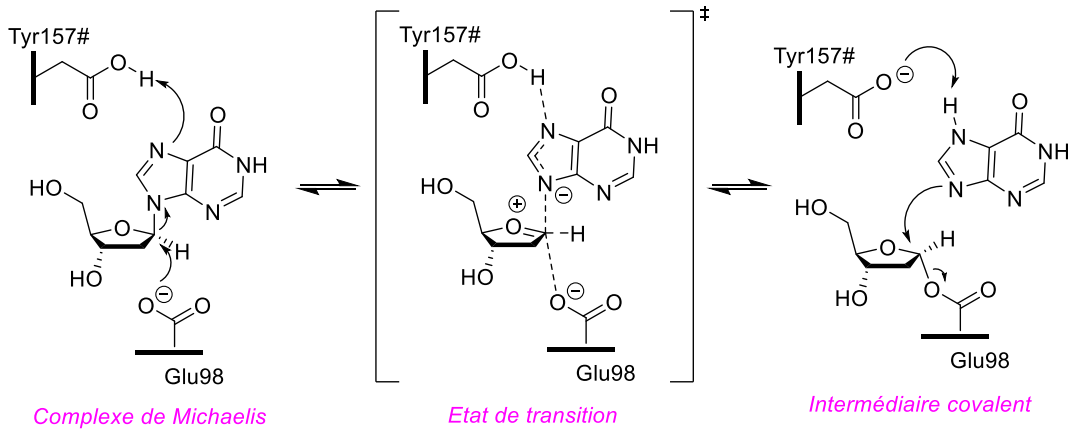


Schéma 109. Mécanisme proposé pour la formation ou la rupture de la liaison C-N catalysé par l'enzyme NDT

Dans une étude théorique réalisée par Sánchez-Murcia, l'allongement de la liaison C-N d'une longueur de 2,4 Å conduit à sa rupture, dans le même temps l'attaque du doublet non liant de l'oxygène du Glu98, à une distance de 2,4 Å également, n'a pas encore eu lieu. Le carbone anomérique C-1 présente alors un caractère sp^2 jusqu'à formation de la liaison C-O du complexe covalent glycosyl-enzyme. Cette étude propose alors que l'itinéraire de la réaction passe par un intermédiaire ionique oxocarbénium et un mécanisme S_N1.

Une étude future pourrait permettre de comparer l'intermédiaire oxocarbénium de l'enzyme NDT et le 2-déoxyribosyle cation **3.6** obtenu en milieu superacide, et d'étendre cette comparaison à d'autres sucres et enzymes.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, l'utilisation du milieu superacide HF/SbF_5 a montré sa capacité à générer et stabiliser des cations glycosyles 2-déoxy non protégés, permettant l'observation et la caractérisation de ces espèces ioniques par RMN pour la première fois. La modélisation du milieu et des ions en présence par le groupe de Rovira a mis en évidence les interactions multidentates entre le cation glycosyle généré et les contre-ions SbF_6^- notamment *via* des liaisons hydrogènes.

À partir de ce système modélisé, la similarité entre l'ion oxocarbénium **3.4** généré en milieu superacide et l'état de transition d'une glycosidase, la GH72 β-1,3-glucanase, a pu être étudiée. De façon intéressante, le cation glycosyle polyprotoné **3.4** dans HF/SbF_5 et l'état de transition de l'enzyme ont montré une même conformation $^4H_3$ de plus basse énergie, ainsi que la présence de liaisons hydrogènes entre les groupements hydroxyles du sucre et le milieu superacide ou enzymatique correspondant.

Conclusion générale

Les glycosciences regroupent les sciences des sucres et sont en plein essor. Dans cette discipline, la glycochimie permet d'avoir accès à des glycanes et des glycoconjugués intervenant dans de nombreux processus biologiques, ce qui en fait des cibles de synthèse pour le développement pharmaceutique. Le développement de nouvelles méthodes de synthèse en glycochimie permet d'avoir accès à des sucres de plus en plus complexes *via* la réaction de glycosylation.

La réaction de glycosylation, plus que centenaire, est une des réactions clé en chimie des sucres permettant de former la liaison glycosidique. De nombreuses méthodes de glycosylation ont été décrites dans la littérature, mais du fait de sa complexité, son mécanisme est toujours étudié. L'existence des intermédiaires réactionnels de la réaction, notamment le cation glycosyle dans le mécanisme de type S_N1, ont d'ailleurs fait l'objet de nombreux travaux. La durée de vie très courte de cette espèce a rendu particulièrement difficile son observation directe. Cependant, l'utilisation de la chimie des superacides et de la chimie des sucres combinées à la RMN et à la modélisation moléculaire a permis d'observer des intermédiaires réactionnels furtifs de la réaction de glycosylation jusque-là théoriques. La polyprotonation de ces espèces ioniques instables a permis d'allonger leur durée de vie et donc de les observer. Cette capacité à stabiliser et à étudier le comportement de cations glycosyles après activation en milieu superacide a permis d'initier ce travail de thèse.

Dans un premier temps, l'influence du substituant en position C-2, impactant fortement le cation généré, a été étudiée. Des donneurs de glycosyles portant les fonctions alcool, éther et imide, protonés dans le milieu superacide, n'ont pas permis d'observer les cations glycosyles correspondants. Dans certains cas, la formation de ce type d'ions est tout de même supposée, mais son caractère superélectrophile, dû aux nombreuses protonations, le rend trop réactif conduisant à sa fluoration dans le milieu. Des dérivés 2-halogéno ont ensuite été étudiés pour éviter la déstabilisation du cation généré. À partir de ces donneurs de glycosyles, les cations glycosyles correspondants ont pu être observés grâce à une plus grande durée de vie dans le milieu superacide HF/SbF_5. L'impact des substituants halogènes sur cette position C-2 a pu être déterminé. Cette méthode a ensuite pu être étendue à des dérivés d'autres 2-déoxy sucres pyranoses, mais aussi furanoses, et les ions oxocarbénium correspondants ont pu être observés et caractérisés. L'ion oxocarbénium allylique, un intermédiaire supposé du réarrangement de Ferrier, a également pu être observé pour la première fois.

Cette méthode de génération de cations glycosyles en milieu superacide a donc montré sa capacité à stabiliser ces espèces furtives pour leur observation, mais reste limité par leur polyprotonation et leur caractère superélectrophile. La stabilisation de ces cations a été exploitée pour réaliser des réactions de deutération en position anomérique du cation généré afin d'étudier l'impact

de la conformation de l'ion et son issue stéréochimique. Le piégeage *in situ* de ces ions oxocarbénium a récemment été exploité avec une réaction de *C*-arylation modèle (Schéma 110). À partir du donneur de glycosyle 2-déoxyglucose peracétylé et en présence de la 4-méthylacétanilide, le produit issu de la réaction de *C*-glycosylation a été obtenu avec élimination du groupement acétate en position C-3.

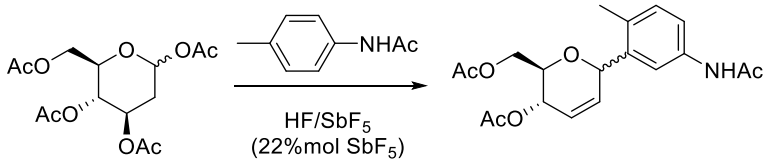


Schéma 110. Réaction de *C*-arylation en milieu HF/SbF_5

Dans une troisième partie, les interactions multidentates du milieu superacide avec les espèces formées *in situ* ont été comparées avec une glycosylation enzymatique permettant d'illustrer une certaine similitude entre ce milieu superacide et une endoglucanase. L'état de transition d'une glycosidase, la β-1,3-glucanase, a montré une même conformation de plus basse énergie pour l'unité 2-déoxy-glucopyranose dans le site actif que le cation 2-déoxyglucosyle non protégé, généré en milieu superacide, mimant alors cet état de transition et les liaisons hydrogènes le stabilisant. Cette troisième partie de ce travail mettant en évidence la similitude entre l'état de transition obtenu après activation de glycane par une enzyme et le cation glycosyle généré à partir de 2-déoxy-glucopyranose en milieu HF/SbF_5 laisse envisager de nouvelles perspectives à ce travail. La capacité d'exploiter l'activation de biomolécules pourrait être utilisé comme outil pour étudier les états de transition cationiques enzymatiques.

Partie expérimentale

I. Matériels et méthodes

1. Produits chimiques et solvants

Les réactifs et les solvants proviennent de différents fournisseurs, tels que Sigma-Aldrich, Acros organics, Carbosynth, TCI. Ils sont utilisés sans purification supplémentaire. Les solvants anhydres sont fournis sous septum par Acros Organics et sont utilisés tels quels.

2. Purification et suivi de réaction

L'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince avec des plaques de type Merck Kieselgel 60-F_{254} (0.2 mm) révélées par lumière UV (254 nm), puis avec une solution d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol par chauffage au décapeur thermique.

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie flash sur colonne de silice Merck 9385 Kieselgel (15-40 µm), ou avec un système automatisé chromatographique CombiFlash® *Rf*200 équipé d'une détection multiple (UV-DEDL). Différentes colonnes prépaquetées de silices de différents calibres selon la séparation et la quantité de produit à purifier de marque GRACE (Reveleris® ou GraceResolv™), de marque Redisep®*Rf* (Gold® ou phase normale) ou encore Interchim (PuriFlash®) ont été utilisées.

3. Analyse des composés

Les expériences RMN ^{1}H, ^{13}C et ^{19}F sont effectuées avec un appareil Bruker 400 Avance DPX à respectivement 400 MHz, 100 MHz et 376 MHz ou avec un appareil Bruker Ultrashield™ 500 Avance NEO à 500 MHz, 125 MHz et 470 MHz à la température requise. La calibration est réalisée avec un solvant de référence comme le $CDCl_3$ ($CHCl_3$: δ_H = 7,26 ppm pour ^{1}H et $CDCl_3$: δ_C = 77,16 ppm pour ^{13}C), le CD_3COCD_3 (CH_3COCH_3 : δ_H = 2,05 ppm pour ^{1}H et CD_3COCD_3 : δ_C = 29,84 et 206,26 ppm pour ^{13}C) ou le CD_3OD (CH_3OH : δ_H = 3,31 ppm pour ^{1}H et CD_3OD : δ_C = 49,00 ppm pour ^{13}C). Des expériences 2D telles que COSY ^{1}H-^{1}H, HSQC ^{1}H-^{13}C, HMBC ^{1}H-^{13}C et NOESY ^{1}H-^{1}H sont également réalisées afin d'effectuer l'attribution des signaux. Les déplacements chimiques (δ) sont notés en ppm et sont déterminés par rapport au solvant de référence. Les abréviations suivantes sont utilisées pour indiquer la multiplicité des signaux : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, br. = large. Les attributions H' correspondent à la protonation des groupements protecteurs en milieu superacide. Les spectres RMN de certains produits commerciaux seront décrits pour comparaison avec les cations correspondants.

Les analyses de spectrométrie de masse haute résolution sont effectuées sur un appareil Bruker Q-TOF Impact HD avec une source d'ionisation par electrospray (ESI).

Les analyses LC-MS sont réalisées avec un appareil Shimadzu LCMS2020 avec une source d'ionisation electrospray (ESI) et un analyseur Q La colonne utilisée est une Macherey-Nagel Nucleoshell RP18 150x4,6 mm, 5 µm. La méthode consiste en un gradient H_2O/ACN 70/30 à 0/100 en 15 min. Les solvants d'analyse sont l'acide formique à 0,1% dans l'eau et l'acide formique à 0,1% dans l'acétonitrile.

Les points de fusion sont réalisés avec un appareil Büchi Melting Point B-545.

4. Manipulation de HF et SbF_5

L'acide fluorhydrique HF est livré en bouteille B20. Il est alors condensé dans un flacon de Téflon® et stocké au congélateur à -30 °C. Le pentafluorure d'antimoine SbF_5 est un liquide visqueux incolore disponible commercialement. L'acide fluorhydrique et le pentafluorure d'antimoine sont des réactifs très toxiques et corrosifs. Ils doivent être manipulés par des chimistes expérimentés et formés à leur manipulation, avec tous les dispositifs de protection individuelle et collective nécessaires.

Les mélanges HF/SbF_5 sont préparés dans des flacons en Téflon®. Pour cela, le volume de HF est mesuré à l'aide d'une éprouvette graduée en plastique puis introduit dans le réacteur Téflon® positionné dans un bain d'acétone refroidi à l'azote liquide à la température souhaitée. Le volume de SbF_5 est ensuite mesuré avec une éprouvette en verre et ajouté dans le réacteur contenant le HF sous agitation magnétique. La solution obtenue est alors maintenue à la température de la réaction et peut être utilisée en prélevant à l'aide d'une éprouvette en plastique.

Le pourcentage molaire de SbF_5 est calculé à partir du rapport volumique de HF et de SbF_5.

5. Calculs

Les calculs théoriques ont été réalisés afin de déterminer la conformation de plus basse énergie en accord avec les données expérimentales, issues des analyses RMN, de l'ion correspondant en solution. Ces calculs ont été effectués à l'institut de biologie CIC-BioGUNE à Bilbao (Espagne) par Ana Arda, chargée de recherche dans l'équipe du professeur Jesús Jiménez-Barbero.

Afin de prédire ces conformations, l'analyse des constantes de couplages expérimentales obtenues est nécessaire, et donc la qualité des spectres RMN ^1H est importante.

Sur le logiciel Maestro, à partir des données expérimentales, une première structure de l'ion a été modélisée. Cette structure est ensuite optimisée ; les données RMN théoriques et la répartition

des charges NBO ont été calculées par DFT avec le logiciel Gaussian. La géométrie de l'ion est optimisée en utilisant la valeur par défaut de l'algorithme de Berny et le nombre nécessaire d'optimisations pour que la convergence soit atteinte. Les calculs sont réalisés sur le niveau théorique B3LYP avec une base 6-31+G(d,p) et le nombre de charges correspondant. Aucun modèle de solvatation n'est utilisé. La charge électronique des atomes de la molécule est obtenue par la méthode NBO (Natural Bond Orbital). Les paramètres RMN (déplacements chimiques et constantes de couplage sont calculés au niveau GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals) -B3LYP/ 6-31+G(d,p). Les déplacements chimiques ^{13}C théoriques sont obtenus par différence de la constante d'écran σ (^{13}C) par rapport à celle du TMS (δ(^{13}C) = 195.5 - σ (^{13}C) ppm). Les données expérimentales et calculées sont ensuite comparées. Les coordonnées cartésiennes des différentes modélisations n'ont pas été incluses afin de ne pas alourdir le manuscrit.

II. Procédures générales

La suite de la partie expérimentale et les procédures générales sont rédigées en anglais.

1. General procedure A for ion *in situ* NMR analysis at low temperature

To a magnetically stirred mixture of HF/SbF_5 (1 mL, SbF_5 mol% = 22) maintained at -40 °C, was added the substrate (≈ 50 mg). After 5 minutes, the mixture was introduced in a Teflon® NMR tube which was inserted into a classical glass NMR tube containing acetone-d_6 as external standard, and maintained at the required temperature in a cooled acetone bath.

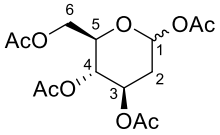
2. General procedure B for deuteration with cyclohexane-d_{12}

To a mixture of HF/SbF_5 (1 mL, SbF_5 mol% = 22) maintained at -40 °C was added the sugar derivative (1 equiv.) followed by cyclohexane-d_{12} (4 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm up to 0°C for 5 min, then poured on ice-water at 0°C. Na_2CO_3 was added until neutral pH. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The products were isolated by column chromatography over silica gel by elution with petroleum ether/ethyl acetate.

III. Produits et intermédiaires réactionnels

1. Chapitre 1

1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranose ***1.2***



1.2

Acetic anhydride (9 mL, 91.4 mmol) was added to a stirred solution of 2-deoxy-D-glucose **1.1** (3.00 g, 18.2 mmol) in pyridine (9 mL) and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and extracted with a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The mixture was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 7:3) to afford compound **1.2** as white solid (5.40 g, 90% yield, α/β ratio (28:72) determined by ^{1}H NMR). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[124].

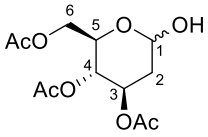
Only β anomer was described.

R_f = 0.39 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.78 (dd, 1H, *J* = 9.9, 2.2 Hz, H-1), 5.09-4.99 (m, 2H, H-3, H-4), 4.31 (dd, 1H, *J* = 12.4, 4.7 Hz, H-6), 4.08 (dd, 1H, *J* = 12.4, 2.1 Hz, H-6'), 3.75 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 4.6, 2.1 Hz, H-5), 2.35 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 4.5, 2.3 Hz, H-2), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.87-1.81 (m, 1H, H-2')

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.2 (C=O), 169.9 (C=O), 168.9 (C=O), 91.2 (CH, C-1), 73.0 (CH, C-3), 70.3 (CH, C-4), 68.4 (CH, C-5), 62.1 (CH_2, C-6), 34.8 (CH_2, C-2), 21.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3)

3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranose ***1.3***



1.3

To a solution of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-glucopyranose **1.2** (650 mg, 1.96 mmol) in anhydrous THF (20mL) was added a solution of ammonia (7M / MeOH, 5.5 mL, 39.2 mmol) at 0°C under Argon. The reaction mixture was stirred for 6h at 0°C. The solvents were evaporated under reduced pressure.

The residue was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 6:4) to give product **1.3** as a white solid (491 mg, 86 % yield, α/β ratio (80/20) determined by ^{1}H NMR). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[125,210].

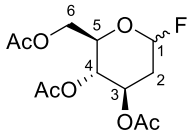
Only α anomer was described.

R_f = 0.26 (EtOAc/PE 4:6)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.43 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz, H-1), 5.38 (ddd, 1H, *J* = 11.7, 9.4, 5.4 Hz, H-3), 5.02 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-4), 4.32-4.19 (m, 2H, H-6, H-5), 4.09 (dd, 1H, *J* = 12.1, 2.1 Hz, H-6'), 2.28 (ddd, 1H, *J* = 13.1, 5.3, 1.3 Hz, H-2), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 1.82 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 11.8, 3.6 Hz, H-2')

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.4 (C=O), 170.1 (C=O), 91.9 (CH, C-1), 69.5 (CH, C-4), 68.8 (CH, C-3), 68.2 (CH, C-5), 62.6 (CH_2, C-6), 35.2 (CH_2, C-2), 21.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3)

*3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranosyl fluoride **1.4***



1.4

To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranose **1.3** (251 mg, 0.87 mmol) in anhydrous THF (6 mL) was added DAST (0.24 mL, 1.82 mmol) at 0°C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 5 min at 0°C, and then for 4h at room temperature. DAST was removed by co-evaporation with toluene at 30°C several times. The product was isolated by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 7:3) to give **1.4** as pale yellow solid (237 mg, 94% yield, α/β ratio (80/20) determined by ^{1}H NMR). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[124].

R_f (α/β) = 0.39/0.48 (EtOAc/PE 3:7)

Only α anomer was described.

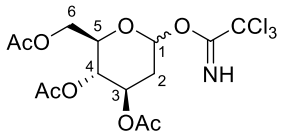
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 5.85 (dt, 1H, *J* = 51.4, 1.8 Hz, H-1), 5.22 (ddd, 1H, *J* = 11.5, 9.9, 5.3 Hz, H-3), 5.05 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-4), 4.26 (dd, 1H, *J* = 12.1, 4.4 Hz, H-6), 4.14 (ddd, 1H, *J* = 10.5, 4.7, 2.3 Hz, H-5), 4.08 (dd, 1H *J* = 12.3, 2.2 Hz, H-6'), 2.52-2.41 (m, 1H, H-2), 2.02 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 1.98 (s, 3H, CH_3), 1.92-1.82 (m, 1H, H-2')

[210] T. Ghosh, A. Mukherji, H. K. Srivastava, P. K. Kancharla, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2870–2875.

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) -131.5

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.4 (C=O), 170.2 (C=O), 107.3 (d, *J* = 215 Hz, CH, C-1), 71.5 (CH, C-5), 69.1 (CH, C-4), 68.6 (CH, C-3), 62.8 (CH_2, C-6), 35.2 (d, *J* = 26 Hz, CH_2, C-2), 20.9 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.7 (CH_3)

3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranosyl trichloroacetimidate ***1.5***



1.5

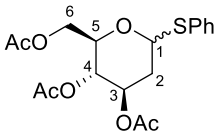
To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranose **1.3** (229 mg, 0.79 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) were added Cl_3CCN (1.27 mL, 12.64 mmol) and K_2CO_3 (118 mg, 0.85 mmol) at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 16h, and then filtered. The filtrate was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give product **1.5** as a pale yellow semisolid (340 mg, quantitative, α/β ratio (33:67) determined by ^{1}H NMR). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[127,128].

R_f = 0.34 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.65 (s, 1H, NH), 8.63 (s, 1H, NH), 6.43 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz, H-1α), 6.00 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.6, H-1β), 5.38 (ddd, 1H, *J* = 11.3, 9.4, 5.6 Hz, H-3α), 5.17-5.05 (m, 3H, H-3β, H-4α, H-4β), 4.39-4.16 (m, 4H, H-6α, H-6β, H-6'β, H-5α), 4.12 (dd, 1H, *J* = 12.3, 2.1 Hz, H-6'α), 3.89-3.82 (m, 1H, H-5β), 2.58-2.48 (m, 2H, H-2α, H-2β), 2.09 (s, 3H, CH_3-β), 2.08 (s, 3H, CH_3-α), 2.07 (s, 3H, CH_3-β), 2.07 (s, 3H, CH_3-α), 2.06 (s, 3H, CH_3-β), 2.05 (s, 3H, CH_3-α), 2.08-1.99 (m, 2H, H-2'α, H-2'β)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) β anomer 170.9 (C=O), 170.3 (C=O), 169.8 (C=O), 160.8 (C=NH), 92.3 (CH, C-1), 90.8 (CCl_3), 73.0 (CH, C-5), 69.4 (CH, C-4), 68.2 (CH, C-3), 62.5 (CH_2, C-6), 33.6 (CH_2, C-2), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3)

Phenyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-1-thio-D-thioglucopyranoside ***1.6***



1.6

To a solution of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranose **1.2** (200 mg, 0.60 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) were added thiophenol (120 µL, 1.20 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (0.22 mL, 1.80 mmol) at 0°C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 17h at the same temperature, and then quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2.

The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 8:2) to give compound **1.6** as a colorless sticky oil (190 mg, 83% yield, α/β ratio (21/78) determined by ^{1}H NMR). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[129].

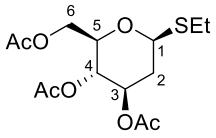
Only α anomer was described.

R_f = 0.67/0.55 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.50-7.42 (m, 2H, CHAr), 7.33-7.23 (m, 3H, CHAr), 5.68 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, H-1), 5.30 (ddd, 1H, *J* = 11.9, 9.3, 5.7 Hz, H-3), 5.01 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-4), 4.53 (ddd, 1H, *J* = 10.2, 5.1, 2.3 Hz, H-5), 4.32 (dd, 1H, *J* = 12.1, 5.0 Hz, H-6), 4.02 (dd, 1H, *J* = 12.3, 2.3 Hz, H-6'), 2.45 (ddd, 1H, *J* = 13.4, 5.2, 0.9 Hz, H-2), 2.24 (ddd, 1H, *J* = 13.5, 11.6, 5.9 Hz, H-2'), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 134.0 (CAr), 131.5 (2xCHAr), 129.2 (2xCHAr), 127.8 (CHAr), 83.2 (CH, C-1), 69.6 (CH, C-4), 69.4 (CH, C-3), 68.8 (CH, C-5), 62.5 (CH_2, C-6), 35.6 (CH_2, C-2), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3)

*Ethyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-1-thio-D-β-thioglucopyranoside **1.7***



1.7

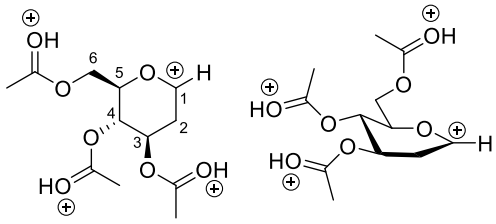
To a solution of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranose **1.2** (368 mg, 1.11 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added EtSH (0.16 mL, 2.16 mmol) and toluenesulfonic acid monohydrate (435 mg, 2.22 mmol) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 21h at room temperature, then quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 8:2) to afford product **1.7** as white solid (54 mg, 15% yield). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[130].

R_f = 0.47 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.06-4.95 (m, 2H, H-3, H-4), 4.64 (dd, 1H, *J* = 11.8, 2.3 Hz, H-1), 4.26 (dd, 1H, *J* = 12.1, 5.4 Hz, H-6), 4.10 (dd, 1H, *J* = 12.3, 2.5 Hz, H-6'), 3.63 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 5.4, 1.9 Hz, H-5), 2.80-2.64 (m, 2H, CH_2), 2.37 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 4.6, 2.2 Hz, H-2), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.91-1.79 (m, 1H, H-2'), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.5 (C=O), 169.9 (C=O), 80.0 (CH, C-1), 76.1 (CH, C-5), 71.9 (CH, C-3 or C-4), 69.1 (CH, C-3 or C-4), 62.8 (CH_2, C-6), 36.6 (CH_2, C-2), 25.3 (CH_2), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3), 15.1 (CH_3)

*Ion **1.8***



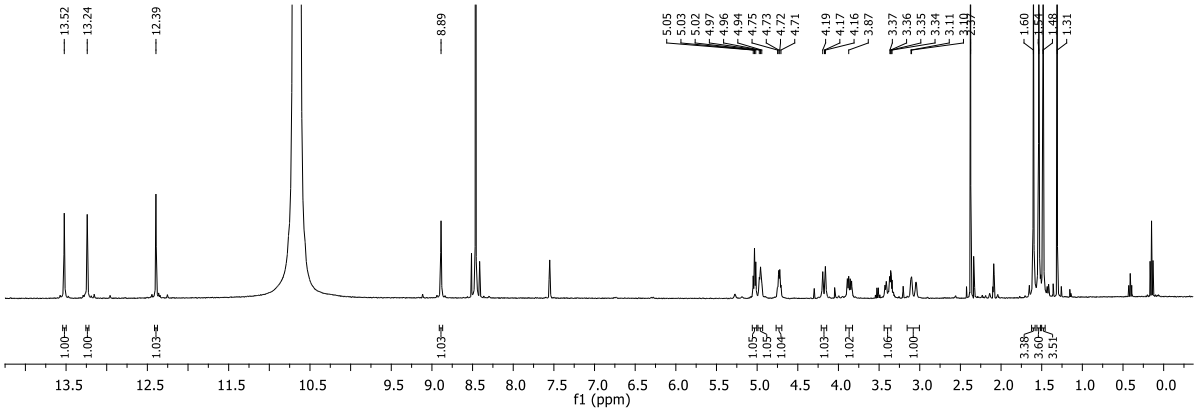
1.8

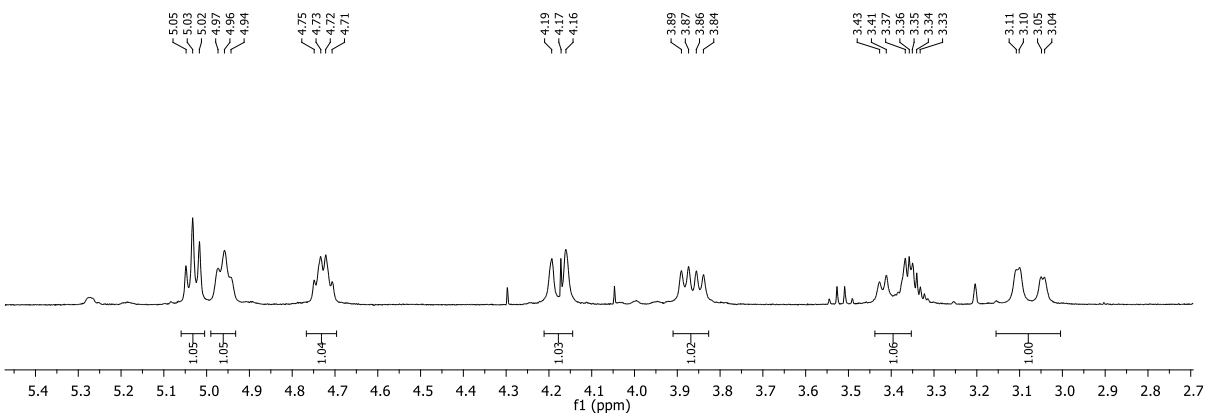
The ion **1.8** was obtained from compound **1.2** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.52 (s, 1H, H'), 13.24 (s, 1H, H'), 12.39 (s, 1H, H'), 8.89 (s, 1H, H-1), 5.03 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-4), 4.96 (m, 1H, H-5), 4.73 (dd, 1H, *J* = 10.7, 6 Hz, H-3), 4.17 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, H-6), 3.87 (dd, 1H, *J* = 13.8, 6.7 Hz, H-6'), 3.36 (dd, 1H, *J* = 21.5, 6.5 Hz, H-2), 3.08 (dd, 1H, *J* = 20.9, 4.3 Hz, H-2'), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3)

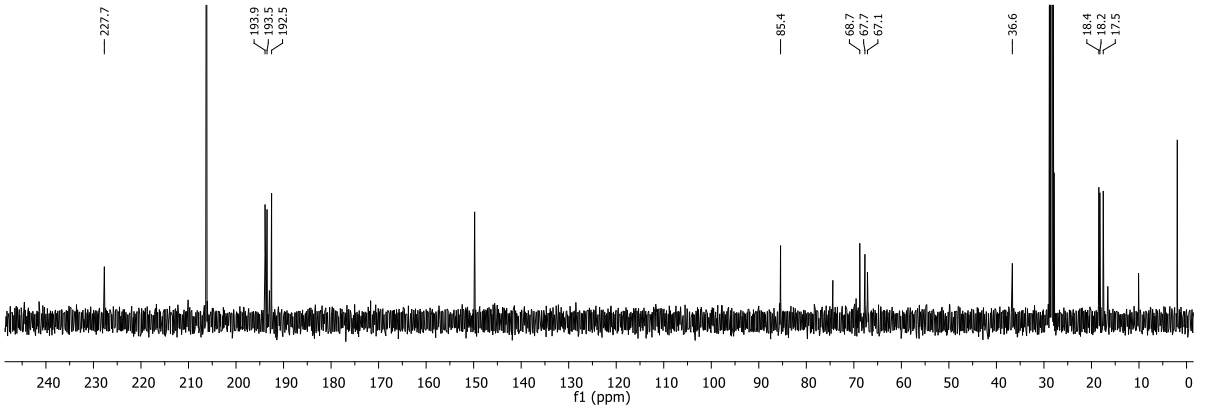
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 227.7 (CH, C-1), 193.9 (C=O), 193.5 (C=O), 192.9 (C=O), 85.4 (CH, C-5), 68.7 (CH, C-3), 67.7 (CH, C-4), 67.1 (CH_2, C-6), 36.6 (CH_2, C-2), 18.4 (CH_3), 18.2 (CH_3), 17.5 (CH_3)

^{1}H NMR spectrum of **1.8**, 400 MHz, acetone-d_6

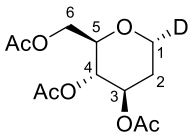




^{13}C NMR spectrum of **1.8**, 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-acetyl-1,2-dideoxy-α-D-[1-^{2}H]-glucopyranose ***1.9***



1.9

1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranose **1.2** (66 mg, 0.20 mmol) was reacted following general procedure **B**. The crude was purified by silica gel flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 9:1) to give **1.9** as a colorless sticky oil (49 mg, 89 % yield, α/β ratio (98/2) determined by ^{1}H NMR). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[117].

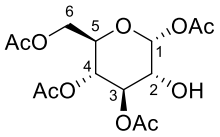
R_f = 0.38 (EtOAc/PE 2:8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.98-4.93 (m, 2H, H-3, H-4), 4.21 (dd, 1H, *J* = 12.3, 5.1 Hz, H-6), 4.09 (dd, 1H, *J* = 12.3, 2.2 Hz, H-6'), 4.01 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H-1), 3.52 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 5.0, 2.2 Hz, H-5), 2.09 (m, 4H, H-2, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 1.81 (m, 1H, H-2')

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.0 (C=O), 170.6 (C=O), 170.0 (C=O), 76.6 (CH, C-5), 72.5 (CH, C-3), 69.4 (CH, C-4), 65.2 (t (1:1:1), *J* = 21 Hz, CDH, C-1), 62.9 (CH_2, C-6), 31.0 (CH_2, C-2), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{17}DNaO_7$ 298.1008, found: 298.1019

1,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose ***1.11***



1.11

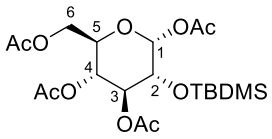
To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopyranosyl bromide **1.10** (10.0 g, 24.3 mmol) in a CH_3CN/H_2O mixture (188 mL/ 421 µL) was added $AgNO_3$ (3.17 g, 18.7 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 22h at room temperature, then acetonitrile was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$, then H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The obtained oil was crystallized from cold Et_2O several times to afford compound **1.11** (4.40 g, 52% yield) as white crystals. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[131].

R_f = 0.27 (EtOAc/PE 4:6)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.24 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz, H-1), 5.26 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-3), 5.11 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-4), 4.28 (dd, 1H, *J* = 12.4, 4.3 Hz, H-6), 4.10-3.99 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.90 (dd, 1H, *J* = 9.9, 3.9 Hz, H-2), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.7 (C=O), 170.8 (C=O), 169.6 (C=O), 169.2 (C=O), 91.5 (CH, C-1), 73.4 (CH,C-3), 70.1 (CH, C-2), 69.8 (CH, C-5), 67.4 (CH, C-4), 61.7 (CH_2, C-6), 21.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.7 (CH_3)

1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-(tert-butyldimethylsilyl)-α-D-glucopyranose ***1.12***



1.12

A solution of TBDMSOTf (2.0 mL, 8.71 mmol) and pyridine (1745 µL, 21.6 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was added to a stirred solution of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopyranose **1.11** (1.50 g, 4.31 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) at 0°C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 4h at 0°C, then co-evaporated several times with toluene. The residue was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 9:1) to afford product **1.12** as a colorless sticky oil (1.88 g, 94 % yield).

R_f = 0.51 (EtOAc/PE 2:8)

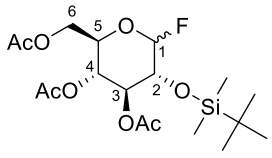
$[\alpha]_D^{20}$ = +86.27° (*c* 0.255, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.19 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H-1), 5.33 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-3), 5.04 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-4), 4.30 (dd, 1H, *J* = 12.4, 3.9 Hz, H-6), 4.08 (ddd, 1H, *J* = 10.3, 4.0, 2.2 Hz, H-5), 4.03 (dd, 1H, *J* = 12.4, 2.2 Hz, H-6'), 3.90 (dd, 1H, *J* = 9.6, 3.8 Hz, H-2), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 0.82 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.06 (s, 3H,Si-CH_3), 0.06 (s, 3H, Si-CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.3 (C=O), 169.9 (C=O), 169.2 (C=O), 91.2 (CH, C-1), 72.9 (CH,C-3), 69.9 (CH, C-2), 69.8 (CH, C-5), 68.1 (CH, C-4), 61.8 (CH_2, C-6), 25.5 ($C(CH_3)_3$), 21.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 17.9 ($C(CH_3)_3$), -4.8 (Si-CH_3), -4.9 (Si-CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{20}H_{34}NaO_{10}Si$ 485.1816, found 485.1813

3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-(tert-butyldimethylsilyl)-D-glucopyranosyl fluoride ***1.14***



1.14

To a solution of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-α-D-glucopyranose **1.12** (1.88 g, 4.07 mmol) in dry DMF (30 mL) was added hydrazine acetate (563 mg, 6.11 mmol) at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 5h at room temperature, then diluted with EtOAc. The organic layer was successively washed twice with brine and twice with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-D-glucopyranose **1.13** as a colorless sticky oil (α/β ratio (73:27) determined by ^{1}H NMR).

R_f = 0.50 (EtOAc/PE 3:7)

The crude was directly dissolved in dry THF (30 mL) and DAST (1.6 mL, 12.1 mmol) was added at 0°C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1h30 at 0°C, and then diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed three times with H_2O, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 9:1) to give product **1.14** as a colorless sticky oil (1.10 g, 64% yield, α/β ratio (10:90) determined by $_1$H NMR).

Only β anomer was described

R_f =0.68 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.13 (dd, 1H, *J* = 52.1, 6.8 Hz, H-1), 5.11 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-3), 5.03 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-4), 4.28 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 4.8, 0.7 Hz, H-6), 4.16 (dd, 1H, *J* = 12.4, 2.2 Hz, H-6'), 3.82

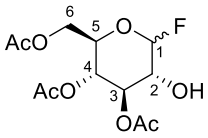
(ddd, 1H, *J* = 9.8, 4.8, 2.2 Hz, H-5), 3.72 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 8.8, 6.8 Hz, H-2), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.10 (s, 3H, Si-CH_3), 0.06 (s, 3H, Si-CH_3)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -140.4

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.1 (C=O), 169.8 (C=O), 109.3 (d, *J* = 217 Hz, CH, C-1), 74.4 (d, *J* = 12 Hz, CH, C-3), 72.7 (d, *J* = 23 Hz, CH, C-2), 71.8 (d, *J* = 5 Hz, CH, C-5), 68.1 (CH, C-4), 61.8 (CH_2, C-6), 25.6 ($C(CH_3)_3$), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 18.1 ($C(CH_3)_3$), -4.6 (Si-CH_3), -4.9 (Si-CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{18}H_{31}FNaO_8Si$ 445.1664, found 445.1677

3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucopyranosyl fluoride ***1.15***



1.15

To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-D-glucopyranose **1.14** (700 mg, 1.66 mmol) in dry THF (20 mL) under argon atmosphere was added a solution of TBAF (1M / THF, 2.5 mL, 2.50 mmol) at -30°C. The reaction mixture was stirred for 3h at the same temperature, then quenched with cold H_2O. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 8:2) to give compound **1.15** as a white solid (376 mg, 73 % yield, α/β ratio (8:92) determined by ^{1}H NMR).

Only β anomer was described

R_f = 0.35 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.25 (dd, 1H, *J* = 52.0, 6.5 Hz, H-1), 5.13 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-4), 5.06 (dd, 1H, *J* = 8.6, 0.7 Hz, H-3), 4.27 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 4.9, 0.7 Hz, H-6), 4.19 (dd, 1H, *J* = 12.4, 2.5 Hz, H-6'), 3.86 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 5.0, 2.5 Hz, H-5), 3.81-3.73 (m, 1H, H-2), 2.78 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, OH), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3)

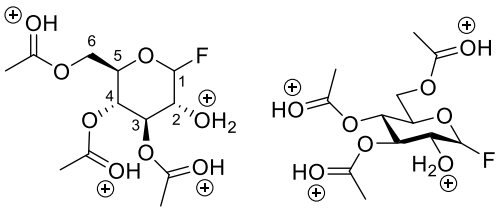
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -140.6

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.1 (C=O), 170.8 (C=O), 169.6 (C=O), 108.9 (d, *J* = 217 Hz, CH, C-1), 74.3 (d, *J* = 10 Hz, CH C-3), 72.3 (d, *J* = 33 Hz, CH, C-2), 72.2 (CH, C-5), 67.4 (CH, C-4), 62.0 (CH_2, C-6), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{17}FNaO_8$ 331.0800, found 331.0813

M.p. = 133-134°C

*Ion **1.16***



1.16

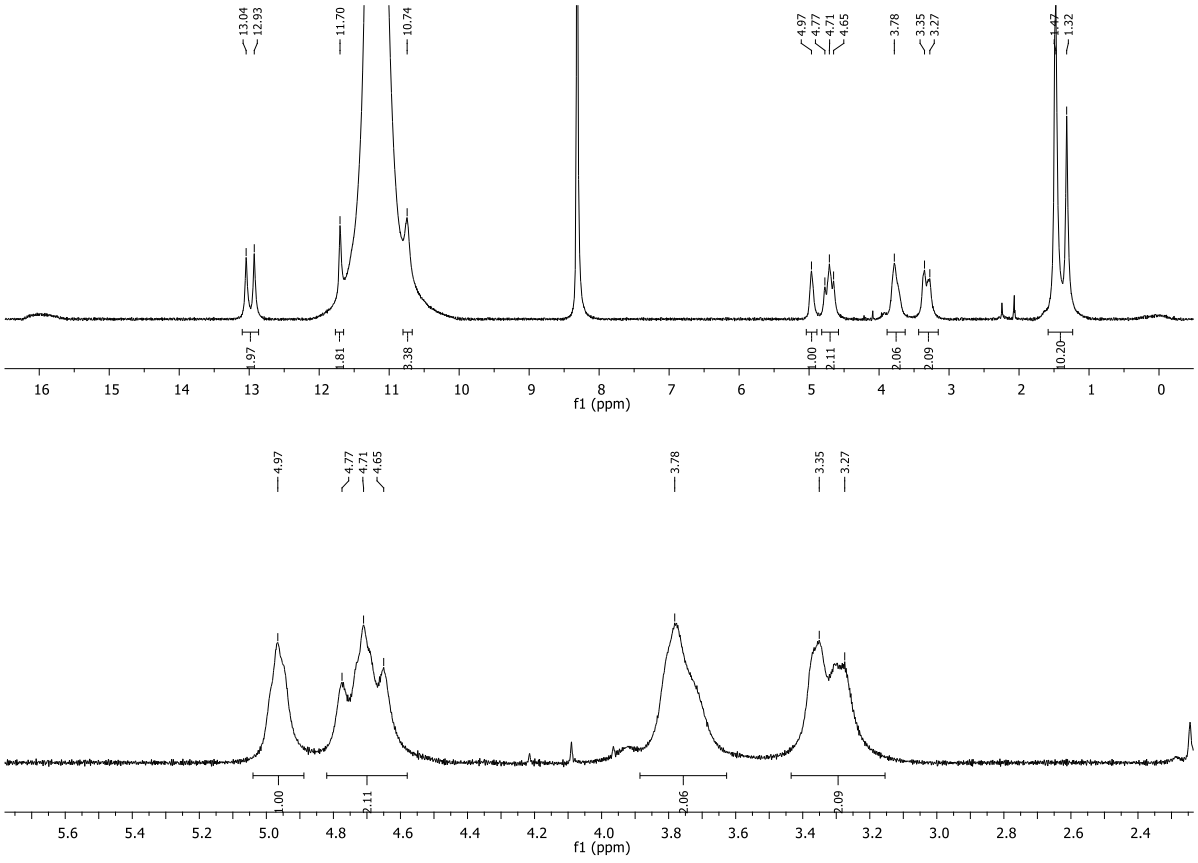
The ion **1.16** was obtained from compound **1.15** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 13.04 (s, 1H, H'), 12.93 (s, 1H, H'), 11.70 (s, 1H, H'), 10.74 (br.s, 2H, OH_2^+), 4.97 (br.s, 1H, H-3), 4.77-4.65 (m, 2H, H-1, H-4), 3.78 (br.s, 2H, H-6, H-2), 3.35-3.27 (m, 2H, H-5, H-6'), 1.47 (2xCH_3), 1.32 (CH_3)

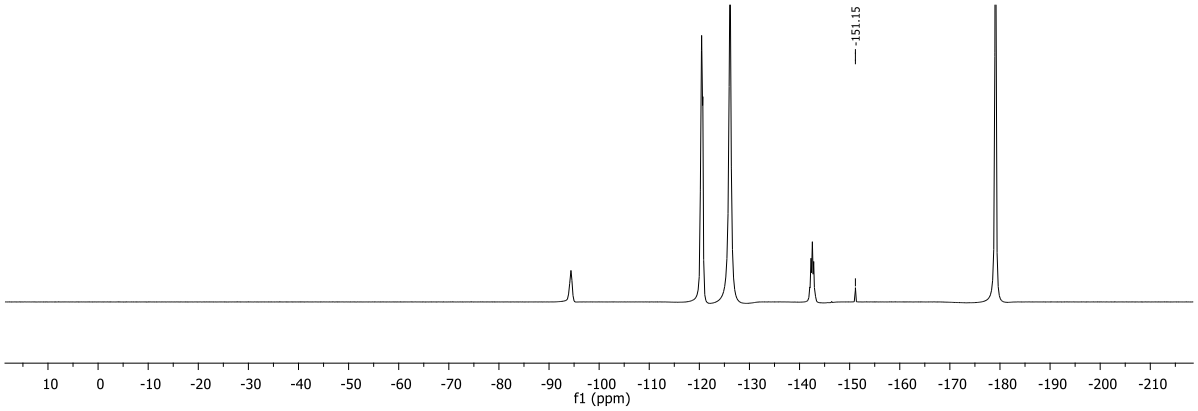
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) -151.1

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 194.4 (C=O), 194.0 (C=O), 192.2 (C=O), 100.4 (d, *J* = 237 Hz, CH, C-1), 76.8 (CH, C-3), 75.5 (d, *J* = 25 Hz, CH, C-2), 73.8 (CH, C-4), 69.4 (CH_2, C-6), 65.2 (CH, C-5), 19.9 (CH_3), 19.8 (CH_3), 18.8 (CH_3).

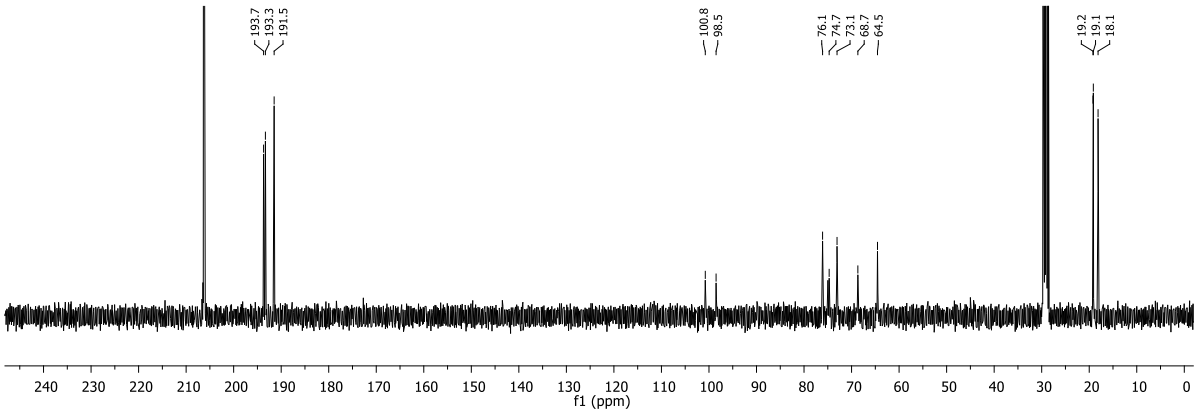
^{1}H NMR spectrum of **1.16**, 400 MHz, acetone-*d*$_6$



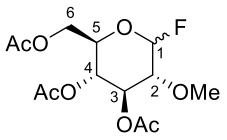
^{19}F {^{1}H} NMR spectrum of **1.16**, 376 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **1.16**, 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-methyl-D-glucopyranosyl fluoride ***1.17***



1.17

A mixture of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucopyranosyl fluoride **1.15** (40 mg, 0.13 mmol), methyl iodide (0.4 mL, 6.40 mmol), Ag_2O (60 mg, 0.13 mmol) and Me_2S (15 µL) in CH_3CN (5 mL) was stirred in the dark for 16 h at room temperature. The reaction mixture was filtered through Celite 545, and solids were washed with EtOAc. The filtrate was concentrated and the crude was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 8:2) to give product **1.17** as a colorless sticky oil (25 mg, 58 % yield α/β ratio (30:70) determined by ^{1}H NMR). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[211].

Only β anomer was described

[211] A. B. Foster, R. Hems, J. H. Westwood, L. D. Hall, *Carbohydr. Res.* **1972**, *23*, 316–318.

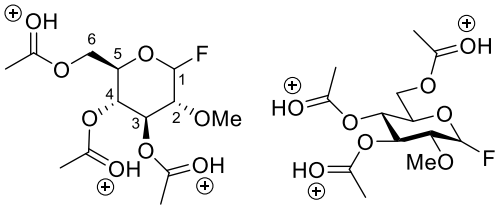
R_f = 0.52 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.30 (dd, 1H, *J* = 52.3, 6.5 Hz, H-1), 5.15-5.09 (m, 2H, H-3, H-4), 4.43 (dd, 1H, *J* = 12.1, 2.3 Hz, H-6), 4.17 (dd, 1H, *J* = 12.3, 2.5 Hz, H-6'), 3.86-3.81 (m, 1H, H-5), 3.53 (d, 3H, *J* = 1.1 Hz, OCH_3), 3.38-3.30 (m, 1H, H-2), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -136.9

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.2 (C=O), 169.7 (C=O), 108.9 (d, *J* = 215 Hz, CH, C-1), 80.6 (d, *J* = 24 Hz, CH, C-2), 72.9 (d, *J* = 14 Hz, CH, C-3), 71.8 (d, *J* = 7 Hz, CH, C-5), 68.0 (CH, C-4), 62.0 (CH_2, C-6), 60.3 (OCH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3)

*Ion **1.18***



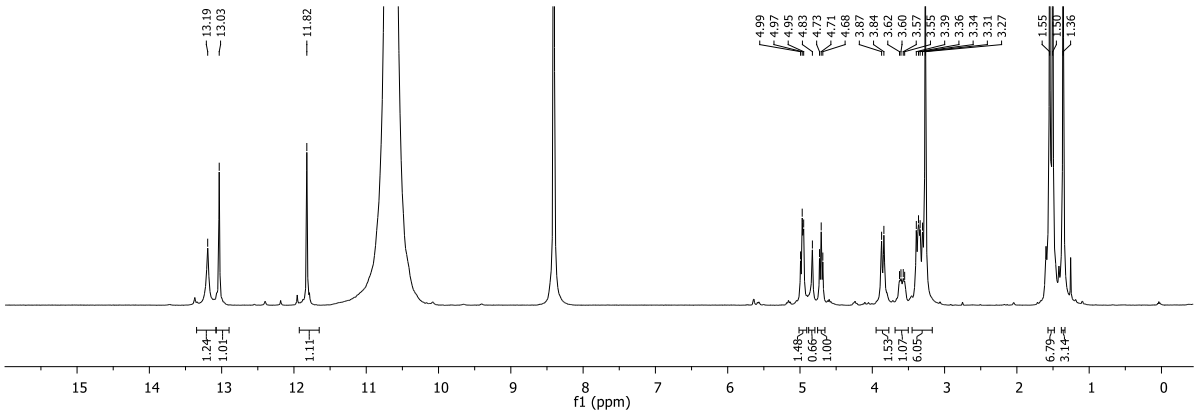
1.18

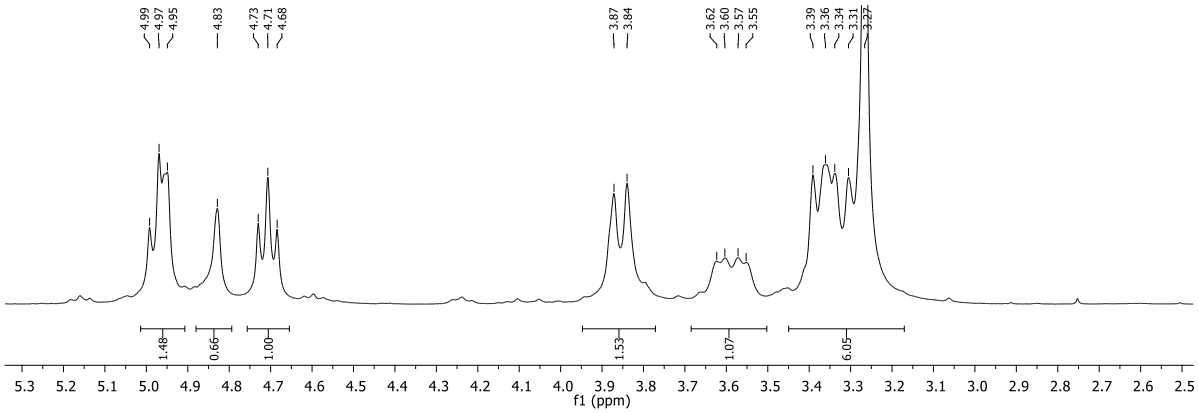
The ion **1.18** was obtained from compound **1.17** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.19 (s, 1H, H'), 13.03 (s, 1H, H'), 11.82 (s, 1H, H'), 4.97 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-3), 4.89 (d, 1H, *J* = 48.2 Hz, H-1), 4.71 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-4), 3.85 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, H-6), 3.59 (dd, 1H, *J* = 20.5, 8.4 Hz, H-5), 3.39-3.27 (m, 5H, H-6', H-2, OCH_3), 1.55 (CH_3), 1.50 (CH_3), 1.36 (CH_3)

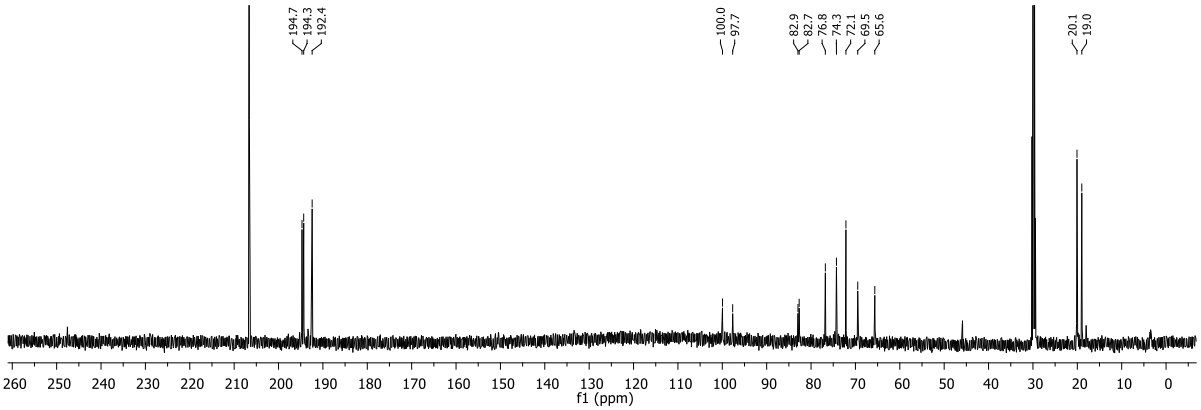
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 194.7 (C=O), 194.3 (C=O), 192.4 (C=O), 98.8 (d, *J* = 235 Hz, CH, C-1), 82.8 (d, *J* = 28 Hz, CH, C-2), 76.8 (CH, C-3), 74.3 (CH, C-4), 72.1 (CH, C-5), 69.5 (CH_2, C-6), 65.6 (OCH_3), 20.1 (2xCH_3), 19.0 (CH_3)

^{1}H NMR spectrum of **1.18**, 400 MHz, acetone-d_6

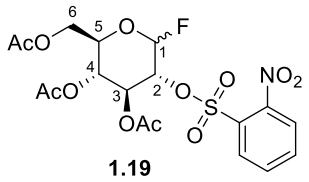




^{13}C NMR spectrum of **1.16**, 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-acetyl-2-(2-nitrobenzenesulfonyl)-D-glucopyranosyl fluoride ***1.19***



1.19

To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucopyranosyl fluoride **1.15** (100 mg, 0.32 mmol) in dry pyridine (3 mL) was added nosyl chloride (685 mg, 3.10 mmol) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 h at room temperature, then diluted with EtOAc. The reaction mixture was washed twice with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The product was isolated by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 6:4) to afford product **1.19** as a white solid (137 mg, 87 % yield, α/β ratio (77/23) determined by ^{1}H NMR).

Only α anomer was described

R_f = 0.27 (EtOAc/PE 5:5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.16-8.10 (m, 1H, CHAr), 7.87-7.73 (m, 3H, CHAr), 5.41 (dd, 1H, *J* = 51.7, 6.4 Hz, H-1), 5.33 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-3), 5.17 (t, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-4), 4.81 (ddd, 1H, *J* = 10.4, 8.4,

6.3 Hz, H-2), 4.27 (dd, 1H, *J* = 12.2, 4.3 Hz, H-6), 4.19 (dd, 1H, *J* = 12.8, 2.4 Hz, H-6'), 3.90 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 4.7, 2.6 Hz, H-5), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3)

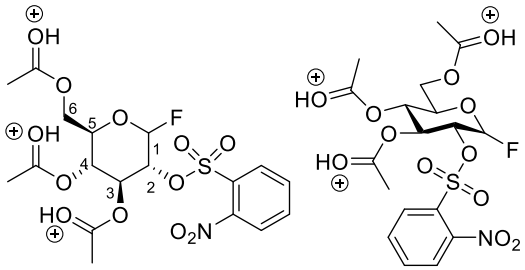
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -136.9

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.6 (C=O), 169.7 (C=O), 169.5 (C=O), 135.4 (CHAr), 132.5 (CHAr), 131.5 (CHAr), 129.7 (2xCAr), 125.2 (CHAr), 105.6 (d, *J* = 221 Hz, CH, C-1), 78.6 (d, *J* = 28 Hz, CH, C-2), 72.3 (d, *J* = 4 Hz, CH, C-5), 70.8 (d, *J* = 9 Hz, CH, C-3), 67.5 (CH, C-4), 61.6 (CH_2, C-6), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.6 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{18}H_{20}FNNaO_{12}S$ 516.0582, found 516.0606

M.p. = 71-72°C

Ion ***1.20***



1.20

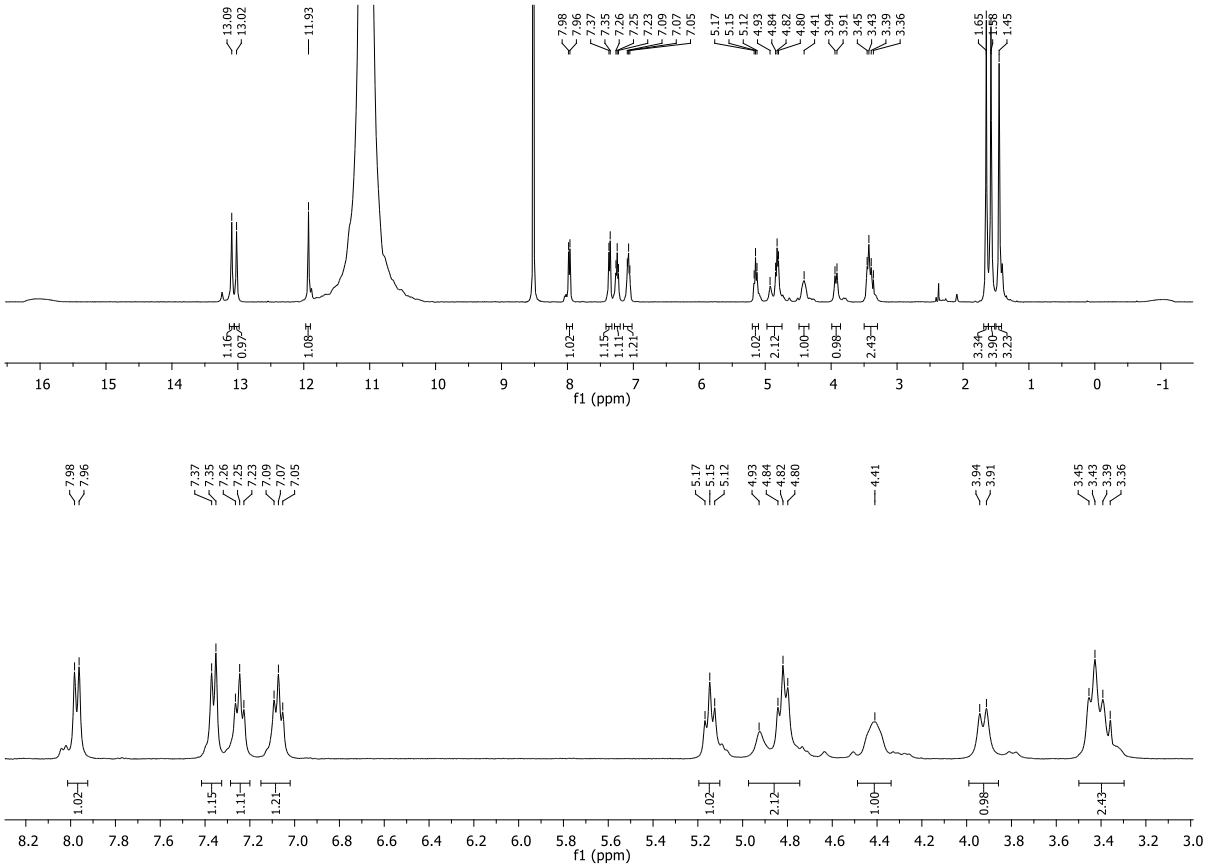
The ion **1.20** was obtained from compound **1.19** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d_6*) δ (ppm) 13.09 (s, 1H, H'), 13.02 (s, 1H, H'), 11.93 (s, 1H, H'), 7.97 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, CHAr), 7.36 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, CHAr), 7.25 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, CHAr), 7.07 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, CHAr), 5.15 (t, 1H *J* = 8.0 Hz, H-3), 4.86 (d, 1H, *J* = 43.5 Hz, H-1), 4.82 (t, 1H, *J* = 10.5 Hz, H-4), 4.41 (br.s, 1H, H-2), 3.92 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H-6), 3.50-3.28 (m, 2H, H-5, H-6'), 1.65 (s, 3H, CH_3), 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3)

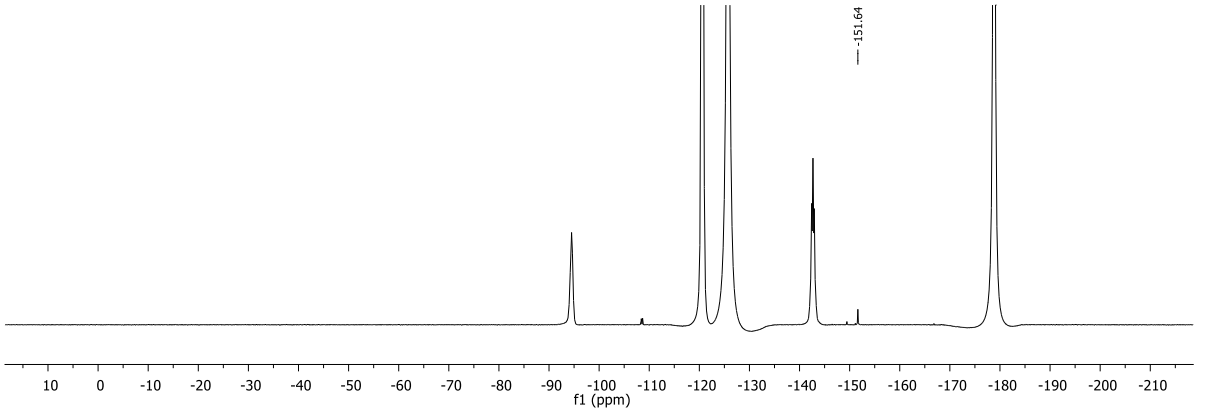
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-*d_6*) δ (ppm) -151.6

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d_6*) δ (ppm) 194.5 (C=O), 194.1 (C=O), 192.3 (C=O), 145.3 (CHAr), 139.9 (CHAr), 137.7 (CAr), 137.2 (CHAr), 134.8 (CHAr), 125.3 (CAr), 100.2 (d, *J* = 240 Hz, CH, C-1), 78.1 (CH, C-3 or C-2), 77.5 (CH, C-3 or C-2), 74.8 (CH, C-4), 69.7 (CH_2, C-6), 65.4 (CH, C-5), 20.3 (CH_3), 20.1 (CH_3), 19.0 (CH_3)

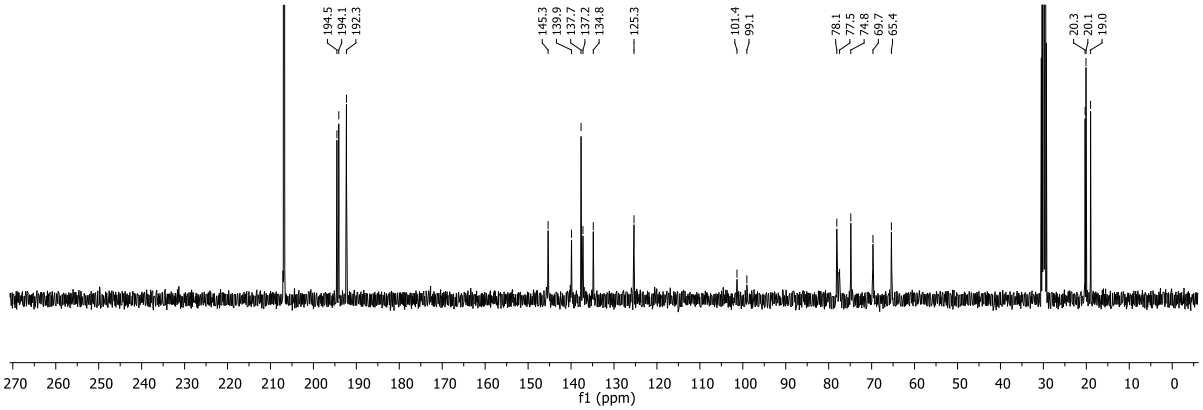
^{1}H NMR spectrum of **1.20**, 400 MHz, acetone-d_6



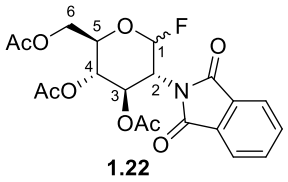
^{19}F {^{1}H} NMR spectrum of **1.20**, 376 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **1.20**, 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-phtalimido-D-glucopyranosyl fluoride 1.22



1.22

1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phtalimido-D-glucopyranose **1.21** (500 mg, 1.05 mmol) was dissolved in a solution of HF/pyridine (70% HF, 4 mL) at room temperature, and reaction mixture was stirred for 12h at room temperature. The mixture was cooled to 0°C and quenched on a cold solution of CH_2Cl_2/H_2O, then Na_2CO_3 was added until neutral pH. The organic phase was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The product **1.22** was isolated by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 6:4) as a white solid (288 mg, 63% yield, α/β ratio (53/47) determined by ^{1}H NMR).

R_f = 0.71 (EtOAc/PE 5:5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.91-7.84 (m, 4H, CHAr), 7.79-7.73 (m, 4H, CHAr), 6.59 (dd, 1H, *J* = 11.4, 9.1 Hz, H-3α), 6.11 (dd, 1H, *J* = 52.2, 8.1 Hz, H-1β), 5.83 (dd, 1H, *J* = 10.4, 9.1 Hz, H-3β), 5.67 (dd, 1H, *J* = 52.5, 2.8 Hz, H-1α), 5.30-5.14 (m, 2H, H-4α, H-4β), 4.63 (ddd, 1H, *J* = 29.6, 11.3, 3.1 Hz, H-2α), 4.46 (ddd, 1H, *J* = 13.2, 10.4, 7.6 Hz, H-2β), 4.42-4.30 (m, 3H, H-6α, H-6β, H-5α), 4.26-4.15 (m, 2H, H-6'α, H-6'β), 4.03-3.98 (m, 1H, H-5β), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) –141.4 (β), 142.7 (α)

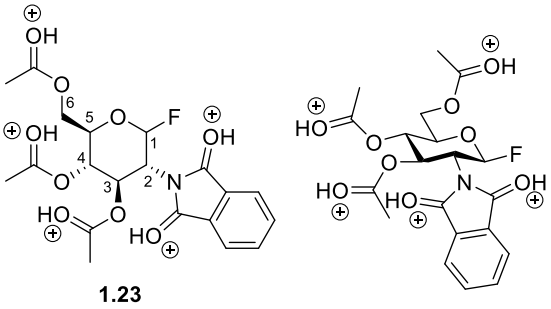
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.8 (C=O), 170.2 (C=O), 169.9 (C=O), 169.6 (C=O), 169.5 (C=O), 167.6 (2xC=O), 134.7 (CH, CHAr), 134.7 (CH, CHAr), 131.4 (2xCAr), 124.0 (CH, 2xCHAr), 105.5 (d, *J* = 232 Hz, CH, C-1α), 104.4 (d, *J* = 218 Hz, CH, C-1β), 72.1 (d, *J* = 6 Hz, CH, C-5β), 70.2 (d, *J* = 4 Hz, CH, C-5α), 70.0 (d, *J* = 10 Hz, CH, C-3β), 68.9 (CH, C-4), 68.3 (CH, C-4), 66.8 (CH, C-3α), 61.7 (CH_2, C-

6), 61.4 (CH_2, C-6), 54.7 (d, *J* = 24 Hz, CH, C-2β), 53.3 (d, *J* = 26 Hz, CH, C-2α), 20.9 (2xCH_3), 20.8 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.5 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{20}H_{20}FNNaO_9$ 460.1014, found 460.1022

M.p. = 82-83°C

*Ion **1.23***



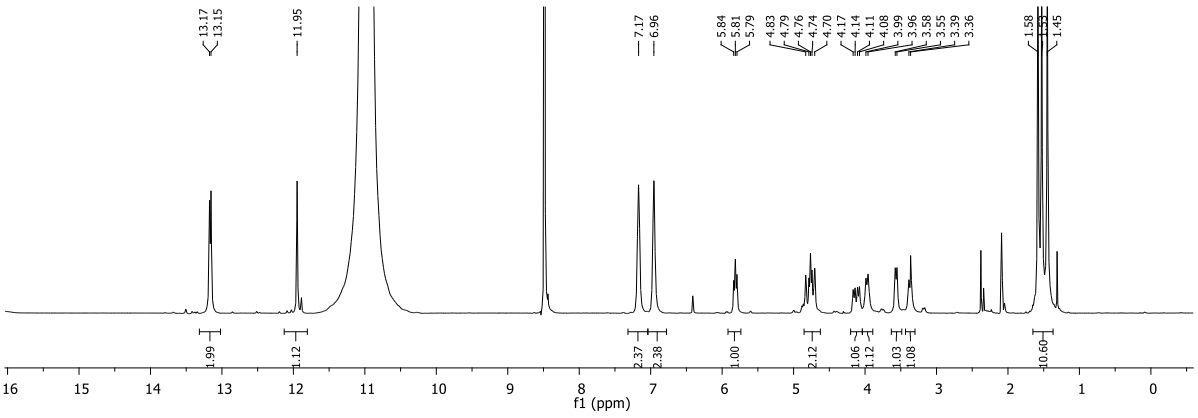
1.23

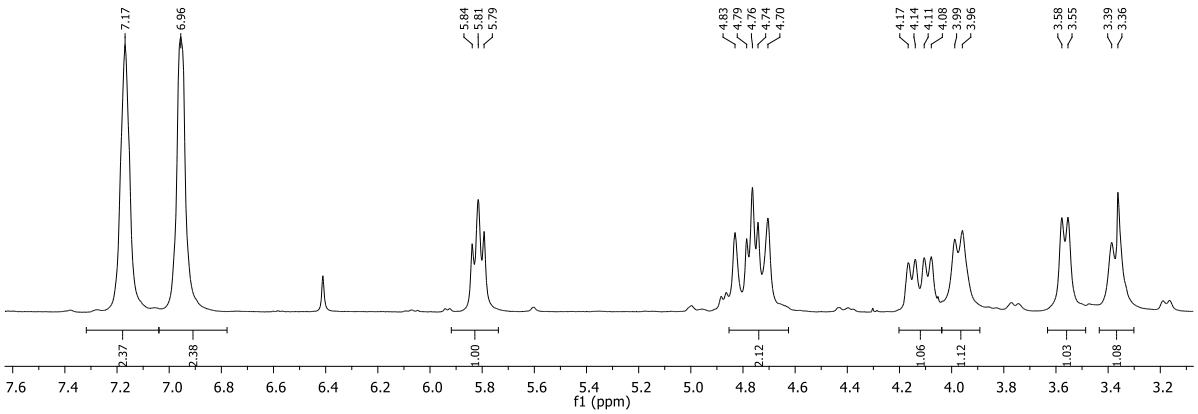
The ion **1.23** was obtained from compound **1.22** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.17 (s, 1H, H'), 13.15 (s, 1H, H'), 11.95 (s, 1H, H'), 7.17 (s, 2H, CHAr), 6.96 (s, 2H, CHAr), 5.81 (t, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-3), 4.77 (d, 1H, *J* = 50.6 Hz, H-1), 4.76 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-4), 4.12 (dd, 1H, *J* = 24.9, 11.0 Hz, H-2), 3.97 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, H-6), 3.56 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-5), 3.37 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-6'), 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3)

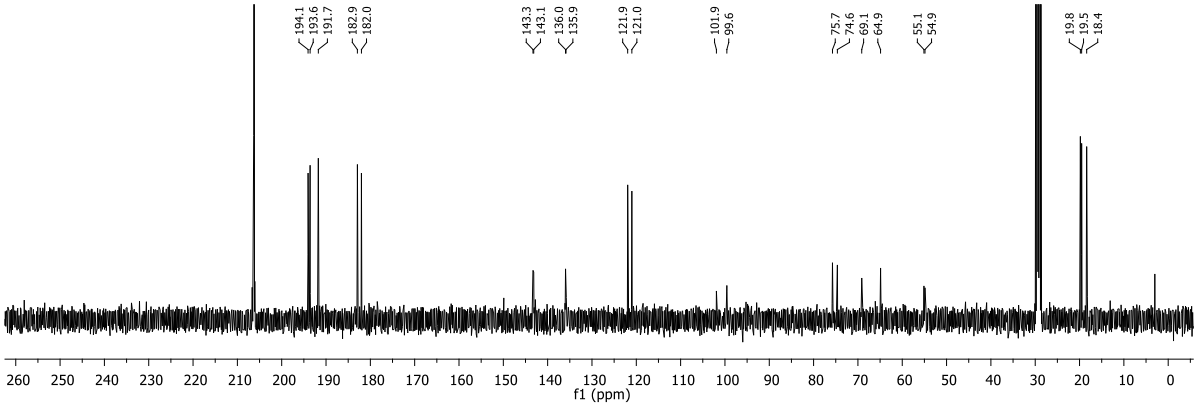
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 194.1 (C=O), 193.6 (C=O), 191.7 (C=O), 182.9 ($C=O_{phtalimido}$), 182.0 ($C=O_{phtalimido}$), 143.3 (CH, CHAr), 143.2 (CH, CHAr), 136.0 (CH, CHAr), 135.9 (CH, CHAr), 121.9 (CAr), 121.0 (CAr), 100.7 (d, *J* = 238 Hz, CH, C-1), 75.7 (CH, C-4), 74.6 (CH, C-3), 69.1 (CH_2, C-6), 64.9 (CH, C-5), 55.0 (d, *J* = 29 Hz, CH, C-2), 19.8 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3)

^{1}H NMR spectrum of **1.23**, 400 MHz, acetone-d_6

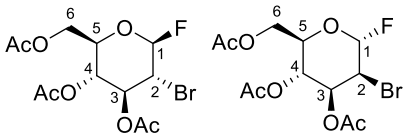




^{13}C NMR spectrum of **1.23**, 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-acetyl-2-bromo-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl fluoride ***1.26*** *and 3,4,6-tri-O-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-mannopyranosyl fluoride* ***1.29***



1.26 **1.29**

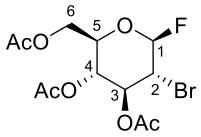
To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (500 mg, 1.84 mmol.) in dry dichloroethane (15 mL) under argon atmosphere was added dropwise Br_2 (0.28 mL, 5.52 mmol) over a period of 5 min. After stirring for 2h at room temperature, the mixture was treated with a cold saturated $Na_2S_2O_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The separated organic phase was washed with a saturated solution of sodium thiosulfate to remove Br_2, water and dried over $MgSO_4$. The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure to give an unseparable mixture of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-glucopyranosyl bromide and 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-manno-pyranosyl bromide (Glc/Man ratio (20:80) determined by ^{1}H NMR) as a colorless syrup.

The crude mixture was stirred with silver fluoride (333 mg, 2.63 mmol) in dry CH_3CN (15 mL) for 2 h at room temperature under argon atmosphere. Filtration on a pad of Celite® and concentration left a residue which was dissolved in CH_2Cl_2, washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$

and concentrated, to give a mixture of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl fluoride **1.26** and 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-mannopyranosyl fluoride **1.29** (Glc/Man ratio (30:70) determined by ^{1}H NMR). The residue was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/AcOEt 9:1) to afford compound **1.26** as colorless sticky oil (219 mg, 33% yield, β only) and compound **1.29** as a colorless sticky oil (128 mg, 20% yield, α only). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[152].

R_f Man/Glc =0.52/0.47 (EtOAc/PE 3:7)

*Gluco- product **1.26***



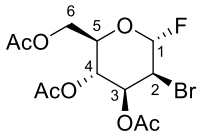
1.26

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.39 (dd, 1H, *J* = 50.5, 7.8 Hz, H-1), 5.31 (ddd, 1H, *J* = 11.4, 10.2, 9.2 Hz, H-3), 5.06 (dd, 1H, *J* = 10.0, 9.2 Hz, H-4), 4.29 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 4.9, 0.8 Hz, H-6), 4.19 (dd, 1H, *J* = 12.5, 2.2 Hz, H-6'), 3.91-3.84 (m, 2H, H-5, H-2), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -135.1

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.7 (C=O), 169.8 (C=O), 169.5 (C=O), 107.9 (d, *J* = 218 Hz, CH, C-1), 73.6 (d, *J* = 10 Hz, CH, C-3), 72.3 (d, *J* = 5 Hz, CH, C-5), 68.5 (CH, C-4), 61.6 (CH_2, C-6), 47.6 (d, *J* = 25 Hz, CH, C-2), 20.8 (2xCH_3), 20.7 (CH_3)

*Manno- product **1.29***



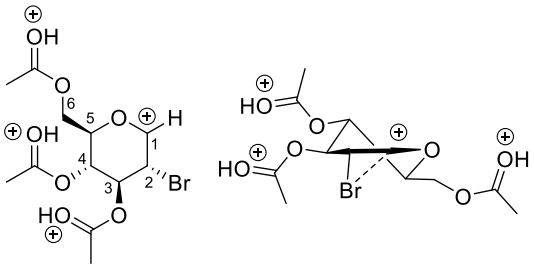
1.29

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.83 (dd, 1H, *J* = 50.7, 1.6 Hz, H-1), 5.47 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-4), 5.19 (dd, 1H, *J* = 10.0, 4.2 Hz, H-3), 4.58-4.54 (m, 1H, H-2), 4.25 (dd, 1H, *J* = 12.5, 4.5 Hz, H-6), 4.22-4.15 (m, 2H, H-5, H-6'), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -122.7

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.0 (C=O), 169.5 (C=O), 107.0 (d, *J* = 226 Hz, CH, C-1), 71.5 (d, *J* = 4 Hz, CH, C-5), 68.4 (CH, C-3), 65.1 (CH, C-4), 61.7 (CH_2, C-6), 47.0 (d, *J* = 35 Hz, CH, C-2), 20.8 (2xCH_3), 20.7(CH_3)

Ion ***1.27***



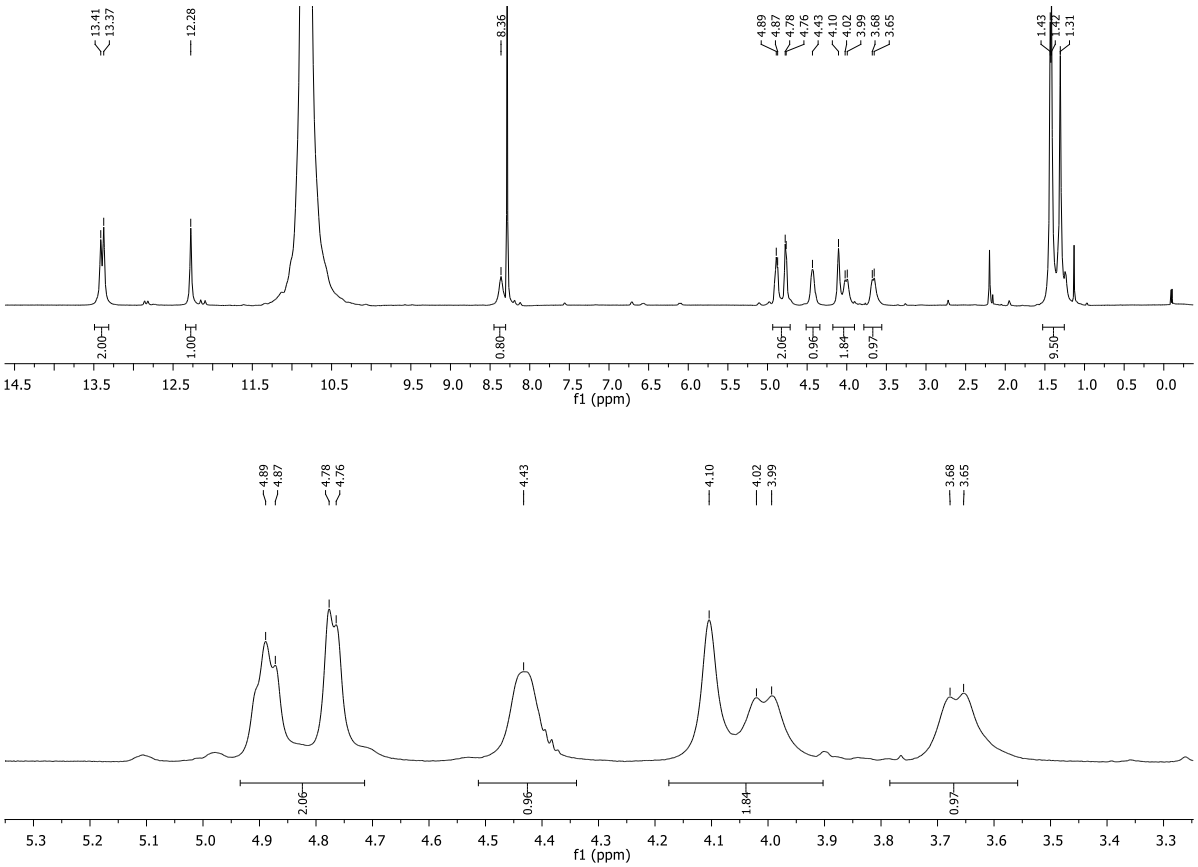
1.27

The ion **1.27** was obtained from compound **1.26** according to general procedure **A**.

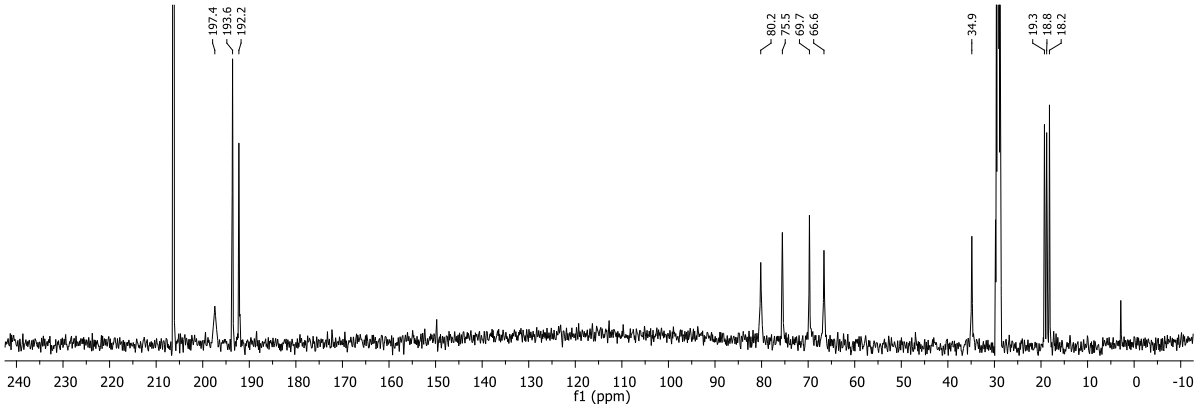
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 13.41 (s, 1H, H'), 13.37 (s, 1H, H'), 12.28 (s, 1H, H'), 8.36 (br.s, 1H, H-1), 4.88 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, H-3), 4.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-4), 4.43 (br.s, 1H, H-5), 4.10 (br.s, 1H, H-2), 4.01 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H-6), 3.67 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H-6'), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 197.4 (CH, C-1), 193.6 (2xC=O), 192.2 (C=O), 80.2 (CH, C-5), 75.5 (CH, C-3), 69.7 (CH, C-4), 66.6 (CH_2, C-6), 34.9 (CH, C-2), 19.3 (CH_3), 18.8 (CH_3), 18.2 (CH_3)

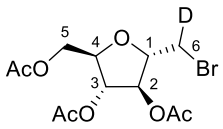
^{1}H NMR spectrum of **1.27**, 400 MHz, acetone-*d*$_6$



^{13}C NMR spectrum of **1.27**, 100 MHz, acetone-d_6



1-(2,3,5-tri-O-acetyl-α-D-arabinofuranosyl)-[1-^{2}H]-bromomethyl ***1.28***



1.28

3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl fluoride **1.26** (30 mg, 0.08 mmol) was reacted following general procedure **B**. The crude was purified over silica gel flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 9:1) to give **1.28** as a colorless sticky oil (24 mg, 83 % yield).

R_f = 0.30 (EtOAc/PE 2:8)

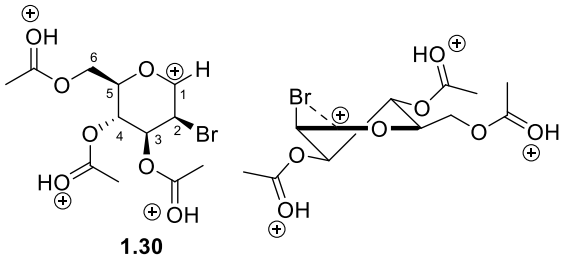
$[\alpha]_D^{20}$ = +16.76° (*c* 0.185, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.27 (dd, 1H, *J* = 3.8, 2.7 Hz, H-2), 5.15 (t, 1H, *J* = 3.3 Hz, H-3), 4.31-4.23 (m, 4H, H-1, H-4, H-5, H-5'), 3.52 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, H-6), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 6H, 2xCH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.0 (2xC=O), 82.5 (CH, C-4), 81.5 (CH, C-1), 79.4 (CH, C-2), 78.3 (CH, C-3), 63.2 (CH_2, C-5), 31.5 (t (1:1:1), *J* = 23 Hz, CDH, C-6), 20.9 (3xCH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{16}BrDNaO_7$ 376.0113, found 376.0128

Ion ***1.30***



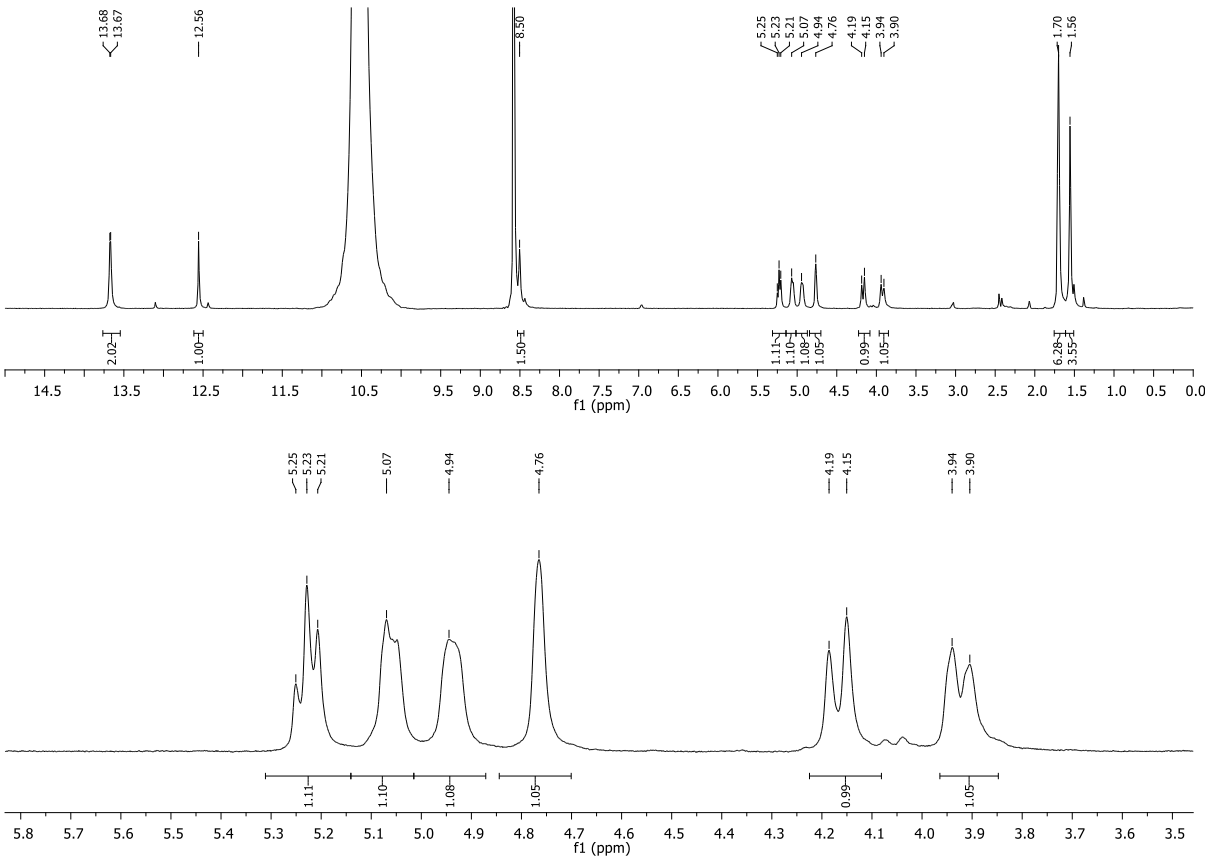
1.30

The ion **1.30** was obtained from compound 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-mannopyranosyl fluoride **1.29** according to general procedure **A**.

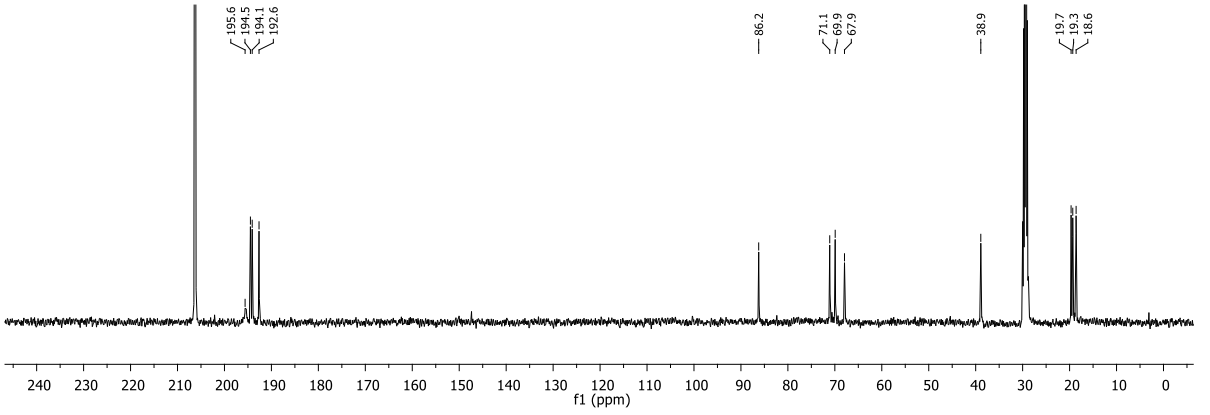
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.67 (s, 2H, H'), 12.56 (s, 1H, H'), 8.50 (br.s, 1H, H-1), 5.23 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-4), 5.06 (dd, 1H, *J* = 9.0, 3.4 Hz, H-3), 4.94 (br.s, 1H, H-5), 4.76 (s, 1H, H-2), 4.17 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H-6), 3.92 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H-6'), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 195.6 (CH, C-1), 194.5 (C=O), 194.1 (C=O), 192.6 (C=O), 86.2 (CH, C-5), 71.1 (CH, C-3), 69.9 (CH, C-4), 67.9 (CH_2, C-6), 38.9 (CH, C-2), 19.7 (CH_3), 19.3 (CH_3), 18.6 (CH_3)

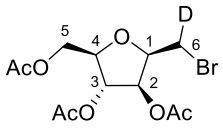
^{1}H NMR spectrum of **1.30**, 400 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **1.30**, 100 MHz, acetone-d_6



1-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-arabinofuranosyl)-[1-^{2}H]-bromomethyl ***1.31***



1.31

3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-mannopyranosyl fluoride **1.29** (41 mg, 0.11 mmol) was reacted following general procedure **B**. The crude was purified over silica gel flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 8:2) to give **1.31** as a colorless sticky oil (23 mg, 59 % yield).

R_f = 0.43 (EtOAc/PE 3:7)

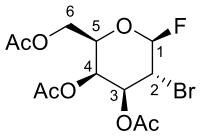
$[\alpha]_D^{20}$ = +26.49° (*c* 0.185, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 5.31 (dd, 1H, *J* = 3.7, 1.2 Hz, H-2), 5.02 (dd, 1H, *J* = 2.8, 1.1 Hz, H-3), 4.39 (dd, 1H, *J* = 6.4, 3.5 Hz, H-1), 4.32 (dd, 1H, *J* = 10.7, 3.8 Hz, H-5), 4.16-4.07 (m, 2H, H-5', H-4), 3.57 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, H-6), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 169.9 (C=O), 169.3 (C=O), 169.1 (C=O), 82.1 (CH, C-4), 80.1 (CH, C-1), 78.2 (CH, C-3), 76.2 (CH, C-2), 63.3 (CH_2, C-5), 27.5 (t (1:1:1), *J* = 23 Hz, CDH, C-6), 20.8 (2xCH_3), 20.7 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{16}BrDNaO_7$ 376.0113, found 376.0130

3,4,6-tri-O-acetyl-2-bromo-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl fluoride ***1.34***



1.34

To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-galactal (868 mg, 3.20 mmol) in dry dichloroethane (20 mL) under argon atmosphere was added dropwise Br_2 (0.50 mL, 9.60 mmol) over a period of 5 min. After stirring for 2h at room temperature, the mixture was treated with a cold saturated $Na_2S_2O_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The separated organic phase was washed with a saturated solution of sodium thiosulfate to remove Br_2, water and dried over $MgSO_4$. The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure to give an unseparable mixture of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-galactopyranosyl bromide and 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-talopyranosyl bromide (Gal/Tal ratio (73:27) determined by ^{1}H NMR) as a colorless syrup.

The crude mixture was stirred with silver fluoride (620 mg, 4.80 mmol) in dry CH_3CN (25 mL) for 2 h at room temperature under argon atmosphere. Filtration on a pad of Celite® and concentration left a residue which was dissolved in CH_2Cl_2, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and

concentrated. The residue was a mixture of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl fluoride **1.34** and 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-α-D-talopyranosyl fluoride (Gal/Tal ratio (80:20) determined by ^{1}H NMR). The residue was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/Et_2O 7:3) to afford compound **1.34** as a white solid (266 mg, 22 % yield, β only). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[152].

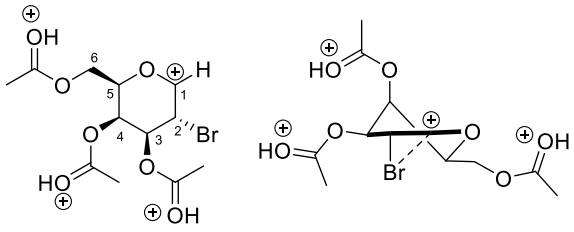
R_f = 0.38 (Et_2O/PE 5:5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.37 (dd, 1H, *J* = 50.0, 8.1 Hz, H-1), 5.37 (t, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-4), 5.09 (dd, 1H, *J* = 11.5, 3.5 Hz, H-3), 4.21-4.00 (m, 4H, H-5, H-6, H-6', H-2), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -134.9

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.5 (C=O), 169.9 (C=O), 169.7 (C=O), 108.0 (d, *J* = 214.7 Hz, CH, C-1), 72.1 (d, *J* = 9.0 Hz, CH, C-5), 71.5 (d, *J* = 5.1 Hz, CH, C-3), 66.8 (CH, C-4), 61.2 (CH_2, C-6), 46.6 (d, *J* = 24.7 Hz, CH, C-2), 20.7 (CH_3), 20.5 (CH_3), 20.4 (CH_3)

*Ion **1.35***



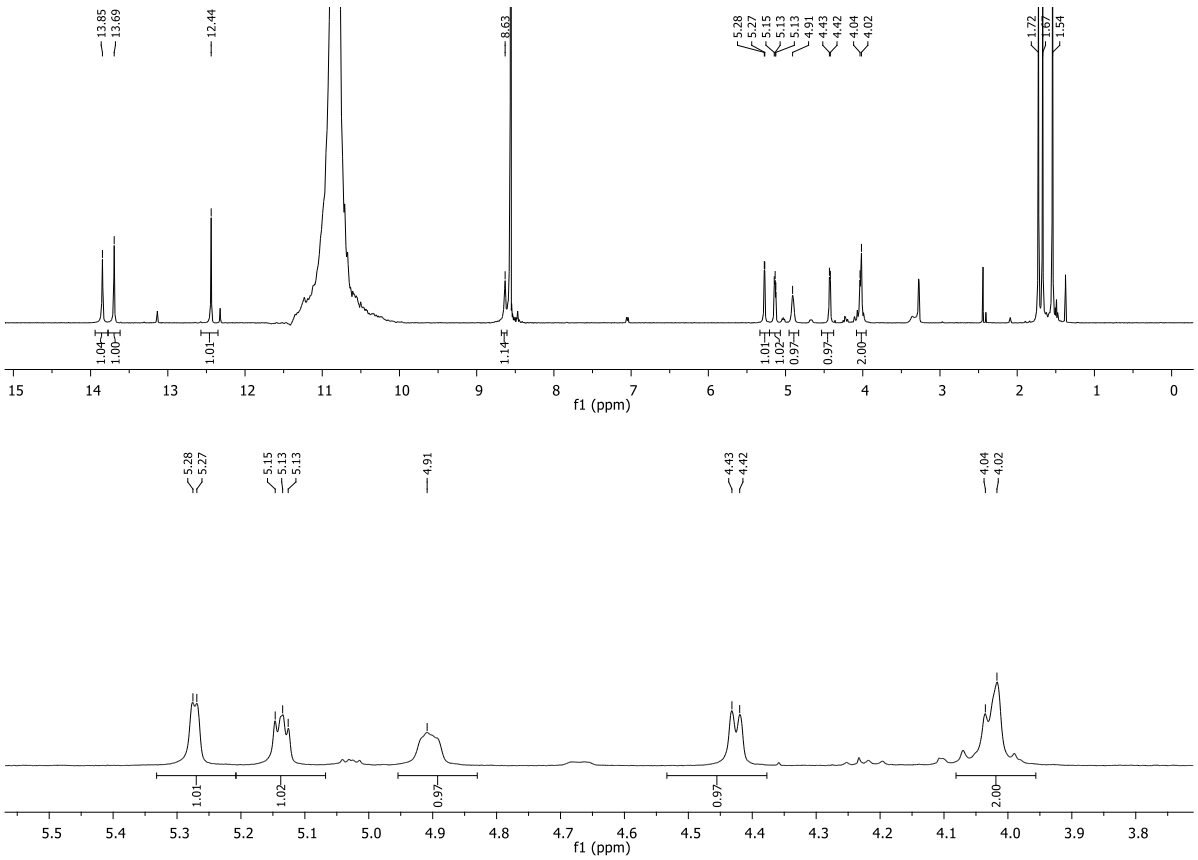
1.35

The ion **1.35** was obtained from compound 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl fluoride **1.34** according to general procedure **A**.

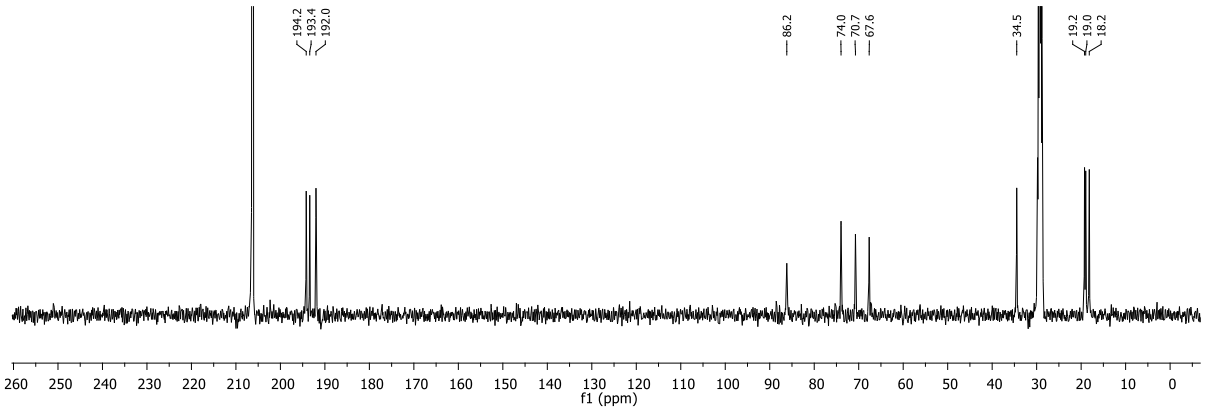
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.85 (s, 1H, H'), 13.69 (s, 1H, H'), 12.44 (s, 1H, H'), 8.63 (br.s, 1H, H-1), 5.27 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H-4), 5.13 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.8 Hz, H-3), 4.91 (br.s, 1H, H-5), 4.42 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H-2), 4.08-3.97 (m, 2H, H-6, H-6'), 1.72 (CH_3), 1.67 (CH_3), 1.54 (CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 194.2 (C=O), 193.4 (C=O), 192.0 (C=O), 86.2 (CH, C-5), 74.0 (CH, C-3), 70.7 (CH, C-4), 67.6 (CH_2, C-6), 34.5 (CH, C-2), 19.2 (CH_3), 19.0 (CH_3), 18.2 (CH_3)

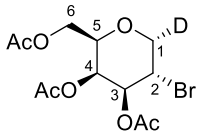
^{1}H NMR spectrum of **1.35**, 400 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **1.35**, 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-acetyl-2-bromo-1,2-dideoxy-α-D-[1-^{2}H]-galactopyranose ***1.36***



1.36

3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl fluoride **1.34** (42 mg, 0.11 mmol) was reacted following general procedure **B**. The crude was purified over flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 8:2) to give compound **1.36** as a colorless sticky oil (20 mg, 51 % yield, α/β ratio (90/10) determined by ^{1}H NMR).

R_f = 0.50 (EtOAc/PE 3:7)

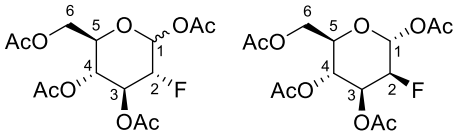
$[\alpha]_D^{20}$ = +63.83° (*c* 0.235, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.39 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.1 Hz, H-4), 5.04 (dd, 1H, *J* = 10.6, 3.2 Hz, H-3), 4.24 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H-1), 4.19 (dd, 1H, *J* = 10.8, 5.2 Hz, H-2), 4.07 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-6), 4.06 (s, 1H, H-6'), 3.89 (td, 1H, *J* = 6.6, 1.3 Hz, H-5), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.6 (C=O), 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 75.4 (CH, C-5), 74.1 (CH, C-3), 70.8 (t (1:1:1), *J* = 22.8 Hz, CDH, C-1), 68.6 (CH, C-4), 62.1 (CH_2, C-6), 43.3 (CH, C-2), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.7 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{17}BrDO_7$ 354.0293, found 354.0293

*1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-glucopyranose **1.37** and 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-α-D-mannopyranose **1.45***

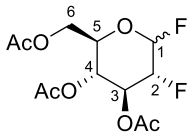


1.37 **1.45**

To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (1.80 g, 6.60 mmol) in acetone (30 mL) and H_2O (6 mL) was added Selectfluor® (2.80 g, 7.90 mmol). The solution was stirred at room temperature for 24h, then concentrated. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and a saturated solution of $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2, then the organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give a white syrup.

The crude mixture was directly acetylated with Ac_2O (1.9 mL, 20.2 mmol) and 4-DMAP (65 mg, 0.53 mmol) in pyridine (18 mL). The reaction mixture was stirred for 2h at room temperature. The solution was diluted with CH_2Cl_2 and washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The mixture of products ($\alpha_{man}/\alpha_{gluco}/\beta_{gluco}$ ratio (52:28:20) determined by ^{1}H NMR) was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/AcOEt 8:2) to afford the D-gluco product **1.37** as a colorless sticky oil (566 mg, 24% yield, α/β ratio (60:40) determined by ^{1}H NMR) and the D-manno product **1.45** as a colorless sticky oil (799 mg, 34 % yield, α only). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[127].

3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-glucopyranosyl fluoride ***1.38***



1.38

To a solution of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-glucopyranose **1.37** (566 mg, 1.60 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added ammonia (7M / MeOH, 4.5 mL, 32.0 mmol) at 0°C under Argon. The reaction mixture was stirred for 5h at 0°C, then concentrated under reduced pressure to give an orange oil.

The crude was solubilized in anhydrous THF (15 mL), and then DAST (0.65 mL, 4.80 mmol) was added at 0°C under Argon. The reaction mixture was stirred for 5 min at 0°C, and then for 3h at room temperature. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and H_2O. The organic layer was separated and washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/AcOEt 8:2) to afford product **1.38** as a pale yellow solid (389 mg, 78% yield, α/β ratio (14:86) determined by ^{1}H NMR).

R_f = 0.52 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.80 (dd, 1H, *J* = 52.3, 2.3 Hz, H-1α), 5.56 (dt, 1H, *J* = 12.2, 9.5 Hz, H-3α), 5.43 (ddd, 1H, *J* = 52.1, 6.2, 3.1 Hz, H-1β), 5.34 (dt, 1H, *J* = 14.3, 8.2 Hz, H-3β), 5.12 (t, 2H, *J* = 9.7 Hz, H-4α, H-4β), 4.56 (ddd, 1H, *J* = 48.5, 9.6, 4.0 Hz, H-2α), 4.49 (ddd, 1H, *J* = 50.7, 9.2, 8.2 Hz, H-2β), 4.34-4.23 (m, 2H, H-6α, H-6β), 4.23-4.10 (m, 3H, H-6'β, H-6'α, H-5α), 3.89 (ddd, 1H, *J* = 10.2, 4.6, 2.2 Hz, H-5β), 2.10 (s, 12H, 4xCH_3), 2.05 (s, 6H, 2xCH_3)

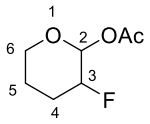
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -140.1(d, *J* = 16.0 Hz, β), -151.1(d, *J* = 19.1 Hz, α), -200.4 (d, *J* = 16.1 Hz, β), -204.0 (d, *J* = 18.6 Hz, α)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) β anomer 170.7 (C=O), 169.9 (C=O), 169.5 (C=O), 106.0 (dd, *J* = 218, 29 Hz, CH, C-1β), 88.9 (dd, *J* = 189, 25 Hz, CH, C-2β), 72.2 (d, *J* = 4 Hz, CH, C-5β), 71.7 (dd, *J* = 21, 9 Hz, CH, C-3β), 67.3 (d, *J* = 7 Hz, CH, C-4β), 61.7 (CH_2, C-6β), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.7 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{16}F_2NaO_7$ 333.0756, found 333.0767

M.p. = 98°C

2-O-acetyl-3-fluorotetrahydro-2H-pyrane ***1.41***



1.41

To a solution of 2,3-dihydro-*4H*-pyran **1.40** (430 µL, 4.71 mmol) in CH_3NO_2/AcOH (12 mL/6 mL) was added Selectfluor® (2.50 g, 7.06 mmol) at 0°C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 5 min at 0°C and then for 24 h at r.t. After evaporation of nitromethane under reduced pressure, the residue was diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 9:1) to afford product **1.41** as a colorless oil (233 mg, 30% yield, *cis/trans ratio* (50:50) determined by ^{1}H NMR).

R_f = 0.57 (EtOAc/PE 2:8)

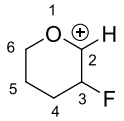
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d_6*) δ (ppm) 6.11 (t, 1H, *J* = 3.4 Hz, H-2cis), 5.86 (dd, 1H, *J* = 6.2, 3.0 Hz, H-2trans), 4.70 (dddd, 1H, *J* = 47.7, 9.9, 6.0, 3.4, H-3cis), 4.49 (dm, 1H, *J* = 47.7 Hz, H-3trans), 3.90 (tm, 1H, *J* = 11.3 Hz, H-6), 3.78 (td, 1H, *J* = 11.3, 3.2 Hz, H-6), 3.70-3.57 (m, 2H, 2xH-6'), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.11-1.49 (m, 8H, 4xCH_2)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-*d_6*) δ (ppm) -190.6, -190.4

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d_6*) δ (ppm) 168.9 (C=O), 168.6 (C=O), 90.7 (d, *J* = 31.2 Hz, CH, C-2trans), 89.2 (d, *J* = 29.3 Hz, CH, C-2cis), 86.8 (d, *J* = 83.0 Hz, CH, C-3cis), 85.0 (d, *J* = 75.6 Hz, CH, C-3trans), 62.0 (CH_2, C-6), 60.8 (CH_2, C-6), 22.9 (d, *J* = 8.4 Hz, CH_2, C-4), 20.2 (d, J = 3.4 Hz, CH_2, C-5), 19.9 (2xCH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_7H_{11}FNaO_3$ 185.0584; found 185.0583

Ion ***1.42***



1.42

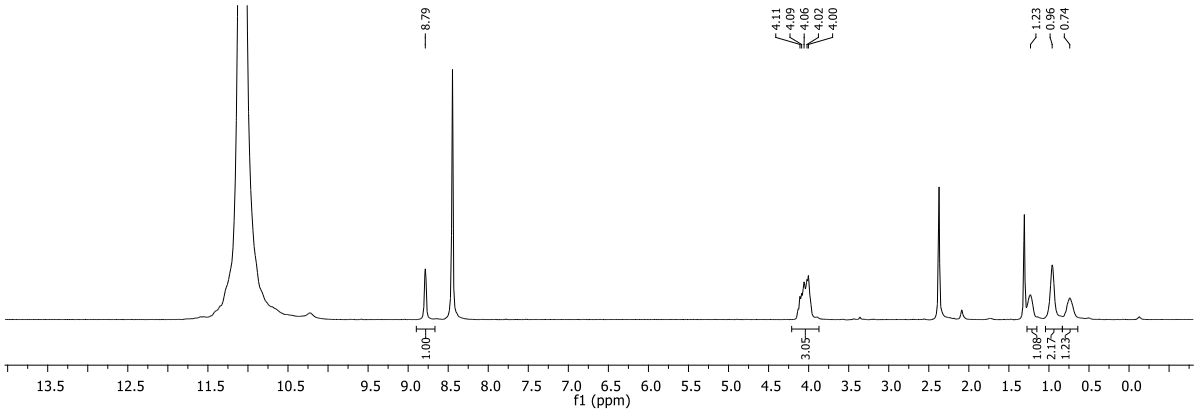
The ion **1.42** was obtained from compound **1.41** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d_6*) δ (ppm) 8.79 (s, 1H, H-2), 4.16-3.90 (m, 3H, H-3, H-6), 1.23 (br.s, 1H, H-4), 0.96 (bs, 2H, H-5), 0.74 (br.s, 1H, H-4')

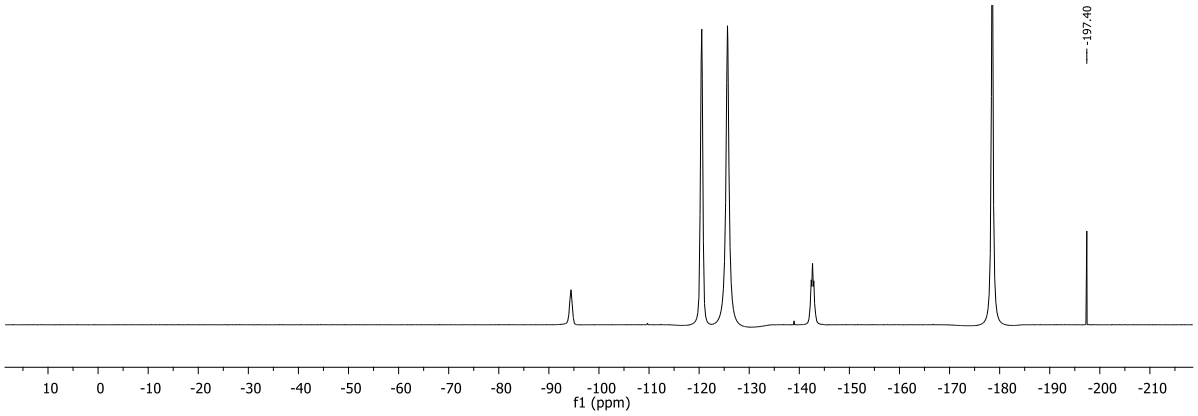
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-*d_6*) δ (ppm) -197.4

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 226.6 (d, *J* = 35.1 Hz, CH, C-2), 87.8 (CH_2, C-6), 86.7 (d, *J* = 193.2 Hz, CH, C-3), 18.7 (d, *J* = 16.8 Hz, CH_2, C-4), 16.7 (d, *J* = 9.2 Hz, CH_2, C-5)

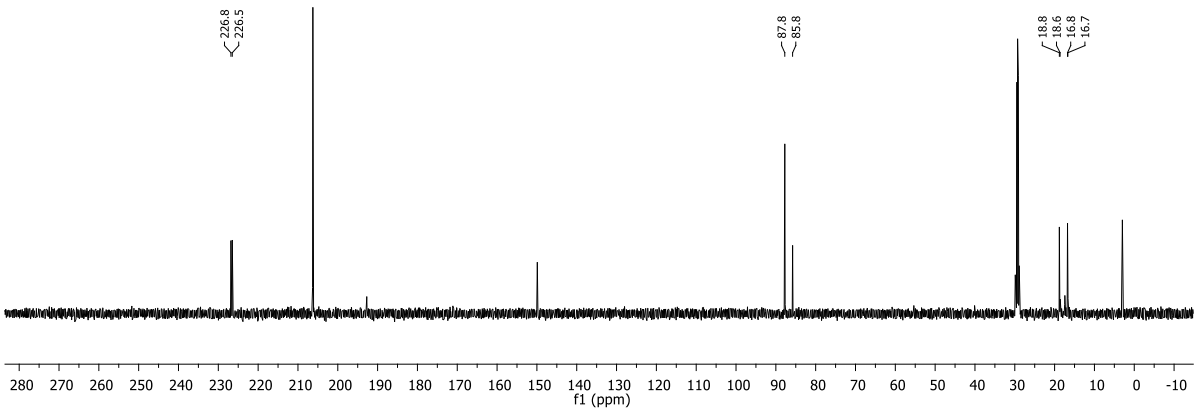
^{1}H NMR spectrum of **1.42**, 400 MHz, acetone-d_6



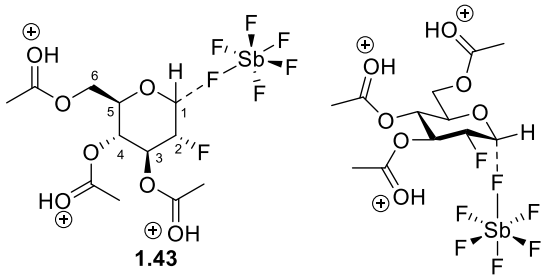
^{19}F {^{1}H} NMR spectrum of **1.42**, 376 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **1.42**, 100 MHz, acetone-d_6



Ion ***1.43***



1.43

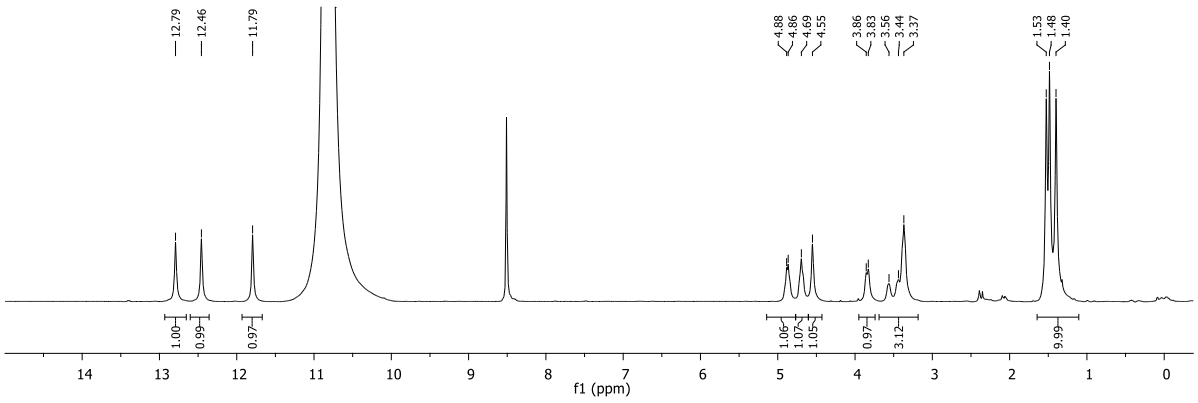
The ion **1.43** was obtained from compound 3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-glucopyranosyl fluoride **1.38** according to general procedure **A**.

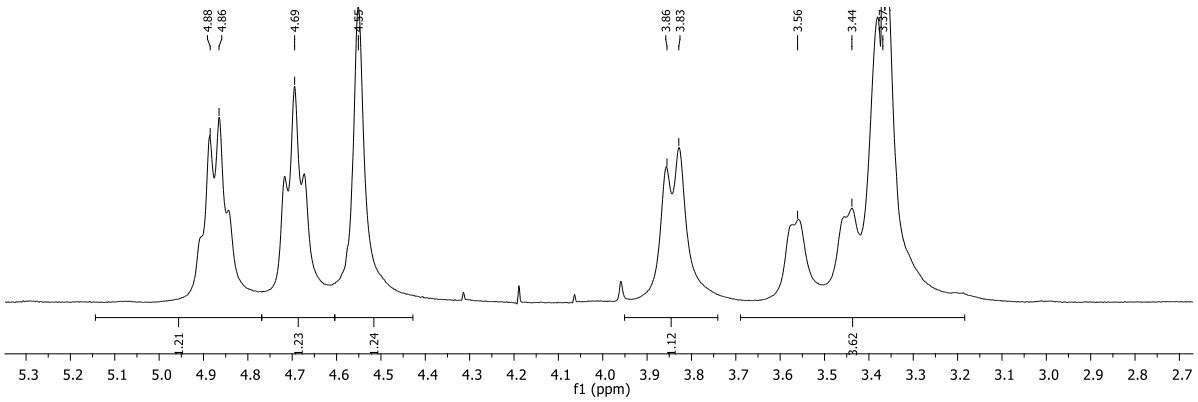
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 12.79 (s, 1H, H'), 12.46 (s, 1H, H'), 11.79 (s, 1H, H'), 4.87 (q, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-3), 4.69 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-4), 4.55 (br.s, 1H, H-1), 3.84 (d, 1H, *J* = 12 Hz, H-6), 3.50 (dd, 1H, *J* = 47.1, 7.8 Hz, H-2), 3.37 (m, 2H, H5, H-6'), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) -205.1

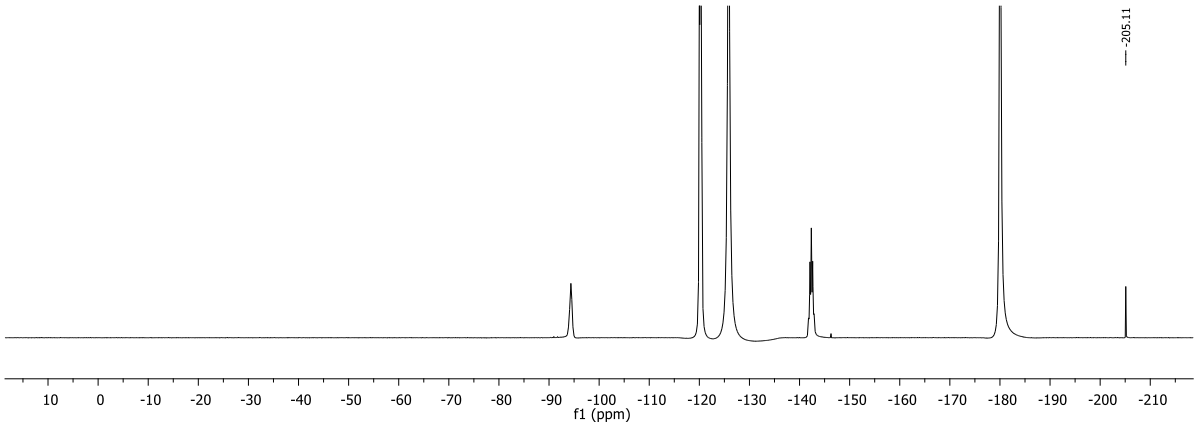
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 193.1 (C=O), 192.8 (C=O), 191.5 (C=O), 100.8 (CH, C-1), 84.1 (d, *J* = 200 Hz, CH, C-2), 79.6 (d, *J* = 22 Hz, CH, C-3), 73.7 (d, *J* = 6 Hz, CH, C-4), 69.6 (CH_2, C-6), 64.6 (CH, C-5), 19.3 (CH_3), 19.1 (CH_3), 18.3 (CH_3)

^{1}H NMR spectrum of **1.43**, 400 MHz, acetone-d_6

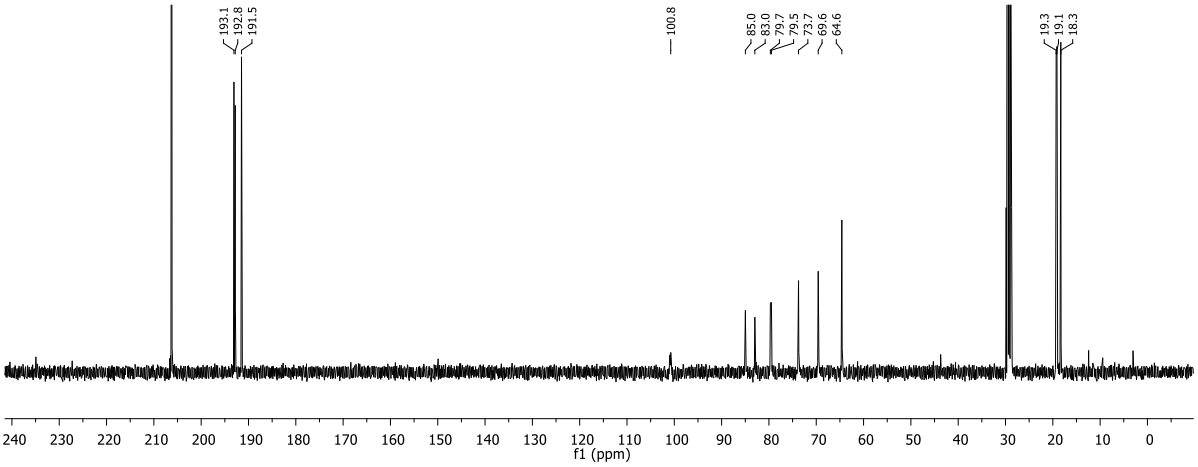




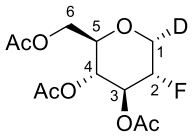
^{19}F {^{1}H} NMR spectrum of **1.43**, 376 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **1.43**, 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-acetyl-1,2-dideoxy-2-fluoro-α-D-[1-^{2}H]-glucopyranose ***1.44***



1.44

3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-glucopyranosyl fluoride **1.38** (65 mg, 0.21 mmol) was reacted following general procedure **B**. The crude product was purified by silica gel flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/AcOEt 8:2) to give product **1.44** as a white solid (54 mg, 88 % yield, α/β (85:15) determined by ^{1}H NMR).

Only α anomer was described

R_f = 0.28 (EtOAc/PE 2:8)

$[\alpha]_D^{20}$ = +84.53° (*c* 0.265, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.26 (dt, 1H, *J* = 14.3, 8.9 Hz, H-3), 4.98 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-4), 4.60 (ddd, 1H, *J* = 50.1, 9.0, 5.5 Hz, H-2), 4.21 (dd, 1H, *J* = 12.4, 4.8 Hz, H-6), 4.20 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-1), 4.12 (dd, 1H, *J* = 12.4, 2.1 Hz, H-6'), 3.61 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 5.1, 2.2 Hz, H-5), 2.09 (s, 6H, 2xCH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3)

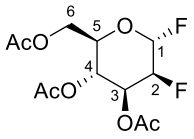
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -200.4

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.7 (C=O), 170.3 (C=O), 169.7 (C=O), 85.5 (d, *J* = 196 Hz, CH, C-2), 76.6 (CH, C-5), 74.5 (d, *J* = 25 Hz, CH, C-3), 68.2 (d, *J* = 10 Hz, CH, C-4), 66.7 (m, CHD, C-1), 62.2 (CH_2, C-6), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{16}DFNaO_7$ 316.0913, found 316.0912

M.p. = 84°C

3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-α-D-mannopyranosyl fluoride ***1.46***



1.46

To a solution of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-mannopyranose **1.45** (788 mg, 2.30 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was added ammonia (7M / MeOH, 6.6 mL, 46.0 mmol) at 0°C under Argon. The reaction mixture was stirred for 5 h at 0°C, then concentrated under reduced pressure to give a yellow oil.

The crude was solubilized in anhydrous THF (18 mL), and then DAST (0.90 mL, 6.90 mmol) was added at 0°C under Argon. The reaction mixture was stirred for 5 min at 0°C, and then for 3h30 at room temperature. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and H_2O. The organic layer was separated and washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/AcOEt 8:2) to afford product **1.46** as a pale yellow solid (443 mg, 63% yield, α only).

R_f = 0.59 (EtOAc/PE 3:7)

$[\alpha]_D^{20}$ = +29.44° (*c* 0.9, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 5.90 (ddd, 1H, *J* = 48.5, 3.2, 1.8 Hz, H-1), 5.36 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, H-4), 5.25 (ddt, 1H, *J* = 28.1, 10.1, 2.6 Hz, H-3), 5.06 (dt, 1H, *J* = 48.3, 2.2 Hz, H-2), 4.29 (dd, 1H, *J* = 12.4, 4.5 Hz, H-6), 4.21 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 4.7, 2.1 Hz, H-5), 4.14 (dd, 1H, *J* = 12.4, 2.2 Hz, H-6'), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3)

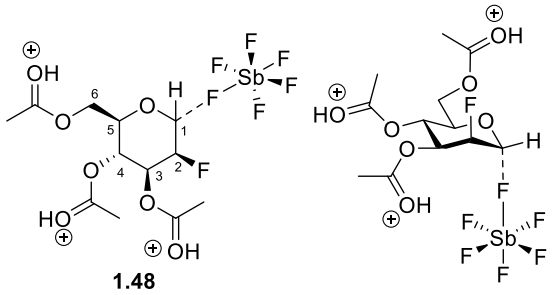
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) -144.7 (d, *J* = 19.2 Hz), -208.1 (d, *J* = 19.0 Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 170.7 (C=O), 170.4 (C=O), 170.1 (C=O), 105.5 (dd, *J* = 220.0, 31.7 Hz, CH, C-1), 86.2 (dd, *J* = 179.3, 40.5 Hz, CH, C-2), 72.0 (d, *J* = 2.9 Hz, CH, C-5), 69.6 (dd, *J* = 16.7, 1.9 Hz, CH, C-3), 65.4 (d, *J* = 1.6 Hz, CH, C-4), 62.3 (CH_2, C-6), 20.7 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.6 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{16}F_2NaO_7$ 333.0756, found 333.0769

M.p. = 92 °C

Ion ***1.48***



1.48

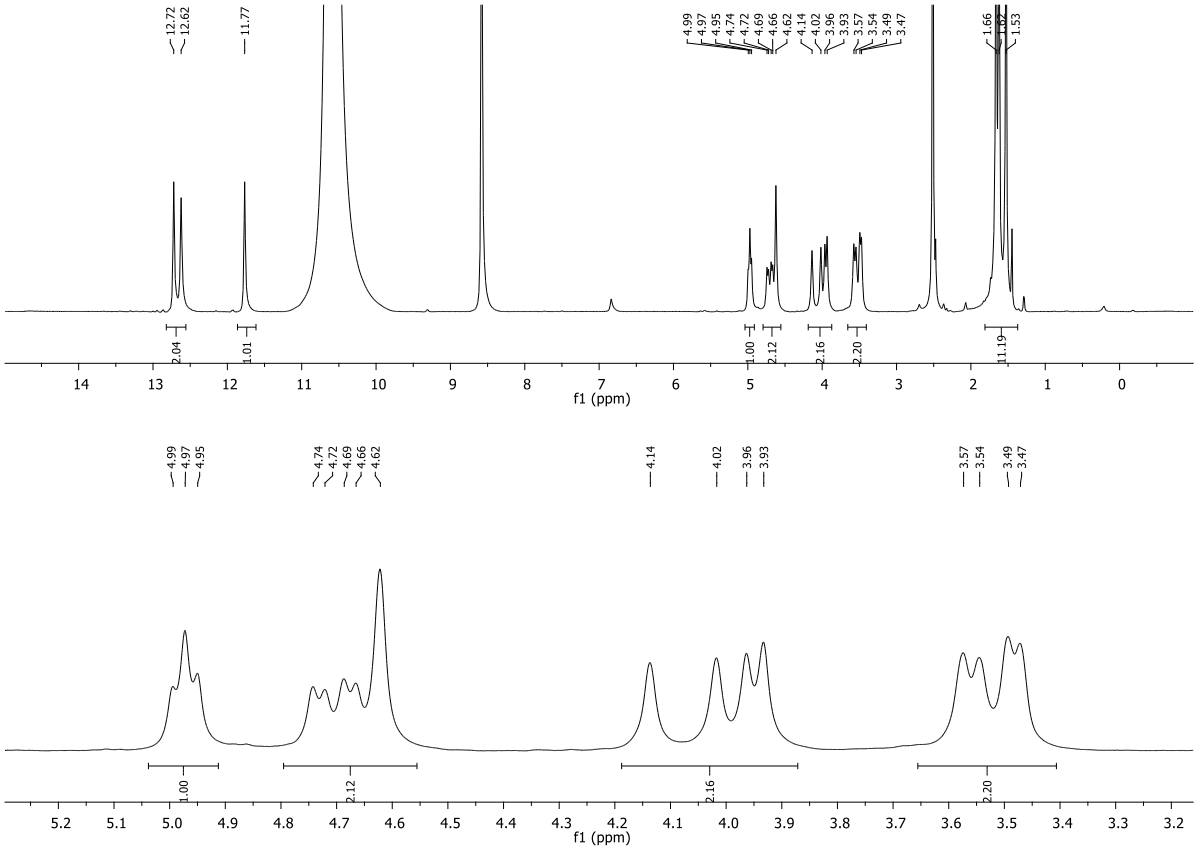
The ion **1.46** was obtained from compound 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-mannopyranosyl fluoride **1.48** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 12.72 (s, 1H, H'), 12.62 (s, 1H, H'), 11.77 (s, 1H, H'), 4.97 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-4), 4.71 (dd, 1H, *J* = 22.0, 8.7 Hz, H-3), 4.62 (br.s, 1H, H-1), 4.07 (d, 1H, *J* = 48.3 Hz, H-2), 3.95 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H-6), 3.63-3.38 (m, 2H, H5, H-6'), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3)

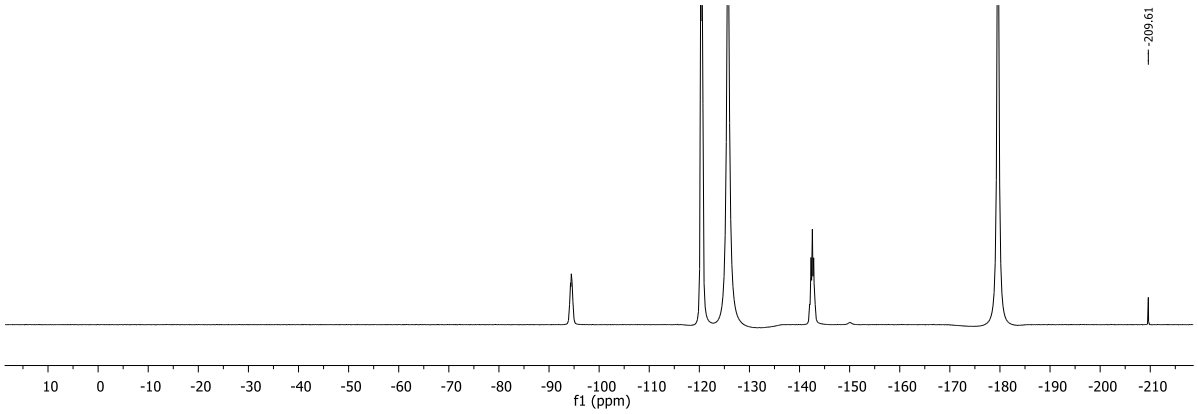
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) -209.6

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 193.2 (C=O), 192.5 (C=O), 191.4 (C=O), 101.4 (CH, C-1), 80.5 (d, *J* = 192.1 Hz, CH, C-2), 79.0 (d, *J* = 22 Hz, CH, C-3), 73.6 (CH, C-4), 70.0 (CH_2, C-6), 65.2 (CH, C-5), 19.3 (CH_3), 19.0 (CH_3), 18.3 (CH_3)

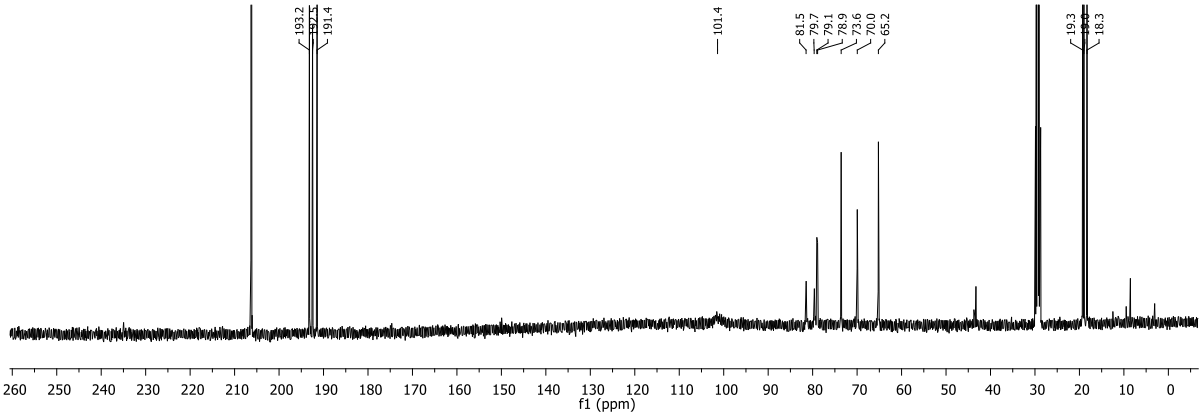
^{1}H NMR spectrum of **1.48**, 400 MHz, acetone-*d*$_6$



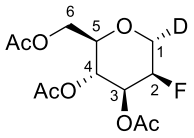
^{19}F {^{1}H} NMR spectrum of **1.48**, 376 MHz, acetone-*d*$_6$



^{13}C NMR spectrum of **1.48**, 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-acetyl-1,2-dideoxy-2-fluoro-α-D-[1-^{2}H]-mannopyranose ***1.49***



1.49

3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-mannopyranosyl fluoride **1.46** (57 mg, 0.18 mmol) was reacted following general procedure **B**. The crude product was purified by silica gel flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/AcOEt 8:2) to give product **1.49** as a white solid (44 mg, 84 % yield, α only).

R_f = 0.24 (EtOAc/PE 2:8)

$[\alpha]_D^{20}$ = -21.97 (*c* 0.305, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.33 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-4), 4.97 (ddd, 1H, *J* = 27.2, 10.2, 2.7 Hz, H-3), 4.86 (dt, 1H, *J* = 47.2, 2.6 Hz, H-2), 4.21 (dd, 1H, *J* = 12.3, 5.2 Hz, H-6), 4.20 (dd, 1H, *J* = 12.4, 1.6 Hz, H-1), 4.14 (dd, 1H, *J* = 12.3, 2.5 Hz, H-6'), 3.58 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 5.1, 2.4 Hz, H-5), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3)

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -205.2

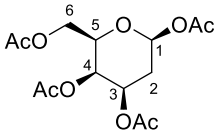
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.6 (C=O), 169.6 (C=O), 86.8 (d, *J* = 182 Hz, CH, C-2), 76.7 (CH, C-5), 72.5 (d, *J* = 18 Hz, CH, C-3), 67.8 (m, CHD, C-1), 65.9 (CH, C-4), 62.6 (CH_2, C-6), 20.9 (2xCH_3), 20.8 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{16}DFNaO_7$ 316.0913, found 316.0918

M.p. = 110°C

2. Chapitre 2

1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-deoxy-β-D-galactopyranose ***2.2***



2.2

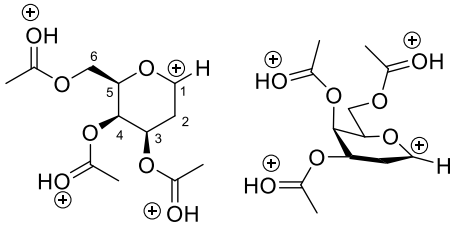
Acetic anhydride (2.9 mL, 30.5 mmol) was added to a stirred solution of 2-deoxy-D-galactopyranose **2.1** (1.0 g, 6.10 mmol) in pyridine (5 mL) and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and extracted with a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The mixture (α/β ratio (64:46) determined by ^{1}H NMR) was purified by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/Et_2O 6:4) to afford compound **2.2** as white crystals (0.78 g, 40 % yield, β only). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[212].

R_f = 0.40 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.77 (dd, 1H, *J* = 9.7, 2.8 Hz, H-1), 5.28 (d, 1H, *J* = 3 Hz, H-4), 5.04 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 5.1, 3.2 Hz, H-3), 4.19-4.07 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.93 (td, 1H, *J* = 6.5, 1.3 Hz, H-5), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.14-2.08 (m, 2H, H-2, H-2'), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.6 (C=O), 170.3 (C=O), 170.0 (C=O), 168.9 (C=O), 91.8 (CH, C-1), 72.1 (CH, C-4), 68.2 (CH, C-5), 65.2 (CH, C-3), 61.7 (CH_2, C-6), 30.7 (CH_2, C-2), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.8 (CH_3)

Ion ***2.3***



2.3

The ion **2.3** was obtained from compound 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-galactopyranose **2.2** according to general procedure **A**.

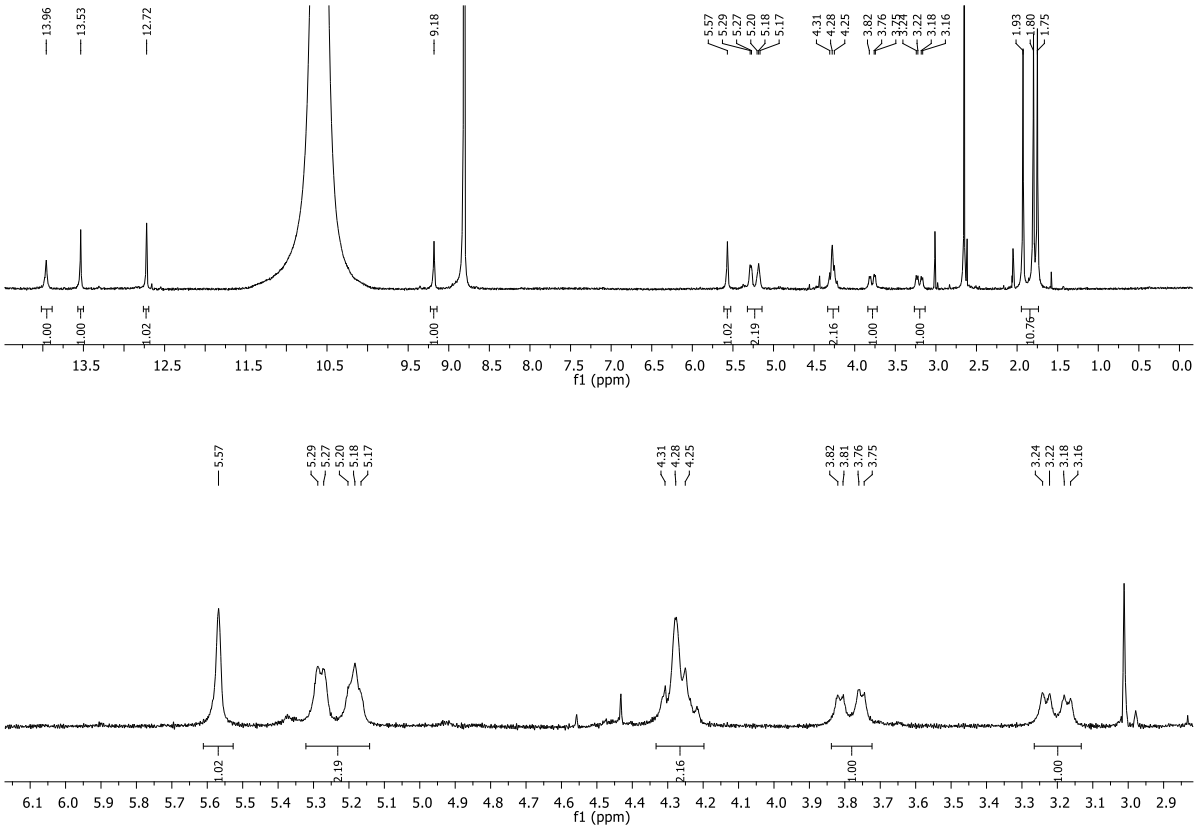
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.96 (s, 1H, H'), 13.53 (s, 1H, H'), 12.72 (s, 1H, H'), 9.18 (br.s, 1H, H-1), 5.57 (br.s, 1H, H-4), 5.28 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H-5), 5.18 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz, H-3), 4.31-4.25 (m, 2H,

[212] O. Plettenburg, V. Bodmer-Narkevitch, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4559–4564.

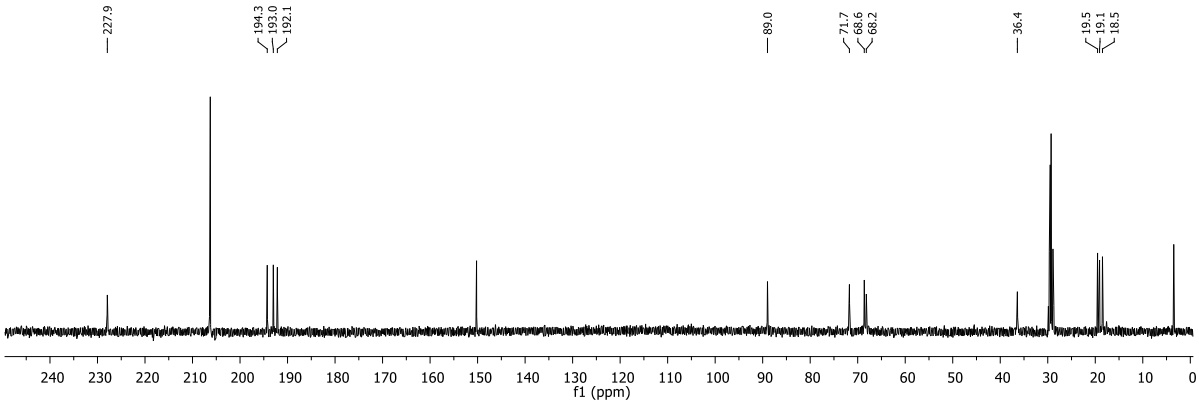
H-6, H-6'), 3.76 (dd, 1H, *J* = 23.7, 6.4 Hz, H-2), 3.20 (dd, 1H, *J* = 23.7, 8.4 Hz, H-2'), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 227.9 (CH, C-1), 194.3 (C=O), 193.0 (C=O), 192.1 (C=O), 89.0 (CH, C-5), 71.7 (CH, C-4), 68.6 (CH, C-3), 68.2 (CH_2, C-6), 36.4 (CH_2, C-2), 19.5 (CH_3), 19.1 (CH_3), 18.5 (CH_3)

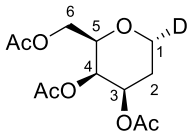
^{1}H NMR spectrum of **2.3**, 400 MHz, acetone-*d*$_6$



^{13}C NMR spectrum of **2.3**, 100 MHz, acetone-*d*$_6$



3,4,6-tri-O-acetyl-1,2-dideoxy-α-D-[1-^{2}H]-galactopyranose ***2.4***



2.4

Compound **2.2** (44 mg, 0.13 mmol) was reacted following general procedure **B**. The crude product was purified by silica gel flash chromatography to give **2.4** as a colorless sticky oil (23 mg, 65 % yield, α/β ratio (82/18)).

Only α anomer was described

R_f = 0.30 (EtOAc/PE 3:7)

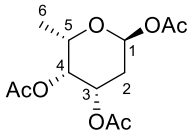
$[\alpha]_D^{20}$ = +43.87 (*c* 0.155, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.29 (m, 1H, H-4), 4.97 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 5.0, 3.1 Hz, H-3), 4.11-4.05 (m, 3H, H-1, H-6, H-6'), 3.73 (td, 1H, *J* = 6.4, 1.2 Hz, H-5), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.11-2.02 (m, 1H, H-2), 2.05 (s, 3H, CH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3), 1.70 (ddt, 1H, *J* = 12.8, 5.0, 1.4 Hz, H-2')

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.7 (C=O), 170.5 (C=O), 170.3 (C=O), 75.0 (CH, C-5), 69.7 (CH, C-3), 67.0 (CH, C-4), 65.6 (t (1:1:1), CDH, C-1), 62.9 (CH_2, C-6), 26.3 (CH_2, C-2), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{12}H_{18}DO_7$ 276.1188, found: 276.1189

1,3,4-tri-O-acetyl-2,6-dideoxy-α-L-fucopyranoside ***2.5***



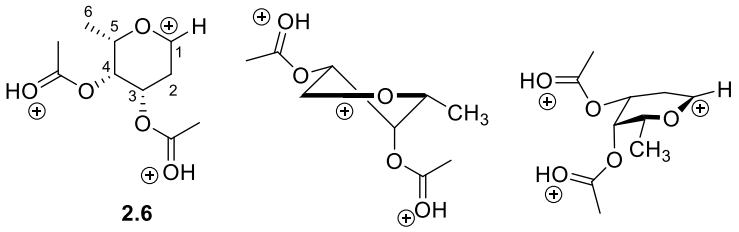
2.5

The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[173].

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.32 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-1), 5.32 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 5.1, 3.0 Hz, H-3), 5.28-5.22 (m, 1H, H-4), 4.20 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-5), 2.21 (td, 1H, *J* = 13.0, 3.6 Hz, H-2), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.91 (m, 1H, H-2'), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.3 (C=O), 169.5 (C=O), 92.1 (CH, C-1), 69.4 (CH, C-4), 67.5 (CH, C-5), 66.4 (CH, C-3), 28.9 (CH_2, C-2), 21.3 (CH_3), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 16.7 (CH_3, C-6)

Ion ***2.6***



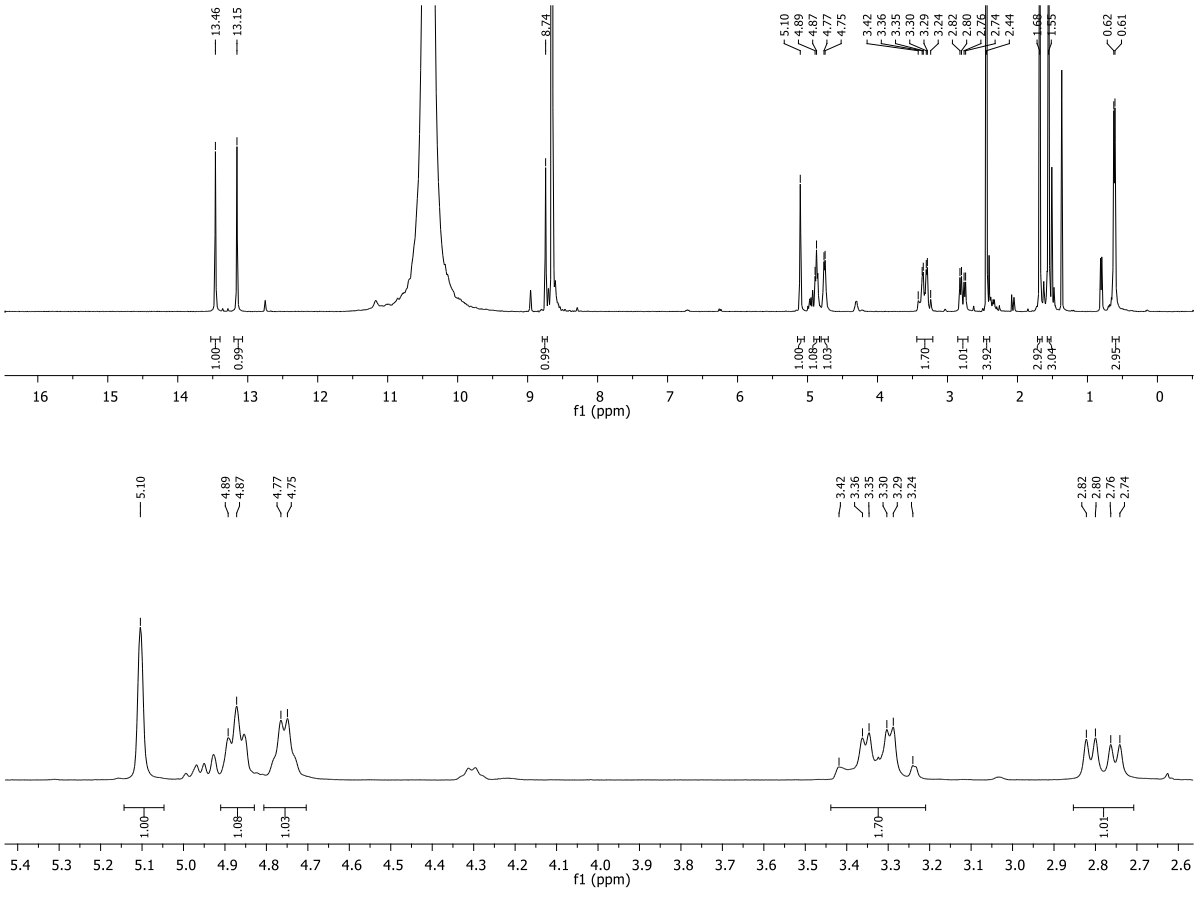
2.6

The ion **2.6** was obtained from glycosyl donor **2.5** according to general procedure **A**.

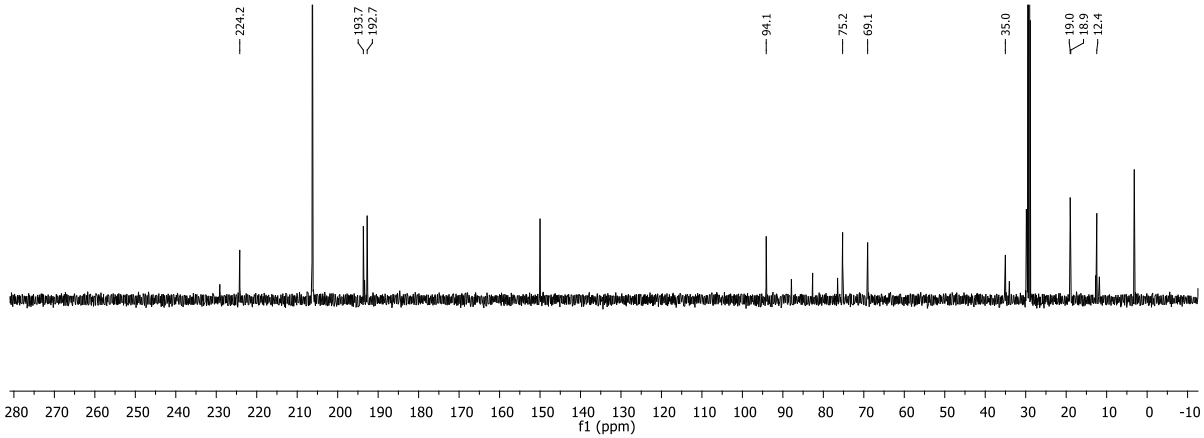
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 13.46 (s, 1H, H'), 13.15 (s, 1H, H'), 8.74 (s, 1H, H-1), 5.10 (s, 1H, H-4), 4.87 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-3), 4.76 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz, H-5), 3.33 (dd, 1H, *J* = 23.7, 6.8 Hz, H-2), 2.78 (dd, 1H, *J* = 23.7, 9.8 Hz, H-2'), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 0.62 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 224.2 (CH, C-1), 193.7 (C=O), 192.7 (C=O), 94.1 (CH, C-5), 75.2 (CH, C-4), 69.1 (CH, C-3), 35.0 (CH_2, C-2), 19.0 (CH_3), 18.9 (CH_3), 12.4 (CH_3)

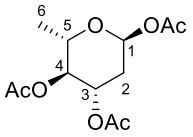
^{1}H NMR spectrum of **2.6**, 400 MHz, acetone-*d*$_6$



^{13}C NMR spectrum of **2.6**, 100 MHz, acetone-d_6



1,3,4-tri-O-acetyl-2,6-dideoxy-α-L-rhamnopyranose ***2.7***



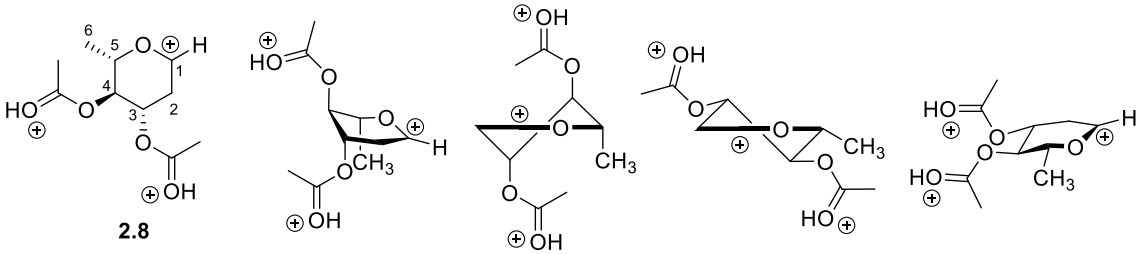
2.7

The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[173].

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.19 (dd, 1H, *J* = 3.8, 1.4 Hz, H-1), 5.27 (ddd, 1H, *J* = 11.6, 9.5, 5.3 Hz, H-3), 4.80 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-4), 3.94 (dq, 1H, *J* = 9.8, 6.2 Hz, H-5), 2.26 (ddd, 1H, *J* = 13.5, 5.3, 1.5 Hz, H-2), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H,CH_3), 1.92 (m, 1H, H-2'), 1.19 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH_3)

^{13}C NMR (126 MH, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.4 (C=O), 170.1 (C=O), 169.3 (C=O), 90.9 (CH, C-1), 74.2 (CH, C-4), 68.5 (CH, C-3), 68.3 (CH, C-5), 34.3 (CH_2, C-2), 21.2 (CH_3), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 17.7 (CH_3, C-6)

Ion ***2.8***



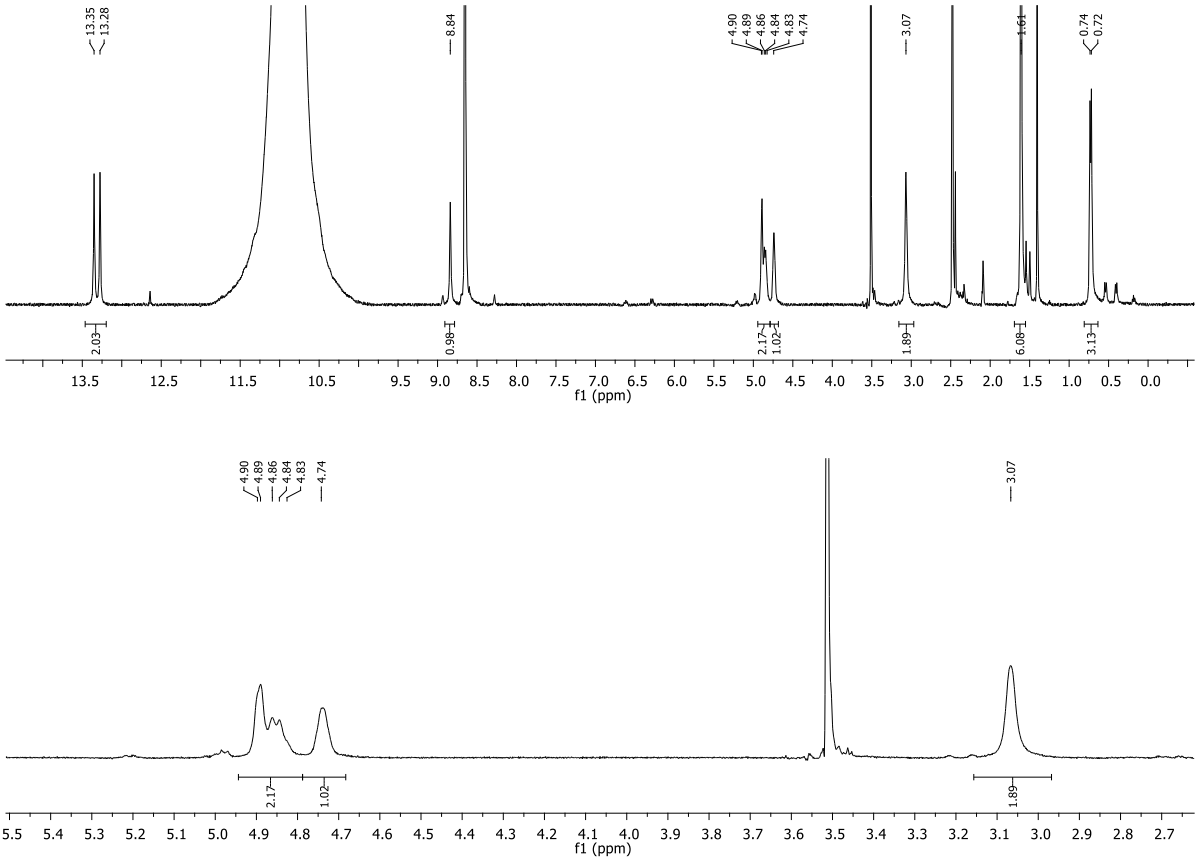
2.8

The ion **2.8** was obtained from glycosyl donor **2.7** according to general procedure **A**.

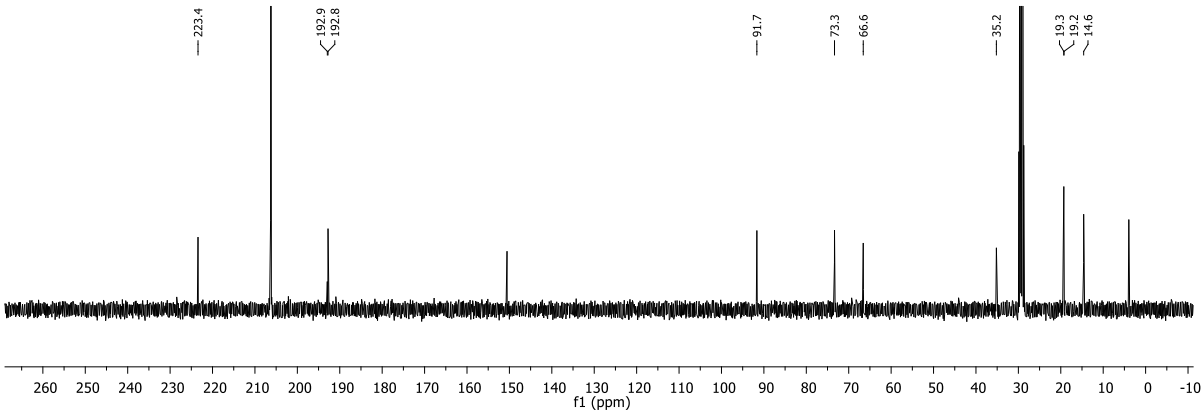
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.35 (s, 1H, H'), 13.28 (s, 1H, H'), 8.84 (s, 1H, H-1), 4.89 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H-4), 4.85 (q, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 4.74 (br.s, 1H, H-3), 3.07 (br.s, 2H, H-2), 1.61 (s, 6H, 2xCH_3), 0.73 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 223.4 (CH, C-1), 192.9 (C=O), 192.8 (C=O), 91.7 (CH, C-5), 73.3 (CH, C-4), 66.6 (CH, C-3), 35.2 (CH_2, C-2), 19.3 (CH_3), 19.2 (CH_3), 14.6 (CH_3, C-6)

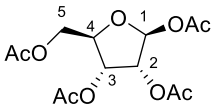
^{1}H NMR spectrum of **2.8**, 400 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **2.8**, 100 MHz, acetone-d_6



1,2,3,5-tetra-O-acetyl-β-D-ribofuranose ***2.9***



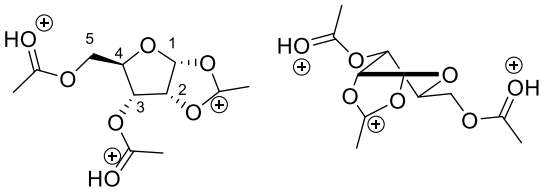
2.9

Compound **2.9** is commercially available. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[213].

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.15 (s, 1H, H-1), 5.38-5.30 (m, 2H, H-2, H-3), 4.39-4.29 (m, 2H, H-4, H-5), 4.13 (dd, 1H, *J* = 12.1, 5.3 Hz, H-5'), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.6 (C=O), 169.8 (C=O), 169.5 (C=O), 169.1 (C=O), 98.3 (CH, C-1), 79.4 (CH, C-4), 74.3 (CH, C-2 or C-3), 70.6 (CH, C-2 or C-3), 63.8 (CH_2, C-5), 21.2 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.6 (CH_3), 20.6 (CH_3)

Ion ***2.10***



2.10

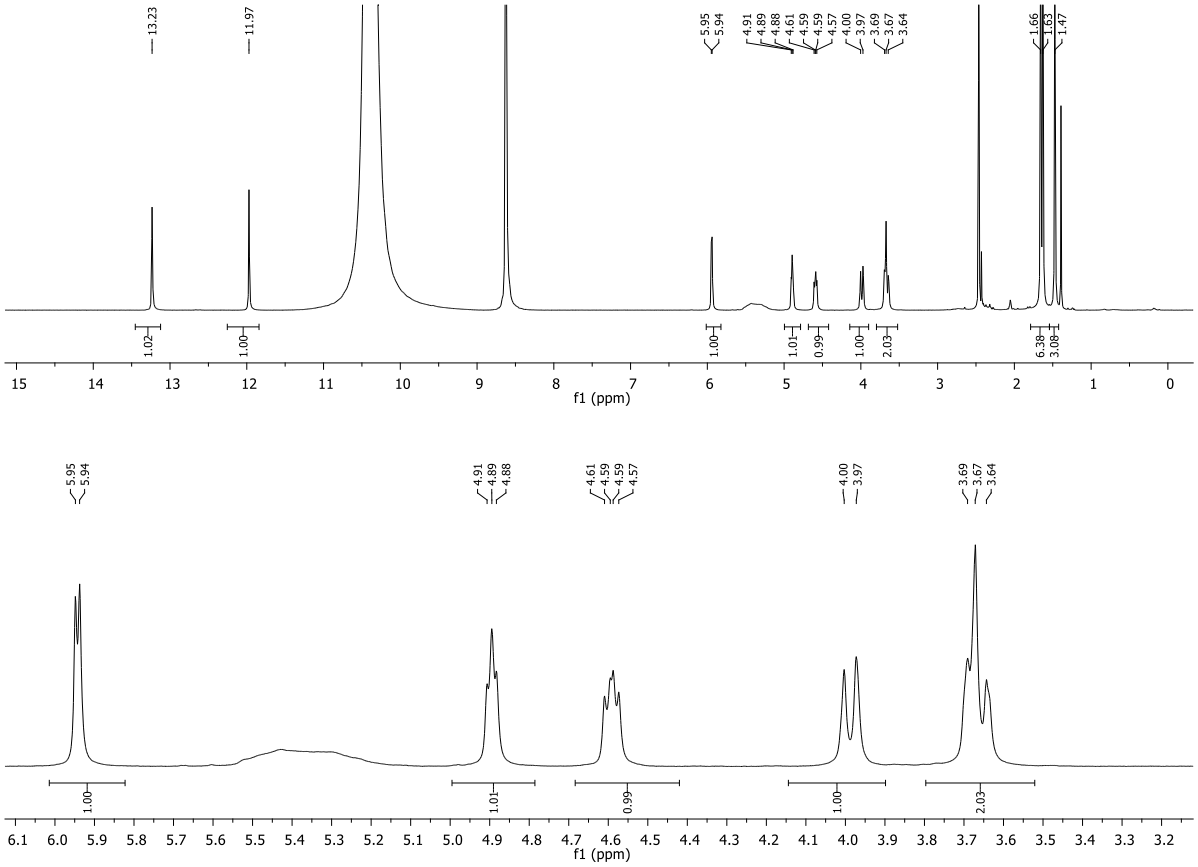
The ion **2.10** was obtained from compound **2.9** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.23 (s, 1H, H'), 11.97 (s, 1H, H'), 5.94 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H -1), 4.89 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz, H-2), 4.59 (dd, 1H, *J* = 9.0, 5.2 Hz, H-3), 3.99 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, H-5), 3.72-3.61 (m, 2H, H-4, H-5'), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3)

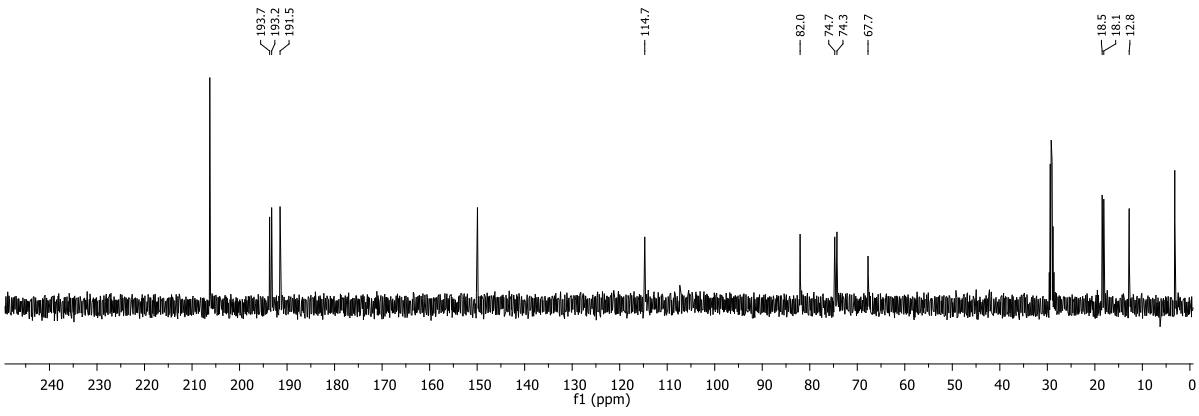
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 193.7 (C=O), 193.2, (C=O), 191.5 (O-C-O), 114.7 (CH, C-1), 82.0 (CH, C-2), 74.7 (CH, C-4), 74.3 (CH, C-3), 67.7 (CH_2, C-5), 18.5 (CH_3), 18.1 (CH_3), 12.8 (CH_3-dioxalenium)

[213] M. Gao, Y. Chen, S. Tan, J. H. Reibenspies, R. A. Zingaro, *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 199–206.

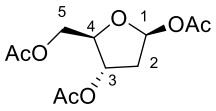
^{1}H NMR spectrum of **2.10**, 400 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **2.10**, 100 MHz, acetone-d_6



1,3,5-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-ribofuranose ***2.11***



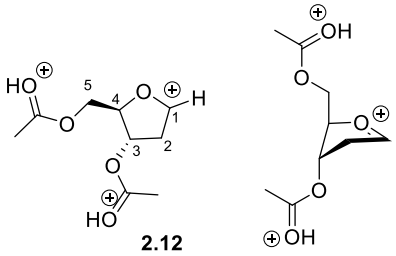
2.11

Compound **2.11** is commercially available. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[214].

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.26 (dd, 1H, *J* = 2.9, 2.4 Hz, H-1), 5.31 (ddd, 1H, *J* = 12.0,4.8, 3.1 Hz, H-3), 5.22 (m, 1H, H-4), 4.02 (dd, 1H, *J* = 13.1, 1.5 Hz, H-5), 3.86 (dd, 1H, *J* = 13.1, 2.7 Hz, H-5'), 2.26 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 12.0, 3.5 Hz, H-2), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.91 (dddd, 1H, *J* = 13.3, 4.9, 2.1, 1.2 Hz, H-2')

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.6 (C=O), 170.3 (C=O), 169.5 (C=O), 91.9 (CH, C-1), 67.3 (CH, C-4), 65.4 (CH, C-3), 63.2 (CH_2, C-5), 29.8 (CH_2, C-2), 21.2 (CH_3), 21.1 (CH_3), 21.1 (CH_3)

Ion ***2.12***



2.12

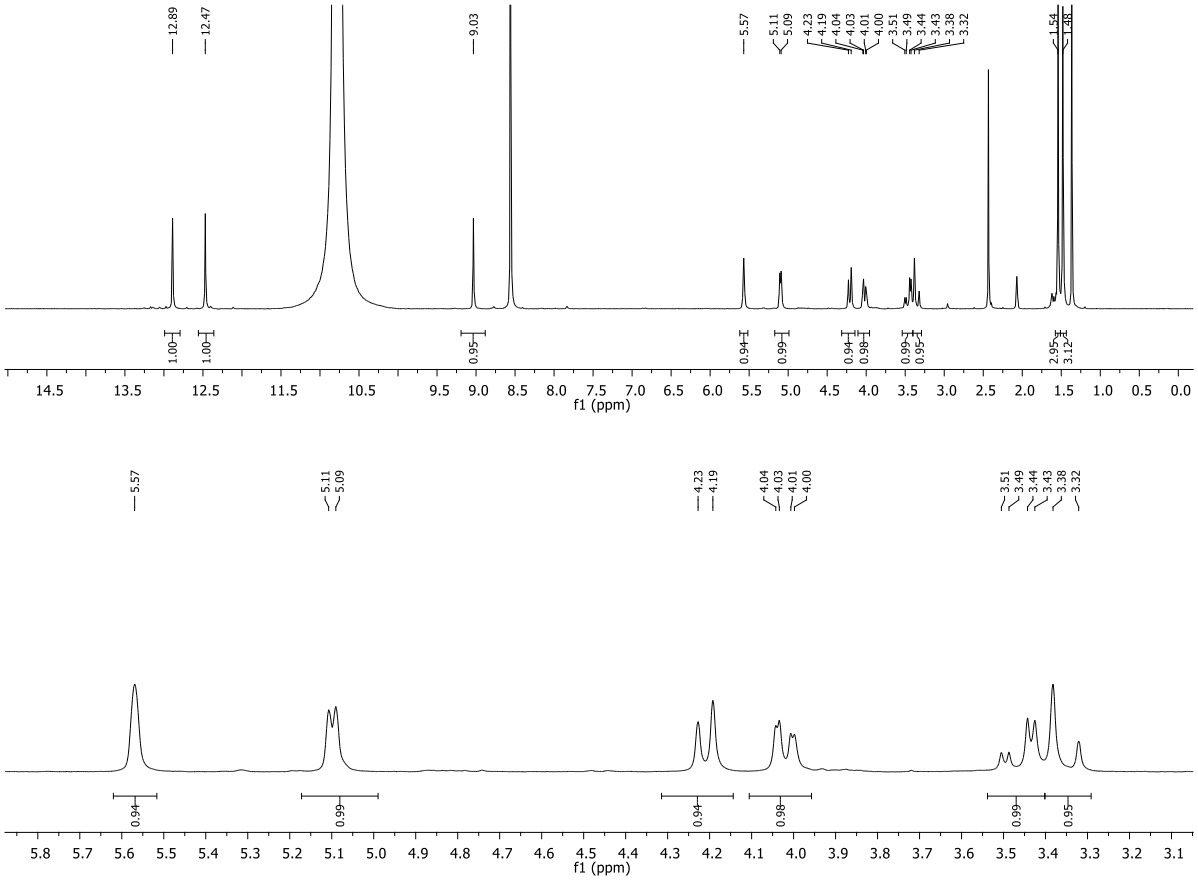
The ion **2.12** was obtained from compound **2.11** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 12.89 (s, 1H, H'), 12.47 (s, 1H, H'), 9.03 (s, 1H, H-1), 5.57 (br.s, 1H, H-4), 5.10 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, H-3), 4.21 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H-5), 4.02 (dd, 1H, *J* = 14.5, 3.5 Hz, H-5'), 3.47 (dd, 1H, *J* = 23.0, 7.2 Hz, H-2), 3.35 (d, 1H, *J* = 24.8 Hz, H-2'), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3)

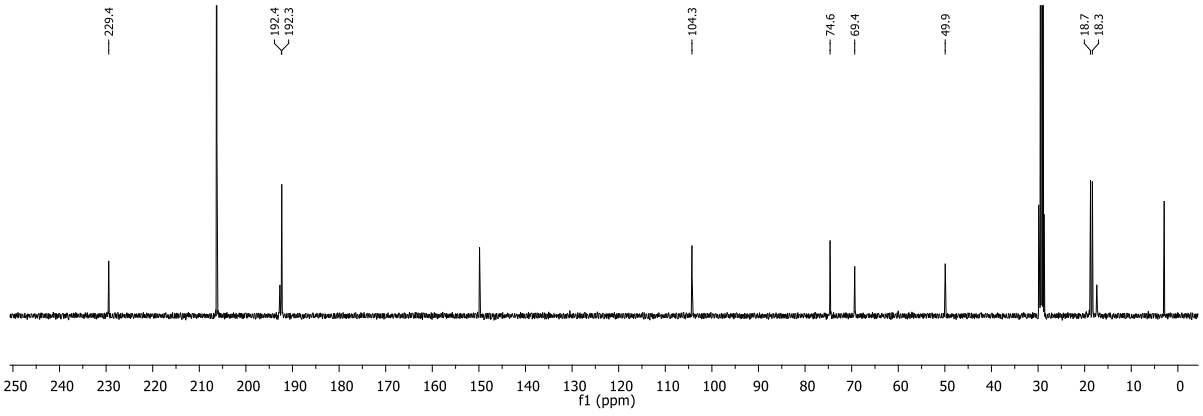
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 229.4 (CH, C-1), 192.4 (C=O), 192.3 (C=O), 104.3 (CH, C-4), 74.6 (CH, C-3), 69.4 (CH_2, C-5), 49.9 (CH_2, C-2), 18.7 (CH_3), 18.3 (CH_3)

[214] A. Gold, R. Sangaiah, *Nucleosides Nucleotides* **1990**, *9*, 907–912.

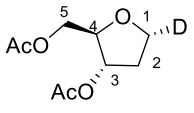
^{1}H NMR spectrum of **2.12**, 400 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **2.12**, 100 MHz, acetone-d_6



3,5-di-O-acetyl-1,2-dideoxy-α-D-[1-^{2}H]-ribofuranose ***2.13***



2.13

Compound **2.12** (54 mg, 0.21 mmol) was reacted following general procedure **B** by using methylcyclohexane-d_{14}. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (SiO_2, Petroleum ether/EtOAC 8:2) to give **2.13** as a colorless oil (28 mg, 66 % yield, only α).

R_f = 0.55 (EtOAc/PE 3:7)

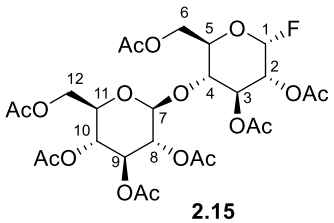
$[\alpha]_D^{20}$ = +28.71 (*c* 0.31, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.09 (dt, 1H, *J* = 6.9, 2.5 Hz, H-3), 4.22 (dd, 1H, *J* = 11.4, 3.8 Hz, H-5), 4.11 (dd, 1H, *J* = 11.6, 5.5 Hz, H-5'), 4.08-4.05 (m, 1H, H-4), 4.05-4.01 (m, 1H, H-1), 2.23-2.15 (m, 1H, H-2), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 1.99 (dt, 1H, *J* = 13.5, 2.5 Hz, H-2')

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.8 (C=O), 81.9 (CH, C-4), 76.0 (CH, C-3), 67.3 (t (1:1:1), *J* = 23 Hz, CDH, C-1), 64.3 (CH_2, C-5), 32.5 (CH_2, C-2), 21.2 (CH_3), 21.0 (CH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_9H_{13}DNaO_5$ 226.0796, found: 226.0798

2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosyl fluoride ***2.15***



2.15

Acetic anhydride (550 µL, 5.80 mmol) was added to a stirred solution of commercially available cellobiosyl fluoride **2.14** (200 mg, 0.58 mmol) in pyridine (2 mL) and the mixture was stirred for 15 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and extracted with a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography column (SiO_2, DCM/MeOH 98:2) to afford compound **2.15** as a white solid (0.321 g, 87 % yield, α only).

R_f = 0.68 (MeOH/DCM 4:96)

$[\alpha]_D^{20}$ = +27.12 (*c* 0.73, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.67 (dd, 1H, *J* = 53.1, 2.8 Hz, H-1), 5.47 (t, 1H, *J* = 10.1 Hz, H-3), 5.15 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-9), 5.07 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-10), 4.93 (dd, 1H, *J* = 9.1, 7.8 Hz, H-8), 4.89 (ddd, 1H, *J*

= 24.1, 10.2, 2.7 Hz, H-2), 4.56 (dd, 1H, *J* = 12.3, 1.8 Hz, H-6), 4.53 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-7), 4.37 (dd, 1H, *J* = 12.4, 4.6 Hz, H-12), 4.14 (dd, 1H, *J* = 11.8, 4.4 Hz, H-6'), 4.14-4.07 (m, 1H, H-5), 4.05 (dd, 1H, *J* = 12.6, 2.1 Hz, H-12'), 3.83 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, H-4), 3.67 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 4.4, 2.1 Hz, H-11), 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 1.98 (s, 3H, CH_3)

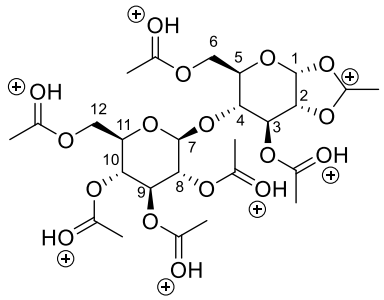
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) –149.1

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.7 (C=O), 170.4 (C=O), 170.3 (2xC=O), 169.6 (C=O), 169.4 (C=O), 169.1 (C=O), 103.7 (d, *J* = 230 Hz, CH, C-1), 100.7 (CH, C-7), 75.5 (CH, C-4), 73.0 (CH, C-9), 72.1 (CH, C-11), 71.7 (CH, C-8), 70.8 (d, *J* = 4Hz, CH, C-5), 70.5 (d, *J* = 24 Hz, CH, C-2), 68.8 (CH, C-3), 67.9 (CH, C-10), 61.7 (CH_2, C-12), 61.2 (CH_2, C-6), 21.0 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.7 (4xCH_3)

HRMS (ESI+) *m/z*: $[M+Na]^+$ calculated for $C_{26}H_{35}FNaO_{17}$ 661.1750, found 661.1757

M.p. = 183-184°C

Ion ***2.16***



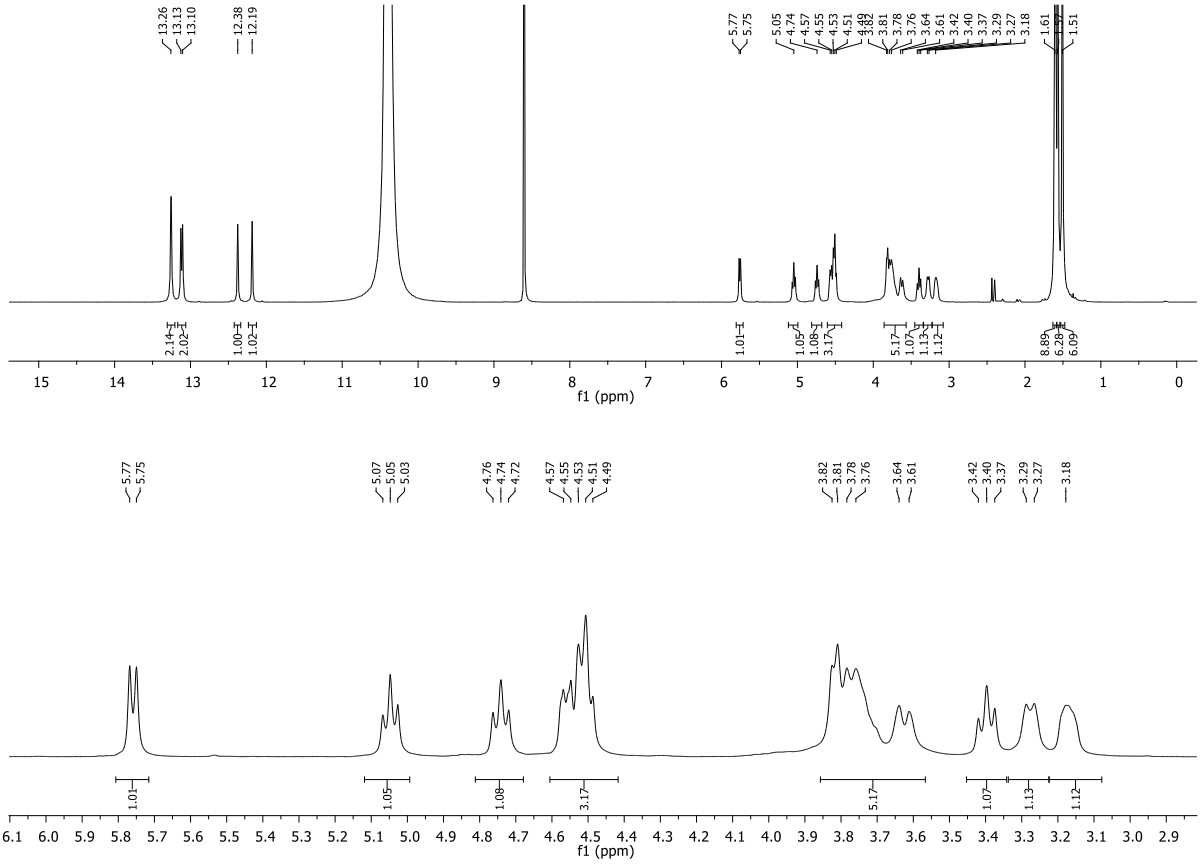
2.16

The ion **2.16** was obtained from glycosyl donor **2.15** according to general procedure **A**.

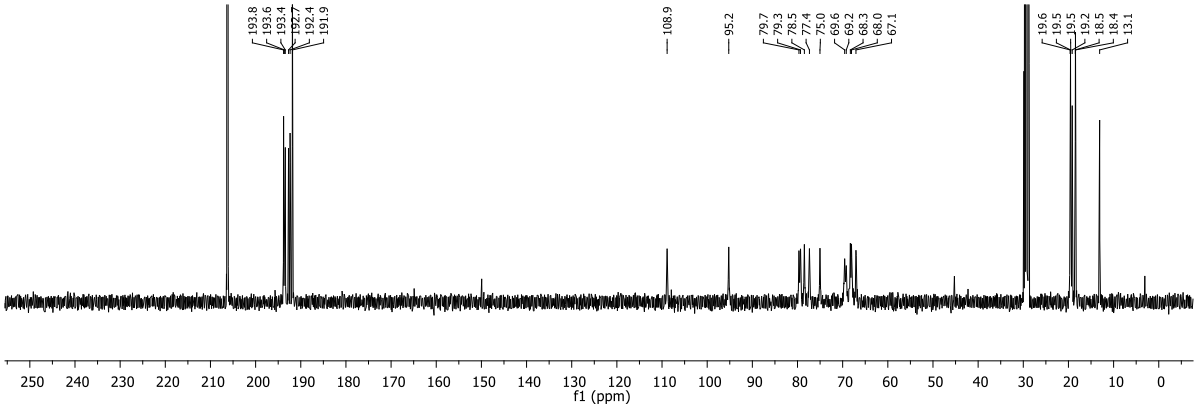
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 13.26 (s, 2H, 2xH'), 13.13 (s, 1H, H'), 13.10 (s, 1H, H'), 12.38 (s, 1H, H'), 12.19 (s, 1H, H'), 5.76 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-1), 5.05 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-9), 4.74 (t, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-10), 4.60-4.46 (m, 3H, H-2, H-5, H-8), 3.86-3.57 (m, 5H, H-6, H-6', H-7, H-12, H-12'), 3.40 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-4), 3.28 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-11), 3.18 (br.s, 1H, H-3), 1.61 (s, 9H, 3xCH_3), 1.57 (s, 6H, 2xCH_3), 1.51 (s, 6H, 2xCH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 193.8 (C=O), 193.6 (C=O), 193.4 (C=O), 192.7 (C=O), 192.4 (C=O), 191.9 (C=O, O-C-O), 108.9 (CH, C-1), 95.2 (CH, C-7), 79.7 (CH, C-2), 79.3 (CH, C-8), 78.5 (CH, C-9), 77.4 (CH, C-5), 75.0 (CH, C-10), 69.6 (CH_2, C-6), 69.2 (CH_2, C-12), 68.3 (CH, C-3), 68.0 (CH, C-11), 67.1 (CH, C-4), 19.6 (CH_3), 19.5 (CH_3), 19.5 (CH_3), 19.2 (CH_3), 18.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 13.1 (CH_3-dioxalenium)

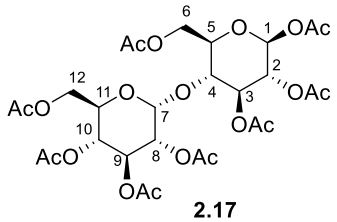
^{1}H NMR spectrum of **2.16**, 400 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **2.16**, 100 MHz, acetone-d_6



1,2,3,6-tetra-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranose ***2.17***



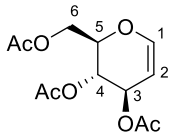
2.17

Compound **2.17** is commercially available. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[215].

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.73 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-1), 5.40 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz, H-7), 5.35 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-9), 5.29 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.05 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, H-10), 4.97 (dd, 1H, *J* = 9.1, 8.0 Hz, H-2), 4.85 (dd, 1H, *J* = 10.5, 4.0 Hz, H-8), 4.45 (dd, 1H, *J* = 12.4, 2.6 Hz, H-6), 4.25 (t, 1H, *J* = 3.6 Hz, H-12'), 4.21 (t, 1H, *J* = 3.7 Hz, H-6'), 4.07-4.00 (m, 2H, H-4, H-12), 3.94 (ddd, 1H, *J* = 10.4, 3.6, 2.4 Hz, H-11), 3.83 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 4.3, 2.6 Hz, H-5), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 6H, 2xCH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.7 (C=O), 170.7 (C=O), 170.6 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 169.7 (C=O), 169.6 (C=O), 169.0 (C=O), 95.9 (CH, C-7), 91.4 (CH, C-1), 75.4 (CH, C-3), 73.2 (CH, C-5), 72.6 (CH, C-4), 71.1 (CH, C-2), 70.2 (CH, C-8), 69.5 (CH, C-9), 68.7 (CH, C-11), 68.1 (CH, C-10), 62.7 (CH_2, C-6), 61.6 (CH_2, C-12), 21.0 (CH_3), 21.0 (2xCH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (3xCH_3), 20.7 (CH_3)

3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal ***2.18***



2.18

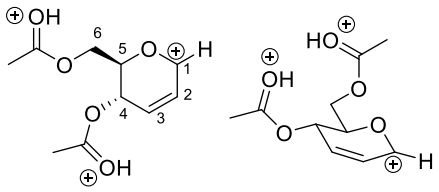
Compound **2.18** is commercially available. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[216].

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.47 (dd, 1H, *J* = 6.2, 1.4 Hz, H-1), 5.36-5.32 (m, 1H, H-3), 5.22 (dd, 1H, *J* = 7.6, 5.7 Hz, H-4), 4.85 (dd, 1H, *J* = 6.1, 3.2 Hz, H-2), 4.40 (dd, 1H, *J* = 11.9, 5.8 Hz, H-6), 4.28-4.23 (m, 1H, H-5), 4.20 (dd, 1H, *J* = 12.2, 3.2 Hz, H-6'), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3)

[215] B. Liu, J. van Mechelen, R. J. B. H. N. van den Berg, A. M. C. H. van den Nieuwendijk, J. M. F. G. Aerts, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, H. S. Overkleeft, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 118–129.
[216] C. Qin, B. Schumann, X. Zou, C. L. Pereira, G. Tian, J. Hu, P. H. Seeberger, J. Yin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3120–3127.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.6 (C=O), 170.4 (C=O), 169.6 (C=O), 145.7 (CH, C-1), 99.0 (CH, C-2), 74.0 (CH, C-5), 67.5 (CH, C-3), 67.2 (CH, C-4), 61.4 (CH_2, C-6), 21.0 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3)

Ion ***2.19***



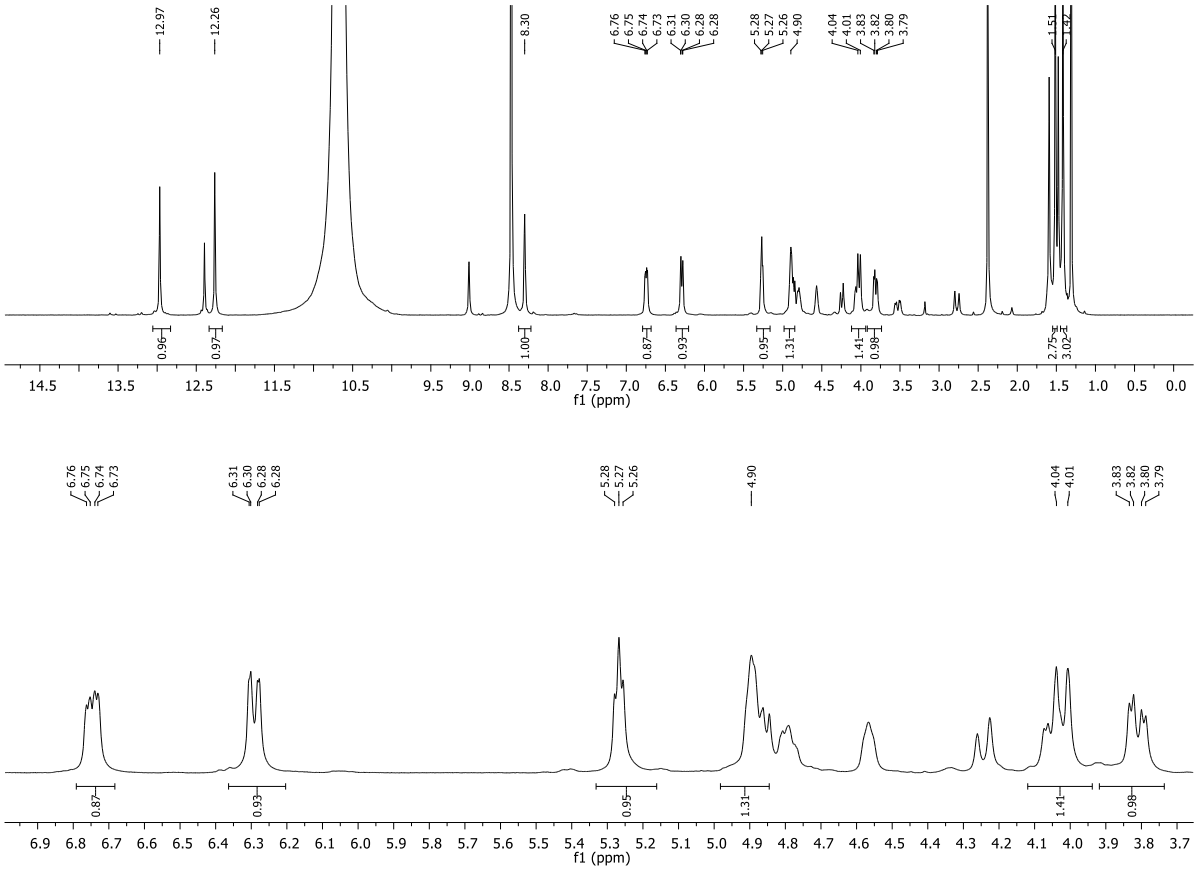
2.19

The ion **2.19** was obtained from tri-*O*-acetyl-D-glucal **2.18** according to general procedure **A**.

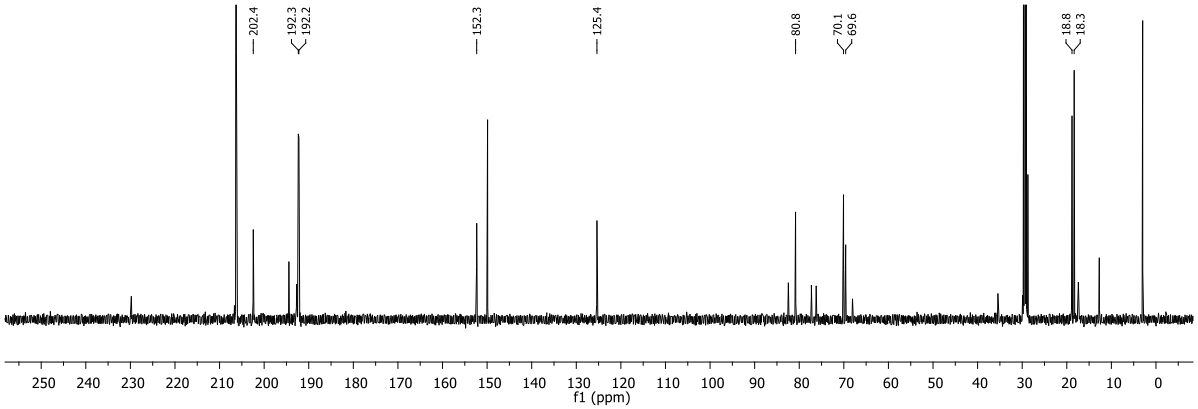
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 12.97 (s, 1H, H'), 12.26 (s, 1H, H'), 8.30 (s, 1H, H-1), 6.75 (dd, 1H, *J* = 9.1, 3.3 Hz, H-3), 6.29 (dd, 1H, *J* = 9.7, 2.2 Hz, H-2), 5.27 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, H-4), 4.90 (br.s, 1H, H-5), 4.02 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, H-6), 3.81 (dd, 1H, *J* = 13.2, 4.7 Hz, H-6'), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 202.4 (CH, C-1), 192.3 (C=O), 192.2 (C=O), 152.3 (CH, C-3), 125.4 (CH, C-2), 80.8 (CH, C-5), 70.1 (CH, C-4), 69.6 (CH_2, C-6), 18.8 (CH_3), 18.3 (CH_3)

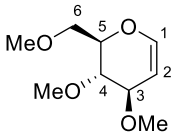
^{1}H NMR spectrum of **2.19**, 400 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **2.19** 100 MHz, acetone-d_6



3,4,6-tri-O-methyl-D-glucal ***2.21***



2.21

To a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal **2.18** (1.51 g, 5.55 mmol) in MeOH (15 mL) was added MeONa (119 mg, 2.20 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1h at room temperature, then neutralized with Amberlite IR120 (washed with MeOH), filtered and concentrated to give D-glucal **2.20**.

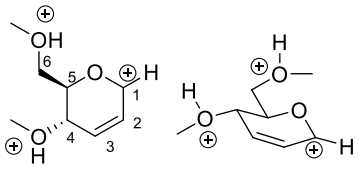
The crude was directly dissolved in dry DMF (23 mL). At 0°C, NaH (1.33 g, 33.30 mmol) was added by portions under an argon atmosphere, followed by the dropwise addition of MeI (2.1 mL, 33.30 mmol). After 15 min at 0°C, the reaction mixture was stirred for 17 h at room temperature, then quenched with MeOH and stirred for 15 min. After dilution with AcOEt, the organic layer was washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The product **2.21** was isolated by flash chromatography column (SiO_2, Petroleum ether/EtOAc 8:2) as a colorless oil (803 mg, 77% yield). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature[127].

R_f = 0.50 (EtOAc/PE 3:7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.39 (dd, 1H *J* = 6.4, 1.4 Hz, H-1), 4.82 (dd, 1H *J* = 6.2, 2.9 Hz, H-2), 3.96 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 5.1, 2.9 Hz, H-5), 3.88 (dddd, 1H, *J* = 6.0, 2.7, 1.3, 0.6 Hz, H-3), 3.67 (dd, 1H, *J* = 10.7, 5.5 Hz, H-6), 3.63 (dd, 1H, *J* = 10.9, 3.2 Hz, H-6'), 3.54 (s, 3H, CH_3), 3.45 (dd, 1H, *J* = 8.1, 6.0 Hz, H-4), 3.41 (s, 3H, CH_3), 3.40 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 144.7 (CH, C-1), 99.7 (CH, C-2), 76.9 (CH, C-3), 76.4 (CH, C-5), 76.1 (CH, C-4), 71.0 (CH_2, C-6), 59.4 (CH_3), 59.3 (CH_3), 55.9 (CH_3)

Ion ***2.22***



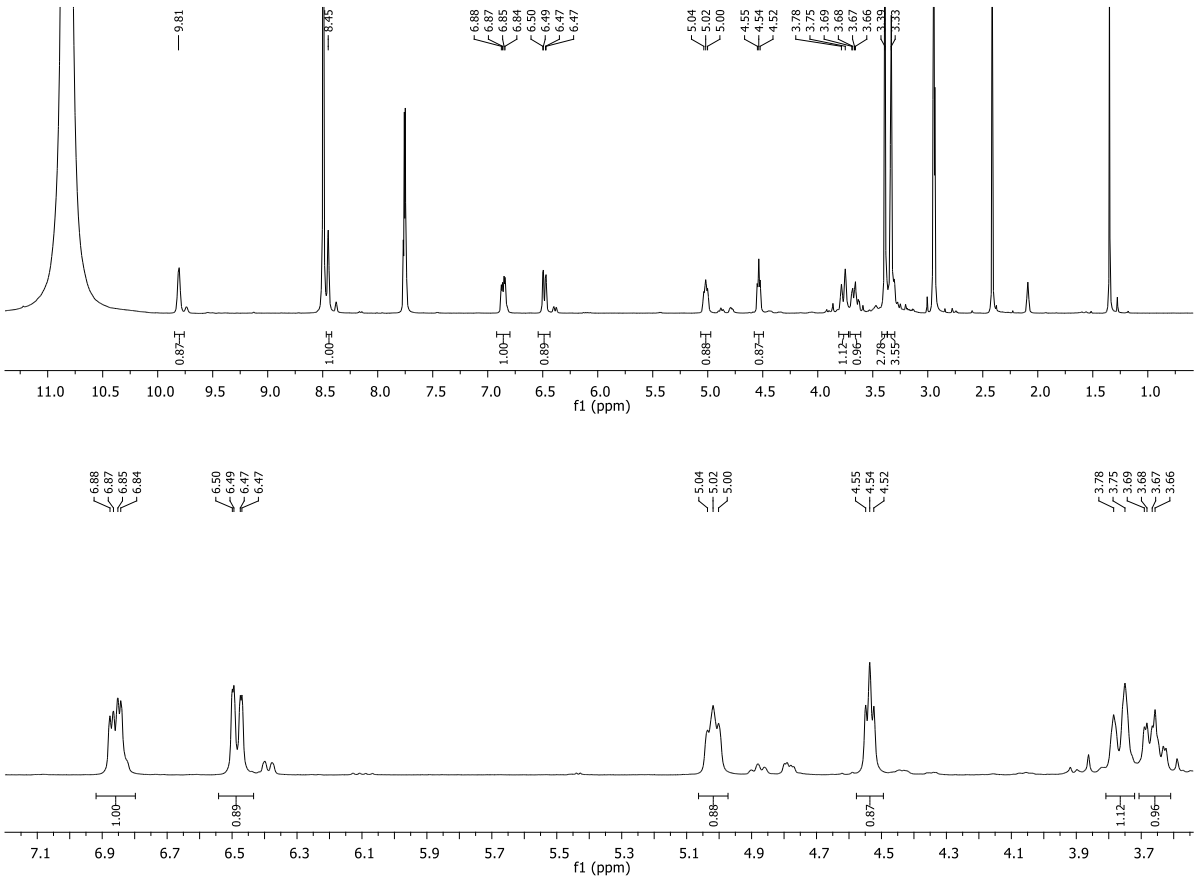
2.22

The ion **2.22** was obtained from glucal **2.21** according to general procedure **A**.

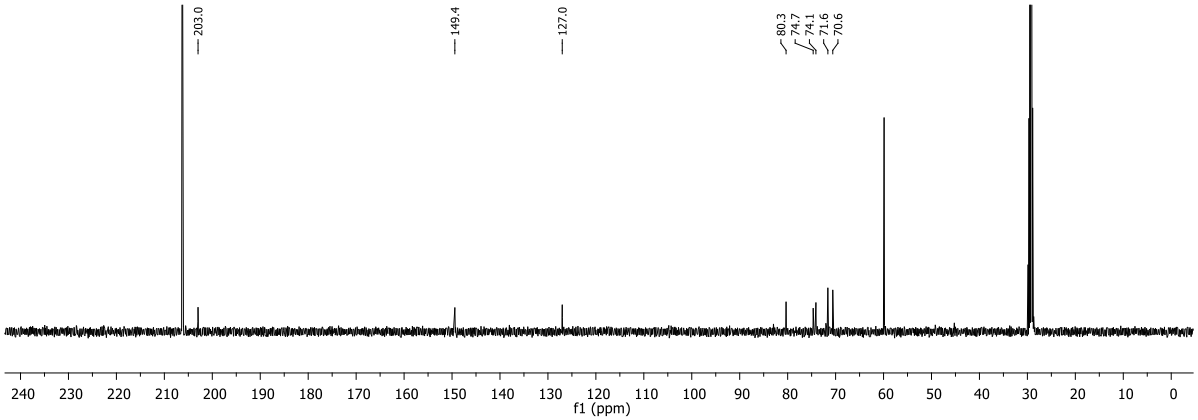
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 9.81 (s, 2H, H'), 8.45 (s, 1H, H-1), 6.86 (dd, 1H, *J* = 9.8, 4.2 Hz, H-3), 6.48 (dd, 1H, *J* = 9.9, 1.9 Hz, H-2), 5.02 (m, 1H, H-5), 4.54 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz, H-4), 3.77 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz, H-6), 3.67 (dd, 1H, *J* = 13.4, 3.5 Hz, H-6'), 3.39 (s, 3H, CH_3), 3.33 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ (ppm) 203.0 (CH, C-1), 149.4 (CH, C-3), 127.0 (CH, C-2), 80.3 (CH, C-5), 74.7 (CH_2, C-6), 74.1 (CH, C-4), 71.6 (CH_3), 70.6 (CH_3)

^{1}H NMR spectrum of **2.22**, 400 MHz, acetone-*d*$_6$

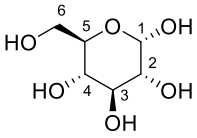


^{13}C NMR spectrum of **2.22** 100 MHz, acetone-d_6



3. Chapitre 3

*α-D-glucopyranose **3.1***



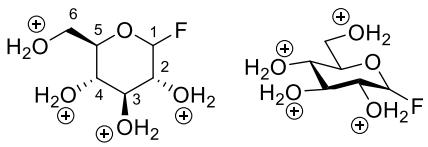
3.1

Compound **3.1** is commercially available.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 5.10 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H-1), 3.81-3.75 (m, 2H, H-5, H-6), 3.72-3.64 (m, 2H, H-3, H-6'), 3.35 (dd, 1H, *J* = 9.6, 3.8 Hz, H-2), 3.32-3.29 (m, 1H, H-4)

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 94.0 (CH, C-1), 74.9 (CH, C-5), 73.9 (CH, C-2), 73.0 (CH, C-3), 71.9 (CH, C-4), 62.8 (CH_2, C-6)

*Ion **3.2***



3.2

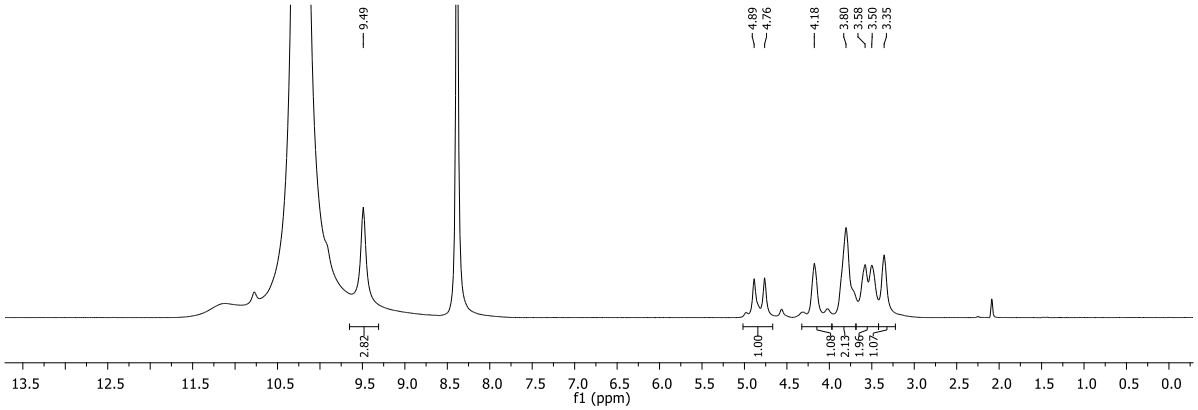
The ion **3.2** was obtained from D-glucose **3.1** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 9.49 (s, 3H, H'), 4.83 (d, 1H, *J* = 50.4 Hz, H-1), 4.18 (br.s, 1H), 3.94-3.67 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.66-3.24 (m, 3H)

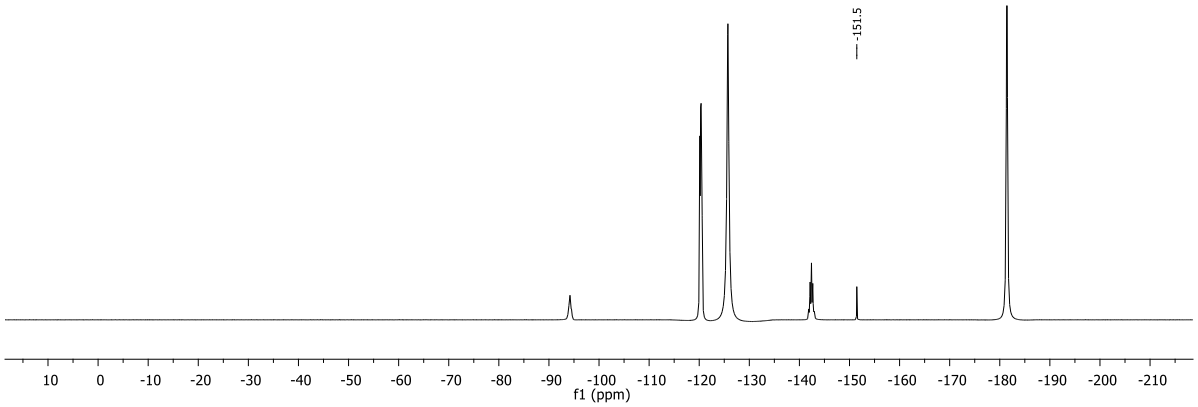
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) –151.5

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 99.6 (d, *J* = 232 Hz, CH, C-1), 74.5 (CH), 73.5 (d, *J* = 26 Hz, CH, C-2), 70.6 (CH), 66.8 (CH), 65.1 (CH_2, C-6)

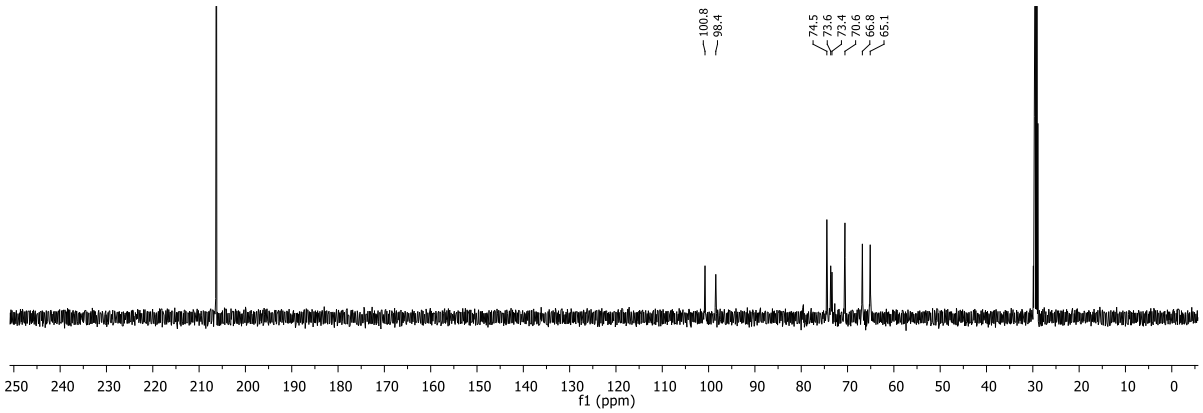
^{1}H NMR spectrum of **3.2**, 400 MHz, acetone-d_6



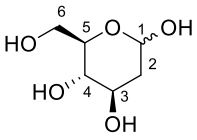
^{19}F {^{1}H} NMR spectrum of **3.2**, 376 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **3.2**, 100 MHz, acetone-d_6



*2-deoxy-D-glucopyranose **3.3***



3.3

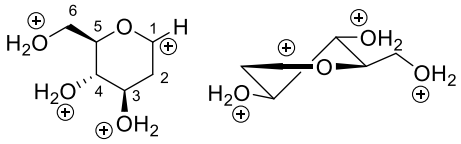
Compound **3.3** with α/β ratio (25:75) is commercially available.

Only β anomer was described

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 4.78 (dd, 1H, *J* = 9.8, 2.1 Hz, H-1), 3.86 (dd, 1H, *J* = 11.7, 2.2 Hz, H-6), 3.67 (dd, 1H, *J* = 11.9, 5.7 Hz, H-6'), 3.55 (ddd, 1H, *J* = 11.9, 8.6, 5.2 Hz, H-3), 3.25-3.11 (m, 2H, H-5, H-4), 2.13 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 5.2, 2.1 Hz, H-2), 1.46 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 12.1, 9.9 Hz, H-2')

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 95.1 (CH, C-1), 78.1 (CH, C-5), 73.1 (CH, C-4), 72.6 (CH, C-3), 63.1 (CH_2, C-6), 41.9 (CH_2, C-2)

*Ion **3.4***



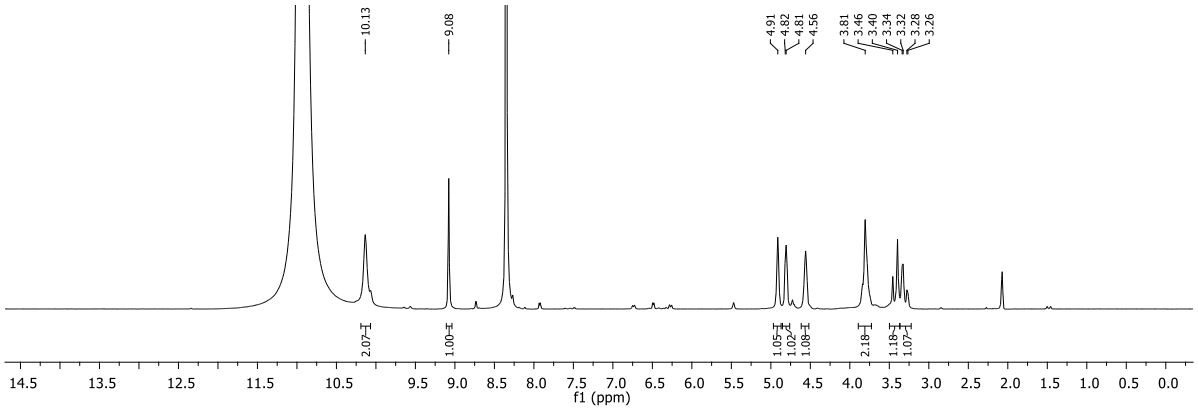
3.4

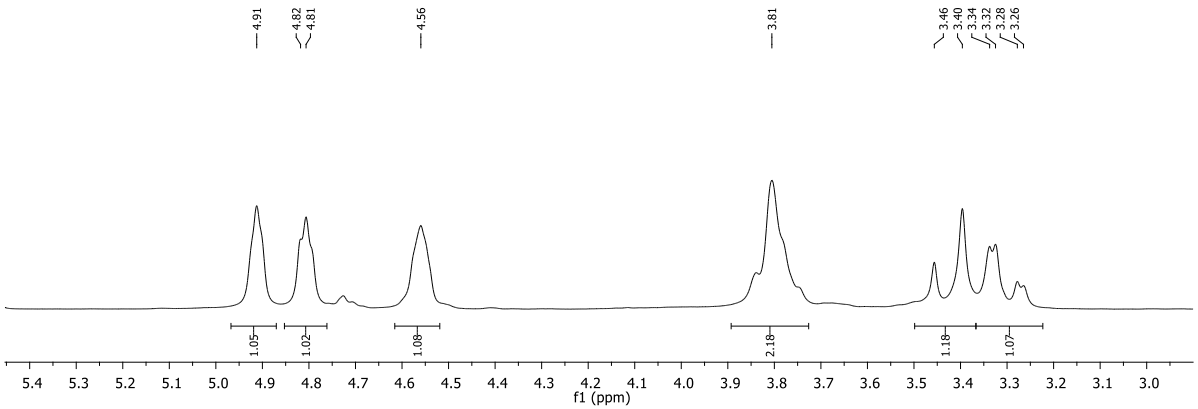
The ion **3.4** was obtained from 2-deoxy-D-glucose **3.2** according to general procedure **A**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 10.13 (br.s, 2H, H'), 9.08 (s, 1H, H-1), 4.91 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz, H-4), 4.81 (t, 1H, *J* = 5.0 Hz, H-3), 4.60-4.51 (m, 1H, H-5), 3.87-3.72 (m, 1H, H-6, H-6'), 3.43 (d, 1H, *J* = 24.3 Hz, H-2), 3.30 (dd, 1H, *J* = 23.6, 6.0 Hz, H-2')

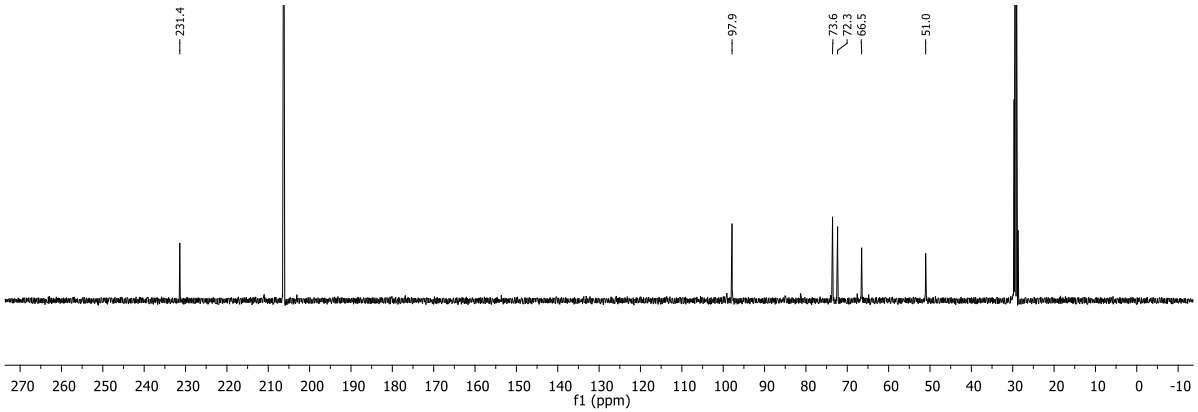
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 231.4 (CH, C-1), 97.9 (CH, C-4), 73.6 (CH, C-3), 72.3 (CH, C-5), 66.5 (CH_2, C-6), 51.0 (CH_2, C-2)

^{1}H NMR spectrum of **3.4**, 400 MHz, acetone-d_6

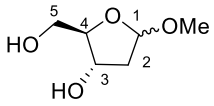




^{13}C NMR spectrum of **3.4**, 100 MHz, acetone-d_6



1-O-methyl-2-deoxy-D-ribofuranose ***3.5***



3.5

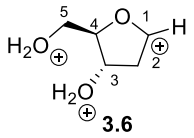
Compound **3.3** with α/β ratio (65:35) is commercially available.

Only α anomer was described

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.12 (dd, 1H, *J* = 4.4, 2.3 Hz, H-1), 4.16-4.10 (m, 2H, H-3, H-4), 3.78-3.59 (m, 2H, H-5), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 2.32 (ddd, 1H, *J* = 14.0, 4.9, 2.3 Hz, H-2), 2.18-2.09 (m, 1H, H-2')

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 105.6 (CH, C-1), 87.6 (CH, C-4), 72.3 (CH, C-3), 63.3 (CH_2, C-5), 55.0 (OCH_3), 41.9 (CH_2, C-2)

Ion ***3.6***



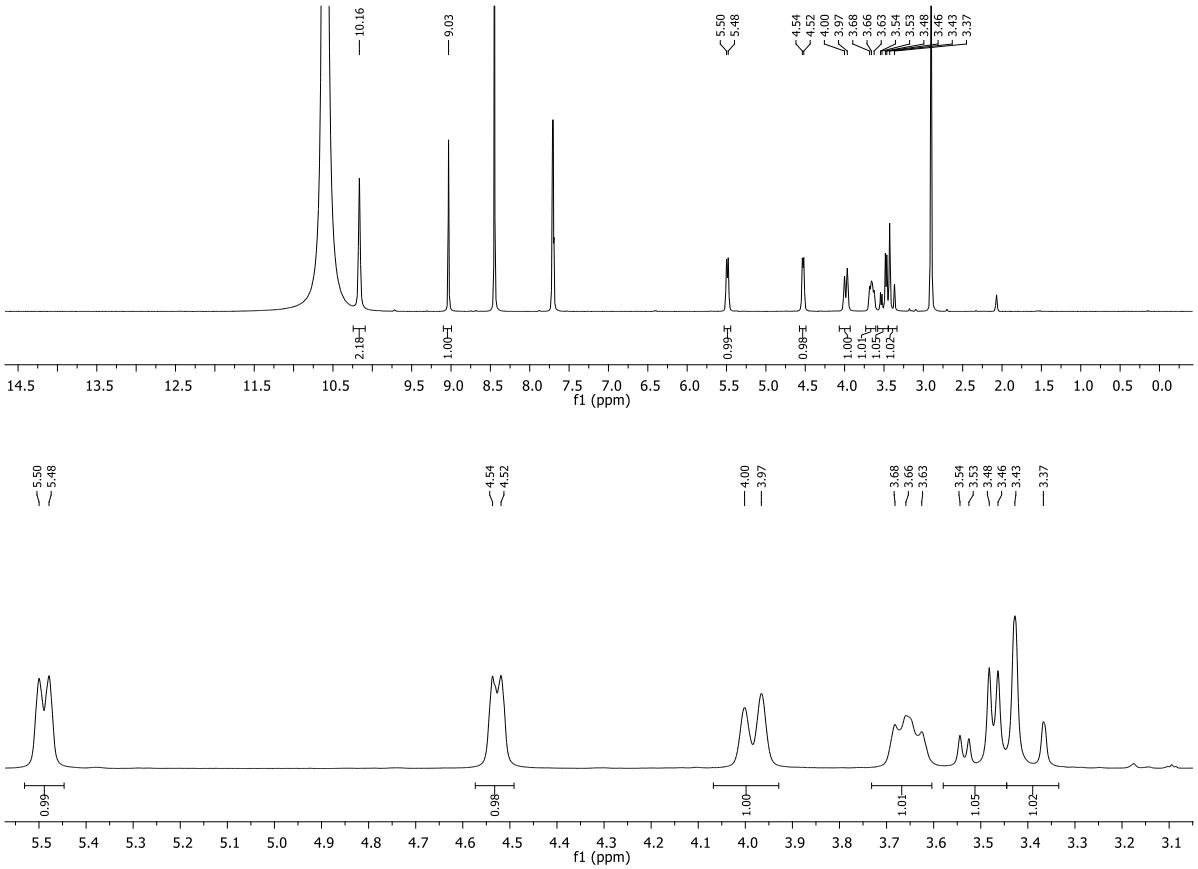
3.6

The ion **3.6** was obtained from 1-*O*-methyl-2-deoxy-D-ribofuranose **3.5** according to general procedure **A**.

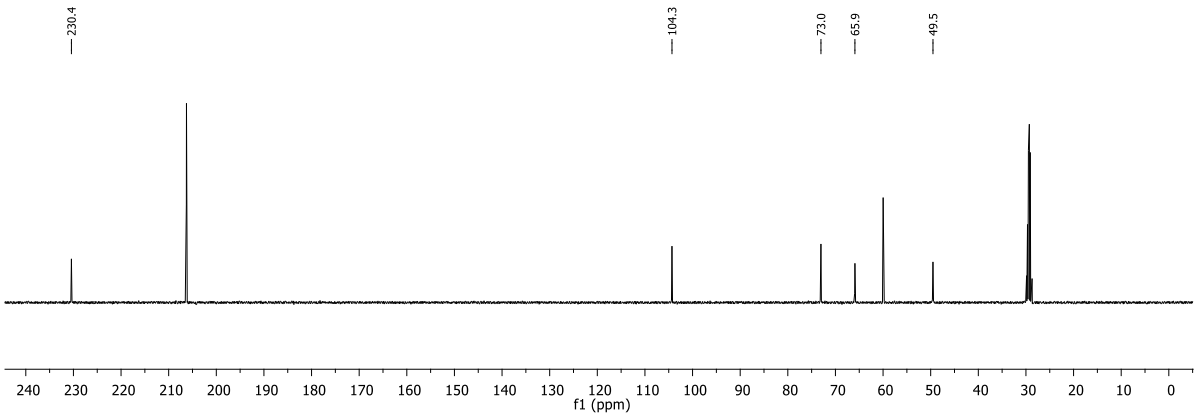
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 10.16 (br.s, 2H, H'), 9.03 (s, 1H, H-1), 5.49 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-4), 4.53 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-3), 3.98 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H-5), 3.70-3.60 (m, 1H, H-5'), 3.51 (dd, 1H, *J* = 24.7, 8.1 Hz, H-2), 3.39 (d, 1H, *J* = 24.7 Hz, H-2')

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d_6) δ (ppm) 230.4 (CH, C-1), 104.3 (CH, C-4), 73.0 (CH, C-3), 65.9 (CH_2, C-5), 49.5 (CH_2, C-2)

^{1}H NMR spectrum of **3.6**, 400 MHz, acetone-d_6



^{13}C NMR spectrum of **3.6**, 100 MHz, acetone-d_6



Références bibliographiques

[1] *Transforming Glycoscience: A Roadmap for the Future*, National Academies Press, Washington DC, **2012**.

[2] C. F. Chang, *Carbohydrates: Comprehensive Studies on Glycobiology and Glycotechnology*, InTech, **2012**.

[3] A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko, H. H. Freeze, P. Stanley, C. R. Bertozzi, G. W. Hart, M. E. Etzler, *Essentials of Glycobiology*, Cold Spring Harbor, New York, **2009**.

[4] T. J. Boltje, T. Buskas, G.-J. Boons, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 611–622.

[5] M. T. C. Walvoort, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, J. D. C. Codée, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 897–906.

[6] D. L. Zechel, S. G. Withers, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11–18.

[7] A. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **1879**, *1*, 305–312.

[8] E. Fischer, *Ber Dtsch Chem Ges* **1893**, *26*, 2400–2412.

[9] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber Dtsch Chem Ges* **1901**, *34*, 957–981.

[10] G. Zemplén, A. Gerecs, *Ber Dtsch Chem Ges* **1930**, *63*, 2720–2729.

[11] B. Helferich, K.-F. Wedemeyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *563*, 139–145.

[12] R. U. Lemieux, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1954**, *9*, 1–57.

[13] R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviyasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55–61.

[14] T. Mukaiyama, Y. Murai, S.-I. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 431–432.

[15] J. R. Pougny, J. C. Jacquinet, M. Nassr, D. Duchet, M. L. Milat, P. Sinay, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6762–6763.

[16] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731–732.

[17] A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

[18] L. Bohé, D. Crich, *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 3–16.

[19] L. K. Mydock, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497–510.

[20] M. T. C. Walvoort, J. Dinkelaar, L. J. van den Bos, G. Lodder, H. S. Overkleeft, J. D. C. Codée, G. A. van der Marel, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1252–1263.

[21] J. T. Edward, *Chem. Ind.* **1955**, 1102–1104.

[22] R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 527–548.

[23] I. Tvaroŝka, T. Bleha, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1989**, *47*, 45–123.

[24] E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019–5087.

[25] K. B. Wiberg, W. F. Bailey, K. M. Lambert, Z. D. Stempel, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5242–5255.

[26] I. Cumpstey, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2503–2508.

[27] A. V. Demchenko, E. Rousson, G.-J. Boons, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6523–6526.

[28] C. De Meo, M. N. Kamat, A. V. Demchenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 706–711.

[29] Y. Ma, G. Lian, Y. Li, B. Yu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7515–7517.

[30] J. Y. Baek, B.-Y. Lee, M. G. Jo, K. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17705–17713.

[31] H. H. Jensen, L. Lyngbye, A. Jensen, M. Bols, *Chem. – Eur. J.* **2002**, *8*, 1218–1226.

[32] H. H. Jensen, M. Bols, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 259–265.

[33] H. H. Jensen, M. Bols, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3419–3421.

[34] J.-R. Pougny, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4073–4076.

[35] R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244–1251.

[36] A. J. Ratcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1990**, *0*, 747–750.

[37] C.-S. Chao, C.-Y. Lin, S. Mulani, W.-C. Hung, K. T. Mong, *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 12193–12202.

[38] D. Nishimura, A. Hasegawa, M. Nakajima, *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 1767–1772.

[39] R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1974**, *34*, 79–90.

[40] H. Meerwein, K. van Emster, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 2500–2528.

[41] C. K. Ingold, *Structure and mechanism in organic chemistry*, Cornell University Press, New York, **1953**.

[42] F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3274–3283.

[43] G. A. Olah, E. B. Baker, J. C. Evans, W. S. Tolgyesi, J. S. McIntyre, I. J. Bastien, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1360–1373.

[44] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, A. Molnar, *Superacid Chemistry*, John Wiley & Sons, **2009**.

[45] G. A. Olah, P. J. Szilagyi, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1121–1126.

[46] G. A. Olah, K. K. Laali, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Onium Ions*, Wiley-Interscience, New-York, **1998**.

[47] G. A. Olah, *Chem. Eng. News* **1967**, *45*, 76–89.

[48] H. Meerwein, K. Bodenbenner, P. Borner, F. Kunert, K. Wunderlich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *632*, 38–55.

[49] G. A. Olah, D. G. Parker, N. Yoneda, F. Pelizza, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2245–2250.

[50] G. A. Olah, J. M. Bollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2993–2996.

[51] S. Suga, S. Suzuki, A. Yamamoto, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10244–10245.

[52] S. Suzuki, K. Matsumoto, K. Kawamura, S. Suga, J.-I. Yoshida, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3755–3758.

[53] K. Matsumoto, K. Ueoka, S. Suzuki, S. Suga, J.-I. Yoshida, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10901–10907.

[54] K. Saito, K. Ueoka, K. Matsumoto, S. Suga, T. Nokami, J.-I. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5153–5156.

[55] C. W. Andrews, B. Fraser-Reid, J. P. Bowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8293–8298.

[56] R. J. Woods, C. W. Andrews, J. P. Bowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 859–864.

[57] J. A. C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168–169.

[58] P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1983**.

[59] L. Ayala, C. G. Lucero, J. A. C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521–15528.

[60] O. J. Plante, E. R. Palmacci, R. B. Andrade, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9545–9554.

[61] C. G. Lucero, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2641–2647.

[62] S. Chamberland, J. W. Ziller, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5322–5323.

[63] M. T. Yang, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 545–553.

[64] B. Fuchs, in *Top. Stereochem.*, John Wiley & Sons, **1979**, pp. 1–94.

[65] C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, D. M. Smith, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879–10884.

[66] C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208–12209.

[67] T. Nukada, A. Bérces, L. Wang, M. Z. Zgierski, D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 841–852.

[68] A. R. Ionescu, D. M. Whitfield, M. Z. Zgierski, T. Nukada, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2912–2920.

[69] D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 180–190.

[70] D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 191–195.

[71] S. van der Vorm, T. Hansen, E. R. van Rijssel, R. Dekkers, J. M. Madern, H. S. Overkleeft, D. V. Filippov, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 7149–7157.

[72] H. Satoh, H. S. Hansen, S. Manabe, W. F. van Gunsteren, P. H. Hünenberger, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 1783–1797.

[73] A. V. Demchenko, *Synlett* **2003**, *2003*, 1225–1240.

[74] T. L. Amyes, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7888–7900.

[75] S. Steenken, R. A. McClelland, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4967–4973.

[76] X. Huang, C. Surry, T. Hiebert, A. J. Bennet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10614–10621.

[77] J. Bigeleisen, M. G. Mayer, *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 261–267.

[78] X.-Y. Chen, P. J. Berti, V. L. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1609–1617.

[79] J. K. Lee, A. D. Bain, P. J. Berti, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3769–3776.

[80] M. Huang, G. E. Garrett, N. Birlirakis, L. Bohé, D. A. Pratt, D. Crich, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 663–667.

[81] J. Chan, A. Tang, A. J. Bennet, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1212–1220.

[82] C. Denekamp, Y. Sandlers, *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 765–771.

[83] C. Denekamp, Y. Sandlers, *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 1055–1063.

[84] T. G. Frihed, M. Bols, C. M. Pedersen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4963–5013.

[85] R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein, W. G. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6098–6105.

[86] L. D. Hall, J. F. Manville, *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 512–513.

[87] H. Paulsen, W.-P. Trautwein, F. G. Espinosa, K. Heyns, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4131–4135.

[88] C. Pedersen, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 511–516.

[89] F. J. Kronzer, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 379–390.

[90] A. A. Pavia, S. N. Ung-Chhun, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 482–489.

[91] D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4506–4507.

[92] D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881–6882.

[93] D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217–11223.

[94] D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 435–436.

[95] D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015–9020.

[96] K. S. Kim, D. B. Fulse, J. Y. Baek, B.-Y. Lee, H. B. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8537–8547.

[97] D. Crich, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144–1153.

[98] D. Crich, Z. Dai, S. Gastaldi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5224–5229.

[99] H. Elferink, M. E. Severijnen, J. Martens, R. A. Mensink, G. Berden, J. Oomens, F. P. J. T. Rutjes, A. M. Rijs, T. J. Boltje, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6034–6038.

[100] E. Mucha, M. Marianski, F.-F. Xu, D. A. Thomas, G. Meijer, G. von Helden, P. H. Seeberger, K. Pagel, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1–5.

[101] N. F. Hall, J. B. Conant, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 3047–3061.

[102] R. J. Gillespie, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 202–209.

[103] L. P. Hammett, A. J. Deyrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 2721–2739.

[104] S. E. McLain, C. J. Benmore, J. E. Siewenie, J. Urquidi, J. F. C. Turner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1952–1955.

[105] J.-C. Culmann, M. Fauconet, R. Jost, J. Sommer, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 863–867.

[106] P. M. Esteves, A. Ramírez-Solís, C. J. A. Mota, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2672–2677.

[107] G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 808–820.

[108] G. A. Olah, A. Germain, H. C. Lin, D. A. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2928–2929.

[109] G. A. Olah, D. A. Klumpp, *Superelectrophiles and Their Chemistry*, Wiley-Blackwell, Hoboken, **2007**.

[110] H. S. Bloch, H. Pines, L. Schmerling, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 153–153.

[111] G. A. Olah, G. Klopman, R. H. Schlosberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3261–3268.

[112] C. Lafitte, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, J. Fahy, A. Duflos, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8281–8282.

[113] N. Langlois, F. Gueritte, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7017–7024.

[114] J. Fahy, A. Duflos, J.-P. Ribet, J.-C. Jacquesy, C. Berrier, M.-P. Jouannetaud, F. Zunino, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8576–8577.

[115] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334.

[116] A. Martin-Mingot, K. D. O. Vigier, F. Jérôme, S. Thibaudeau, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2521–2524.

[117] A. Martin, A. Arda, J. Désiré, A. Martin-Mingot, N. Probst, P. Sinaÿ, J. Jiménez-Barbero, S. Thibaudeau, Y. Blériot, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 186–191.

[118] F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1043–1087.

[119] H. Osborn, *Carbohydrates*, Academic Press, Amsterdam, **2003**.

[120] J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769–782.

[121] T. K. Lindhorst, in *Glycosci. Chem. Chem. Biol. I–III*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2001**, pp. 2393–2439.

[122] A. C. Weymouth-Wilson, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99–110.

[123] A. Veyrières, in *Carbohydr. Chem. Biol.*, Wiley-Blackwell, **2008**, pp. 367–405.

[124] J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 42–45.

[125] J. Fiandor, M. T. García-López, F. G. D. L. Heras, P. P. Méndez-Castrillón, *Synthesis* **1985**, *1985*, 1121–1123.

[126] M. H. E. Griffith, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 163–166.

[127] C. Bucher, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8724–8728.

[128] A. Fekete, K. Gyergyói, K. E. Kövér, I. Bajza, A. Lipták, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1312–1321.

[129] D. Crich, O. Vinogradova, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8473–8480.

[130] M. G. Beaver, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1107–1118.

[131] T. Wang, S. S. Nigudkar, J. P. Yasomanee, N. P. Rath, K. J. Stine, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3596–3604.

[132] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New-York, **1999**.

[133] G. Excoffier, D. Gagnaire, J.-P. Utille, *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 368–373.

[134] G. A. Olah, E. Namanworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5327–5328.

[135] R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056–4062.

[136] P. Kováč, Ed. , *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods, Volume 1*, CRC Press, **2011**.

[137] G. A. Olah, T. E. Kiovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6461–6464.

[138] H. Yuasa, O. Tsuruta, T. Izumi, T. Takahara, M. Izumi, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1288–1289.

[139] G. Pelletier, A. Zwicker, C. L. Allen, A. Schepartz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3175–3182.

[140] G. A. Olah, R. H. Schlosberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6464–6467.

[141] A. Le Darz, U. Castelli, N. Mokhtari, A. Martin-Mingot, J. Marrot, F. Bouazza, O. Karam, S. Thibaudeau, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 674–689.

[142] D. Hou, T. L. Lowary, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1911–1940.

[143] F. Bravo, A. Viso, E. Alcázar, P. Molas, C. Bo, S. Castillón, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 686–691.

[144] P. Y. Chong, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4523–4526.

[145] I. Roberts, G. E. Kimball, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 947–948.

[146] G. A. Olah, J. M. Bollinger, J. Brinich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2587–2594.

[147] G. A. Olah, D. A. Beal, P. W. Westerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3387–3389.

[148] C. H. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8676–8682.

[149] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, G. Rasul, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 8427–8430.

[150] G. A. Olah, R. D. Chambers, M. B. Comisarow, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1268–1269.

[151] G. A. Olah, Y. K. Mo, Y. Halpern, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1169–1174.

[152] M. Teichmann, G. Descotes, D. Lafont, *Synthesis* **1993**, *1993*, 889–894.

[153] J. Jünneman, I. Lundt, J. Thiem, *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 494–498.

[154] K. Bock, C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **1976**, *30B*, 777–780.

[155] K. Igarashi, T. Honma, J. Irisawa, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 329–337.

[156] I. N'Go, S. Golten, A. Ardá, J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, B. Linclau, S. P. Vincent, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 106–112.

[157] S. J. Williams, S. G. Withers, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 27–46.

[158] S. R. Rundell, Z. L. Wagar, L. M. Meints, C. D. Olson, M. K. O'Neill, B. F. Piligian, A. W. Poston, R. J. Hood, P. J. Woodruff, B. M. Swarts, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8598–8609.

[159] S. G. Withers, D. J. MacLennan, I. P. Street, *Carbohydr. Res.* **1986**, *154*, 127–144.

[160] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.

[161] A. Sadurní, R. Gilmour, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3684–3687.

[162] E. Durantie, C. Bucher, R. Gilmour, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 8208–8215.

[163] M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743–11746.

[164] I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066–2090.

[165] T. M. Barbosa, R. V. Viesser, R. J. Abraham, R. Rittner, C. F. Tormena, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 35412–35420.

[166] R. V. Honeychuck, W. H. Hersh, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2869–2886.

[167] R. V. Honeychuck, W. H. Hersh, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6056–6070.

[168] D. Zhang, M. Heubes, G. Hägele, F. Aubke, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1869–1886.

[169] J. Kühn-Velten, M. Bodenbinder, R. Bröchler, G. Hägele, F. Aubke, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1265–1277.

[170] L. E. Tailford, W. A. Offen, N. L. Smith, C. Dumon, C. Morland, J. Gratien, M.-P. Heck, R. V. Stick, Y. Blériot, A. Vasella, et al., *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 306–312.

[171] G. A. Olah, D. H. O'Brien, A. Mallinson. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5694–5700.

[172] H. M. Flowers, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Academic Press, **1981**, pp. 279–345.

[173] T. Hansen, L. Lebedel, W. A. Remmerswaal, S. van der Vorm, D. P. A. Wander, M. Somers, H. S. Overkleeft, D. V. Filippov, J. Désiré, A. Mingot, et al., *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 781–788.

[174] M.-F. Giraud, J. H. Naismith, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2000**, *10*, 687–696.

[175] M. R. Richards, T. L. Lowary, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1920–1938.

[176] V. L. Schramm, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 71–81.

[177] H. A. Taha, M. R. Richards, T. L. Lowary, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1851–1876.

[178] H. Vorbrüggen, C. Ruh-Pohlenz, in *Org. React.*, American Cancer Society, **2004**, pp. 1–630.

[179] L. J. Wilson, M. W. Hager, Y. A. El-Kattan, D. C. Liotta, *Synthesis* **1995**, *1995*, 1465–1479.

[180] R. L. Shone, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 993–996.

[181] T. L. Lowary, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 749–756.

[182] A. Imamura, T. Lowary, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2011**, *23*, 134–152.

[183] R. J. Ferrier, J. O. Hoberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2003**, *58*, 55–119.

[184] R. J. Ferrier, W. G. Overend, A. E. Ryan, *J. Chem. Soc. Resumed* **1962**, 3667–3670.

[185] Gómez Ana M., Lobo Fernando, Uriel Clara, López J. Cristóbal, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7221–7262.

[186] A. Nowacki, D. Walczak, B. Liberek, *Carbohydr. Res.* **2012**, *352*, 177–185.

[187] M. Rico, J. Santoro, *Org. Magn. Reson.* **1976**, *8*, 49–55.

[188] C. S. Bennett, M. C. Galan, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7931–7985.

[189] G. A. Olah, *A Life of Magic Chemistry: Autobiographical Reflections of a Nobel Prize Winner*, John Wiley & Sons, **2002**.

[190] A. Berkessel, R. K. Thauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2247–2250.

[191] M. Korbas, S. Vogt, W. Meyer-Klaucke, E. Bill, E. J. Lyon, R. K. Thauer, S. Shima, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 30804–30813.

[192] M. J. Corr, M. D. Roydhouse, K. F. Gibson, S. Zhou, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17980–17985.

[193] M. J. Corr, K. F. Gibson, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9174–9175.

[194] L. S. Kovacevic, C. Idziak, A. Markevicius, C. Scullion, M. J. Corr, A. R. Kennedy, T. Tuttle, J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 8644–8647.

[195] R. G. Matthews, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 681–689.

[196] A. Duflos, F. Redoules, J. Fahy, J.-C. Jacquesy, M.-P. Jouannetaud, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 193–195.

[197] M. Berlan, R. Le Verge, J. Galitzky, P. Le Corre, *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *108*, 927–932.

[198] H. Carreyre, J.-M. Coustard, G. Carré, C. Vandebrouck, J. Bescond, M. Ouédraogo, J. Marrot, D. Vullo, C. T. Supuran, S. Thibaudeau, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3790–3794.

[199] V. Alterio, A. Di Fiore, K. D'Ambrosio, C. T. Supuran, G. De Simone, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4421–4468.

[200] L. L. Lairson, S. G. Withers, *Chem. Commun.* **2004**, 2243–2248.

[201] M. P. Kötzler, S. M. Hancock, S. G. Withers, in *ELS*, American Cancer Society, **2014**.

[202] D. E. Koshland, *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416–436.

[203] S. Knapp, D. Vocadlo, Z. Gao, B. Kirk, J. Lou, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804–6805.

[204] G. J. Davies, A. Planas, C. Rovira, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 308–316.

[205] M. L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171–1202.

[206] L. Raich, V. Borodkin, W. Fang, J. Castro-López, D. M. F. van Aalten, R. Hurtado-Guerrero, C. Rovira, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3325–3332.

[207] B. Bonnet, G. Mascherpa, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 785–788.

[208] D. Kim, M. L. Klein, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 10074–10079.

[209] J. del Arco, A. Perona, L. González, J. Fernández-Lucas, F. Gago, P. A. Sánchez-Murcia, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7891–7899.

[210] T. Ghosh, A. Mukherji, H. K. Srivastava, P. K. Kancharla, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2870–2875.

[211] A. B. Foster, R. Hems, J. H. Westwood, L. D. Hall, *Carbohydr. Res.* **1972**, *23*, 316–318.

[212] O. Plettenburg, V. Bodmer-Narkevitch, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4559–4564.

[213] M. Gao, Y. Chen, S. Tan, J. H. Reibenspies, R. A. Zingaro, *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 199–206.

[214] A. Gold, R. Sangaiah, *Nucleosides Nucleotides* **1990**, *9*, 907–912.

[215] B. Liu, J. van Mechelen, R. J. B. H. N. van den Berg, A. M. C. H. van den Nieuwendijk, J. M. F. G. Aerts, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, H. S. Overkleeft, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 118–129.

[216] C. Qin, B. Schumann, X. Zou, C. L. Pereira, G. Tian, J. Hu, P. H. Seeberger, J. Yin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3120–3127.

La réaction de glycosylation, qui permet de former la liaison glycosidique, joue un rôle clé dans l'accès aux glycanes et glycoconjugués biologiquement actifs qui sont de plus en plus complexes. Très utilisée en glycochimie, les détails du mécanisme de cette réaction font encore l'objet de nombreuses études, en particulier pour évaluer la formation d'une espèce clé, le cation glycosyle. La mise en évidence de ce type d'espèces ioniques est essentielle pour élucider le mécanisme de cette réaction. Néanmoins, l'existence de cet intermédiaire cationique en solution reste à confirmer du fait d'une durée de vie très courte en solution.

À partir d'une méthode mise au point au laboratoire utilisant la chimie des sucres et la chimie des superacides combinées à la spectroscopie RMN *in situ* et à la modélisation moléculaire, ce travail de thèse a consisté à étudier des intermédiaires ioniques furtifs de la réaction de glycosylation. Tout d'abord, plusieurs donneurs de glycosyle possédant différentes substituants sur la position C-2 ont été étudiés en milieu HF/SbF_5. Des dérivés 2-halogéno ont notamment permis de générer, stabiliser et observer les cations glycosyles correspondants grâce à une plus grande durée de vie dans le milieu HF/SbF_5. Puis, cette méthode a été étendue à d'autres sucres et a mis en évidence différents intermédiaires réactionnels jusque-là théoriques qui ont été caractérisés. Enfin, une analogie a été établie entre les interactions multidentates existant entre le milieu superacide et un cation glycosyle non protégé formé *in situ* et l'état de transition de l'enzyme β-1,3-glucanase, permettant alors de proposer une similarité entre les cations glycosyles générés en milieu superacide et ceux formés dans un environnement enzymatique.

Mots-clés : Glycosylation, cation glycosyle, superacide, RMN, modélisation moléculaire

The glycosylation reaction which forms glycosidic bond, contributes to access to biologically active and complex glycans and glycoconjugates. Used extensively in glycochemistry, the details of the mechanism of this reaction are the subject of many studies, in particular to evaluate the formation of the glycosyl cation. The observation and the characterization of these ionic species is essential to elucidate the mechanism of this reaction. The existence of this cationic intermediate in solution remains to be confirmed.

Employing a method developed in the laboratory using glycochemistry and superacid chemistry combined with *in situ* NMR spectroscopy and molecular modelling, this project consists of studying furtive ionic intermediates of the glycosylation reaction. First, several glycosyl donors with different substituents at the position C-2 were studied in HF/SbF_5. In particular, 2-halogeno derivatives were shown to generate the corresponding glycosyl cation and their stabilisation in superacid allowed their observation and deep analysis in HF/SbF_5. Then, this method was extended to other sugars highlighting different reaction intermediates. Finally, the multidentate interactions of superacid medium with a naked glycosyl cation formed *in situ* were compared with the transition state of a β-1,3-glucanase allowing to evaluate any mimicry between these species generated in superacid and in enzymatic environment.

Keywords: Glycosylation, glycosyl cation, superacid, NMR, molecular modelling